

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 眼部希少がんの発生・多様性獲得機構の「鍵となる」分子・分子経路の特定と、二次がん発生のサーベイランス体制の確立
(英語) Identification of the “Key” molecule or molecular pathway for development of eye rare cancer and its diversity, and establishment of surveillance system to detect secondary neoplasm after eye cancer.

研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科 科長 鈴木茂伸
所属 役職 氏名： (英語) Department of Ophthalmic Oncology, National Cancer Center Hospital, Department chair, Shigenobu Suzuki

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 研究統括、臨床情報収集、検体採取、外科治療
開発課題名： (英語) Unification, collection of clinical data and specimen, and surgery

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 眼腫瘍科 科長 鈴木茂伸
所属 役職 氏名： (英語) Department of Ophthalmic Oncology, National Cancer Center Hospital, Department chair, Shigenobu Suzuki

分担研究 (日本語) 病理学解析、臨床情報整理、実験病理解析
開発課題名： (英語) Pathological analysis, experimental pathology, clinical data analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 病理科 医員 森泰昌
所属 役職 氏名： (英語) Department of Clinical laboratory and Pathology
National Cancer Center Hospital, Medical stuff, Taisuke Mori

分担研究 (日本語) 遺伝子解析
 開発課題名: (英語) Genetic analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター研究所 基盤的臨床開発研究コアセンター・
 所属 役職 氏名: センター長・吉田 輝彦
 (英語) National Cancer Center Research Institute, Fundamental Innovative
 Oncology Core・Director・Teruhiko Yoshida

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター研究所 基盤的臨床開発研究コアセンター
 所属 役職 氏名: 臨床解析部門・ユニット長・坂本 裕美
 (英語) National Cancer Center Research Institute, Fundamental Innovative
 Oncology Core, Department of Clinical Genomics・Head・
 Hiromi Sakamoto

分担研究 (日本語) 頭頸部腫瘍に関する臨床情報収集、検体採取
 開発課題名: (英語) Collection of clinical data and specimen for head and neck tumor

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 頭頸部腫瘍科 科長 吉本世一
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Head and Neck Oncology, National Cancer Center Hospital
 Department chair, Seiichi Yoshimoto

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 頭頸部腫瘍科 医長 松本文彦
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Head and Neck Oncology, National Cancer Center Hospital
 Head of Medical staff, Fumihiko Matsumoto

分担研究 (日本語) 眼腫瘍に関する臨床情報収集、検体採取
 開発課題名: (英語) Collection of clinical data and specimen for eye tumor

研究開発分担者 (日本語) がん研究会有明病院 眼科 部長 辻英貴
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Ophthalmology, The Cancer Institute Hospital of JFCR,
 Department head, Hideki Tsuji

分担研究 (日本語) 新規診断マーカーの探索・新規診断マーカーの研究開発
 開発課題名: (英語) Research for new diagnostic tumor marker

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部電子顕微鏡研究室 専任講師 芝田晋介
 所属 役職 氏名: (英語) Keio University School of Medicine, Electron Microscope Laboratory,
 Assistant Professor, Shinsuke Shibata

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

網膜芽細胞腫 80 検体から Tissue Micro Array(TMA)を作製し、免疫染色解析を行った結果、健常網膜組織は染色されず腫瘍組織が特異的に染色される分子 X を同定し、新規診断マーカー候補と考え以後の DNA 解析などを開始した。また一部腫瘍では RB1 蛋白陽性例があり、他の遺伝子変異が示唆された。

ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体から DNA 及び RNA を効率的かつ高品質で抽出する方法として、超音波破碎装置が有効であることを見出した。

網膜芽細胞腫切除標本（がん組織）の FFPE 試料から DNA を抽出し、国立がん研究センターで開発した、RB1 遺伝子を含む 114 個のがん関連候補遺伝子を搭載したパネル(NCC oncopanel ver 3.0)を用いた高深度シーケンス (deep sequencing) を行った。50 検体の解析の結果、RB1 のエクソン領域に変異が認められたものが 36 例、イントロン領域に変異が認められたものが 4 例、変異は認められないものの欠失が認められたものが 4 例、変異・欠失ともに認められたものが 1 例あった。RB1 遺伝子エクソン領域に変異が認められなかった症例等に関しては凍結組織の DNA を用いたエクソーム解析や、メチル化・発現解析等のオミックス解析が必要と思われた。また種々の異なる遺伝子変異が検出され、眼球温存治療例でより多数の変異が検出されたことから、腫瘍の遺伝子不安定性を反映していると思われた。また免疫染色で発見した分子 X に関し、in situ hybridization 法による解析を行い、腫瘍細胞に発現していることを示した。

網膜芽細胞腫の凍結検体から抽出した DNA を用い、コピー数異常を解析したところ、ほとんど異常のみられない試料から顕著な異常を示す試料まであり、腫瘍の heterogeneity が示唆された。また抽出した mRNA 解析により、上記分子 X の発現亢進と、そのターゲット分子 Z を同定した。RB1 蛋白の発現していない腫瘍検体の一部で N·myc の増幅ないし過剰発現が認められ、N·myc 発現と分子 X の発現が正の相関を示す結果が得られていることから、今回発見した分子 X が網膜芽細胞腫発症にきわめて重要な因子と推定された。

網膜芽細胞腫の二次がんに関し、臨床情報を収集し、早期発見のためのフォローアップ体制を検討した。長期にわたるフォロー体制が必要であり、一方で特異的自覚症状に乏しいことが判明し、患者自身への啓発、教育による「気づき」が現実的で重要と考えられた。二次がんと晩期遠隔転移の鑑別困難例が複数あり、晩期転移の評価においては網膜光受容体特異的な蛋白である CRX 蛋白発現が有用であることを見いだした。

眼黒色素産生腫瘍である毛様体・網膜色素上皮性腺癌/腺腫と脈絡膜悪性黒色腫の遺伝子変異解析ならびに蛋白発現解析を行った。色素上皮性腺癌/腺腫では BRAF 遺伝子の V600E 変異、SOX10 蛋白発現が陰性であることが認められた。一方、脈絡膜悪性黒色腫では、GNAQ あるいは GNA11 のいずれか一方の変異が見られ、SOX10 蛋白発現が陽性であった。それぞれの疾患特異的な遺伝子変異と蛋白発現から病態を明らかにした。

鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する眼球温存治療の発展にむけ、分子標的薬として頭頸部悪性腫瘍に認可されている cetuximab と炭素イオン線の併用の効果を頭頸部扁平上皮癌細胞を用いて検討を行った。cetuximab を併用投与することにより DNA 修復の遅延、アポトーシスを誘導することにより放射線感受性を高めることが認められた。また臨床においては眼窩骨膜浸潤を伴う鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する眼球温存手術の治療成績を検討し発表した。

芝田晋介講師（慶應義塾大学医学部電子顕微鏡研究室）らのグループは、眼部希少がんにおいて診断や予後予測に有用と考えられる新規診断マーカーのスクリーニングによって得られた候補分子群の発現解析の結果を、遺伝子改変マウスを用いて発生の各段階において実施し、新規の腫瘍病理マーカーの発生的な起源や発現細胞の同定を行うことで、眼部希少がんの発生機序および多様性獲得機序のキーとなりうる分子とその経路を特定することができた。

英文

The molecule X, which was exclusively expressed in retinoblastoma tumor cells but not expressed in normal retinal cells, was detected as a candidate for new diagnostic marker using Tissue Micro Array (TMA) analysis, and additional genetic analysis. Retinoblastoma cells should be negative for RB1 protein due to two-hit theory for carcinogenesis, but some retinoblastoma tumor cells were positive for RB1 protein by TMA, which suggest other genetic mechanism.

DNA and RNA should be extracted from tissue more effectively and higher quality. The method using ultrasonic micronization and extraction achieved 10 times quality for DNA analysis in our pilot study.

Target sequencing for somatic mutation was performed on 50 tumor samples of retinoblastoma. The gene panel, NCC oncopanel ver 3.0, was developed in NCC and harbors 141 cancer related genes including RB1. Of the 50 samples, 36 and 4 samples showed somatic mutations in the exon and intron regions, respectively. Other four samples showed deletion without point mutation, while another sample had both types of somatic mutations. For the samples such as those without identifiable mutations in the RB1 exons, it may be necessary to add the whole exome sequencing and other omics analyses such as the methylation and gene expressions. Other various gene mutations were detected, but they differed case by case, and more mutations were detected in tumors after eye-preserving treatment, which may reflect genetic heterogeneity and genetic instability. Moreover, the molecule X was expressed in the tumor cells using in-situ hybridization method.

DNA and RNA were also extracted from fresh frozen tissue. Copy number analysis (CNA) of retinoblastoma tumor cells had wide variety, which may reflect heterogeneity of tumor cells. The expression of molecule X was enhanced in retinoblastoma tumor cells, and detected the target protein of molecule X, molecule Z. N-myc was over-expressed in RB1 negative retinoblastoma tumor cells. The expression of N-myc and molecule X had positive correlation in our analysis, so molecule X may have very important factor for carcinogenesis of retinoblastoma.

Clinical data for second primary neoplasms after retinoblastoma was collected, but no specific patient's complain was detected. Very long-term follow-up was necessary, so education and enlightenment would be reasonable and practical. The CRX protein expression was determined very important to diagnose late-onset metastasis of retinoblastoma but not secondary neoplasms.

The differential diagnosis of ciliary body carcinoma and melanoma was important but difficult because both had dense pigment and resemble morphology. Ciliary body carcinoma had BRAF gene mutations but negative for SOX10 protein, but melanoma was positive for SOX10, and also had GNAQ or GNA11 mutation. These genetic differences were important for diagnosis, and

contribute to elucidate carcinogenesis.

Cetuximab was determined to enhance the anti-tumor effect of carbon ion radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma by delaying of DNA repair and inducing apoptosis. This may contribute eye-preserving therapy for head and neck carcinoma. In addition the result of ocular salvage rate was reported in case series of naso-sinus malignant carcinoma with periosteal invasion.

A novel diagnostic marker considered to be useful for diagnosis and prognostic prediction in an eye rare carcinoma were obtained by the marker screening. By identifying the developmental origin of tumor markers and identifying expressing cells with using genetically modified mice, we were able to identify the molecules and related pathways that might be the key to its pathogenesis and diversity acquisition for ophthalmologic rare cancer.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 6件、国際誌 26件）

1. Matsumoto F, Mori T, Matsumura S, Matsumoto Y, Fukasawa M, Teshima M, Kobayashi K, Yoshimoto S. Prognostic significance of surgical extranodal extension in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Apr 18:1-6.
2. Kobayashi K, Mori T, Matsumoto F, Murakami N, Teshima M, Fukasawa M, Matsumoto Y, Matsumura S, Itami J, Asai M, Yoshimoto S. Impact of microscopic orbital periosteum invasion in orbital preservation surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Apr 1;47(4):321-327.
3. Kobayashi K, Matsumoto F, Kodaira M, Mori T, Murakami N, Yoshida A, Maki D, Teshima M, Fukasawa M, Itami J, Asai M, Yoshimoto S. Significance of delayed primary excision in localized nonmetastatic adult head and neck rhabdomyosarcoma. *Cancer Med*. 2016 Oct;5(10):2708-2714.
4. Maki D, Mori T, Teshima M, Kobayashi K, Matsumoto F, Sakai A, Okami K, Yoshimoto S. Chondrosarcoma of the hyoid bone - Report of a case and a literature review of the suitable treatment strategy. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Oct 18. pii: S0385-8146(16)30366-2.
5. Asano N, Yoshida A, Ichikawa H, Mori T, Nakamura M, Kawai A, Hiraoka N. Immunohistochemistry for trimethylated H3K27 in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours. *Histopathology*. 2017 Feb;70(3):385-393. doi: 10.1111/his.13072.
6. Okamura T, Izumo T, Yagishita H, Mori T, Sakamoto K, Harada K. Disordered arrangements of basal cells as a prognostic factor for oral epithelial dysplasia: a morphometric study of 96 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Sep;122(3):355-61.
7. Murakami N, Matsumoto F, Yoshimoto S, Ito Y, Mori T, Ueno T, Tsuchida K, Kashihara T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Umezawa R, Takahashi K, Inaba K, Igaki H, Itami J. Patterns of recurrence after selective postoperative radiation therapy for patients

- with head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2016 Mar 7;16:192.
8. Ohtomo-Oda R, Komatsu S, Mori T, Sekine S, Hirajima S, Yoshimoto S, Kanai Y, Otsuji E, Ikeda E, Tsuda H. SMYD2 overexpression is associated with tumor cell proliferation and a worse outcome in human papillomavirus-unrelated nonmultiple head and neck carcinomas. *Hum Pathol*. 2016 Mar;49:145-55.
 9. Yoshida A, Goto K, Kodaira M, Kobayashi E, Kawamoto H, Mori T, Yoshimoto S, Endo O, Kodama N, Kushima R, Hiraoka N, Motoi T, Kawai A. CIC-rearranged Sarcomas: A Study of 20 Cases and Comparisons With Ewing Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2016 Mar;40(3):313-23.
 10. Ito J, Suzuki S, Yoshida A, Mori T. Primary intraocular synovial sarcoma in the post retinal detachment operative state. *BMJ Case Rep*. 2015 Aug 6;2015. pii: bcr2015209919.
 11. Yoshida A, Yoshida H, Yoshida M, Mori T, Kobayashi E, Tanzawa Y, Yasugi T, Kawana K, Ishikawa M, Sugiura H, Maeda D, Fukayama M, Kawai A, Hiraoka N, Motoi T. Myoepithelioma-like Tumors of the Vulvar Region: A Distinctive Group of SMARCB1-deficient Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2015 Aug;39(8):1102-13.
 12. Murakami N, Mori T, Yoshimoto S, Ito Y, Kobayashi K, Ken H, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, Itami J. Expression of EpCAM and prognosis in early-stage glottic cancer treated by radiotherapy. *Laryngoscope*. 2014 Nov;124(11):E431-6. doi: 10.1002/lary.24839.
 13. Sukeda A, Mori T, Suzuki S, Ochiai A. Adenocarcinoma of the pigmented ciliary epithelium. *BMJ Case Rep*. 2014 Jul 11;2014. pii: bcr2014204534.
 14. Yazawa M, Mori T, Nakayama Y, Kishi K. Basic study of soft tissue augmentation by adipose-inductive biomaterial. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015 Jan;103(1):92-6.
 15. Toriyama A, Mori T, Sekine S, Yoshida A, Hino O, Tsuta K. Utility of PAX8 mouse monoclonal antibody in the diagnosis of thyroid, thymic, pleural and lung tumours: a comparison with polyclonal PAX8 antibody. *Histopathology*. 2014 Oct;65(4):465-72.
 16. Watabe Y, Mori T, Yoshimoto S, Nomura T, Shibahara T, Yamada T, Honda K. Copy number increase of ACTN4 is a prognostic indicator in salivary gland carcinoma. *Cancer Med*. 2014 Jun;3(3):613-22.
 17. Komatsu K, Sakai T, Kaburaki T, Tsuji H, Tsuneoka H. Atypical presentation of primary intraocular lymphoma. *BMC Ophthalmol*, 2016 16 : 171.
 18. 辻英貴. 切らずに治す眼腫瘍-主役に迫る補助療法-: 局所化学療法. *眼科手術*, 2016, 29, 383-387
 19. 辻英貴. 涙道悪性腫瘍. *眼科*, 2016, 58, 423-431
 20. 辻英貴. 涙道診療 ABC : 涙道に関する腫瘍性病変. *OCULISTA*, 2016, 35, 59-64
 21. 辻英貴. 眼瞼腫瘍は色で診断! 顔つきから疾患を当てよう! *臨床眼科*, 2016, 70, 208-216,
 22. 辻英貴. 眼科医のための救急マニュアル: 早い診断・治療の必要な眼瞼腫瘍. *OCULISTA*, 2016, 44, 9-18,
 23. 辻英貴. 目のがん 診断と治療: 標準治療 眼窩腫瘍の診断と治療. *ライフライン 21 がんの先進医療*, 2016, 22, 22-25

24. Inagaki E, Hatou S, Higa K, Yoshida S, Shibata S, Okano H, Tsubota K, Shimmura S. Skin-Derived Precursors as a Source of Progenitors for Corneal Endothelial Regeneration. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Feb 6. doi: 10.1002/sctm.16-0162. PMID: 28186681
25. Takayama Y, Wakabayashi T, Kushige H, Saito Y, Shibuya Y, Shibata S, Akamatsu W, Okano H, Kida YS. Brief exposure to small molecules allows induction of mouse embryonic fibroblasts into neural crest-like precursors. *FEBS Lett.* 2017 Jan 27. doi: 10.1002/1873-3468.12572. PMID: 28129669
26. Komaki Y, Hikishima K, Shibata S, Konomi T, Seki F, Yamada M, Miyasaka N, Fujiyoshi K, Okano HJ, Nakamura M, Okano H. Functional brain mapping using specific sensory-circuit stimulation and a theoretical graph network analysis in mice with neuropathic allodynia. *Scientific Reports*, 2016 Nov 29;6:37802. doi: 10.1038/srep37802. PMID: 27898057
27. Fox RG, Lytle NK, Jaquish DV, Park FD, Ito T, Bajaj J, Koechlein CS, Zimdahl B, Yano M, Kopp JL, Kritzik M, Sicklick JK, Sander M, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Shibata S, Pizzo D, Valasek MA, Sasik R, Scadeng M, Okano H, Kim Y, MacLeod AR, Lowy AM, Reya T. Image-based detection and targeting of therapy resistance in pancreatic adenocarcinoma. *Nature.* 2016 Jun 6;534(7607):407-11. doi: 10.1038/nature17988. PMID: 27281208
28. Ouchi T, Morikawa S, Shibata S, Fukuda K, Okuno H, Fujimura T, Kuroda T, Ohyama M, Akamatsu W, Nakagawa T Okano H. LNGFR+THY-1+ Human Pluripotent Stem Cell-derived Neural Crest-Like Cells Have the Potential to Develop Into Mesenchymal Stem Cells. *Differentiation.* 2016 May 10. pii: S0301-4681(15)30062-1. doi: 10.1016/j.diff.2016.04.003. PMID: 27178356
29. Fujimura T, Shibata S, Shimojima N, Morikawa Y, Okano H, Kuroda T. Fluorescence Visualization of the Enteric Nervous Network in a Chemically Induced Aganglionosis Model. *PLoS One.* 2016 Mar 4;11(3):e0150579. doi: 10.1371/journal.pone.0150579. eCollection 2016. PMID: 26943905
30. Morikawa S, Ouchi T, Shibata S, Fujimura T, Kawana H, Okano H, Nakagawa T. Applications of Mesenchymal Stem Cells and Neural Crest Cells in Craniofacial Skeletal Research. *Stem Cells International*, 2016; 2016:2849879. doi: 10.1155/2016/2849879. Epub 2016 Feb 24. PMID: 27006661
31. Shibata S, Murota Y, Yoshimura M, Nagai T, Okano H, Siomi MC. Immuno-Electron Microscopy and Electron Microscopic In Situ Hybridization for Visualizing piRNA Biogenesis Bodies in Drosophila Ovaries. *Methods in Molecular Biology.* 2015;1328:163-78. doi: 10.1007/978-1-4939-2851-4_12. PMID: 26324437,
32. Shibata S, Komaki Y, Seki F, Inouye MO, Nagai T, Okano H. Connectomics: Comprehensive approaches for whole brain mapping. *Microscopy.* 2015 Feb;64(1):57-67. doi: 10.1093/jmicro/dfu103. pii: dfu103. PMID: 25527636

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 網膜芽細胞腫の病理学的・分子生物学的解析、口頭、鈴木茂伸、森泰昌、第 120 回日本眼科学会総会 シンポジウム 15 眼科領域の腫瘍 特に基礎医学、2016/4/8、仙台、国内
2. 網膜芽細胞腫、口頭、鈴木茂伸、第 120 回日本眼科学会総会 シンポジウム 13 小児眼科診療の今日の基準と将来の展望、2016/4/8、仙台、国内
3. 網膜芽細胞腫 疾患・治療 および 生活・支援、口頭、鈴木茂伸、第 19 回前期家族性腫瘍学会セミナー、国立がん研究センター、 2016/8/19、国内
4. 網膜芽細胞腫 疾患・治療 および 生活・支援、口頭、鈴木茂伸、第 19 回後期家族性腫瘍学会セミナー、川崎医療福祉大学、 2017/3/3、国内
5. Orbital tumor, Charged particle therapy, 口頭、鈴木茂伸、第 4 回日本眼形成再建外科学会、大阪、2016/8/26、国内
6. 眼内腫瘍を疑った場合の対処法、口頭、鈴木茂伸、第 54 回六大学合同眼科研究会、博多、2016/9/3、国内
7. 片側性網膜芽細胞腫の他眼発症リスクについての検討、口頭、鈴木茂伸、第 34 回日本眼腫瘍学会、神戸、2016/10/1、国内
8. 冷凍凝固術が奏功した乳頭近傍の難治網膜芽細胞腫の 2 例、口頭、鈴木茂伸、第 70 回日本臨床眼科学会、東京、2016/11/3、国内
9. Genetic mutation analysis of retinoblastoma tumor cells and its relation with previous treatment、口頭、鈴木茂伸、International Society of Ocular Oncology Bienniel Conference、シドニー、2017/3/26、国外
10. 遺伝子改変多能性幹細胞を用いた網膜芽細胞腫及び二次がん発生機構の解明 口頭、森 泰昌、京都大学再生医学研究所研究報告会 京都大学 2017/3/24 国内
11. 網膜芽細胞腫の分子病理と診断、口頭、森 泰昌、第 19 回後期家族性腫瘍学会セミナー、川崎医療福祉大学、 2017/3/3、国内
12. 網膜芽細胞腫の分子病理と診断、口頭、森 泰昌、第 19 回前期家族性腫瘍学会セミナー、国立がん研究センター、 2016/8/19、国内
13. SOX10 Expression and Genetic Alterations Distinguish Pigmented Ciliary Adenocarcinomas or Adenomas From Uveal Melanomas, Poster presentation, Sukeda A, Mori T, Aihara Y, Suzuki S Ochiai A, USCAP 2015 Annual meeting, Boston USA, 2015/3/21 国外
14. Eye movement preserved tumor resection for adult pilocystic astrocytoma in orbit, poster, Tsuji H, Kobayashi M, Takeuchi K, 17th World Ophthalmology Congress (WOC);2016/Feb/5, Guadalajara, Mexico. 国外
15. Orbital pyoderma gangrenosum mimicking malignant tumor. Poster, Tsuji H, Kobayashi M, Takeuchi K, 31st Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress; 2016/Mar/24, Taipei, Taiwan. 国外
16. The merits and demerits of laissez-faire technique of peri-ocularlesion. Poster, Tsuji H, Kobayashi M, 5th Congress of WUWHS; 2016/Sep/25, Florence, Italy. 国外

17. 霊長類ミクロ・マクロコネクトーム解析, 招待講演として口頭発表, Shibata S. Sasaki E. 生体ボリュームイメージング研究部会&生理研研究会合同ワークショップ「電子顕微鏡ビッグデータが拓くバイオメディカルサイエンス」(愛知県岡崎市), 2016/11/16-17(発表日 11/17), 国内
18. ATUMtomeとMultiSEMを用いて世界最高速で広範囲を電子顕微鏡撮影, 招待講演として口頭発表, Shibata S. 第72回日本顕微鏡学会第72回学術講演会サテライト・ワークショップ 仙台国際センター(宮城県仙台市), 2016/6/14-6/16(発表日 6/14), 国内
19. 電子顕微鏡による大規模高速コネクトミクス解析, 招待講演として口頭発表, Shibata S, Okano H, Lichtman JW, 第121回日本解剖学会年会 ビックパレットふくしま(福島県郡山市), 2016/3/27-3/30(発表日 3/27), 国内
20. “Preparation for 3D-EM from tissue block or cell culture slide to SEM, especially ATUM” and “Application of the 3D-EM in Harvard and Keio University with ATUM”, 招待講演として口頭発表, Shibata S; Array Tomography Workshop, Oxford Brookes University, Department of Biological & Biomedical Sciences (Oxford, UK), 2015/10/7-10/8 (Invited lecture, October 7th), 国外
21. Evaluation for the enteric ganglion cells with novel Hirschsprung's disease model, ポスター発表, Shibata S, Fujimura T, Kuroda T, Okano H. 第38回日本神経科学大会 神戸国際会議場(兵庫県神戸市) 2015/7/28-7/31 (発表日 7/30), 国内
22. Approaches for brain connectomics (電子顕微鏡によるコネクトミクス解析), 招待講演として口頭発表, Shibata S, Okano H, Lichtman JW, 日本顕微鏡学会 第71回学術講演会 国立京都国際会館(京都府京都市) 2015/5/13~5/15(発表日 5/15), 国内
23. 三次元電顕(電子顕微鏡)によるブレインマッピング技術革命, 招待講演として口頭発表, Shibata S, Okano H, Lichtman JW, 日本顕微鏡学会「SEM連続断面観察による生物組織三次元再構築法研究部会」第三回研究会 ぶどうの丘(山梨県勝沼市) 2015/3/24~3/25(発表日 3/25), 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「世界最速の電子顕微鏡で体内の探検をしてみよう」, 芝田晋介, 東京都新宿区慶應義塾大学信濃町キャンパス(近隣住民や高校生等を対象とした学園祭での研究室見学) 2016/11/6, 国内
2. 「通信する脳細胞たち」松田壮一郎執筆, 田中謙二, 芝田晋介 取材協力, 月刊科学雑誌『Newton』脳特集シリーズ 脳とニューロン 第1回 2016年4月号 2016/2/26, 国内
3. 「最先端の幹細胞研究について」, 芝田晋介, 今井貴雄, 石川充, 岡野栄之, 東京都新宿区慶應義塾大学信濃町キャンパス(近隣住民や高校生等を対象とした学園祭での研究室見学) 2015/11/7, 国内
4. 「脳の地図作りめざせ! 回路の全容つかみ、病解明へ」瀬川茂子執筆, 芝田晋介, 岡野栄之らが取材協力, 朝日新聞朝刊および朝日新聞デジタル 2015/7/12, 国内
5. 「電子顕微鏡を用いて蛋白質とRNAの局在を探る」, 芝田晋介, 東京大学医学部(東京都文京区), 電子顕微鏡技術者らを対象とした第140回 電子顕微鏡技術研究会にて招待講演として口頭発表, 2015/6/6, 国内

(4) 特許出願
該当なし