

乳がん患者由来オルガノイドのトランスクリプトーム腫瘍内不均一性は、由来腫瘍のユニークな生物学的特徴を反映している可能性がある

背景：

乳がんの治療において、がん細胞の腫瘍内不均一性 (ITH) は抵抗性や再発に重要な役割を果たす。より良い治療法を開発するためには、ITH の分子機構とその機能的意義を理解することが必要である。近年、がん研究において患者由来オルガノイド (PDO) が活用されるようになってきた。PDO は、がん細胞の多様性が維持されていると考えられており、ITH の研究にも利用されている。しかし、乳がん患者由来のオルガノイドにおける腫瘍内のトランスクリプトーム不均一性を検討した報告はない。本研究では、乳がん PDO におけるトランスクリプトーム ITH を検討することを目的とした。

方法：

乳がん患者 10 名から PDO 株を樹立し、単一細胞トランスクリプトーム解析を行った。まず、Seurat パッケージを用いて各 PDO のがん細胞のクラスタリングを行った。そして、各 PDO の細胞クラスタに対応するクラスタ特異的遺伝子シグネチャー (ClustGS) を定義し、比較した。

結果：

がん細胞は、各 PDO ラインにおいて、異なる細胞状態を持つ 3~6 個の細胞集団にクラスタ化された。10 の PDO ラインから 38 のクラスタを同定し、Jaccard 類似度指数を用いてこれらのシグネチャーの類似性を比較した。その結果、29 のシグネチャーは、細胞周期や上皮間葉転換に関連するような 7 つの共有された meta-ClustGS に分類され、9 つのシグネチャーは単一の PDO ラインに固有であることがわかった。これらのユニークな細胞集団は、患者に由来するオリジナルの腫瘍の特徴を表しているように思われた。

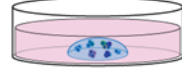
結論：

我々は、乳がん PDO におけるトランスクリプトーム ITH の存在を確認した。いくつかの細胞状態は複数の PDO で共通して観察されたが、他の細胞状態は単一の PDO ラインに特異的であった。これらの共有された細胞状態および固有の細胞状態の組み合わせが、各 PDO の ITH を形成していた。

原発巣（手術検体）



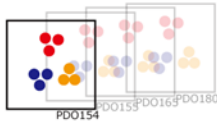
オルガノイド培養



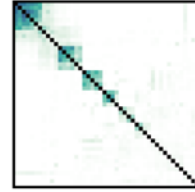
転移巣（胸水）



PDO 毎のクラスタ分類



各クラスタに有意な遺伝子シグネチャーの分類



細胞周期  
エストロゲン  
EMT  
オリジナル

オリジナルな遺伝子の ITH の検討

