

76 Living サンプルを用いたがん微小環境のエピゲノム解析

立石 敬介

微小環境を含めた腫瘍組織のエピゲノムの変化を経時的かつ包括的に追跡することはその生物学的動態を理解する上で重要であるとともに新たな治療標的発掘にもつながる可能性があると考えられる。

本研究では微小環境を含めたヒト腫瘍組織の解析を行うために、Patient-derived Direct Xenograft (PDX) を樹立した。その PDX を用いて BET タンパク阻害剤 (BETi) が膵がんに対し腫瘍抑制効果を有することとともに、その抗腫瘍効果は腫瘍随伴線維芽細胞 (CAF) の不活性化を介することを見出した。活性化された CAF は細胞外マトリックスや炎症性サイトカイン、増殖因子を産生して、膵がん細胞の増殖や生存に寄与する微小環境を形成するが、BETi は Hedgehog と TGFβ pathways を介した各遺伝子の発現を阻害し、パラクラインによる膵がん細胞の増殖を抑制した。今回の研究成果は膵がん腫瘍組織に対する BETi の有効性の proof of concept の一つとなりうる。

膵がん PDX の樹立

