

講座名（専門科目名）	分子腫瘍医学	教授氏名	招へい准教授 平塚 徹
学生への指導方針	大学院博士課程にて自立した基礎医学研究者を養成すべく、サイエンスの基本的な考え方から、がんの生物学的知識、一般生化学実験技術、英語、プレゼンテーション能力、論文作成はもちろん、我々の専門とする顕微鏡観察技術及び画像解析について学んでいただきます。さらに、個人の適性を見極め、学生個人が将来、国際的に活躍するための発展的技術（生体イメージングやプログラミング画像解析、新規腫瘍移植モデルなど）を1つ在学中に習得することを目指します。論文執筆および学会発表についても、在学1年目より行い、単なる学位取得のための形式的な博士課程ではない、長期的目線に立った指導を行います。また、大阪国際がんセンターの臨床との連携という利点を活かし、ヒトがんサンプルを使用した、ヒトがん治療に貢献する実践的研究アウトプットを得ることを目指します。		
学生に対する要望	背景知識は問いませんが、新しいことを学ぶ謙虚な姿勢と貪欲な学習意欲は必要となります。外国人メンバーもおりますので英語でのコミュニケーションに抵抗のない方を歓迎いたします。また、研究倫理を遵守し、基礎医学研究を通して医療および社会全体に貢献する気概を持つ学生を要望いたします。		
問合せ先	(Tel) 06-6945-1181 (内線 4209) (Email) <a href="mailto:toru.hiratsuka@oici.jp">toru.hiratsuka@oici.jp</a>	担当者	平塚 徹
その他出願にあたっての注意事項等	下の URL アドレスから研究室のホームページを参照し、出願前に上記「問合せ先」のメールアドレスにて指導教官と連絡を取ってください。出願前に面談を行い、研究内容・研究室の詳細説明をいたします。 また、研究活動は、主に下記の研究室所在地で行います。 研究室：大阪府中央区大手前 3-1-69 大阪国際がんセンター研究所 地下1階 研究室ホームページ： <a href="https://oici.jp/laboratory/department/saibou/">https://oici.jp/laboratory/department/saibou/</a>		

#### (以下教室紹介)

本研究室は、蛍光プローブを用いたライブイメージングを用いたがん研究に取り組んでいます。現在のがん研究では、がんの持つ不均一性が大きな問題となっています。異なる性質を持った個々のがん細胞を完全に制御しなくては、実際のがんという病気を治すことはできず、薬剤耐性細胞の出現や再発といった臨床的問題を解決することはできません。一方、がんという難病を制御するにあたり、その増殖を支える細胞内シグナルを制御することは、最も根源的なアプローチであり、基礎医学による革新的ながん治療につながるものです。しかし、細胞内シグナルによる細胞制御機構は複雑さを極め、時空間的な変化、細胞ごとや患者ごとの違い、生体微小環境の影響、薬剤耐性細胞の出現などの様々な影響を受けます。その問題に対し、私たちは「見えない細胞内シグナルを見えるようにする」技術で取り組みます。特に、細胞の多様な機能を支配するキナーゼである **ERK MAPK** をシングルセルで可視化する蛍光プローブを使用し、「シグナル活性をとことん詳しく見る」ことを行います。私たちはこれまで、**ERK MAPK** 活性には揺らぎ、同調、伝搬といったダイナミックな現象が存在することを明らかにしました（図1）。このような多細胞間のシグナルダイナミクスが持つ多細胞組織への役割と病態への関与はまだ知られておらず、今後の技術的発展に伴って新たな現象や生物学的意義が明らかになるものと期待しています。また、私たちは、大阪国際がんセンターという環境を活かしたがん研究に力を入れており、ヒト膵臓がん、皮膚がんにおける分子活性をライブで検出し、薬剤効果を検証する実験モデルを開発しています（図2）。現在大きな発展が見られる画像科学技術を用いた自動細胞認識やクラスター解析を用いたヒト膵臓がんオルガノイドの定量解析、マウスへ移植したヒトがん細胞の長期経時観察、生体内微小環境の可視化など、独自性の高いアプローチで研究を進めています。このようなライブイメージング技術を駆使し、がんの不均一性を眺めるだけでなく、追跡可能かつ定量化可能なものとして捉え、新たながん治療へつなげていきたいと考えています。

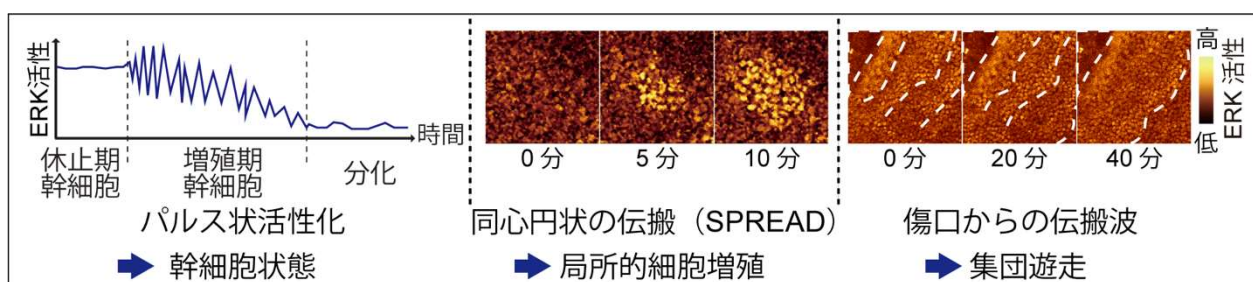


図1：ERK活性の多細胞間の時空間活性化パターン



図 2：ヒトがんにおけるERK活性をシングルセル、生体でとらえる技術

#### 【主な研究業績】

1. Harada, Y., Mizote, Y., Suzuki, T., Hirayama, A., Ikeda, S., Nishida, M., Hiratsuka, T., Ueda, A., Imagawa, Y., Maeda, K., Ohkawa, Y., Murai, J., Freeze, H. H., Miyoshi, E., Higashiyama, S., Udono, H., Dohmae, N., Tahara, H., Taniguchi, N. Metabolic Clogging of Mannose Triggers dNTP Loss and Genomic Instability in Human Cancer Cells. *eLife* 2023, 12, e83870.
2. Bernabé-Rubio, M., Ali, S., Bhosale, P. G., Goss, G., Mobasser, S. A., Tapia-Rojo, R., Zhu, T., Hiratsuka, T., Battilocchi, M., Tomás, I. M., Ganier, C., Garcia-Manyes, S., Watt, F. M. Myc-Dependent Dedifferentiation of Gata6+ Epidermal Cells Resembles Reversal of Terminal Differentiation. *Nat Cell Biol* 2023, 25 (10), 1426–1438.
3. Rognoni, E., Goss, G., Hiratsuka, T., Sipilä, K. H., Kirk, T., Kober, K. I., Lui, P. P., Tsang, V. S., Hawkshaw, N. J., Pilkington, S. M., Cho, I., Ali, N., Rhodes, L. E., Watt, F. M. Role of Distinct Fibroblast Lineages and Immune Cells in Dermal Repair Following UV Radiation-Induced Tissue Damage. *Elife* 2021, 10, e71052.
4. Hiratsuka, T., Bordeu, I., Pruessner, G., Watt, F. M. Regulation of ERK Basal and Pulsatile Activity Control Proliferation and Exit from the Stem Cell Compartment in Mammalian Epidermis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020, 117 (30), 17796–17807.
5. Hiratsuka, T., Komatsu, N. Single-Cell Live Imaging. In *Single Cell Methods*; Proserpio, V., Ed.; Methods in Molecular Biology; Springer New York: New York, NY, 2019; Vol. 1979, pp 409–421.
6. Brayford, S., Kenny, F. N., Hiratsuka, T., Serna-Morales, E., Yolland, L., Luchici, A., Stramer, B. M. Heterotypic Contact Inhibition of Locomotion Can Drive Cell Sorting between Epithelial and Mesenchymal Cell Populations. *J Cell Sci* 2019, 132 (11), jcs223974.
7. Rognoni, E., Pisco, A. O., Hiratsuka, T., Sipilä, K. H., Belmonte, J. M., Mobasser, S. A., Philippeos, C., Dilão, R., Watt, F. M. Fibroblast State Switching Orchestrates Dermal Maturation and Wound Healing. *Molecular Systems Biology* 2018, 14 (8), e8174.
8. Sakaue-Sawano, A., Yo, M., Komatsu, N., Hiratsuka, T., Kogure, T., Hoshida, T., Goshima, N., Matsuda, M., Miyoshi, H., Miyawaki, A. Genetically Encoded Tools for Optical Dissection of the Mammalian Cell Cycle. *Mol Cell* 2017, 68 (3), 626-640.e5.
9. Donati, G., Rognoni, E., Hiratsuka, T., Liakath-Ali, K., Hoste, E., Kar, G., Kayikci, M., Russell, R., Kretschmar, K., Mulder, K. W., Teichmann, S. A., Watt, F. M. Wounding Induces Dedifferentiation of Epidermal Gata6+ Cells and Acquisition of Stem Cell Properties. *Nat Cell Biol* 2017, 19 (6), 603–613.
10. Aoki, K., Kondo, Y., Naoki, H., Hiratsuka, T., Itoh, R. E., Matsuda, M. Propagating Wave of ERK Activation Orients Collective Cell Migration. *Dev Cell* 2017, 43 (3), 305-317.e5.
11. Hiratsuka, T., Fujita, Y., Naoki, H., Aoki, K., Kamioka, Y., Matsuda, M. Intercellular Propagation of Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation Revealed by in Vivo Imaging of Mouse Skin. *Elife* 2015, 4, e05178.
12. Matsuzaki, S., Hiratsuka, T., Kuwahara, R., Katayama, T., Tohyama, M. Caspase-4 Is Partially Cleaved by Calpain via the Impairment of Ca<sup>2+</sup> Homeostasis under the ER Stress. *Neurochem Int* 2010, 56 (2), 352–356.
13. Hiratsuka, T., Matsuzaki, S., Miyata, S., Kinoshita, M., Kakehi, K., Nishida, S., Katayama, T., Tohyama, M. Yokukansan Inhibits Neuronal Death during ER Stress by Regulating the Unfolded Protein Response. *PLoS One* 2010, 5 (10), e13280.