

Title	オルガノイド培養技術を用いた胆道・膵臓がんのシステム生物学的検討
Sub Title	System biology analysis of biliary tract and pancreatic cancers using organoid culture technology
Author	齋藤, 義正(Saito, Yoshimasa)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>胆道・膵臓がん患者由来のがん組織および非がん組織を用いて、オルガノイド培養により幹細胞を培養・維持し、1年以上にわたり安定的に培養できるがんオルガノイド株をこれまでに6つ樹立した。次世代シーケンサーやマイクロアレイにより、樹立したオルガノイドにおけるゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム解析および細胞増殖の解析を行った。これらのオミクスデータおよび細胞増殖能の解析の結果、がんオルガノイドにおいて共通して発現上昇する遺伝子として、HOXB7, SOX2, miR-17-92クラスターなどが同定された。一方で、がんオルガノイドにおいて共通して発現低下する遺伝子として、MMP1やCD24などが同定された。さらに、遺伝子発現プロファイルのクラスター解析により、一部のがん組織から樹立したオルガノイドにおいて、非がん組織由来のオルガノイドと同様の遺伝子発現プロファイルの結果を示すことが明らかになった。またこれらの症例では、がんオルガノイドの長期培養が不可能であった。以上の結果より、胆道・膵臓がんの手術検体を用いてオルガノイドを樹立する過程において、複数の症例でサンプル中に混在した非がん細胞ががん細胞よりも優位に増殖してオルガノイドを形成することが示唆された。胆道・膵臓がん患者由来のオルガノイドは、患者体内の腫瘍と同様な性質を示すため、従来の細胞株に比べ、より生体に近い環境での創薬研究を可能にすると考えられる。胆道・膵臓がん患者由来のオルガノイドは、難治性がんに対する個別化治療を実現する上で極めて強力な研究ツールとなるが、手術検体組織を用いてオルガノイドを樹立する際には、樹立したオルガノイドが非がん細胞ではなく、がん細胞由来であることを十分に確認する必要がある。</p> <p>Biliary tract and pancreatic cancers are epithelial malignancies characterized by poor prognosis. We were successful in establishment of 6 biliary tract and pancreatic cancer organoid lines that can be cultured stably for over one year. These cancer organoids closely recapitulate the histopathological features of the primary tumors. Gene expression profiles demonstrated that HOXB7, SOX2 and the miR-17-92 cluster were significantly enriched in cancer organoids. On the other hand, MMP1 and CD24 were significantly suppressed in cancer organoids. Gene expression profiles and culture courses of cancer and non-cancer organoids indicated that non-cancer cells contaminated in the surgically resected cancer tissues grew predominantly and overcame cancer cells to form organoids in multiple cases. Although organoids derived from patients with biliary tract and pancreatic cancers can be a powerful research tool for personalized medicine, careful validation of the established organoids as being cancer-derived is essential.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170005

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	齋藤 義正	氏名（英語）	Yoshimasa Saito		
研究課題（日本語）						
オルガノイド培養技術を用いた胆道・膵臓がんのシステム生物学的検討						
研究課題（英訳）						
System biology analysis of biliary tract and pancreatic cancers using organoid culture technology						
1. 研究成果実績の概要						
<p>胆道・膵臓がん患者由来のがん組織および非がん組織を用いて、オルガノイド培養により幹細胞を培養・維持し、1年以上にわたり安定的に培養できるがんオルガノイド株をこれまでに6つ樹立した。次世代シーケンサーやマイクロアレイにより、樹立したオルガノイドにおけるゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム解析および細胞増殖の解析を行った。これらのオミクスデータおよび細胞増殖能の解析の結果、がんオルガノイドにおいて共通して発現上昇する遺伝子として、HOXB7、SOX2、miR-17-92クラスターなどが同定された。一方で、がんオルガノイドにおいて共通して発現低下する遺伝子として、MMP1やCD24などが同定された。さらに、遺伝子発現プロファイルのクラスター解析により、一部のがん組織から樹立したオルガノイドにおいて、非がん組織由来のオルガノイドと同様の遺伝子発現プロファイルの結果を示すことが明らかになった。またこれらの症例では、がんオルガノイドの長期培養が不可能であった。以上の結果より、胆道・膵臓がんの手術検体を用いてオルガノイドを樹立する過程において、複数の症例でサンプル中に混在した非がん細胞ががん細胞よりも優位に増殖してオルガノイドを形成することが示唆された。胆道・膵臓がん患者由来のオルガノイドは、患者体内の腫瘍と同様な性質を示すため、従来の細胞株に比べ、より生体に近い環境での創薬研究を可能にすると考えられる。胆道・膵臓がん患者由来のオルガノイドは、難治性がんに対する個別化治療を実現する上で極めて強力な研究ツールとなるが、手術検体組織を用いてオルガノイドを樹立する際には、樹立したオルガノイドが非がん細胞ではなく、がん細胞由来であることを十分に確認する必要がある。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Biliary tract and pancreatic cancers are epithelial malignancies characterized by poor prognosis. We were successful in establishment of 6 biliary tract and pancreatic cancer organoid lines that can be cultured stably for over one year. These cancer organoids closely recapitulate the histopathological features of the primary tumors. Gene expression profiles demonstrated that HOXB7, SOX2 and the miR-17-92 cluster were significantly enriched in cancer organoids. On the other hand, MMP1 and CD24 were significantly suppressed in cancer organoids. Gene expression profiles and culture courses of cancer and non-cancer organoids indicated that non-cancer cells contaminated in the surgically resected cancer tissues grew predominantly and overcame cancer cells to form organoids in multiple cases. Although organoids derived from patients with biliary tract and pancreatic cancers can be a powerful research tool for personalized medicine, careful validation of the established organoids as being cancer-derived is essential.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
Saito Y, Nakaoka T, Muramatsu T, Ojima H, Sukeda A, Sugiyama Y, Uchida R, Furukawa R, Kitahara A, Sato T, Kanai Y, Saito H.	Induction of differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells to functional hepatocytes using an organoid culture system.	Scientific Reports	2018年2月12日			
吉川直、齋藤義正、齋藤英胤	胆管がんオルガノイドにおける糖欠乏下での幹細胞性の増強	第76回日本癌学会学術総会	2017年9月29日			
古川遼、齋藤義正、齋藤英胤	DNAメチル化阻害による抗ウイルス免疫応答の活性化を介した胆道がんオルガノイドの増殖抑制	第76回日本癌学会学術総会	2017年9月29日			
齋藤義正	オルガノイド培養技術による難治性がんのin vitroモデルの構築と創薬研究への応用	慶應ライフサイエンスシンポジウム	2017年8月28日			
Nakaoka T, Saito Y, Muramatsu T, Ojima H, Kanai Y, Sugiyama Y, Kimura M, Kanai T, Sato T, Saito H.	Intrahepatic cholangiocarcinoma cells can be converted into functional hepatocytes by inhibition of Wnt signaling pathway.	American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2017	2017年4月5日			