

Title	大腸がん転移チェックポイントの統合的理解
Sub Title	In-depth understanding of metastatic checkpoints in colorectal cancer
Author	藤井, 正幸(Fujii, Masayuki)
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	遠隔転移はがんの予後不良を規定する表現系であるが、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。本研究では、組織幹細胞培養法であるオルガノイド技術を用い、患者由来オルガノイドを増幅し、免疫不全マウスを用いた異種移植モデルにおける肝転移能に影響する分子を抽出することで、転移の分子メカニズムに迫ることを目指した。患者由来大腸腫瘍オルガノイドを対象としCRISPR-Cas9による遺伝子ノックアウトスクリーニングを用い、大腸癌の肝転移に寄与する遺伝子を同定した。この単一遺伝子ノックアウトを手掛かりとし、大腸癌肝転移モデルにおいては転移巣が顕在化する前の移植後1週間以内の効率的な生着が極めて重要であることを見出した。この期間には炎症シグナルやTGF-Bシグナルなど、細胞増殖や生存に拮抗する様々なシグナルが活性化しており、超早期転移においては、これらシグナルが転移の成立を阻害する防御システムとして作用していることが示唆された。ノックアウトオルガノイドは野生型オルガノイドに比較して、これらシグナルの活性化が減弱しており、転移能を有する細胞は早期転移環境に相対的に高いフィットネスを有すると考えられた。現在、このフィットネスを左右するメカニズムを追求しており、今後の論文化を予定している。 Distant metastasis is a critical phenotype of cancer that defines patient prognosis. However, much of its mechanisms remain unclear. To gain insights into molecular mechanisms of metastasis, we aimed to identify metastasis-affecting molecules using organoid technology which enables culture of somatic stem cells. Using CRISPR-Cas9-mediated knockout screening in patient-derived colon tumor organoids, we identified a gene that markedly promotes liver metastasis upon knockout. Further analysis using a knockout organoid line revealed that the efficient tumor engraftment at the latency period within one week after xenotransplantation is crucial for successful metastatic colonization. This latency period is characterized by the upregulation of multiple signals that antagonizes tumor growth and survival including inflammatory and TGF-B pathways, suggesting these signals protect the host against metastasis by inhibiting tumor growth. Knockout organoids showed attenuated levels of these signals compared to the wild-type counterpart, which suggests that gene inactivation enhances cellular fitness in the metastatic environment. We are now pursuing mechanisms that define this metastatic fitness and are planning to publish the work in the near future.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230292

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	医学部基礎教室	職名	専任講師	補助額	1,000千円 (特A)
	氏名	藤井 正幸	氏名(英語)	Masayuki Fujii		
研究課題（日本語） 大腸がん転移チェックポイントの統合的理解						
研究課題（英訳） In-depth understanding of metastatic checkpoints in colorectal cancer						
1. 研究成果実績の概要 遠隔転移はがんの予後不良を規定する表現系であるが、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。本研究では、組織幹細胞培養法であるオルガノイド技術を用い、患者由来オルガノイドを増幅し、免疫不全マウスを用いた異種移植モデルにおける肝転移能に影響する分子を抽出することで、転移の分子メカニズムに迫ることを目指した。患者由来大腸腫瘍オルガノイドを対象としCRISPR-Cas9による遺伝子ノックアウトスクリーニングを用い、大腸癌の肝転移に寄与する遺伝子を同定した。この単一遺伝子ノックアウトを手掛かりとし、大腸癌肝転移モデルにおいては転移巣が顕在化する前の移植後1週間以内の効率的な生着が極めて重要であることを見出した。この期間には炎症シグナルやTGF-Bシグナルなど、細胞増殖や生存に拮抗する様々なシグナルが活性化しており、超早期転移においては、これらシグナルが転移の成立を阻害する防御システムとして作用していることが示唆された。ノックアウトオルガノイドは野生型オルガノイドに比較して、これらシグナルの活性化が減弱しており、転移能を有する細胞は早期転移環境に相対的に高いフィットネスを有すると考えられた。現在、このフィットネスを左右するメカニズムを追求しており、今後の論文発表を予定している。						
2. 研究成果実績の概要（英訳） Distant metastasis is a critical phenotype of cancer that defines patient prognosis. However, much of its mechanisms remain unclear. To gain insights into molecular mechanisms of metastasis, we aimed to identify metastasis-affecting molecules using organoid technology which enables culture of somatic stem cells. Using CRISPR-Cas9-mediated knockout screening in patient-derived colon tumor organoids, we identified a gene that markedly promotes liver metastasis upon knockout. Further analysis using a knockout organoid line revealed that the efficient tumor engraftment at the latency period within one week after xenotransplantation is crucial for successful metastatic colonization. This latency period is characterized by the upregulation of multiple signals that antagonizes tumor growth and survival including inflammatory and TGF-B pathways, suggesting these signals protect the host against metastasis by inhibiting tumor growth. Knockout organoids showed attenuated levels of these signals compared to the wild-type counterpart, which suggests that gene inactivation enhances cellular fitness in the metastatic environment. We are now pursuing mechanisms that define this metastatic fitness and are planning to publish the work in the near future.						
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)			
Masayuki Fujii	Understanding principles of cancer metastasis using patient-derived organoids	第82回日本癌学会総会	2023.9.22			
Masayuki Fujii	Lessons from patient-derived tumor organoid biobanks	第41回札幌国際がんシンポジウム	2023.10.12			
Fujii M, Sekine S, Sato T	Decoding the basis of histological variation in human cancer	Nature Reviews Cancer	2024.2			