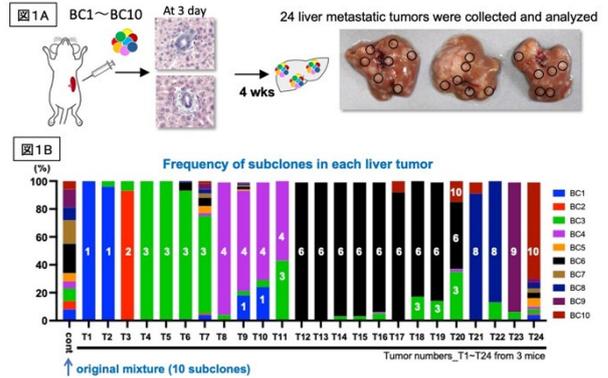
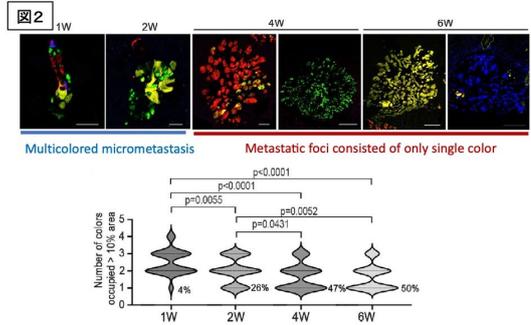


研究区分		一般共同研究		
研究課題名		転移性消化器がんを標的とした薬剤探索研究		
新規・継続の別		新規・ 継続		
研究代表者	所属	金沢大学がん進展制御研究所	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	教授・大島 正伸		
研究分担者 (適宜行を追加 して下さい)	所属	金沢大学がん進展制御研究所	/	/
	職名・氏名	准教授・大島 浩子		
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・園下 将大		
概要 (100～150字程度)		本研究では、多様な遺伝子変異の組み合わせを持つマウス腸管腫瘍から樹立したオルガノイドを用いて、大腸がんの転移につながるクラスター遊走の分子機構の解析を行った。その結果、Kras 変異と p53 R270H 変異を同時に導入した腫瘍では、Activin 刺激により突起を形成し、細胞クラスターとして遊走することを明らかに出来た。		
研究目的 (300字程度)		転移・再発をとまなう大腸がん患者の5年生存率は15%以下と低く、転移大腸がんに対する治療薬開発は、重要な研究課題である。我々は、これまでの研究により、大腸がん細胞は原発巣からクラスターを形成して遊離、浸潤し、クラスターのまま血流を介して遠隔臓器に到達して転移巣を形成する可能性を明らかにした。この結果から、複数のサブクローンで構成されるクラスターの転移により、遺伝的な多様性を維持したまま転移巣が形成されると考えられた。本研究では、ヒト大腸がんから樹立したオルガノイドを用いて、転移巣形成過程におけるサブクローン進化と遺伝的多様性の変容について個体レベルでの解析により明らかにする。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		<p>本研究では、ヒト結腸がん由来オルガノイドを用いて、肝転移巣形成過程におけるクローン間のダイナミクスを解析し、サブクローン進化と遺伝的多様性の変容について解析した。最初に、ヒト大腸がん組織からオルガノイドを樹立し、さらにシングルセル化してバーコード標識した、10系統のサブクローン(BC1～BC10)を樹立した。これらのサブクローン間での増殖率に有意差は見られなかった。またゲノム解析の結果、どのサブクローンでも、同様の CTNNB1 変異と、KRAS 変異が検出され、ドライバー変異の多様性は見られなかった。</p> <p>次に、10系統のサブクローンを同じ比率(細胞数)で混在させ、混合細胞を脾臓移植した。4週間後に24個の肝転移巣からゲノムDNAを調製し、次世代シーケンサーで各サブクローンの頻度を解析した(図1A)。移植に用いた細胞集団では、ほぼ同じ頻度で10個のサブクローンが検出されたが、存在していたが、興味深いことに、ほとんどの転移巣組織では、サブクローンの多様性が失われており、一つのサブクローンが全体の90%以上を占めている腫瘍組織がほとんどであった。</p>		

(図 1B)。さらに興味深いことに、選択的に増殖したサブクローンは特定のクローンに偏っておらず、転移巣におけるサブクローンの選択は、中立的であった。



さらに、マウスの転移性腸管主要である AKTP 細胞に、タモキシフェン投与により4色の蛍光蛋白からランダムに標識できる、AKTP-rainbow 細胞を構築して、サブクローン進化の解析を実施した。すなわち、AKTP-rainbow 細胞を脾臓移植し、2 日後にマウスにタモキシフェン投与し、生体内で移植細胞をランダムに蛍光標識した。移植後1週間では、ほとんどの転移巣がマルチカラーで構成され、一色だけで構成される転移巣は 4%だったが、移植後 4 週間以降では 50%前後の転移巣が単一の傾向蛋白で標識されていた(図2)。



以上のヒトおよびマウスオルガノイドを用いた解析から、遺伝的に多様性を維持したまま原発巣から遠隔臓器に遊走したがん細胞クラスターは、転移巣を形成する過程では中立選択を受けており、転移巣形成初期では多様性は失われている可能性が考えられた。以上の結果は論文発表した(Lei et al, J Biochem, 2024)。

以上のヒトおよびマウスオルガノイドを用いた解析から、遺伝的に多様性を維持したまま原発巣から遠隔臓器に遊走したがん細胞クラスターは、転移巣を形成する過程では中立選択を受けており、転移巣形成初期では多様性は失われている可能性が考えられた。以上の結果は論文発表した(Lei et al, J Biochem, 2024)。

成果

【学会発表】

1. Oshima M, Furutani Y, Nakayama M, Inaki N, Oshima H. Ligand-dependent Wnt signaling in tumor microenvironment for gastric cancer metastasis. The 8th JCA-AACR Special Joint Conference, (京都東急ホテル)2024年6月30日.
2. Oshima M. Tumor and stroma signaling interactions for invasion and metastasis. The 52th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, (東京パレスホテル)2024年11月12日.
3. 大島正伸, 古谷裕一郎, 中山瑞穂, 稲木紀幸, 大島浩子. 外因性リガンド依存的な Wnt 活性化による胃がん転移機構(口演). 第 83 回日本癌学会学術総会(福岡国際会議場)2024年9月20日.

【論文発表】

1. Nakayama M, Saito H, Murakami K, Oshima H, Oshima M. Missense mutant p53 transactivates Wnt/ β -catenin signaling in neighboring p53-destabilized cells through the COX-2/PGE2 pathway. **Cancer Res Commun**, 5: 13-23, 2025.

	<p>2. Lei X, Yamamoto D, Kitamura H, Kita K, Inaki N, Murakami K, Nakayama M, Oshima H, Oshima M. Neutral selection and clonal expansion during the development of colon cancer metastasis. J Biochem, 176: 187-195, 2024.</p> <p>3. Wang D, Nakayama M, Hong CP, Oshima H, Oshima M. Gain-of-function p53 mutation acts as a genetic switch for TGF-β signaling-induced epithelial-to-mesenchymal transition in intestinal tumors. Cancer Res, 84: 56-68, 2024.</p>
	<p>【新聞報道】 なし</p>
	<p>【学位取得者】 金沢大学医薬保健総合研究科・医学博士課程 4 年・Xuelican Lei</p>