

特徴あるプログラム オミクス解析学プログラム

Omics Analysis Program

題目：1 細胞解析から読み解く腫瘍内不均一性

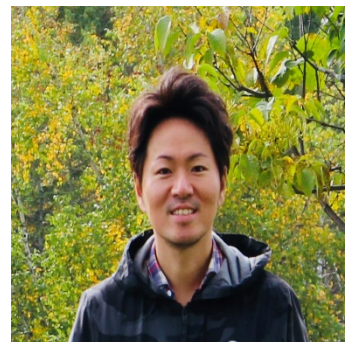
Title : Intratumor heterogeneity at single cell resolution

講師：日野原 邦彦 先生

(名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞免疫学・高等研究院 特任准教授)

Teaching Staff : Dr. Kunihiro Hinohara

(Designated Associate Professor, Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine/Institute for Advanced Research)



日時：2020年11月18日(水) 17:00~18:30 (Zoom)

Time and Date : 18th November, 2020 17:00-18:30 (Zoom lecture)

使用言語：日本語 Language : Japanese

概説：腫瘍は他の生物と同じく自然選択のルールに支配されている。多くのヒト腫瘍組

織は遺伝的・形質的に異なる多様ながん細胞集団から構成されており、この多様性が臨床におけるがん患者マネジメントの大きな障壁となっている。我々は以前、ホルモン受容体陽性乳がんにおける KDM5B のコピー数増幅を報告しているが、KDM5 がどのように乳がんの悪性化に寄与するかについてはわかっていなかった。今回我々は、KDM5 によるエピジェネティックな転写制御メカニズムを解析し、KDM5 抑制がプロモーター領域における広範な H3K4me3 ピークの獲得 (broadness) と遺伝子発現活性化につながることを見出した。Broadness の低い遺伝子群を発現する細胞頻度は低く (トランスクリプトーム不均一性)、KDM5 抑制によって broadness が増加するとその遺伝子群を多くの細胞が発現するようになり、細胞集団がトランスクリプトームレベルで均一化されることがわかった。パスウェイ解析からエストロゲン経路が細胞集団で均一に発現してくることが同定され、KDM5 阻害剤と ER 阻害薬のコンビネーションにより in vivo での抗腫瘍効果が高まることを同定した。さらにがん薬剤耐性化過程を進化論的に捉えるため、1 細胞ごとに異なる DNA バーコードで標識するユニークな技術を用いてがんの薬剤応答レスポンスにおける進化ダイナミクスを解析し、ホルモン療法と KDM5 阻害剤に対する乳がんの薬剤耐性メカニズムが大きく異なることを発見した。ホルモン療法耐性細胞は薬剤投与前から親株細胞に約 3% 存在していたのに対し、KDM5 阻害剤耐性細胞は薬剤によるエピジェネティック変化により引き起こされた獲得耐性であることを見出した。本研究から、薬剤応答におけるがん細胞の状態は非常にダイナミックで多様性に富んでおり、この表現型多様性・可塑性が治療薬に対する耐性メカニズムを規定していることが明らかとなった。

関係講座・部門等の連絡担当者：神経遺伝情報学・大野欽司、システム生物学・島村 徹平 (内線 1980)

Contact : Division of Neurogenetics・Kinji Ohno, Division of Systems Biology・Teppei Shimamura (ext.1980)

※Zoomにて開催します。This lecture is held through Zoom.

※学外者の聴講を防ぐため、事前登録制とします。講義開始時間までに事前登録をしてください。Zoomの事前登録URLは前週金曜日に学務課よりメールで送信される通知を確認してください。

To prevent attendance by outsiders, this lecture requires registration. Please register in advance by the start time of the lecture. The URL for class registration of this lecture will be announced by the e-mail "【med-all】RKR&TPRO Lectures Scheduled Coming Week" sent on Friday of the previous week.

※事前登録に使用するメールアドレスは大学より付与されるメールアドレスのみ認めます。(gmailやhotmailは認めません。)

We only accept Nagoya University e-mail address for registration. Student can't use Gmail, hotmail, etc..

※講義当日は、事前登録で登録したメールアドレスへ送られたミーティングID・パスワードから参加して下さい。

On the day of the lecture, please join using the meeting ID and password sent to the email address you registered.

※講義中の録画・録音は禁止します。Recording this lecture is not allowed.

※出席はNUCTを用いて行います。NUCTへ入力するキーワードは講義中にお知らせします。

Attendance is checked through NUCT. The keyword for NUCT will be provided during the lecture.