

Title	肺癌オルガノイドライブラリーを用いた肺癌細胞特異的依存シグナル・依存遺伝子の同定
Sub Title	Identification of signal or gene dependency of lung cancer cells using patient-derived lung cancer organoid library
Author	安田, 浩之(Yasuda, Hiroyuki)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究の目的は、肺癌オルガノイドライブラリーなど独自の研究基盤を用いて肺癌細胞の分子異常とシグナル経路異常の関連を明らかにするとともに、治療に直結する癌細胞特異的依存シグナルあるいは依存遺伝子を同定することである。そのために下記3つをマイルストーンとして設定し研究を進めた。①</p> <p>ニッチ因子解析による肺癌細胞特異的依存シグナルの同定とそのメカニズム解明。②</p> <p>CRIPR/Cas9 knockout ライブラリーを用いた肺癌細胞特異的依存遺伝子の同定。③</p> <p>治療標的としての妥当性の検証。</p> <p>上記研究を進める上で、肺癌オルガノイドの効率的樹立が極めて重要であり、様々な培養条件の検討を行った。現在までに約160ライン程度の肺癌オルガノイドを樹立しており、世界最大規模の肺癌オルガノイドライブラリーであると認識している。樹立した肺癌オルガノイドに対しては、遺伝子変異や遺伝子発現プロファイルの異常などの分子異常を把握するために全エクソームシーケンスあるいはRNAシーケンスなどのオミクス解析を行った。さらにこれら分子異常とシグナル依存性との関係を明らかにするために、培養液中の増殖因子を調節し増殖能を評価するニッチ依存性解析も行った。</p> <p>この中で、肺腺癌あるいは小細胞肺癌の中で特定のシグナルに依存するサブグループを複数同定した。今後、これら同定したシグナル異常が治療標的として妥当なのかをin vitroおよびin vivo実験で検証予定である。</p> <p>The purpose of this project is to clarify the connections between molecular alterations, including genetic or transcriptomic alterations, and phenotype of lung cancer cells. Especially, we focused on cancer cell-specific signal or gene dependency. To that end, we set three mile stones to go through this project as below.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Clarification of cancer cell-specific niche dependency patterns2. Clarification of cancer cell-specific gene dependency using CRISPR/Cas9 knockout library3. Confirmation of therapeutic validity of identified treatment targets <p>First, we modified the culture conditions, which improved successful rate of organoid establishment.</p> <p>Then, we performed molecular profiling for the established organoids using whole exome seq and RNA-seq.</p> <p>To clarify the associations between molecular alterations and phenotype of lung cancer cells, we performed niche dependency analysis and CRISP/Cas9 knockout screening for the established organoids.</p> <p>Fortunately, we identified several subgroups which are dependent on specific signals. We are now working on the experiments to examine whether these cancer cell-specific gene/pathway dependency can be effective targets for cancer treatment.</p>
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=KO12003001-20220003-0038

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	安田 浩之	氏名 (英語)	Hiroyuki Yasuda		
研究課題 (日本語)						
肺癌オルガノイドライブラリーを用いた肺癌細胞特異的依存シグナル・依存遺伝子の同定						
研究課題 (英訳)						
Identification of signal or gene dependency of lung cancer cells using patient-derived lung cancer organoid library						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
安田浩之 (Hiroyuki Yasuda)		医学部・呼吸器内科・専任講師				
浜本純子 (Junko Hamamoto)		医学部・呼吸器内科・研究員				
光石彬史 (Akifumi Mitsuishi)		医学部・呼吸器内科・大学院生				
福島貴大 (Takahiro Fukushima)		医学部・呼吸器内科・大学院生				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究の目的は、肺癌オルガノイドライブラリーなど独自の研究基盤を用いて肺癌細胞の分子異常とシグナル経路異常の関連を明らかにするとともに、治療に直結する癌細胞特異的依存シグナルあるいは依存遺伝子を同定することである。そのために下記3つをマイルストーンとして設定し研究を進めた。① ニッチ因子解析による肺癌細胞特異的依存シグナルの同定とそのメカニズム解明。② CRIPR/Cas9 knockout ライブラリーを用いた肺癌細胞特異的依存遺伝子の同定。③ 治療標的としての妥当性の検証。</p> <p>上記研究を進める上で、肺癌オルガノイドの効率的樹立が極めて重要であり、様々な培養条件の検討を行った。現在までに約160ライン程度の肺癌オルガノイドを樹立しており、世界最大規模の肺癌オルガノイドライブラリーであると認識している。樹立した肺癌オルガノイドに対しては、遺伝子変異や遺伝子発現プロファイルの異常などの分子異常を把握するために全エクソームシーケンスあるいはRNAシーケンスなどのオミクス解析を行った。さらにこれら分子異常とシグナル依存性との関係を明らかにするために、培養液中の増殖因子を調節し増殖能を評価するニッチ依存性解析も行った。</p> <p>この中で、肺腺癌あるいは小細胞肺癌の中で特定のシグナルに依存するサブグループを複数同定した。今後、これら同定したシグナル異常が治療標的として妥当なのかを <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 実験で検証予定である。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The purpose of this project is to clarify the connections between molecular alterations, including genetic or transcriptomic alterations, and phenotype of lung cancer cells. Especially, we focused on cancer cell-specific signal or gene dependency. To that end, we set three mile stones to go through this project as below.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clarification of cancer cell-specific niche dependency patterns 2. Clarification of cancer cell-specific gene dependency using CRISPR/Cas9 knockout library 3. Confirmation of therapeutic validity of identified treatment targets <p>First, we modified the culture conditions, which improved successful rate of organoid establishment. Then, we performed molecular profiling for the established organoids using whole exome seq and RNA-seq. To clarify the associations between molecular alterations and phenotype of lung cancer cells, we performed niche dependency analysis and CRISP/Cas9 knockout screening for the established organoids. Fortunately, we identified several subgroups which are dependent on specific signals. We are now working on the experiments to examine whether these cancer cell-specific gene/pathway dependency can be effective targets for cancer treatment.</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)			