

研究助成 2020 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <概要>

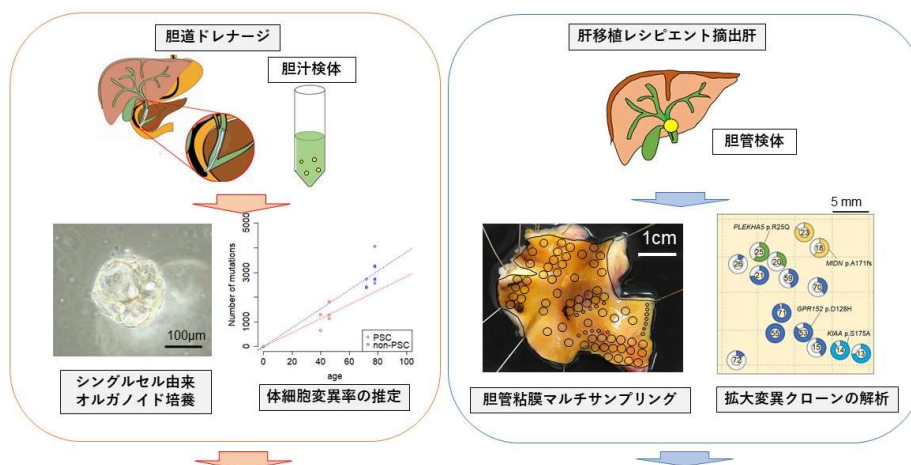
所 属	京都大学 白眉センター
氏 名	垣内 伸之
研究テーマ	原発性硬化性胆管炎の病態と発がん基盤の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

【研究目的】 原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)は、肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性慢性炎症疾患である。胆汁鬱滞による肝不全のため患者の 1 割強は肝移植を要し、しばしば胆管がんを合併するが、その病因は未だ不明で病態の理解は進んでいない。近年ゲノム解析から、一見正常な組織にも加齢に伴って遺伝子異常が蓄積し、がんで観察されるような遺伝子異常を有するクローンが拡大しており、発癌リスクとなっていることが明らかになった。このような遺伝子変異の解析はがんの原因を特定するだけにとどまらず、慢性炎症疾患の病態を解明することも可能にする。本研究は、これまで検体収集や純度の高い上皮クローンの採取の難しさからクローン解析が進んでこなかった胆管領域において、胆管上皮オルガノイドを用いた解析方法を確立し、PSC の病態および発がんメカニズムの解明を目指すものである。

【研究手法】 胆汁から胆管上皮オルガノイドを作製し、全ゲノム解析を行い、PSC および対照群の胆管上皮に蓄積する変異を解析しその蓄積を評価した。PSC 肝移植例の胆管をマルチサンプリングし、オルガノイド培養を用いて上皮を純化し全エクソーム解析を行い、変異クローンの広がりを評価した。

【研究成果】 胆汁中には個細胞状に上皮が浮遊しており、単個の上皮細胞からオルガノイドを培養することで単クローン性のオルガノイド培養が可能であった。PSC2 症例（各 40 歳、46 歳）から合計 5 個、非 PSC3 症例（72-78 歳、平均 76 歳）から合計 9 個のシングルセル由来オルガノイドを全ゲノム解析した。変異の蓄積率は両群で有意差は認められたが（ $P=0.029$, Two-sided Mann-Whitney U test）、慢性炎症下であるにもかかわらず PSC において変異率の上昇はみられなかった。PSC 患者 3 症例の肝移植例の肝門部胆管のマルチサンプリング解析では、うち 2 症例で隣り合ったサンプルで共有される変異クローンの広がりを認めた。ARID2 や PIK3CA などのがんドライバー変異を有するクローンが観察された。今後解析サンプル数を増やし更なる検討を行う。本研究により、胆管オルガノイドをモデルとして、上皮クローンの綿密な解析が可能となり、発癌に関連する可能性のある遺伝子変異を同定するとともに、複雑で異種性の混じた PSC の病態が示唆された。


原発性硬化性胆管炎の病態の解明

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020年10月1日	第79回日本癌学会学術総会、前田 紘奈・垣内 伸之・竹内 康英・伊藤 孝司・小川 絵里・塩川 雅広・宇座 徳光・田中 洋子・南谷 泰仁・牧島 秀樹・上本 伸二・宮野 悟・小川 誠司、『慢性炎症に伴う胆管上皮におけるクローン拡大』
2	2021年10月1日	第80回日本癌学会学術総会、前田 紘奈・垣内 伸之・伊藤 孝司・小川 絵里・塩川 雅広・宇座 徳光・田中 洋子・南谷 泰仁・牧島 秀樹・保田 宏明・児玉 裕三・上本 伸二・宮野 悟・小川 誠司、『慢性炎症に伴う胆管上皮におけるクローン拡大』
3	2022年9月29日	第81回日本癌学会学術総会、前田 紘奈・垣内 伸之・伊藤 孝司・小川 絵里・塩川 雅広・宇座 徳光・田中 洋子・南谷 泰仁・牧島 秀樹・保田 宏明・児玉 裕三・上本 伸二・宮野 悟・小川 誠司、『慢性炎症に伴う胆管上皮におけるクローン拡大』
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023年4月	AACR2023, Hirona Maeda, Nobuyuki Kakiuchi, Takashi Ito, Eri Ogawa, Masahiro Shiokawa, Norimitsu Uza, Hiroko Tanaka, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroaki Yasuda, Yuzo Kodama, Satoru Miyano, Seishi Ogawa. Clonal expansion in bile duct associated with chronic inflammation.
2		
3		
4		