

ヒト胃がんの発がん過程におけるWnt/R-spondin Nicheへの非依存状態に至る多様な経路

Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, et al. Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. Cell. 2018 ; 174 : 856-69.e17.

助教

坂本直也

Naoya SAKAMOTO

広島大学大学院医系科学研究科分子病理学

▶はじめに

胃癌は世界で癌死の原因の第5位の悪性腫瘍である。近年の次世代シーケンサーの解析により、胃癌は4つの subgroup (EB virus positive/Microsatellite instability ; MSI/Chromosomal instability/Genomically stable) に大別されることが明らかとなったが、その遺伝学的な特徴と表現系の相関は不明である。オルガノイドはさまざまな生体の上皮組織の最小構成単位を、幹細胞を中心に *in vitro* で再現する方法であり、その培養には Wnt3a, R-spondin, Noggin を中心とした“Niche 因子”が不可欠である。

本研究では、胃癌患者から樹立されたオルガノイドにおける genetic/epigenetic な特徴と表現系との相関に関して、詳細な検討を行った。

▶対象と方法

外科的切除、内視鏡的採取、および腹水穿刺により得られた胃癌組織からオルガノイドを樹立し、whole genome sequence, copy number/MSI/CpG island methylator phenotype 解析など、genetic/epigenetic な網羅的な解析を行うことで、37例の胃癌オルガノイドの樹立の成功を確認し、Niche 因子への依存性や癌の形態像を含めた表現系との相関を詳細に検討した。

▶結果

胃癌症例から樹立したオルガノイドを材料に、whole exome sequencing (WES), copy number および MSI 解析を行い、その異常のパターンから、37症例分が胃癌オルガノイドであることを確認した (図1A)。びまん型胃癌における重要な driver 遺伝子である RHOA および CDH1 の変異と原発巣の形態像、およびオルガノイド培養における主要な ingredient である Y-27632 (ROCK 阻害剤) への依存性に関して検討し、CDH1 変異はびまん型胃癌において重要な変異であることを、CRISPR を用いた *in vitro* でのノックアウトの実験系も合わせて実証した (図1B)。さらに代表的な Niche 因子の一つである EGF への依存度と ErbB 阻害剤への反応性によって、胃癌オルガノイドを分類し、MAPK/PI3K 経路などの代表的な遺伝子異常との相関を明らかにした (図1C)。その他の代表的な Niche 因子である Wnt, R-spondin への依存度と表現系、遺伝子異常に関しても同様の解析を行い、その特徴を明らかにした。

▶考察

本検討では、胃癌オルガノイドを用いた検討により、上述の胃癌の4つの subgroup や遺伝子異常、形態学的な特徴の相関を明らかにした。得られた結