

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	昆 俊亮
研究機関名	東京理科大学
所属部署名	生命医科学研究所
役職名	准教授
研究課題名	がん細胞誕生時の生体内反応の解明
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

がん細胞が誕生してから腫瘍が形成される過程において、がん成立という特異的臨界点の直前では組織を正常化する機能が弱まる一方、がん化ベクトルは増強され、がん化と正常化のプロセスの拮抗作用により大きな揺らぎが生じることが想定される。本研究では、正常間質からがん間質へと遷移する「がん臨界」の分子実体を遺伝子発現の揺らぎまで落とし込み、生命科学の言葉をもって定義することを目的とする。本年度は、我々の研究グループで作出したマウス腸管より直接的に発がんするマウスモデルを用いて、高感度の single cell RNA シークエンス解析を行なった。①正常状態（TAM 投与前）、②がん発生期（TAM 投与後 7 日）、③がん定着期（TAM 投与後 28 日）の時間軸を設定し、蛍光顕微鏡下でがんが発生もしくは定着した絨毛をカミソリを用いて切り出し、EDTA と消化酵素にて細胞を乖離させ、生存率が 85% を超える細胞懸濁液を調整する方法を確立した。この実験方法により腸管細胞を回収、高感度 single cell RNA シークエンス解析である TAS-seq 法を行い、各細胞集団をクラスタリングした。この中で、線維芽細胞の遺伝子発現パターンについて同期性揺らぎ遺伝子解析を行った結果、93 の揺らぎ遺伝子が抽出され、またそれらは 2 つのクラスターに分類された。クラスター 1 (C1) の遺伝子は、正常状態、がん発生期、がん定着期の進展に伴い、同期性揺らぎが増加するもので、クラスター 2 (C2) の遺伝子群は正常状態とがん定着期に比べてがん発生期で揺らぎが弱かった。C1 を構成する分子の多くは IL6 や CCL2 などのサイトカインや炎症関連分子であり、C2 に含まれる遺伝子は ECM 生成に関わる分子が多数認められた。これらの結果より、がん細胞が誕生した際の線維芽細胞は長期間にわたって揺らぎが生じており、発がん初期には ECM 関連分子の発現は安定しておらず、サイトカイン等の炎症関連分子は腫瘍形成後も揺らぎが継続することが示唆された。