

「一細胞解析で明らかになった高転移性 AFP 産生胃がんの不均一な転写因子のバリエーションプロファイル」

野中 綾 博士

東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野

α -フェトプロテイン (AFP) 産生胃がんは胃がんの中で頻度は 1% – 6% と低い胃がん群であるが、増殖・進展が早く高頻度で肝臓に転移する胃がんのなかでも予後不良ながんである。しかし、これまで免疫組織染色や症例報告などにとどまり、がん発生の機序はほとんど解明されていない。近年、オルガノイド培養によりがんの特性を維持したまま長期培養が可能となり、一細胞解析により不均一性を示す細胞集団の解析が可能となった。

本研究で使用した AFP 産生胃がん患者由来のオルガノイドは、Wnt を含む幹細胞維持培地での培養ではマーカーである AFP の発現は認められないが、分化培地中では AFP の発現亢進が確認された。分化培地化でのオルガノイドの一細胞 RNA 解析 (Chromium ショートリード) を行うと、AFP 産生胃がんオルガノイドは肝細胞様と腸細胞様の 2 方向性に分化することが明らかになった。また一細胞 ATAC 解析により HNF4A 等の転写因子の結合領域が分化により変化することを明らかにした。しかし、HNF4A の発現は分化の前後および肝細胞様と腸細胞様の集団で大きな変化は見られなかった。HNF4A はアイソフォームが 12 種ある核内受容体であり、このアイソフォームの違いが AFP 産生胃がんオルガノイドの分化の制御を行っていると考えられたが、ショートリードシーケンスではアイソフォームを同定することはできなかった。そこで、Chromium で作成された cDNA ライブラリーを、Iso-seq で読むことにより、mRNA の全長を同定した。その結果我々は得られたデータをショートリードのデータと統合することにより、分化過程における HNF4A のアイソフォームの発現を同定した。