がん研究会　情報公開文書

単施設研究用

IRB番号「2025-GB-070」

研究課題名「エピゲノム解析によるヒト膵癌遠隔転移メカニズムの解明」

１．研究の対象

肝胆膵バイオバンクに保管されているヒト膵癌検体，ヒト膵癌由来オルガノイド・ゼノグラフト，及び包括同意の得られている病理組織検体を使用する.

２．研究の目的・方法

本研究では，同バンキング研究を通じて収集・保管されてきたヒト膵癌検体や，樹立・保存されてきたオルガノイド株及びゼノグラフトを活用し，膵癌遠隔転移の分子メカニズムを，特にエピゲノムの観点から明らかにすることを目的とする.
本研究では，「膵がん・胆管がん・肝臓がん等の薬物療法開発のための腫瘍組織・体液バンク設立」研究（2017-GA-1129）を通じて収集・保管されてきたヒト膵癌検体，ヒト膵癌由来オルガノイド（PDO），及びヒト膵癌由来ゼノグラフト（PDX）を使用し，以下の項目1～3の解析を実施する． また，包括同意が取得されている病理組織検体を用いて，項目4の解析を実施する.

1）遠隔転移マウスモデルの構築
PDOにGFP/Luc遺伝子や細胞バーコード等を導入し，腫瘍細胞を体内で追跡可能な状態とする．その後，PDOをマウスに対して同所性または異所性に移植し，遠隔転移の発生を観察する．必要に応じて，マウスから採取した腫瘍組織より再度オルガノイドを樹立し，これを用いた連続移植を実施する．これにより，安定して遠隔転移を生じるヒト膵癌マウスモデル（以後PDXに含める）の構築を目指す．構築されたPDXは，以下の分子病態解析および遺伝子機能評価に活用する.

2）遠隔転移マウスモデル（PDX）及びPDOの解析
PDXおよびそのもととなるPDOについて，形態学的・機能的な表現型評価を行う．PDXに対しては，体重測定，in vivoイメージングによる移植部位および遠隔転移部位の腫瘍量の経時的測定，皮下移植モデルにおける腫瘍径の計測，解剖時の腫瘍質量の測定を行う．PDOに対しては，細胞増殖能の評価，浸潤・遊走能の評価，薬剤感受性の解析など，in vitroでの機能的解析を実施する．加えて，PDXおよびPDOの両者に対して，HE染色，免疫組織化学染色(IHC)，in situ hybridization (ISH)などを用いた病理学的評価を行う.

さらに，上記PDX腫瘍組織またはPDO，あるいはそれらから得られた分散細胞に対し，網羅的な分子プロファイリングを行う．具体的には，全ゲノム解析，全エクソーム解析，ターゲットシークエンシング，単一細胞DNA-seqによるゲノム解析，ATAC-seq，DNAメチル化解析，ChIP-seq，Cut&Tag，単一細胞ATAC-seqによるエピゲノム解析，RNA-seq，単一細胞RNA-seq，空間的遺伝子発現解析によるトランスクリプトーム解析，さらに細胞バーコードを用いた細胞系譜解析を組み合わせて実施する．これら多層的なデータを統合的に解析することにより，膵癌遠隔転移に関与する遺伝子候補を同定する.

3）遺伝子改変および薬剤投与による遺伝子機能の評価
項目2における解析結果から同定された遠隔転移に関与しうる遺伝子候補について，その機能的意義を検証するため，PDOに対して各種遺伝子改変を行う．具体的にはCRISPR/Casシステムによるノックアウトまたはノックイン，CRISPR/dCas9システムによる転写活性の増強または抑制，shRNAによるノックダウン，遺伝子発現ベクターを用いた過剰発現系を用いる．さらに，遺伝子機能に影響を及ぼす既知または探索的な薬剤をPDOに投与し，その表現型への影響を検討する．これらの操作を加えたPDOについて，項目1）で構築した実験条件のもとマウスに移植して遠隔転移の発生を評価する他，項目2）で実施した各種表現型解析および分子プロファイリング手法を再度適用し，候補遺伝子または標的経路の機能的役割を推定する．また，必要に応じて数百～全遺伝子を対象とした網羅的な機能スクリーニングも実施する.

4)候補遺伝子に関する臨床病理学的評価
項目3で同定された膵癌遠隔転移に関与する可能性のある候補遺伝子について，包括同意を取得済みの病理組織標本またはtissue micro array (TMA)を用いて解析を行う．具体的には，対象遺伝子の発現量，ゲノムコピー数，空間的分布の特徴などを評価するため，IHC，ISH，空間的遺伝子発現解析などを適宜組み合わせて実施し，得られた結果と臨床情報との関連の有無を検討する.

３．研究期間

承認日　～　2028年03月31日

がん研究会　情報公開文書

単施設研究用

４．研究に用いる試料・情報の種類

本研究に用いる下記の試料・情報につきましては、倫理審査員会の承認を受けた研究計画書に従い、個人が特定されないように適切に匿名化処理を行った上で取り扱っています。
情報：予定はない.
試料：肝胆膵バイオバンクに保管されているヒト膵癌検体，ヒト膵癌由来オルガノイド・ゼノグラフト，及び包括同意の得られている病理組織検体

お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。
また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

がん研究会がん研究所　がんエピゲノム研究部
がん研究会有明病院　肝胆膵内科
古川　貴光
住所：〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31
電話：03-3520-0111 (内線7476)
E-mail：takaaki.furukawa@jfcr.or.jp

研究責任者：

公益財団法人　がん研究会有明病院
〒135-8550東京都江東区有明三丁目8番31号
研究責任者　がんエピゲノム研究部　部長　丸山 玲緒
連絡先：電話番号03-3520-0111(代表)　FAX番号03-3520-0141