慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	泌尿器がんをin situで可視化する1細胞解析プラットフォームの構築と臨床応用
Sub Title	Establishment of new single-cell analysis platform for in-situ-visualizing genitourinary cancer.
Author	田中, 伸之(Tanaka, Nobuyuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	研究成果 1 尿路上皮がんクローン競合を腫瘍空間で可視化する解析プラットフォーム構築（Kamatani T, et al. 2024 in revision）：本研究は、尿路上皮がん剖検組織を用いて、免疫療法後に生存するサブクローンと生息ニッチを細胞レベルで明らかにした。多領域遺伝子変異解析では、サブクローンの一部は治療選択圧の下でドライバーとなりうる変異を独自に獲得することが明らかとなった。空間トランスクリプトミクス解析により、免疫療法に耐性を示すサブクローンが、その生息環境と一致した異なる免疫抑制環境を形成していることが明らかになった。 研究成果 2 尿路上皮がんB7ファミリー発現の細胞不均一性と予後解析（Shojo K, et al. 2024 in revision）：本研究は、尿路上皮がんにおけるB7ファミリーB7-H3/B7-H4/B7-H5の発現プロファイルと免疫細胞浸潤の空間的特徴を解析した。その結果、尿路上皮がんではB7-H3とB7-H4が主に腫瘍細胞に、B7-H5が免疫細胞に発現しており、B7-H3/B7-H4/B7-H5陽性細胞の多くはPD-L1陽性細胞と相互に排他的であった。空間解析から、B7-H4+細胞から最も近いCD8+細胞までの距離は、他のB7ファミリー陽性腫瘍細胞と比較して著しく遠いことが明らかになり、B7-H4陽性細胞が特異的な空間ニッチを形成している可能性が示唆された。 研究成果 3 腫瘍内微小脈管の構造解析による腎細胞がん予後・ゲノム異常の予測モデル構築（Kaneko Y, et al. 2024 in submission）：本研究は、三次元ライトシート顕微鏡を用いて、腎細胞がん腫瘍内微小脈管網を可視化し、その特徴を明らかにすると共に、予後・ゲノム異常予測に同情報が有益かどうかを検証した。まず腫瘍内微小血管およびリンパ管の分布と病理学的因子との関連が明らかになった。さらに、3次元画像パラメータは、生存転帰に関しても腎細胞がん患者を層別化した。また、微小血管径とPI3K-mTOR経路変異が有意に関連することが判明した。 Result 1. Establishing new platform to visualize clonal lineage in urothelial tumor space: The study used urothelial carcinoma autopsy tissue to identify subclones and habitat niches that survive after immunotherapy at the cellular level. Multiregional gene mutation analysis revealed that some subclones uniquely acquire mutations that may be drivers under therapeutic selection pressure. Spatial transcriptomics analysis revealed that subclones resistant to immunotherapy form a distinct immunosuppressive environment consistent with their habitat. Result 2. Cellular heterogeneity of B7 family member expression reflects prognosis of urothelial carcinoma (Shojo K, et al. 2024 in revision): The study analyzed the expression profile of B7 family B7-H3/B7-H4/B7-H5 and spatial characteristics of immune cell infiltration in urothelial carcinoma. The results showed that B7-H3 and B7-H4 were mainly expressed on tumor cells and B7-H5 on immune cells in urothelial carcinoma, and most B7-H3/B7-H4/B7-H5 positive cells were mutually exclusive with PD-L1 positive cells. Spatial analysis revealed that the distance from B7-H4+ cells to the nearest CD8+ cells was significantly farther than that of other B7 family positive tumor cells, suggesting that B7-H4 positive cells may form a specific spatial niche. Result 3. Volumetric imaging of the tumor microvasculature reflects outcomes and genomic states of clear-cell renal cell carcinoma (Kaneko Y, et al. 2024 in submission): This study visualized and characterized the intratumoral microvascular network of renal cell carcinoma tumors using a three-dimensional light sheet microscope, We tested whether the same information is useful for predicting prognosis and genomic abnormalities. First, the distribution of intra-tumor microvasculature and lymphatic vessels was found to be associated with pathological factors. In addition, 3D imaging parameters also stratified renal cell carcinoma patients with respect to survival outcome. In addition, microvessel diameter was found to be significantly associated with PI3K-mTOR pathway mutations.
Notes	
Genre	Research Paper

URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230261

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.

2024年4月1日

2023年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	1,000千円（特Ａ）
	氏名	田中 伸之	氏名（英語）	Nobuyuki Tanaka		

研究課題（日本語）

泌尿器がんをin situ で可視化する１細胞解析プラットフォームの構築と臨床応用

研究課題（英訳）

Establishment of new single-cell analysis platform for in-situ-visualizing genitourinary cancer.

１．研究成果実績の概要

研究成果１　尿路上皮がんクローン競合を腫瘍空間で可視化する解析プラットフォーム構築（Kamatani T, et al. 2024 in revision）：本研究は、尿路上皮がん剖検組織を用いて、免疫療法後に生存するサブクローンと生息ニッチを細胞レベルで明らかにした。多領域遺伝子変異解析では、サブクローンの一部は治療選択圧の下でドライバーとなりうる変異を独自に獲得することが明らかとなった。空間トランスクリプトミクス解析により、免疫療法に耐性を示すサブクローンが、その生息環境と一致した異なる免疫抑制環境を形成していることが明らかになった。

研究成果２ 尿路上皮がんB7ファミリー発現の細胞不均一性と予後解析（Shojo K, et al. 2024 in revision）：本研究は、尿路上皮がんにおけるB7ファミリーB7-H3/B7-H4/B7-H5の発現プロファイルと免疫細胞浸潤の空間的特徴を解析した。その結果、尿路上皮がんではB7-H3とB7-H4が主に腫瘍細胞に、B7-H5が免疫細胞に発現しており、B7-H3/B7-H4/B7-H5陽性細胞の多くはPD-L1陽性細胞と相互に排他的であった。空間解析から、B7-H4+細胞から最も近いCD8+細胞までの距離は、他のB7ファミリー陽性腫瘍細胞と比較して著しく遠いことが明らかになり、B7-H4陽性細胞が特異的な空間ニッチを形成している可能性が示唆された。

研究成果３ 腫瘍内微小脈管の構造解析による腎細胞がん予後・ゲノム異常の予測モデル構築（Kaneko Y, et al. 2024 in submission）：本研究は、三次元ライトシート顕微鏡を用いて、腎細胞がん腫瘍内微小脈管網を可視化し、その特徴を明らかにすると共に、予後・ゲノム異常予測に同情報が有益かどうかを検証した。まず腫瘍内微小血管およびリンパ管の分布と病理学的因子との関連が明らかになった。さらに、3次元画像パラメータは、生存転帰に関しても腎細胞がん患者を層別化した。また、微小血管径とPI3K-mTOR経路変異が有意に関連することが判明した。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Result 1. Establishing new platform to visualize clonal lineage in urothelial tumor space: The study used urothelial carcinoma autopsy tissue to identify subclones and habitat niches that survive after immunotherapy at the cellular level. Multiregional gene mutation analysis revealed that some subclones uniquely acquire mutations that may be drivers under therapeutic selection pressure. Spatial transcriptomics analysis revealed that subclones resistant to immunotherapy form a distinct immunosuppressive environment consistent with their habitat.

Result 2. Cellular heterogeneity of B7 family member expression reflects prognosis of urothelial carcinoma (Shojo K, et al. 2024 in revision): The study analyzed the expression profile of B7 family B7-H3/B7-H4/B7-H5 and spatial characteristics of immune cell infiltration in urothelial carcinoma. The results showed that B7-H3 and B7-H4 were mainly expressed on tumor cells and B7-H5 on immune cells in urothelial carcinoma, and most B7-H3/B7-H4/B7-H5 positive cells were mutually exclusive with PD-L1 positive cells. Spatial analysis revealed that the distance from B7-H4+ cells to the nearest CD8+ cells was significantly farther than that of other B7 family positive tumor cells, suggesting that B7-H4 positive cells may form a specific spatial niche.

Result 3. Volumetric imaging of the tumor microvasculature reflects outcomes and genomic states of clear-cell renal cell carcinoma (Kaneko Y, et al. 2024 in submission): This study visualized and characterized the intratumoral microvascular network of renal cell carcinoma tumors using a three-dimensional light sheet microscope, We tested whether the same information is useful for predicting prognosis and genomic abnormalities. First, the distribution of intra-tumor microvasculature and lymphatic vessels was found to be associated with pathological factors. In addition, 3D imaging parameters also stratified renal cell carcinoma patients with respect to survival outcome. In addition, microvessel diameter was found to be significantly associated with PI3K-mTOR pathway mutations.

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）