

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	石本 崇胤
研究機関名	公益財団法人がん研究会
所属部署名	がん研究所 発がん研究部
役職名	部長
研究課題名	シングルセル・マルチオミックス解析による線維化シグナルネットワークの全貌解明
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

マウス胃癌細胞の移植と培養を繰り返しおこなうシリアルトランスプラントによって、高度線維化を伴う腫瘍を形成するマウスモデルを作製しており、腫瘍間質多様性の評価として、Spatial Transcriptomics によりケモカイン産生能が高いストローマ分画の存在を明らかにした。さらに免疫抑制性微小環境の形成についてシングルセル RNA シーケンシングを用いた検証によりマルチキナーゼ阻害剤の投与によって、アルギナーゼ 1 (Arg1) を発現する Neutrophil 分画である PMN-MDSCs が有意に減少することを確認した。この線維化腫瘍モデルは、免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-1 抗体）に対する治療抵抗性を示し線維化に伴う抗 PD-1 抗体レジスタント腫瘍モデルとして、複合がん免疫療法の検証に最適であることを証明した。さらに PDGFR シグナルの阻害による腫瘍間質リプログラミングにともない、抗 PD-1 抗体に対する治療抵抗性が改善することを明らかにした。

また、低栄養下にあることが知られる膵がんの腫瘍微小環境において、CAFs が膵がん細胞の産生する乳酸を取り込み、栄養源としていることを見出した。また、乳酸を取り込んだ CAFs では IL-6 などの抗炎症性サイトカインの産生が増加し、抗腫瘍免疫を抑制していることを明らかにした。さらに線維化を伴う膵がんマウスモデルにおいて、乳酸産生を制御する主要な酵素である Lactate dehydrogenase A (LDHA) を阻害することにより、腫瘍内の線維化改善や免疫細胞浸潤増加を認め、腫瘍縮小効果が得られた。これらの研究成果を通じて、腫瘍線維化と免疫微小環境の関係性が分子レベルで明らかになった。