

Title	難治性前立腺がんにおける空間的遺伝子発現解析システムを統合した新規治療戦略の確立
Sub Title	Establishing a new therapeutic strategy that integrates a spatial gene expression analysis system for refractory prostate cancer
Author	小坂, 威雄(Kosaka, Takeo)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>去勢抵抗性前立腺癌に対する治療薬として近年新たにアンドロゲン受容体シグナル阻害剤(Androgen Receptor Pathway inhibitor; ARPI)が登場したが、患者の予後が延長しているという恩恵と相反する臨床上の課題が浮き彫りとなった。それは治療誘導型神経内分泌がん (treatment-emergent Neuroendocrine Prostate Cancer: tNEPC) の出現である。tNEPCは前立腺がんの最大のアンメットメディカルニーズとして臨床問題になってきている。本研究では、NEPC患者の血液循環腫瘍細胞(CTC)のシングルセル解析と、組織切片における空間的遺伝子発現解析による活性化遺伝子の3次元地図情報を統合解析することで、NEPCの新規治療戦略の確立を目的とした。本研究ではNEPC患者の進行度や時間軸に沿ってCTCを回収し、CTCシングルセル解析を実施した。シングルセルRNA, CNV解析はそれぞれ単一細胞に含まれる微量mRNAやDNAから、定量的なRNAシーケンスとCNV解析を可能にした画期的な研究手法である。薬剤に対して感受性を有する患者群と、初回耐性を有する患者群のCTCのなかに明らかに初回耐性に関連すると分別できるクラスターを見出した。最新の空間的遺伝子発現解析システムを用いてITHを解析するための予備研究として、最適な酵素活性の時間を検討した。組織の保存状態や採取組織により、酵素活性に差を認めた。引き続き今後症例ごとの空間的遺伝子発現解析システムの最適な固定条件と解析条件の検討を進める。</p> <p>Androgen Receptor Pathway inhibitor (ARPI) has recently emerged as a treatment for castration-resistant prostate cancer, highlighting clinical challenges that conflict with the benefits of prolonged patient prognosis. It became. It is the emergence of treatment-emergent neuroendocrine Prostate Cancer (tNEPC). tNEPC has become a clinical problem as the largest unmet medical need for prostate cancer. In this study, a new treatment for NEPC is performed by integrating single-cell analysis of blood circulation tumor cells (CTC) in NEPC patients and his three-dimensional map information of activated genes by spatial gene expression analysis in tissue sections. The purpose was to establish a strategy. In this study, we collected CTCs along the progression and timeline of NEPC patients and performed a CTC single-cell analysis. Single-cell RNA and CNV analysis is an epoch-making research method that enables quantitative RNA sequencing and CNV analysis from trace mRNAs and DNA contained in a single cell, respectively. We found clusters in the CTCs of the drug-sensitive patient group and the initial resistance patient group that could be clearly distinguished as related to the initial resistance. Using the latest spatial gene expression analysis system, we examined the optimal time of enzyme activity as a preliminary study to analyze ITH. There was a difference in enzyme activity depending on the storage condition of the tissue and the collected tissue. We will continue to study the optimal fixation conditions and analysis conditions for the spatial gene expression analysis system for each case.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200264

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	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	300 (A) 千円
	氏名	小坂 威雄	氏名 (英語)	Takeo Kosaka		
研究課題 (日本語)						
難治性前立腺がんにおける空間的遺伝子発現解析システムを統合した新規治療戦略の確立						
研究課題 (英訳)						
Establishing a new therapeutic strategy that integrates a spatial gene expression analysis system for refractory prostate cancer						
1. 研究成果実績の概要						
<p>去勢抵抗性前立腺癌に対する治療薬として近年新たにアンドロゲン受容体シグナル阻害剤(Androgen Receptor Pathway inhibitor; ARPI)が登場したが、患者の予後が延長しているという恩恵と相反する臨床上の課題が浮き彫りとなった。それは治療誘導型神経内分泌がん(treatment-emergent Neuroendocrine Prostate Cancer: tNEPC)の出現である。tNEPC は前立腺がんの最大のアンメットメディカルニーズとして臨床問題になってきている。本研究では、NEPC 患者の血液循環腫瘍細胞(CTC)のシングルセル解析と、組織切片における空間的遺伝子発現解析による活性化遺伝子の3次元地図情報を統合解析することで、NEPC の新規治療戦略の確立を目的とした。本研究では NEPC 患者の進行度や時間軸に沿って CTC を回収し、CTC シングルセル解析を実施した。シングルセル RNA, CNV 解析はそれぞれ単一細胞に含まれる微量 mRNA や DNA から、定量的な RNA シークエンスと CNV 解析を可能にした画期的な研究手法である。薬剤に対して感受性を有する患者群と、初回耐性を有する患者群の CTC のなかに明らかに初回耐性に関連すると分別できるクラスターを見出した。最新の空間的遺伝子発現解析システムを用いて ITH を解析するための予備研究として、最適な酵素活性の時間を検討した。組織の保存状態や採取組織により、酵素活性に差を認めた。引き続き今後症例ごとの空間的遺伝子発現解析システムの最適な固定条件と解析条件の検討を進める。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Androgen Receptor Pathway inhibitor (ARPI) has recently emerged as a treatment for castration-resistant prostate cancer, highlighting clinical challenges that conflict with the benefits of prolonged patient prognosis. It became. It is the emergence of treatment-emergent neuroendocrine Prostate Cancer (tNEPC). tNEPC has become a clinical problem as the largest unmet medical need for prostate cancer. In this study, a new treatment for NEPC is performed by integrating single-cell analysis of blood circulation tumor cells (CTC) in NEPC patients and his three-dimensional map information of activated genes by spatial gene expression analysis in tissue sections. The purpose was to establish a strategy. In this study, we collected CTCs along the progression and timeline of NEPC patients and performed a CTC single-cell analysis. Single-cell RNA and CNV analysis is an epoch-making research method that enables quantitative RNA sequencing and CNV analysis from trace mRNAs and DNA contained in a single cell, respectively. We found clusters in the CTCs of the drug-sensitive patient group and the initial resistance patient group that could be clearly distinguished as related to the initial resistance. Using the latest spatial gene expression analysis system, we examined the optimal time of enzyme activity as a preliminary study to analyze ITH. There was a difference in enzyme activity depending on the storage condition of the tissue and the collected tissue. We will continue to study the optimal fixation conditions and analysis conditions for the spatial gene expression analysis system for each case.</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)			