

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 lung cancer cell-specific dependent genes or signals using lung cancer organoid library
Author	安田, 浩之(Yasuda, Hiroyuki)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	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。研究を通して我々が有する患者由来肺癌オルガノイドライブラリーの拡充を行った。具体的には、慶應病院あるいは共同研究施設を受診した患者から、事前に書面での同意を取得したうえで、臨床検体の余剰サンプルを取得し、そこから肺癌オルガノイドの樹立を行った。また、樹立した肺癌オルガノイドに対して、肺癌細胞が増殖する上で必要とする増殖シグナルを明らかにするために、培養液中の増殖因子を除去することで、オルガノイドの増殖能がどの程度低下するかを評価するニッチ依存性解析を行った。その結果、特定のサブグループの肺癌が依存するシグナル経路を複数同定した。また、樹立したオルガノイドに対してCRISPR/Cas9 knockoutライブラリーを用いた実験を行い、肺癌細胞が増殖する上で必要な遺伝子を複数同定した。具体的には、小細胞肺癌オルガノイドを用いて、キナーゼ遺伝子に対するCRISPR/Cas9 knockoutライブラリーを用いたスクリーニングを行った。その結果、小細胞肺癌が増殖する上で必要とする遺伝子を複数同定した。また、小細胞肺癌オルガノイドに対しては、転写因子遺伝子に対するCRISPR/Cas9 knockoutライブラリーを用いたスクリーニングも行った。その結果、小細胞肺癌特異的に増殖をドライブする転写因子を複数同定した。以上の結果、肺癌細胞が依存するシグナル経路あるいは遺伝子を複数同定することができた。これらは、治療標的になりうるものであり、現在同定したシグナル経路あるいは遺伝子を標的とした治療の有効性をin vitroおよびin vivo実験で検証している。 The purpose of this study is to elucidate the relationship between molecular abnormalities and signaling pathway abnormalities in lung cancer cells using unique research platforms such as a lung cancer organoid library, and to identify cancer cell-specific dependency signals or dependency genes that are directly linked to treatment. Through this research, we expanded our patient-derived lung cancer organoid library. Specifically, we obtained surplus clinical samples from patients who visited Keio Hospital or collaborating research facilities, after obtaining prior written consent, and established lung cancer organoids from these samples. Additionally, for the established lung cancer organoids, we conducted niche dependency analysis to determine the extent to which the organoid's proliferative capacity decreases by removing growth factors from the culture medium, in order to identify the growth signals required for lung cancer cell proliferation. As a result, we identified multiple signaling pathways that specific subgroups of lung cancer depend on. Furthermore, we conducted experiments using a CRISPR/Cas9 knockout library on the established organoids and identified several genes necessary for lung cancer cell proliferation. Specifically, using small cell lung cancer organoids, we performed screening with a CRISPR/Cas9 knockout library targeting kinase genes and identified several genes required for the proliferation of small cell lung cancer. Additionally, we conducted screening with a CRISPR/Cas9 knockout library targeting transcription factor genes on small cell lung cancer organoids and identified several transcription factors that drive the proliferation of small cell lung cancer specifically. As a result, we were able to identify multiple signaling pathways or genes that lung cancer cells depend on. These could be potential therapeutic targets, and we are currently verifying the effectiveness of treatments targeting the identified signaling pathways or genes through in vitro and in vivo experiments.
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=KO12003001-20230001-0036

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)
Hiroyuki Yasuda	Understanding lung cancer heterogeneity using patient-derived organoids	Sapporo International Cancer Symposium	2023/10