

Title	卵巣癌微小残存病変に対する癌-微小環境の相互作用に着目した新規治療法の開発
Sub Title	Development of novel therapeutic approaches for ovarian cancer minimal residual disease focusing on cancer-niche interactions
Author	増田, 健太(Masuda, Kenta)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>癌の微小残存病変とは、化学療法などの治療が完全奏効した後に、患者の体内に残存している病変のことを指す。卵巣癌は、初回化学療法に対する寛解率が高いものの、高確率に再発に至る。その事実は、化学療法後に卵巣癌が存在し、卵巣癌再発の要因となっていることを示唆している。しかしながら固形癌において微小残存病変に対する解析方法や治療法は開発されていない。そこで我々は、卵巣癌微小残存病変に対する新たな治療標的を同定するために、卵巣癌の化学療法前後のペア検体を収集し、空間的情報を加えた網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、化学療法後では原発病変とは全く異なる遺伝子群を発現しており、特に免疫細胞に影響を与えるサイトカイン、ケモカインが大きく変化していることが明らかとなった。</p> <p>続いて、卵巣癌微小残存病変とその周囲の非癌細胞(Niche)との関係性を明らかにするための実験系の構築を試みた。非癌細胞 (Niche)の中でも、特に免疫細胞との関係は、卵巣癌がなぜ免疫チェックポイント阻害薬に対する効果が低いのかを解明するために重要である。我々は、癌と免疫応答との関連の解析が可能となる Syngeneic modelとしての卵巣癌マウスモデルの作成を行った。具体的には卵巣癌の発癌母地とされるマウスの卵巣上皮、および卵管上皮を単離し、正常上皮の培養に優れた手法であるオルガノイド技術を用いて培養し、続いて卵巣癌の発癌に関わる腫瘍抑制遺伝子を連続的にノックアウトすることにより、ヒトの卵巣癌に類似したモデルの作成に成功した。同モデルは免疫不全マウスを使用せずともマウスの体内に生着し増殖するため、癌と免疫応答との関連を解析するにはふさわしいマウスモデルと言える。現在、本卵巣癌モデルマウスを用いて、卵巣癌と免疫応答との関連について解析し、癌-微小環境の相互作用に着目した薬剤の治療実験を計画している。</p> <p>The minimal residual disease of cancer refers to lesions that remain in the patient's body after a complete response to chemotherapy. Ovarian cancer has a high remission rate after initial chemotherapy, but a high rate of recurrence. It suggests that the presence of minimal residual disease after chemotherapy is a cause of the recurrence of ovarian cancer. To identify new therapeutic targets for minimal residual disease in ovarian cancer, we collected paired samples of ovarian cancer before and after chemotherapy and performed a comprehensive gene expression analysis. As a result, we were able to identify a gene expression signature of cancer after chemotherapy, especially in the immune response, that is different from that of the primary lesion. We are currently in the process of validation analysis.</p> <p>Next, we attempted to create a mouse model of ovarian cancer that can be used to clarify the relationship between ovarian cancer and surrounding non-cancer cells (Niche). Among the non-cancer cells (Niche), the relationship with immune cells is particularly important to elucidate why ovarian cancer is less responsive to immune checkpoint inhibitors. We succeeded to develop a mouse model of ovarian cancer as a syngeneic model that can be used to analyze the relationship between cancer and immune response. Specifically, we isolated mouse ovarian epithelium and fallopian tube epithelium, which are considered to be the origin of ovarian cancer, using organoid technology, and then successively knocked out of tumor suppressor genes involved in ovarian cancer carcinogenesis.</p> <p>This mouse model is suitable for analyzing the relationship between cancer and immune response because it can grow in immunocompetent mice. Currently, we are analyzing the relationship between ovarian cancer and immune response using this mouse model of ovarian cancer, and are attempting to use several drugs focused on cancer-microenvironment interactions for the mouse model.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210259

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	増田 健太	氏名 (英語)	Kenta Masuda		
研究課題 (日本語)						
卵巣癌微小残存病変に対する癌-微小環境の相互作用に着目した新規治療法の開発						
研究課題 (英訳)						
Development of Novel Therapeutic Approaches for Ovarian Cancer Minimal Residual disease Focusing on Cancer-Niche Interactions						
1. 研究成果実績の概要						
<p>癌の微小残存病変とは、化学療法などの治療が完全奏効した後に、患者の体内に残存している病変のことを指す。卵巣癌は、初回化学療法に対する寛解率が高いものの、高確率に再発に至る。その事実、化学療法後に卵巣癌が存在し、卵巣癌再発の要因となっていることを示唆している。しかしながら固形癌において微小残存病変に対する解析方法や治療法は開発されていない。そこで我々は、卵巣癌微小残存病変に対する新たな治療標的を同定するために、卵巣癌の化学療法前後のペア検体を収集し、空間的情報を加えた網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、化学療法後では原発病変とは全く異なる遺伝子群を発現しており、特に免疫細胞に影響を与えるサイトカイン、ケモカインが大きく変化していることが明らかとなった。</p> <p>続いて、卵巣癌微小残存病変とその周囲の非癌細胞(Niche)との関係性を明らかにするための実験系の構築を試みた。非癌細胞(Niche)の中でも、特に免疫細胞との関係は、卵巣癌がなぜ免疫チェックポイント阻害薬に対する効果が低いのかを解明するために重要である。我々は、癌と免疫応答との関連の解析が可能となる Syngeneic model としての卵巣癌マウスモデルの作成を行った。具体的には卵巣癌の発癌母地とされるマウスの卵巣上皮、および卵管上皮を単離し、正常上皮の培養に優れた手法であるオルガノイド技術を用いて培養し、続いて卵巣癌の発癌に関わる腫瘍抑制遺伝子を連続的にノックアウトすることにより、ヒトの卵巣癌に類似したモデルの作成に成功した。同モデルは免疫不全マウスを使用せずともマウスの体内に生着し増殖するため、癌と免疫応答との関連を解析するにはふさわしいマウスモデルと言える。現在、本卵巣癌モデルマウスを用いて、卵巣癌と免疫応答との関連について解析し、癌-微小環境の相互作用に着目した薬剤の治療実験を計画している。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The minimal residual disease of cancer refers to lesions that remain in the patient's body after a complete response to chemotherapy. Ovarian cancer has a high remission rate after initial chemotherapy, but a high rate of recurrence. It suggests that the presence of minimal residual disease after chemotherapy is a cause of the recurrence of ovarian cancer. To identify new therapeutic targets for minimal residual disease in ovarian cancer, we collected paired samples of ovarian cancer before and after chemotherapy and performed a comprehensive gene expression analysis. As a result, we were able to identify a gene expression signature of cancer after chemotherapy, especially in the immune response, that is different from that of the primary lesion. We are currently in the process of validation analysis.</p> <p>Next, we attempted to create a mouse model of ovarian cancer that can be used to clarify the relationship between ovarian cancer and surrounding non-cancer cells (Niche). Among the non-cancer cells (Niche), the relationship with immune cells is particularly important to elucidate why ovarian cancer is less responsive to immune checkpoint inhibitors. We succeeded to develop a mouse model of ovarian cancer as a syngeneic model that can be used to analyze the relationship between cancer and immune response. Specifically, we isolated mouse ovarian epithelium and fallopian tube epithelium, which are considered to be the origin of ovarian cancer, using organoid technology, and then successively knocked out of tumor suppressor genes involved in ovarian cancer carcinogenesis.</p> <p>This mouse model is suitable for analyzing the relationship between cancer and immune response because it can grow in immunocompetent mice. Currently, we are analyzing the relationship between ovarian cancer and immune response using this mouse model of ovarian cancer, and are attempting to use several drugs focused on cancer-microenvironment interactions for the mouse model.</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)			
Artibani M, Masuda K, Hu Z, Rauher PC, Mallett G, Wietek N, Morotti M, Chong K, KaramiNejadRanjbar M, Zois CE, Dhar S, El-Sahhar S, Campo L, Blagden SP, Damato S, Pathiraja PN, Nicum S, Gleeson F, Laios A, Alsaadi A, Santana Gonzalez L, Motohara T, Albukhari A, Lu Z, Bast RC Jr, Harris AL, Ejsing CS, Klemm RW, Yau C, Sauka-Spengler T, Ahmed AA.	Adipocyte-like signature in ovarian cancer minimal residual disease identifies metabolic vulnerabilities of tumor-initiating cells	JCI Insight	2021 Jun 8;6(11):e147929			

Yamasaki J, Hirata Y, Otsuki Y, Suina K, Saito Y, Masuda K, Okazaki S, Ishimoto T, Saya H, Nagano O.	MEK inhibition suppresses metastatic progression of KRAS-mutated gastric cancer	Cancer Sci	2022 Mar;113(3):916-925
Tsuchihashi K, Hirata Y, Yamasaki J, Suina K, Tanoue K, Yae T, Masuda K, Baba E, Akashi K, Kitagawa Y, Saya H, Nagano O.	Presence of spontaneous epithelial-mesenchymal plasticity in esophageal cancer	Biochem Biophys Rep	2022 Mar 19;30:101246.
Nagai S, Masuda K, Tamura T, Otsuki Y, Suina K, Nobusue H, Akahane T, Chiyoda T, Kobayashi Y, Banno K, Aoki D, Saya H, Nagano O	p53 dysfunction hampers the differentiation of mouse fallopian tube organoids	第 80 回日本癌学会学術総会	2021 年 9 月 30 日-10 月 2 日
Tamura T, Masuda K, Nagai S, Otsuki Y, Suina K, Nobusue H, Sampetean O, Banno K, Aoki D, Saya H, Nagano O	Analysis using a mouse ovarian cancer organoid model reveals cancer heterogeneity and cancer stem-like cell properties	第 80 回日本癌学会学術総会	2021 年 9 月 30 日-10 月 2 日
Masuda K, Atibani M, Nagai S, Kobayashi Y, Banno K, Saya H, Aoki D, Ahmed AA	Investigating minimal residual disease and chemotherapy resistance in ovarian cancer	第 80 回日本癌学会学術総会	2021 年 9 月 30 日-10 月 2 日