

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	中西祐貴
研究機関名	京都大学
所属部署名	医学研究科・地域医療システム学
役職名	特定助教
研究課題名	マトリセルラー蛋白を標的としたがん脆弱性誘導の試み
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

大腸がんは、本邦のがん罹患の第 1 位、がん死の第 2 位を占める。大腸がんに対する集学的治療が日々進歩を続けるなかでも、転移、再発した進行大腸がんの予後は依然不良である。特に“間質反応”を特徴とするサブタイプ（consensus molecular subtype (CMS) 分類における CMS4 (Nat Med, 2015), 全体の 20～25%程度を占める）は、最も予後が悪いグループであり、従来の化学療法、がん免疫療法の双方が奏功しない難治性の高悪性度がんである。本研究では、がん免疫制御因子の標的候補としてマトリセルラー蛋白 THBS1, THBS2 を考えた。マトリセルラー蛋白は細胞外マトリックス (ECM) の構成要素だが、古典的 ECM と異なる非構造蛋白であり、生理的状态での発現は低く、血管障害や炎症などの病的状態に誘導される。がん進展においても重要な役割を果たすと考えられるが、がん組織内での分布、機能、発現様式、他分子との相互作用など多くが未解明であり、今後の発展が期待される領域である。研究担当者らは、マトリセルラー蛋白の中でも THBS1 が高悪性度の CMS4 大腸がん間質で高発現していることを見出した。さらに先行研究において、CMS4 がんモデルより樹立したマウス大腸がんオルガノイド (mouse tumor organoid (MTO)) を用いた同種間直腸同所移植実験から、間質の THBS1 の阻害により腫瘍中の CD8+ T 細胞が「疲弊」から「活性化」にシフトし、リンパ節・肝転移が抑制されることを明らかにした (Omatsu M, Nat Commun, 2023)。また、骨髓移植と腫瘍形成モデルを併用した実験から、CAF が分泌する CXCL12 により骨髓からリクルートされる単球系細胞 (monocyte-like cell) が THBS1 の主なソースであり、高悪性度大腸がんの転移に重要な役割を果たすことを示した。CXCL12 を阻害することで高悪性度大腸がんの転移が抑制されることも確認され、重要な治療オプションとなる可能性がある。さらに、THBS1 の阻害に加えて、既存の抗腫瘍薬剤 (大腸がんの化学療法である FOLFOX や VEGF 阻害剤)、免疫チェックポイント阻害剤の効果も上昇することが確認された。今後、さらに他のマトリセルラー蛋白についても検討を継続していく予定である。