

Title	オルガノイド培養による胆道・膵臓腫瘍細胞バンクの構築と個別化治療への応用
Sub Title	Development of biliary and pancreatic tumor cell bank using organoid culture and its application to personalized therapy
Author	齋藤, 義正(Saitō, Yoshimasa) 佐藤, 俊朗(Satō, Toshirō) 金井, 弥栄(Kanai, Yae) 金澤, 秀子(Kanazawa, Hideko)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では、複数の胆道・膵臓がんの患者より提供されたがん組織を用いてオルガノイドを樹立し、1年以上にわたり安定的に培養・維持することに成功した。</p> <p>これらの胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて、遺伝子発現や遺伝子変異などを解析し、SOX2、KLK6、CPB2遺伝子の発現が、胆道・膵臓がん患者の予後を予測する新たなバイオマーカーとなる可能性を見出した。</p> <p>さらに、既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングを行ったところ、アモロルフィンやフェンチコナゾールなどの抗真菌薬がヒット化合物の中に含まれており、これらの薬剤が胆道がんや膵臓がんを効率的に抑制する新たな予防・治療薬の候補になると考えられた。</p> <p>We successfully established organoids derived from biliary tract carcinoma (BTC) patients. These BTC organoids were cultured stably for over one year and closely recapitulated the histopathology, gene expression, and genetic alterations evident in the primary tumors. Gene expression profiling of the organoids and clinical data of patients revealed that SOX2, KLK6, and CPB2 could be a potential prognostic biomarker for patients with BTC. Moreover, we performed a drug screening with a compound library consisting of drugs employed clinically for their ability to suppress BTC organoids as a "drug repositioning" strategy. We discovered that the antifungal drugs amorolfine and fenticonazole significantly suppressed the growth of BTC organoids. Antifungal drugs including amorolfine and fenticonazole could be potentially applied for the prevention and treatment of BTC patients.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2017～2019 課題番号：17H03592 研究分野：腫瘍治療学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H03592seika

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.

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03592

研究課題名（和文）オルガノイド培養による胆道・膵臓腫瘍細胞バンクの構築と個別化治療への応用

研究課題名（英文）Development of biliary and pancreatic tumor cell bank using organoid culture and its application to personalized therapy

研究代表者

齋藤 義正（Saito, Yoshimasa）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・准教授

研究者番号：90360114

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、複数の胆道・膵臓がんの患者より提供されたがん組織を用いてオルガノイドを樹立し、1年以上にわたり安定的に培養・維持することに成功した。これらの胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて、遺伝子発現や遺伝子変異などを解析し、SOX2、KLK6、CPB2遺伝子の発現が、胆道・膵臓がん患者の予後を予測する新たなバイオマーカーとなる可能性を見出した。さらに、既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングを行ったところ、アモロルフィンやフェンチコナゾールなどの抗真菌薬がヒット化合物の中に含まれており、これらの薬剤が胆道がんや膵臓がんを効率的に抑制する新たな予防・治療薬の候補になると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究成果についてプレスリリースを行なったところ、非常に大きな反響があり、多くの末期胆道がんの患者さんより、手紙やメールなどで直接問い合わせがあった。いずれも現行の治療で効果がなく、抗真菌薬の投与を試してみたい、または、もし試験が始まっているのであれば、是非エントリーしたいとのことであった。今後は、今回のスクリーニングにより特定された抗真菌薬や脂質異常症治療薬を基盤とした低分子化合物に関する基礎研究をさらに進め、動物実験、非臨床Proof of Concept (POC) の取得、医師主導試験を経て、可能な限り早く、胆道・膵臓がんに対する新たな治療薬の創出につなげていきたいと考えている。

研究成果の概要（英文）：We successfully established organoids derived from biliary tract carcinoma (BTC) patients. These BTC organoids were cultured stably for over one year and closely recapitulated the histopathology, gene expression, and genetic alterations evident in the primary tumors. Gene expression profiling of the organoids and clinical data of patients revealed that SOX2, KLK6, and CPB2 could be a potential prognostic biomarker for patients with BTC. Moreover, we performed a drug screening with a compound library consisting of drugs employed clinically for their ability to suppress BTC organoids as a “drug repositioning” strategy. We discovered that the antifungal drugs amorolfine and fenticonazole significantly suppressed the growth of BTC organoids. Antifungal drugs including amorolfine and fenticonazole could be potentially applied for the prevention and treatment of BTC patients.

研究分野：腫瘍治療学

キーワード：胆道がん 膵臓がん オルガノイド ドラッグ・リポジショニング 抗真菌薬

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

難治性がんの代表である胆道がんならびに膵臓がんは、近年増加傾向を示しており、現在日本のがん死亡数の第4位を膵臓がんが、第6位を胆道がんが占めている。早期発見が難しく、外科的切除による治療が困難な症例に対しては、抗腫瘍薬による化学療法が行われている。胆道・膵臓がんに対する化学療法には、ゲムシタビン（ジェムザール®）やプラチナ製剤であるシスプラチンを含むレジメンが標準治療となっているが、5年生存率は20%以下とその成績は十分ではない。多くの胆道・膵臓がんが現行の抗腫瘍薬に抵抗性を示し、化学療法による根治はほとんど望めないのが現状である。また、これらの抗腫瘍薬は骨髄抑制、消化管障害、脱毛、腎機能障害、肝機能障害などの細胞毒性が強く、重篤な副作用が患者のQOLを著しく低下させている。胆道・膵臓がんの本態を十分に反映した明確なモデルが存在しなかったことが、効果的な新薬の開発を妨げている要因として考えられている。

近年、組織幹細胞を3次元で培養することで、生体内の組織構造体を *in vitro* で再現するオルガノイド培養技術が開発された。このオルガノイド培養技術により、胆道・膵臓がんを体外で安定的に培養・維持することが出来れば、胆道・膵臓がんの病態解明や新規治療薬の開発が飛躍的に進むことが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、様々な胆道・膵臓がん患者から提供された組織を用いてオルガノイドを樹立し、安定的に培養・維持を行う。樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて、遺伝子発現解析、ゲノム・エピゲノム解析などの分子生物学的解析を行う。また、薬剤スクリーニングを行うことで、胆道・膵臓がんオルガノイドの増殖を抑制する治療薬の候補を特定する。個々の症例の病理組織学的・分子生物学的所見や薬剤感受性などを統合し、それぞれの患者の特性に合致した治療薬による効果的な個別化治療の開発を行う。

3. 研究の方法

【胆道・膵臓がんオルガノイドの樹立および培養・維持】

国立がん研究センター中央病院にて、胆道系腫瘍および膵臓腫瘍の診断で外科手術を受けた患者より、十分なインフォームド・コンセントのもとに提供された腫瘍組織ならびに非腫瘍部組織を使用し、患者組織由来のオルガノイドを樹立した。

それぞれの症例の病理組織所見および患者の生命予後、転移の有無、血液データなどの臨床情報についても詳細な情報を収集し、樹立したオルガノイドの培養条件や増殖能などとの相関を検討した。幹細胞に最適な微小環境（幹細胞ニッチ）はそれぞれの症例ごとに異なっており、それぞれの症例ごとに最適な培養条件を特定した。安定的な培養・維持が可能になったオルガノイドは、液体窒素にて凍結保存し、ストックを作製した。

【遺伝子発現の網羅的解析およびゲノム・エピゲノム解析】

胆道・膵臓がんならびに非腫瘍組織由来のオルガノイドにおけるマイクロRNAなどのノンコーディングRNAを含む全遺伝子の発現変化をマイクロアレイによって網羅的に解析し、個々の症例において治療標的となり得る遺伝子やマイクロRNAの発現異常を特定した。

全エクソン解析により、それぞれの胆道・膵臓腫瘍オルガノイドにおけるドライバー遺伝子変異を特定した。バイサルファイト変換後およびクロマチン免疫沈降（ChIP）後のDNAを用いて次世代シーケンサー解析を行うことでDNAメチル化やヒストン修飾の異常を網羅的に探索した。こ

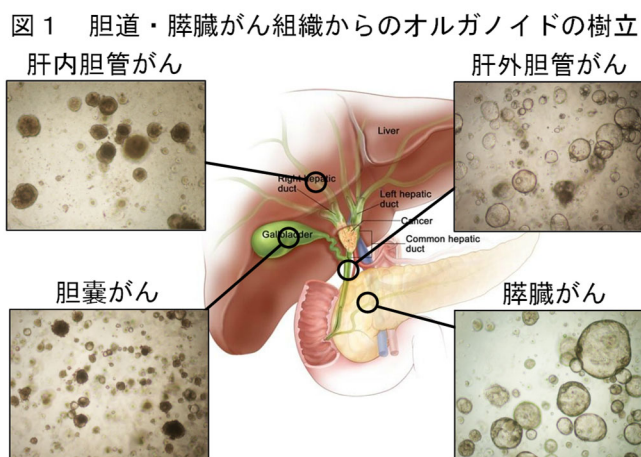
これらのドライバー遺伝子変異やエピゲノム変化の結果をもとに、オルガノイド培養条件の最適化を行った。

【胆道・膵臓がんオルガノイドを用いた創薬スクリーニングの確立】

胆道・膵臓がんの増殖を低濃度で効率良く抑制する低分子化合物を探索するために、薬剤スクリーニングを行った。患者由来の腫瘍オルガノイドを用いて、既存薬ライブラリーによる薬剤感受性スクリーニングやドラッグ・リポジショニングを行うことで、安全かつ効果的な胆道・膵臓がんに対する治療薬の候補を特定した。

4. 研究成果

これまでに、複数の胆道がん（肝内胆管がん、胆嚢がん、ファーター乳頭部神経内分泌がん）および膵臓がんの患者より提供されたがん組織を用いてオルガノイドを樹立し、1年以上にわたり安定的に培養・維持することに成功した（図1）。胆道・膵臓がんにおいては、*KRAS*、*TP53*、*SMAD4*などが主要なドライバー遺伝子変異として報告されているが、本研究においても*KRAS*および*TP53*の遺伝子変異を認める症例から樹立した胆道がんオルガノイドでは、より少ない増殖因子での培養条件でもより強い増殖活性を認めることが明らかになった。これらの患者由来の胆道・膵臓がんオルガノイドは、生体内の腫瘍と組織学的にも機能的にも極めて高い類似性を示すことを確認している（Saito Y et al. *Cell Rep.* 27, 1265, 2019）。



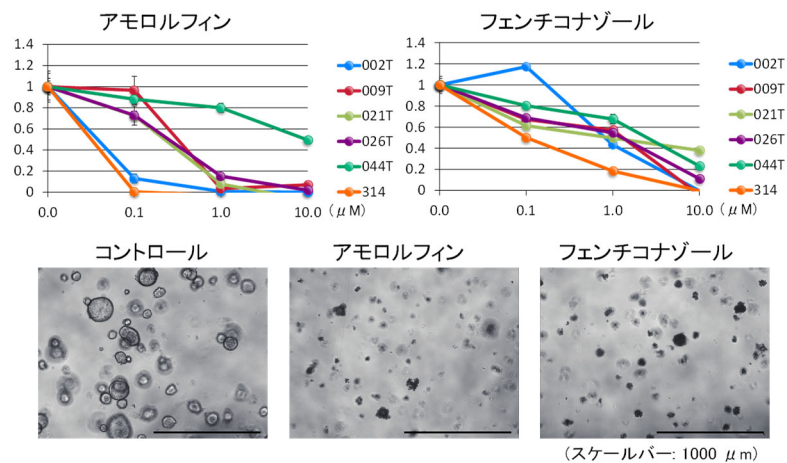
このオルガノイドはヒトの腫瘍を *in vitro* で再現したものと考えられており、薬剤の抗腫瘍効果を評価する上で極めて優れたモデルといえる。

これらの胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて、遺伝子変異解析および遺伝子発現解析を行い、非がん組織由来のオルガノイドに比べて特に発現が上昇している遺伝子や低下している遺伝子を特定した。また、分子標的治療薬の1つであるエルロチニブを投与することで、増殖が抑制される腫瘍オルガノイド（感受性あり）と、増殖が抑制されない腫瘍オルガノイド（感受性なし）が存在することが明らかとなり、胆道・膵臓がんオルガノイドにおいてエルロチニブに対する感受性あり、なしで発現が大きく異なる遺伝子についても特定した。さらに、The Cancer Genome Atlas に公開されている臨床データベースを用いて、これらの遺伝子発現と胆道がん患者の予後（生存期間）を解析したところ、*SOX2*、*KLK6*、*CPB2* 遺伝子の発現と患者予後が統計学的に有意に相関しており、*SOX2*、*KLK6*、*CPB2* 遺伝子が高発現している患者の予後が特に不良であることを見出した。これらの結果から、*SOX2*、*KLK6*、*CPB2* 遺伝子の発現が、胆道・膵臓がん患者の予後を予測する新たなバイオマーカーとなることが期待される。

さらに、樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いて、東京大学創薬機構から提供された Validated Compound Library（既存薬ライブラリー）を使ってスクリーニングを行った。ヒット化合物の多くはゲムシタピンなどの既存の抗腫瘍薬であったが、興味深いことに、ヒット化合物の中に、これまでに抗腫瘍作用が報告されていないアモロルフィンやフェンチコナゾールなどの抗真菌薬および脂質異常症治療薬であるセリバスタチンなどが含まれていた。WST アッセイに

より増殖能を検討したところ、図2に示す通り、樹立した胆道がんオルガノイド(9T, 21T, 26T, 314) および膵臓がんオルガノイド(2T) に対して、アモロルフィンと同等の増殖抑制効果を示し、さらに正常胆管細胞に対してはほとんど毒性を示さないことを発見した

図2 胆道・膵臓がんオルガノイドに対する抗真菌薬の増殖抑制効果



(Saito Y et al. *Cell Rep.* 27, 1265, 2019、特許出願中)。

アモロルフィンおよびフェンチコナゾールは、本来は白癬菌(水虫)の治療薬であるが、ドラッグ・リポジショニングにより、胆道がんや膵臓がんを最小限の副作用で効率的に抑制する新たな予防・治療薬の強力な候補になると考えられる。これらの抗真菌薬は、多くの薬剤スクリーニングの化合物ライブラリーにも含まれているはずであるが、なぜこれまで抗腫瘍薬としての報告がなかったのか?我々はこのことを検証するために、従来から研究で使用されている2次元の胆道がん細胞株であるNCC-CC1を用いて同様の実験を行なった。非常に興味深いことに、胆道・膵臓がんオルガノイドにおいて認められた抗真菌薬の増殖抑制効果は、2次元の胆道がん細胞株であるNCC-CC1ではキャンセルされ、抗真菌薬をNCC-CC1に投与してもほとんど増殖が抑制されない結果となった。抗真菌薬による抗腫瘍効果は、オルガノイドのような3次元の生体に近い環境でのみ認められる可能性が考えられる。

既存薬ライブラリーを用いて見出した抗真菌薬や脂質異常症治療薬が、胆道・膵臓がんオルガノイドの増殖を抑制することは我々のみが知り得る情報であり(特許出願中)、他の研究者にはできないオリジナリティーが高い研究といえる。また、がんオルガノイドはがん幹細胞を含む組織構造体であるため、がんオルガノイドを用いた創薬研究により、既存の抗がん剤では除去が難しいがん幹細胞を死滅させ、その後の再発や転移を完全に防ぐことができる、未だかつてない革新的な医薬品が開発できる可能性が期待される。

この研究成果についてプレスリリースを行なったところ、非常に大きな反響があり、多くの末期胆道がんの患者さんより、手紙やメールなどで直接問い合わせがあった。いずれも現行の治療で効果がなく、抗真菌薬の投与を試してみたい、または、もし治験が始まっているのであれば、是非エントリーしたいとのことであった。今後は、今回のスクリーニングにより特定された抗真菌薬や脂質異常症治療薬を基盤とした低分子化合物に関する基礎研究をさらに進め、実験動物を用いた研究、非臨床 Proof of Concept (POC) の取得、医師主導治験を経て、可能な限り早く、胆道・膵臓がんに対する新たな治療薬の創出につなげていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Saito Y, Muramatsu T, Kanai Y, Ojima H, Sukeda A, Hiraoka N, Arai E, Sugiyama Y, Matsuzaki J, Uchida R, Yoshikawa N, Furukawa R, Saito H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Establishment of Patient-Derived Organoids and Drug Screening for Biliary Tract Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1265-1276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.088.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Lau DK, Mouradov D, Wasenang W, Luk IY, Scott CM, Williams DS, Yeung YH, Limpaboon T, Iatropoulos GF, Jenkins LJ, Reehorst CM, Chionh F, Nikfarjam M, Croagh D, Dhillon AS, Weickhardt AJ, Muramatsu T, Saito Y, Tebbutt NC, Sieber OM, Mariadason JM.	4. 巻 21
2. 論文標題 Genomic Profiling of Biliary Tract Cancer Cell Lines Reveals Molecular Subtypes and Actionable Drug Targets.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 624-637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.10.044.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Katsuda T, Matsuzaki J, Yamaguchi T, Yamada Y, Prieto-Vila M, Hosaka K, Takeuchi A, Saito Y, Ochiya T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Generation of human hepatic progenitor cells with regenerative and metabolic capacities from primary hepatocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.47313.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Saito Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 Establishment of an organoid bank of biliary tract and pancreatic cancers and its application for personalized therapy and future treatment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1906-1910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14773.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa N, Saito Y, Manabe H, Nakaoka T, Uchida R, Furukawa R, Muramatsu T, Sugiyama Y, Kimura M, Saito H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Glucose Depletion Enhances the Stem Cell Phenotype and Gemcitabine Resistance of Cholangiocarcinoma Organoids through AKT Phosphorylation and Reactive Oxygen Species.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11121993.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chuma M, Toyoda H, Matsuzaki J, Saito Y, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Yokoo H, Ogawa K, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Yazawa K, Takeda K, Kunisaki C, Ogushi K, Moriya S, Hara K, Nozaki A, Kondo M, Fukuda H, Numata K, Tanaka K, Maeda S, Sakamoto N.	4. 巻 49
2. 論文標題 Circulating microRNA-1246 as a possible biomarker for early tumor recurrence of hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 810-822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13338	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchida R, Saito Y, Nogami K, Kajiyama Y, Suzuki Y, Kawase Y, Nakaoka T, Muramatsu T, Kimura M, Saito H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Epigenetic silencing of Lgr5 induces senescence of intestinal epithelial organoids during the process of aging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 npj Aging and Mechanisms of Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41514-019-0035-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada S, Kimura M, Saito Y, Saito H.	4. 巻 63
2. 論文標題 Nrf2-mediated anti-oxidant effects contribute to suppression of non-alcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma in murine model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 123-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.17-125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Y, Sugiyama K, Ebinuma H, Nakamoto N, Ojiro K, Chu PS, Taniki N, Saito Y, Teratani T, Koda Y, Suzuki T, Saito K, Fukasawa M, Ikeda M, Kato N, Kanai T, Saito H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Dual effects of the Nrf2 inhibitor for inhibition of hepatitis C virus and hepatic cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4588-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsugawa H, Mori H, Matsuzaki J, Sato A, Saito Y, Imoto M, Suematsu M, Suzuki H.	4. 巻 15
2. 論文標題 CAPZA1 determines the risk of gastric carcinogenesis by inhibiting Helicobacter pylori CagA-degraded autophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 242-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2018.1515530	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada S, Takashina Y, Watanabe M, Nagamine R, Saito Y, Kamada N, Saito H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Bile acid metabolism regulated by the gut microbiota promotes non-alcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 9925-9939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Saito Y, Nakaoka T, Muramatsu T, Ojima H, Sukeda A, Sugiyama Y, Uchida R, Furukawa R, Kitahara A, Sato T, Kanai Y, Saito H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Induction of differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells to functional hepatocytes using an organoid culture system.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21121-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada S, Kamada N, Amiya T, Nakamoto N, Nakaoka T, Kimura M, Saito Y, Ejima C, Kanai T, Saito H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Gut microbiota-mediated generation of saturated fatty acids elicits inflammation in the liver in murine high-fat diet-induced steatohepatitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-017-0689-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakaoka T, Saito Y, Saito H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Aberrant DNA Methylation as a Biomarker and a Therapeutic Target of Cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18061111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakaoka T, Saito Y, Shimamoto Y, Muramatsu T, Kimura M, Kanai Y, Saito H.	4. 巻 108
2. 論文標題 Cluster microRNAs miR-194 and miR-215 suppress the tumorigenicity of intestinal tumor organoids.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 678-684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 須田雄大、齋藤義正、齋藤英胤
2. 発表標題 A new 3D co-culture model of intrahepatic cholangiocarcinoma organoids and hepatic stellate cells in a microfluidic device.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野上和幹、内田諒英、梶山洋平、鈴木裕佳水、齋藤義正、木村真規、齋藤英胤
2. 発表標題 Organoid培養法により樹立した腸管上皮幹細胞に対するNMN (Nicotinamide mononucleotide) による抗老化効果の検討
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤義正
2. 発表標題 オルガノイド培養による難治性がんの前臨床モデルの構築とその創薬への応用
3. 学会等名 細胞アッセイ研究会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 義正, 村松 俊英, 齋藤 英胤
2. 発表標題 オルガノイド培養による難治性がんの前臨床モデルの確立と創薬研究への応用
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito Yoshimasa, Muramatsu Toshihide, Sugiyama Yuko, Uchida Ryoei, Furukawa Ryo, Yoshikawa Nao, Kimura Masaki, Saito Hidetsugu
2. 発表標題 Establishment and long-term in vitro culture of organoids derived from human biliary tract carcinomas
3. 学会等名 Annual Meeting of American Association for Cancer Research (AACR) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saito Yoshimasa
2. 発表標題 Establishment of preclinical models for refractory cancers by organoid culture and its application for drug discovery
3. 学会等名 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saito Yoshimasa
2. 発表標題 Establishment of an organoid bank of biliary tract and pancreatic cancers and its application for personalized therapy
3. 学会等名 Asian Pacific Digestive Week 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤義正、中岡俊哉、村松俊英、杉山優子、木村真規、齋藤 英胤
2. 発表標題 肝内胆管がんオルガノイドの樹立と分化誘導による肝細胞性の獲得
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤義正、齋藤英胤
2. 発表標題 胆道系悪性腫瘍由来オルガノイドの長期培養と創薬研究への応用
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saito Y, Nakaoka T, Muramatsu T, Kimura M, Saito H.
2. 発表標題 Intrahepatic cholangiocarcinoma cells can be converted into functional hepatocytes by inhibition of Wnt signaling pathway.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤 義正、中岡 哉彰、村松 俊英、木村 真規、齋藤 英胤
2. 発表標題 オルガノイド培養技術を用いたがん研究
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤 義正
2. 発表標題 オルガノイド培養技術による難治性がんのin vitroモデルの構築と創薬研究への応用
3. 学会等名 第77回分析化学討論会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川 直、齋藤 義正、齋藤 英胤
2. 発表標題 胆管がんオルガノイドにおける糖欠乏下での幹細胞性の増強
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川 遼、齋藤 義正、齋藤 英胤
2. 発表標題 DNAメチル化阻害による抗ウイルス免疫応答の活性化を介した胆道がんオルガノイドの増殖抑制
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 癌治療用医薬組成物	発明者 齋藤 義正、齋藤 英胤、杉山 優子、村松 俊英	権利者 学校法人慶應義塾
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-186915	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 胆道癌オルガノイド又は膵臓癌オルガノイドの培養用培地	発明者 齋藤義正、金井弥栄、村松俊英	権利者 学校法人慶應義塾
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-052795	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>慶應義塾大学プレスリリース 白癬菌（水虫）の治療薬が胆道がん細胞の増殖を抑制する効果を発見 - 胆道がんに対する安全かつ有効な治療薬候補の特定 - https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2019/4/24/28-52550/</p> <p>Keio Research Highlights https://research-highlights.keio.ac.jp/2017/10/a.html</p> <p>がん幹細胞におけるエピゲノム異常を標的とした革新的な創薬研究 https://www.youtube.com/watch?v=QgmysbH_6_A&t</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	佐藤 俊朗 (SATO Toshiro) (70365245)	慶應義塾大学・医学部・教授 (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	金井 弥栄 (KANAI Yae) (00260315)	慶應義塾大学・医学部・教授 (32612)	
連携研究者	金澤 秀子 (KANAZAWA Hideko) (10240996)	慶應義塾大学・薬学部・教授 (32612)	