

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	利 光 孝 太
論文審査担当者	主 査	内科学	金 井 隆 典	
	内科学	片 岡 圭 亮	病理学	金 井 弥 栄
	病院薬剤学	大 谷 壽 一		
学力確認担当者：			審査委員長：片岡 圭亮	
			試問日：2022年 6月28日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Organoid screening reveals epigenetic vulnerabilities in human colorectal cancer (オルガノイドスクリーニングによるヒト大腸がんのエピジェネティックな脆弱性の解明)				
<p>本研究では、患者由来オルガノイドに対する新規薬剤スクリーニング法を確立した。ヒト大腸オルガノイド26株に対する60化合物の薬効の解析から、bromodomain and extraterminal domain (BET) タンパク質阻害剤JQ1が癌選択的な薬効を示すこと、及びCpG island methylator phenotype (CIMP) によるCHFR遺伝子のサイレンシングがpaclitaxel感受性を引き起こすことを明らかにした。</p> <p>審査では、本研究におけるCIMPの定義を問われた。本研究ではDNAメチル化データのクラスタリングに基づきCIMPの有無を判別した。本研究におけるCIMP陽性オルガノイドはBRAF変異を有するCIMP-high腫瘍に対応し、KRAS変異を有するCIMP-low腫瘍由来のオルガノイドはCIMP陰性に分類されると回答された。オルガノイドと元の腫瘍のエピゲノムの同一性について問われた。本研究では元の腫瘍との比較解析を行っていないものの、臨床検体と同様にBRAF変異と関連するCIMPが認められたこと、また他の研究でオルガノイドが元の腫瘍のエピゲノム状態を保持する報告があることが回答された。また、薬剤スクリーニングにIGF-1及びFGF-2を用いた理由を問われた。従来のp38阻害剤を用いた手法に比べて生体内の環境を反映した培養条件であり、単一細胞を播種した際のオルガノイド形成効率が高くスクリーニングの実験誤差が抑えられるためと回答された。JQ1の癌選択的な薬効に対し、スーパーエンハンサーにより制御されると報告されているMYCが関与するか問われた。JQ1によるMYCの発現抑制は全ての癌オルガノイド株で見られるわけではなく、MYC以外のJQ1感受性規定因子の存在が示唆されると回答された。</p> <p>今後の展望として、本研究で確立された薬剤スクリーニング法の応用について問われた。個々の患者の薬剤感受性を予測する個別化医療への応用と、新規創薬への応用の2つが考えられる。個別化医療への応用では、オルガノイドの樹立効率の高さは他の非臨床モデルにはない利点になり得るが、オルガノイドが臨床的な薬剤感受性をどの程度反映するかについては今後検証が必要であると回答された。また創薬への応用では、化合物ライブラリーを用いた治療標的探索での有用性がある一方で、臨床的な毒性は必ずしも標的癌種に対応する正常組織で起こるわけではなく、用量規定毒性の予測には他の正常組織でのスクリーニングも必要であると回答された。</p> <p>以上、本研究は今後さらに検討すべき課題は残されているものの、大腸癌の治療上の脆弱性を見出し、患者由来オルガノイドの薬剤スクリーニングプラットフォームとしての有用性を示した点において有意義な研究であると評価された。</p>				