

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16817

研究課題名（和文）子宮内膜症オルガノイドの構築と臨床応用

研究課題名（英文）Developing Organoids from Ovarian Clear Cell Carcinoma and Endometriosis

研究代表者

川畑 絢子（Kawabata, Ayako）

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：90594573

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000 円

研究成果の概要（和文）：卵巣明細胞癌とその前癌病変である子宮内膜症は、慢性炎症や酸化ストレスに代表されるがん微小環境を共有している。子宮内膜症オルガノイドを樹立することで、子宮内膜症の微小環境に潜む癌化のメカニズムを解明することを本研究の目的とした。子宮内膜症オルガノイドの樹立に難渋しているが、子宮内膜症および卵巣明細胞癌組織を用いた遺伝子発現解析の結果、子宮内膜症では卵巣明細胞癌と比較し間葉系、炎症に関連する遺伝子発現が亢進していることを確認した。この結果をもとに子宮内膜症の微小環境（ニッチ）の最適化を図り、オルガノイド培養を継続する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣明細胞癌は日本人の発症率が高く、進行癌は予後不良である。子宮内膜症の時点で卵巣明細胞癌の一部の性質を有するが、癌化のメカニズムの詳細はわかっていない。子宮内膜症オルガノイドを通して子宮内膜症 - 卵巣明細胞癌の微小環境ネットワークを構築することは、卵巣明細胞癌の新たな個別化治療の開発に応用できると考える。

研究成果の概要（英文）：Ovarian clear cell carcinoma and its precancerous lesion endometriosis share a cancer microenvironment typified by chronic inflammation and oxidative stress. The objective of this study was to elucidate the carcinogenesis in the microenvironment of endometriosis by establishing an endometriosis organoid. While we were unable to establish an endometriosis organoid, RNA sequencing using endometriosis and ovarian clear cell carcinoma tissue confirmed that, compared with ovarian clear cell carcinoma, endometriosis exhibits increased expression of genes associated with the mesenchymal system and inflammation. Based on these results, we will attempt to optimize the endometriosis microenvironment (niche) and continue to culture organoids.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：卵巣明細胞癌 子宮内膜症 オルガノイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

卵巣明細胞癌は子宮内膜症を背景に発生するが、卵巣明細胞癌と子宮内膜症は慢性炎症や酸化ストレスに代表される微小環境を共有している。子宮内膜症に慢性炎症や酸化ストレスによる遺伝子変異が蓄積すると発癌を惹起する (Munksgaard PS et al. Gynecol Oncol. 2012)。しかし、子宮内膜症の時点で卵巣明細胞癌特有の遺伝子変異を持ち合わせている (Anglesio MS. N Engl J Med. 2017) とすると、子宮内膜症の劣悪な微小環境に癌化を促進する因子が存在し、微小環境との共存により卵巣明細胞癌特有の性質を獲得している可能性が考えられる。

がんの恒常性はがん幹細胞および微小環境 (ニッチ) により維持・制御されている。近年、正常幹細胞あるいはがん幹細胞を基底膜マトリクスに包埋し、幹細胞維持に必要なニッチ因子を外部より供給して幹細胞を永続的に培養するオルガノイドという技術が確立された (Sato T et al. Nature. 2009)。オルガノイドの構築には微小環境 (ニッチ) の最適化が不可欠である。

子宮内膜症オルガノイドの樹立を目指すことで、子宮内膜症の微小環境に潜む癌化のメカニズムを解明することを本研究の目的とした。

2. 研究の目的

子宮内膜症オルガノイドの構築とその臨床応用

(1) 子宮内膜症 - 卵巣明細胞癌の発癌機構の解明 (ニッチの同定)

卵巣明細胞癌にとって子宮内膜症は単なる発生母地であるのみならず、慢性炎症や酸化ストレスに代表される微小環境を共有し、微小環境依存性の発癌機構が卵巣明細胞癌特有の性質を規定するのではないかと。

(2) 患者由来オルガノイドの臨床応用

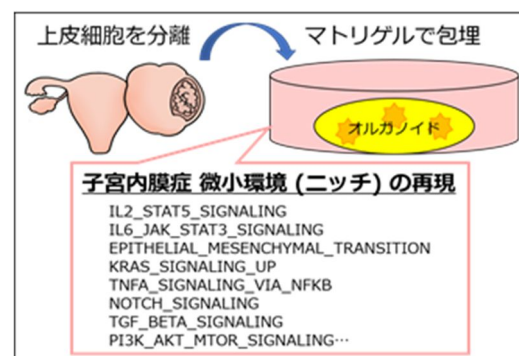
子宮内膜症オルガノイドを用いた癌化予測

子宮内膜症合併卵巣明細胞癌オルガノイドを用いた予後予測、薬剤感受性検査

3. 研究の方法

インフォームドコンセントを得て収集した子宮内膜症組織から上皮細胞を分離し、マトリゲルに包埋した。ニッチ因子を含む培地を添加し、オルガノイドの培養を試みた。

子宮内膜症および卵巣癌組織を用いたバルクの RNA シークエンスの結果を踏まえ、増殖因子および阻害剤の組み合わせを検討し、ニッチの再現を目指した。



4. 研究成果

子宮内膜症 10 例、卵巣明細胞癌 12 例、その他の上皮性卵巣癌 13 例のバルクの RNA シークエンスの結果、子宮内膜症では卵巣明細胞癌と比較し間葉系、炎症に関連する遺伝子発現が亢進していることを確認した。

子宮内膜症オルガノイドの構築は、子宮内膜症組織から十分量の子宮内膜細胞を単離すること、また増殖因子および阻害剤の最適化に難渋した。子宮内膜症オルガノイドの長期

培養には至っていない.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----