

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09106

研究課題名（和文）単一細胞解析とオルガノイドを用いた微小環境依存性に基づく膵癌subtype分類

研究課題名（英文）Classification of pancreatic ductal adenocarcinoma based on niche factor dependency with single cell analysis and organoid

研究代表者

三好 圭 (MIYOSHI, Kei)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：70755272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：膵管腺癌は間質の増生を特徴とし、癌間質相互作用を介して悪性度を高める知られている。また膵癌の分化型と間質との関連については不明な点が多い。本研究では膵癌において間質が癌へ与える影響を明らかにすることを目的とし、ヒト膵癌症例の腫瘍からオルガノイドを樹立し、分化度に応じ低分化型、中分化型、高分化型に分類することで、分化度が癌関連線維芽細胞が産生する微小環境因子に依存する傾向があることを見出した。さらに微小環境因子への依存度が高い高分化型の症例において、メバロン酸代謝遺伝子の発現が亢進しておりメバロン酸代謝阻害薬に対する感受性が高く、サブタイプ別治療の標的として有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では膵癌のうち微小環境因子への依存度が高い高分化型の症例において、メバロン酸代謝遺伝子の発現が亢進メバロン酸代謝阻害薬に対する感受性が高いことを示している。このことは微小環境因子によって誘導される分子生物学的特徴が、サブタイプ別治療の治療標的として有用である可能性を示唆しており新たな膵癌治療薬の開発へ結びつく可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Pancreatic ductal adenocarcinoma is characterized by stromal hyperplasia, which is known to increase malignancy via cancer-stromal interactions. The relationship between differentiation type of pancreatic cancer and stroma is still unclear. In this study, we aimed to clarify the influence of the stroma on pancreatic cancer. We established organoids from human pancreatic cancer tumors and classified them into poorly differentiated, intermediate differentiated, and well differentiated types according to the differentiation level, and found that the differentiation level tends to depend on niche factors produced by cancer-associated fibroblasts. In addition, well differentiated tumors, which were more dependent on niche factors, showed increased expression of genes related to mevalonate pathway and were more sensitive to mevalonate metabolism inhibitors, suggesting that they may be useful as targets for subtype-specific therapy for pancreatic cancer.

研究分野：医歯薬学

キーワード：膵癌 オルガノイド 癌関連線維芽細胞 癌微小環境 微小環境因子 膵癌Subtype

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵管腺癌 (PDAC) は、5 年生存率が約 9%と予後不良な疾患である。膵癌は著明な間質の増生を特徴とし、癌間質相互作用を介して悪性度を高めていることが知られている。膵癌は抗分化型、中分化型、低分化型に分類され、膵癌自然発癌マウスモデルでは間質を抑制することで低分化・未分化型の膵癌が増加し浸潤や転移を促進し予後が悪化することが既に示されている。だが、分化型と間質との関連については未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究ではヒト膵癌患者由来のオルガノイドを作成し、膵癌において間質が癌へ与える影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 分化度の異なる膵癌オルガノイドの樹立

ヒト膵癌症例の腫瘍からオルガノイドを作成し、分化度に応じ低分化型、中分化型、高分化型に分類する。

(2) 膵癌 phenotype と微小環境因子の関係

樹立した膵癌オルガノイドを用いたゲノムおよびトランスクリプトーム解析を行い、分化グレードに基づく PDAC の分子的特徴を明らかにした。

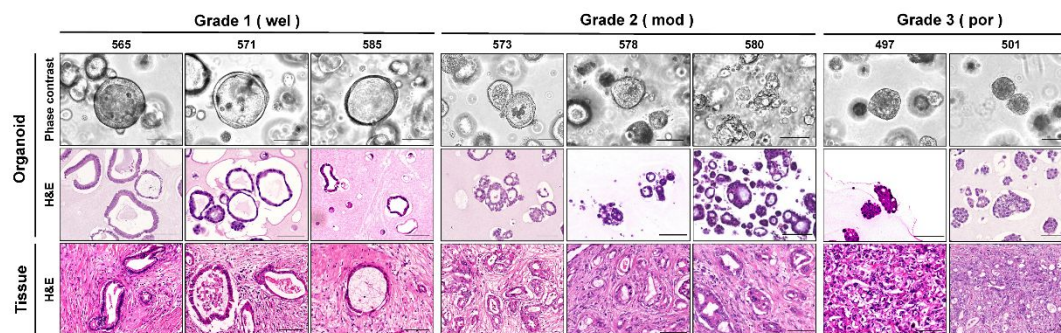
(3) 微小環境因子により誘導される発現変動遺伝子の抽出

PDAC オルガノイド (PDO) を用いたゲノムおよびトランスクリプトーム解析により、分化グレードに基づく PDAC の分子的特徴を明らかにし、膵癌の分化度を制御する可能性のある微小環境因子の同定を行う。また癌関連芽細胞 (CAF) との 3 次元共培養モデルを作製し、CAF と膵癌の分化型の関連を明らかにする。さらに微小環境因子により誘導される発現変動遺伝子を抽出し、サブタイプ別治療の標的となる可能性を模索する。

4. 研究成果

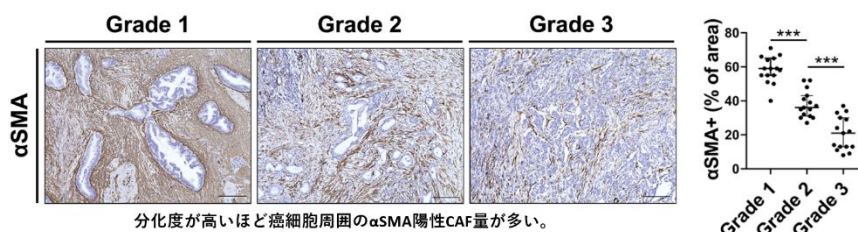
(1) 分化度の異なる膵癌オルガノイドの樹立

膵癌症例 8 例の PDAC organoids を樹立した。PDAC organoids はすべて primary tumor の形態学的特徴を保持していた。



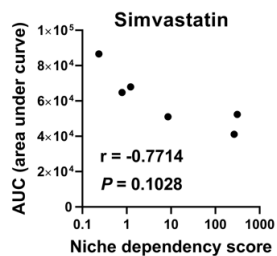
(2) 膵癌 phenotype と微小環境因子の関係

樹立したオルガノイドをマイクロアレイにより分子生物学的特徴を評価すると、分化度ごとに異なる発現プロファイルを示しており、分化度が高いほど微小環境因子へ強く依存していることが示された。さらに分化度が高いほど癌細胞周囲の SMA 陽性 CAF 量が多いことから、分化型膵癌は CAF 由来の微小環境因子に依存している可能性が示唆された。

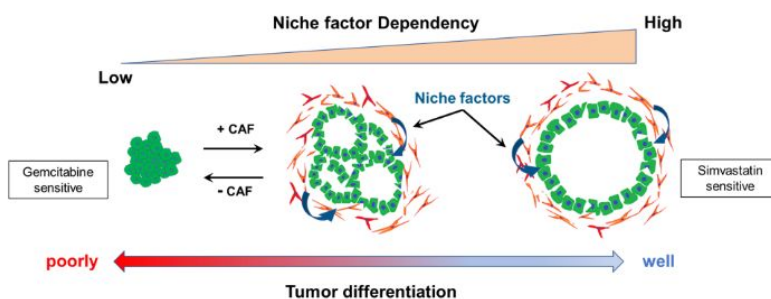


(3) 微小環境因子により誘導される発現変動遺伝子の抽出

微小環境因子依存性の高い分化型症例ではメバロン酸代謝関連遺伝子の発現が亢進していることを見出した。分化型の膵癌オルガノイドはメバロン酸代謝阻害薬である Simvastatin に対する感受性が高いことが示された。以上のことから膵癌微小環境因子によって誘導される分子生物学的特徴は、サブタイプ別治療の標的として有用である可能性が示唆された。



微小環境因子への依存性が高いほど、Simvastatinへの感受性が高い



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shinkawa Tomohiko, Ohuchida Kenoki, Nakamura Masafumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Heterogeneity of Cancer-Associated Fibroblasts and the Tumor Immune Microenvironment in Pancreatic Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3994
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14163994	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinkawa Tomohiko, Ohuchida Kenoki, Mochida Yuki, Sakihama Kukiko, Iwamoto Chika, Abe Toshiya, Ideno Noboru, Mizuuchi Yusuke, Shindo Koji, Ikenaga Naoki, Moriyama Taiki, Nakata Kohei, Oda Yoshinao, Nakamura Masafumi	4. 巻 41
2. 論文標題 Subtypes in pancreatic ductal adenocarcinoma based on niche factor dependency show distinct drug treatment responses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 89
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13046-022-02301-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 持田郁己、大内田研宙、寅田信博、堤親範、中村祥一、久野恭子、奥田翔、新川智彦、仲田興平、中村雅史
2. 発表標題 シングルセル解析を用いた膵臓癌の間質相互作用による化学療法抵抗性機序の検討
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新川智彦、大内田研宙、持田郁己、井手野昇、水内祐介、進藤幸治、池永直樹、森山大樹、仲田興平、中村雅史
2. 発表標題 異なる薬物治療反応性を示す微小環境因子依存性に基づいた新たな膵癌サブタイプ分類
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新川智彦、大内田研宙、持田郁己、小山虹輝、林昌孝、松本奏吉、岩本千佳、進藤幸治、池永直樹、仲田興平、中村雅史
2. 発表標題 分化型膵癌は癌関連線維芽細胞由来の微小環境因子に依存して分化度を保持している
3. 学会等名 第52回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新川智彦、大内田研宙、持田郁己、奥田翔、大坪慶志輝、岩本千佳、進藤幸治、池永直樹、仲田興平、中村雅史
2. 発表標題 膵癌における癌関連線維芽細胞由来の微小環境因子が腫瘍分化度に与える影響についての検討
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新川智彦、大内田研宙、中村祥一、持田郁己、久野恭子、奥田翔、大坪慶志輝、岩本千佳、進藤幸治、池永直樹、森山大樹、永井俊太郎、仲田興平、中村雅史
2. 発表標題 膵癌における微小環境因子が腫瘍分化度に与える影響およびその分化度に応じた薬物治療反応性についての検討
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新川智彦、大内田研宙、奥田翔、大坪慶志輝、岩本千佳、進藤幸治、仲田興平、大塚隆生、中村雅史
2. 発表標題 微小環境因子依存性に基づいた膵癌subtype分類および薬物治療抵抗性についての検討
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinkawa T, Ohuchida K, Iwamoto C, Shindo K, Nakata K, Ohtsuka T, Nakamura M
2. 発表標題 Subtype classification of pancreatic ductal adenocarcinoma based on microenvironmental niche factors dependency and chemotherapy resistance
3. 学会等名 14th World Congress of International Hepeto-Pancreato-Biliary Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔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
研究分担者	進藤 幸治 (SHINDO Koji) (00788432)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	水元 一博 (MIZUMOTO Kazuhiro) (90253418)	国際医療福祉大学・赤坂心理・医療福祉マネジメント学部・教授 (32206)	

	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
研究協力者	新川 智彦 (SHINKAWA Tomohiko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------