

Title	オルガノイドを用いたEGFR遺伝子変異陽性肺癌の治療耐性機序の解明
Sub Title	Elucidation of treatment resistance mechanisms in EGFR mutation-positive lung cancer using organoids.
Author	扇野, 圭子(Ohgino, Keiko)
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	EGFR-TKI (EGFRチロシンキナーゼ阻害薬) の耐性化機序を包括的に解明するために、手術検体、胸水、気管支鏡検体など実臨床で採取された検体の一部を利用し、患者由来EGFR変異陽性肺癌オルガノイドライブラリーを構築し、過去に樹立済みであったラインも含め合計31ラインの作成を成功させることができた。その検体を用いてオミクス解析を行った。樹立されたラインは、EGFR-TKI未使用時のラインと、EGFR-TKIの耐性を獲得した耐性ラインが存在し、その比較も検討した。EGFR-TKIの耐性機序は様々なものが指摘されているが、既知の遺伝子異常や形質転換を伴わない、新たなサブグループを分子プロファイリングにより5ライン同定することができた。これらのオルガノイドは、腺癌と扁平上皮癌関連遺伝子のハイブリッド発現を特徴とする表現型を示していた。更に、CDKN2A/B遺伝子欠損を80%で認めていることがわかり、CDK4/6阻害剤による感受性を評価したところ感受性を確認した。さらにin vivoでも評価を行い同様の感受性を確認することができた。これらの得られたデータは、現在論文発表準備段階となっており、今回の研究から患者由来肺癌オルガノイドを用いることで、EGFR-TKI耐性に対する新しい治療戦略を開発できる可能性を示すことができた。 To comprehensively elucidate the mechanism of EGFR-TKI (EGFR tyrosine kinase inhibitor) resistance, we constructed a patient-derived EGFR mutation-positive lung cancer organoid library using a portion of specimens collected in actual clinical practice, including surgical, pleural fluid, and bronchoscopic specimens, and successfully established a total of 31 lines including those that had been established in the past. A total of 31 lines were successfully generated, including lines that had already been established in the past. Omics analysis was performed using the specimens. Although various mechanisms of EGFR-TKI resistance have been proposed, we were able to identify five new subgroups of EGFR-TKI resistant lines without known genetic abnormalities or transformations. We were able to identify five new subgroups by molecular profiling. These organoids showed a phenotype characterized by hybrid expression of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma-related genes. Furthermore, CDKN2A/B gene defects were found in 80% of the cases, and sensitivity to CDK4/6 inhibitors was evaluated, and sensitivity was confirmed. Furthermore, in vivo evaluation of the CDKN2A/B gene defects confirmed the same susceptibility. These data are now in preparation for publication. This study demonstrates the potential of using patient-derived lung cancer organoids to develop new treatment strategies for EGFR-TKI resistance.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230268

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.

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	助教（有期・医学部）	補助額	500千円 （特B）
	氏名	扇野 圭子	氏名（英語）	Keiko Ohgino		
研究課題（日本語）						
オルガノイドを用いたEGFR遺伝子変異陽性肺癌の治療耐性機序の解明						
研究課題（英訳）						
Elucidation of treatment resistance mechanisms in EGFR mutation-positive lung cancer using organoids.						
1. 研究成果実績の概要						
EGFR-TKI（EGFRチロシンキナーゼ阻害薬）の耐性化機序を包括的に解明するために、手術検体、胸水、気管支鏡検体など実臨床で採取された検体の一部を利用し、患者由来EGFR変異陽性肺癌オルガノイドライブラリーを構築し、過去に樹立済みであったラインも含め合計31ラインの作成を成功させることができた。その検体を用いてオミクス解析を行った。樹立されたラインは、EGFR-TKI未使用時のラインと、EGFR-TKIの耐性を獲得した耐性ラインが存在し、その比較も検討した。EGFR-TKIの耐性機序は様々なものが指摘されているが、既知の遺伝子異常や形質転換を伴わない、新たなサブグループを分子プロファイリングにより5ライン同定することができた。これらのオルガノイドは、腺癌と扁平上皮癌関連遺伝子のハイブリッド発現を特徴とする表現型を示していた。更に、CDKN2A/B遺伝子欠損を80%で認めていることがわかり、CDK4/6阻害剤による感受性を評価したところ感受性を確認した。さらにin vivoでも評価を行い同様の感受性を確認することができた。これらの得られたデータは、現在論文発表準備段階となっており、今回の研究から患者由来肺癌オルガノイドを用いることで、EGFR-TKI耐性に対する新しい治療戦略を開発できる可能性を示すことができた。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
To comprehensively elucidate the mechanism of EGFR-TKI (EGFR tyrosine kinase inhibitor) resistance, we constructed a patient-derived EGFR mutation-positive lung cancer organoid library using a portion of specimens collected in actual clinical practice, including surgical, pleural fluid, and bronchoscopic specimens, and successfully established a total of 31 lines including those that had been established in the past. A total of 31 lines were successfully generated, including lines that had already been established in the past. Omics analysis was performed using the specimens. Although various mechanisms of EGFR-TKI resistance have been proposed, we were able to identify five new subgroups of EGFR-TKI resistant lines without known genetic abnormalities or transformations. We were able to identify five new subgroups by molecular profiling. These organoids showed a phenotype characterized by hybrid expression of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma-related genes. Furthermore, CDKN2A/B gene defects were found in 80% of the cases, and sensitivity to CDK4/6 inhibitors was evaluated, and sensitivity was confirmed. Furthermore, in vivo evaluation of the CDKN2A/B gene defects confirmed the same susceptibility. These data are now in preparation for publication. This study demonstrates the potential of using patient-derived lung cancer organoids to develop new treatment strategies for EGFR-TKI resistance.						
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）
篠崎 太郎	Identification of the new mechanism of EGFR-TKI-resistance using patient-derived organoid library 患者由来肺癌オルガノイドライブラリーを用いたEGFR-TKIに対する耐性化の新規機序解明				第64回日本呼吸器学会総会	2024年4月