

Title	脱分化型前立腺がんの3次元遺伝子発現システムの血液循環腫瘍細胞との統合解析
Sub Title	Integrated analysis of 3-dimensional gene expression system of circulating tumor cells of dedifferentiated prostate cancer
Author	小坂, 威雄(Kosaka, Takeo)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>腫瘍はがん幹細胞を始め、多様な性質を有する細胞が存在し不均一性 (intratumor heterogeneity: ITH) を有する。ARPI による強力な長期の阻害による治療選択圧や、抗がん剤のストレス・変異誘導によりゲノム・エピゲノム修飾を受けて多様性を獲得することでNEPCのITHは益々複雑化されると考える。NEPCは近年増加傾向で、プラチナ系抗がん剤による治療成績に関していずれの報告も小さなコホートにおいて、無増悪生存期間の中央値は約4 - 6ヶ月程度と報告されており、極めて予後不良である。NEPCの遺伝子パネル検査が報告されてきているが、対象症例は少なく、臨床的意義も未解明で、本研究のようにリキッドバイオプシーを統合した解析はほとんどなされていない。NEPCにおけるバイオマーカーや革新的な治療法の開発のためには、患者個体内でのNEPCに内在するITHを1細胞(シングルセル)レベルで理解することが重要である。またその細胞は組織のどこに由来するのか?それを明らかにするために、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した。</p> <p>1. NEPC患者のITH解明のための血液循環腫瘍細胞のシングルセル解析: 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。CTCの間の不均一性を認め、ARシグナルに依存するクラスターとARシグナルに関連のないクラスターの発現を認めた。</p> <p>2. 空間的遺伝子発現解析システムを用いて腫瘍組織におけるRNAの発現を解析した。組織検体で多く検出される特定のマーカーを同定したが、CTCで検出されないことも多く、血中に流出しやすい腫瘍とそうではない腫瘍の存在が示唆された</p> <p>Tumors have intratumor heterogeneity (ITH) due to the presence of cells with diverse properties, including cancer stem cells. We believe that ITH in NEPC will become more complex due to therapeutic selection pressure due to strong long-term inhibition by ARPI and acquisition of diversity through genome/epigenome modification due to stress/mutagenesis of anticancer drugs. NEPC has been on the rise in recent years, and all reports regarding the treatment results with platinum-based anticancer drugs have reported a median progression-free survival of about 4 to 6 months in a small cohort, indicating an extremely poor prognosis. Gene panel testing for NEPC has been reported, but the number of target cases is small and the clinical significance remains unclear. For the development of biomarkers and innovative treatments for NEPC, it is important to understand ITH endogenous to NEPC within individual patients at the single-cell level. Where in the tissue do the cells originate? To elucidate it, we integrated and analyzed the 3D map information of activated genes obtained by spatial gene expression analysis in tissue sections.</p> <p>1. Single-cell analysis of blood-circulating tumor cells for the elucidation of ITH in NEPC patients: In this study, we collected CTCs along the progression and time axis of NEPC patients and performed CTC single-cell analysis. We observed heterogeneity among CTCs, with the expression of AR signal-dependent clusters and AR signal-unrelated clusters.</p> <p>2. Expression of RNA in tumor tissues was analyzed using a spatial gene expression analysis system. Although specific markers were identified that were frequently detected in tissue samples, they were often not detected in CTC, suggesting the existence of tumors that shed easily in the blood and tumors that did not.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220247

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)						
脱分化型前立腺がんの3次元遺伝子発現システムの血液循環腫瘍細胞との統合解析						
研究課題 (英訳)						
Integrated analysis of 3-dimensional gene expression system of circulating tumor cells of dedifferentiated prostate cancer						
1. 研究成果実績の概要						
<p>腫瘍はがん幹細胞を始め、多様な性質を有する細胞が存在し不均一性 (intratumor heterogeneity: ITH) を有する。ARPI による強力な長期の阻害による治療選択圧や、抗がん剤のストレス・変異誘導によりゲノム・エピゲノム修飾を受けて多様性を獲得することで NEPC の ITH は益々複雑化されると考える。NEPC は近年増加傾向で、プラチナ系抗がん剤による治療成績に関していずれの報告も小さなコホートにおいて、無増悪生存期間の中央値は約4-6ヶ月程度と報告されており、極めて予後不良である。NEPC の遺伝子パネル検査が報告されてきているが、対象症例は少なく、臨床的意義も未解明で、本研究のようにリキッドバイオプシーを統合した解析はほとんどなされていない。NEPC におけるバイオマーカーや革新的な治療法の開発のためには、患者個体内での NEPC に内在する ITH を1細胞 (シングルセル) レベルで理解することが重要である。またその細胞は組織のどこに由来するのか? それを明らかにするために、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した。</p> <p>1. NEPC 患者の ITH 解明のための血液循環腫瘍細胞のシングルセル解析: 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。CTC の間の不均一性を認め、AR シグナルに依存するクラスターと AR シグナルに関連のないクラスターの発現を認めた。</p> <p>2. 空間的遺伝子発現解析システムを用いて腫瘍組織における RNA の発現を解析した。組織検体で多く検出される特定のマーカーを同定したが、CTC で検出されないことも多く、血中に流出しやすい腫瘍とそうではない腫瘍の存在が示唆された</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Tumors have intratumor heterogeneity (ITH) due to the presence of cells with diverse properties, including cancer stem cells. We believe that ITH in NEPC will become more complex due to therapeutic selection pressure due to strong long-term inhibition by ARPI and acquisition of diversity through genome/epigenome modification due to stress/mutagenesis of anticancer drugs. NEPC has been on the rise in recent years, and all reports regarding the treatment results with platinum-based anticancer drugs have reported a median progression-free survival of about 4 to 6 months in a small cohort, indicating an extremely poor prognosis. Gene panel testing for NEPC has been reported, but the number of target cases is small and the clinical significance remains unclear. For the development of biomarkers and innovative treatments for NEPC, it is important to understand ITH endogenous to NEPC within individual patients at the single-cell level. Where in the tissue do the cells originate? To elucidate it, we integrated and analyzed the 3D map information of activated genes obtained by spatial gene expression analysis in tissue sections.</p> <p>1. Single-cell analysis of blood-circulating tumor cells for the elucidation of ITH in NEPC patients: In this study, we collected CTCs along the progression and time axis of NEPC patients and performed CTC single-cell analysis. We observed heterogeneity among CTCs, with the expression of AR signal-dependent clusters and AR signal-unrelated clusters.</p> <p>2. Expression of RNA in tumor tissues was analyzed using a spatial gene expression analysis system. Although specific markers were identified that were frequently detected in tissue samples, they were often not detected in CTC, suggesting the existence of tumors that shed easily in the blood and tumors that did not.</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)			
Iwasawa T, Kosaka T, Yasumizu Y, Hongo H, Yanai Y, Baba Y, Matsumoto K, Nakamura K, Nishihara H, Oya M.	Characterizing cyclin-dependent kinase 12(CDK12)-altered aggressive prostate cancer: a twelve-case series.	Int J Clin Oncol.	2022 Dec;27(12):1867-1873.			
Kamisawa K, Kosaka T, Nakamura K, Yasumizu Y, Hongo H, Takeda T, Matsumoto K, Nishihara H, Oya M.	Influence of response to prior docetaxel on sensitivity to cabazitaxel in prostate cancer patients with PTEN alterations.	Cancer Sci.	2022 Sep;113(9):3161-3168.			
Kobayashi H, Kosaka T, Nakamura K, Kimura T, Nishihara H, Oya M.	Genomic analysis of aggressive ductal adenocarcinoma of the prostate.	Cancer Med.	2022 Dec 26. doi: 10.1002/cam4.5573.			
Iwasawa T, Kosaka T, Morita S, Mikami S, Nakamura K, Hongo H, Nishihara H, Oya M.	A Japanese case of castration-resistant prostate cancer with BRCA2 and RB1 co-loss and TP53 mutation: a case report.	BMC Med Genomics.	2022 Jun 20;15(1):138.			