

Title	難治性前立腺癌のシングルセル解析によるゲノムエピゲノム進化と腫瘍内不均一性の解明
Sub Title	Elucidation of genomic and epigenome evolution and intratumoral heterogeneity by single-cell analysis of drug resistant prostate cancer
Author	小坂, 威雄(Kosaka, Takeo)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>前立腺癌はITHの存在をその特徴とする。ゲノム、エピゲノム解析技術の進歩により、固形癌におけるITHが次第に明らかになり、原発巣と転移巣の空間的不均一性、初発時と再発時のなどの時間的不均一性が見出され、ITHを生み出すがんのゲノム進化プログラムの癌種による相違、患者間や患者内での多様性が報告されている。前立腺癌の好発転移部位である骨転移は造骨性であるアプローチが困難なため再発や転移時の生検検体の採取が困難であることが多い。そこで血液中の血液循環がん細胞(CTC)などのリキッドバイオプシー検体がITHを内包する複数病変に由来したゲノム情報の全体像に近いと考えられ注目されてきている。</p> <p>本研究では</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CTCを用いたシングルセル解析：流体力学を応用した次世代の新規CTC回収システムで、薬剤耐性CRPCやNEPCのように上皮性マーカーの発現が乏しいがんにおいても生きた状態のCTC回収が可能となった。シングルセル解析のプラットフォームとしては分割能が優れ、RNAが分解される前に短時間で処理可能で、同時に処理可能なサンプルが多いという特徴を有す10×Genomics社のChromium single cellをライブラリー調整システムを使用したプラットフォームでCTCのシングルセルRNAシーケンス解析を6例で実施した。CTCの中での不均一性と、今まで着目されてこなかった新規薬剤耐性関連シグナル経路が明らかになった。 2. 薬剤耐性前立腺癌のプレジジョンメディシンを具現化するCTCライブラリー作成：。当院呼吸器とオルガノイド医学講座佐藤教授との共同研究によりCTCから3次元培養によりtumor sphereが形成されることが確認された。 <p>今後引き続き研究を進め、3次元培養で安定的に培養可能とするCTCのバイオバンクのプロトコルを確立し、薬剤の選択や効果予測のためのバイオマーカー開発や、新規創薬の開発のためのプラットフォームの完成を目指す。</p> <p>Prostate cancer is characterized by the presence of ITH. Advances in genome and epigenome analysis technology have gradually revealed ITH in solid tumors, and found spatial inhomogeneities between primary and metastatic lesions, and temporal inhomogeneities such as initial and recurrence, and ITH. Differences in the genome evolution program of cancers that produce cancer by cancer type, and diversity among and within patients have been reported. Bone metastasis, which is the most common metastatic site of prostate cancer, is difficult to approach because it is osteogenic, so it is often difficult to collect biopsy specimens at the time of recurrence or metastasis. Therefore, liquid biopsy specimens such as blood circulating cancer cells (CTC) in the blood are considered to be close to the whole picture of genomic information derived from multiple lesions containing ITH, and are attracting attention.</p> <p>In this research</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Single-cell analysis using CTC: A next-generation new CTC recovery system that applies fluid dynamics, enabling live CTC recovery even in cancers with poor expression of epithelial markers such as drug-resistant CRPC and NEPC. became. A library of 10 × Genomics Chromium single cells, which has excellent splitting ability as a platform for single cell analysis, can be processed in a short time before RNA is degraded, and has many samples that can be processed at the same time. Single-cell RNA sequence analysis of CTC was performed on a platform using the system in 6 cases. Heterogeneity within the CTC and novel drug resistance-related signaling pathways that have not been the focus of attention have been clarified. 2. Creating a CTC library that embodies precision medicine for drug-resistant prostate cancer :. Through joint research between our hospital's respiratory organs and Professor Sato of the Department of Organoid Medicine, it was confirmed from CTC that a tumor sphere is formed by three-dimensional culture. <p>In the future, we will continue research and establish a protocol for his CTC biobank that enables</p>

	stable culture in three-dimensional culture, for the development of biomarkers for drug selection and effect prediction, and for the development of new drug discovery.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0050

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	1,500 千円
	氏名	小坂 威雄	氏名 (英語)	Takeo Kosaka		
研究課題 (日本語)						
難治性前立腺癌のシングルセル解析によるゲノムエピゲノム進化と腫瘍内不均一性の解明						
研究課題 (英訳)						
Elucidation of genomic and epigenome evolution and intratumoral heterogeneity by single-cell analysis of drug resistant prostate cancer						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
小坂 威雄 (Takeo Kosaka)		医学部泌尿器科学教室・専任講師				
安水 洋太 (Yota Yasumizu)		医学部泌尿器科学教室・助教				
本郷 周 (Hiroshi Hongo)		医学部泌尿器科学教室・助教				
西原 広史 (Hiroshi Nishihara)		医学部腫瘍センター ゲノム医療ユニット・教授				
大家 基嗣 (Mototsugu Oya)		医学部泌尿器科学教室・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>前立腺癌は ITH の存在をその特徴とする。ゲノム、エピゲノム解析技術の進歩により、固形癌における ITH が次第に明らかになり、原発巣と転移巣の空間的不均一性、初発時と再発時のなどの時間的不均一性が見出され、ITH を生み出すがんのゲノム進化プログラムの癌種による相違、患者間や患者内での多様性が報告されている。前立腺癌の好発転移部位である骨転移は造骨性であるアプローチが困難なため再発や転移時の生検検体の採取が困難であることが多い。そこで血液中の血液循環がん細胞(CTC)などのリキッドバイオプシー検体が ITH を内包する複数病変に由来したゲノム情報の全体像に近いと考えられ注目されてきている。</p> <p>本研究では</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CTC を用いたシングルセル解析: 流体力学を応用した次世代の新規 CTC 回収システムで、薬剤耐性 CRPC や NEPC のように上皮性マーカーの発現が乏しいがんにおいても生きた状態の CTC 回収が可能となった。シングルセル解析のプラットフォームとしては分割能が優れ、RNA が分解される前に短時間で処理可能で、同時に処理可能なサンプルが多いという特徴を有す 10× Genomics 社の Chromium single cell をライブラリー調整システムを使用したプラットフォームで CTC のシングルセル RNA シーケンス解析を 6 例で実施した。CTC の中での不均一性と、今まで着目されてこなかった新規薬剤耐性関連シグナル経路が明らかになった。 2. 薬剤耐性前立腺癌のプレジジョンメディシンを具現化する CTC ライブラリー作成:。当院呼吸器とオルガノイド医学講座佐藤教授との共同研究により CTC から3次元培養により tumor sphere が形成されることが確認された。 <p>今後引き続き研究を進め、3次元培養で安定的に培養可能とする CTC のバイオバンクのプロトコールを確立し、薬剤の選択や効果予測のためのバイオマーカー開発や、新規創薬の開発のためのプラットフォームの完成を目指す。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Prostate cancer is characterized by the presence of ITH. Advances in genome and epigenome analysis technology have gradually revealed ITH in solid tumors, and found spatial inhomogeneities between primary and metastatic lesions, and temporal inhomogeneities such as initial and recurrence, and ITH. Differences in the genome evolution program of cancers that produce cancer by cancer type, and diversity among and within patients have been reported. Bone metastasis, which is the most common metastatic site of prostate cancer, is difficult to approach because it is osteogenic, so it is often difficult to collect biopsy specimens at the time of recurrence or metastasis. Therefore, liquid biopsy specimens such as blood circulating cancer cells (CTC) in the blood are considered to be close to the whole picture of genomic information derived from multiple lesions containing ITH, and are attracting attention.</p> <p>In this research</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Single-cell analysis using CTC: A next-generation new CTC recovery system that applies fluid dynamics, enabling live CTC recovery even in cancers with poor expression of epithelial markers such as drug-resistant CRPC and NEPC, became. A library of 10 × Genomics Chromium single cells, which has excellent splitting ability as a platform for single cell analysis, can be processed in a short time before RNA is degraded, and has many samples that can be processed at the same time. Single-cell RNA sequence analysis of CTC was performed on a platform using the system in 6 cases. Heterogeneity within the CTC and novel drug resistance-related signaling pathways that have not been the focus of attention have been clarified. 2. Creating a CTC library that embodies precision medicine for drug-resistant prostate cancer: Through joint research between our hospital's respiratory organs and Professor Sato of the Department of Organoid Medicine, it was confirmed from CTC that a tumor sphere is formed by three-dimensional culture. <p>In the future, we will continue research and establish a protocol for his CTC biobank that enables stable culture in three-dimensional culture, for the development of biomarkers for drug selection and effect prediction, and for the development of new drug discovery.</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)			