

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	中西祐貴
研究機関名	京都大学
所属部署名	医学部附属病院・内視鏡部
役職名	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	2024 年 4 月 1 日～2025 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で誘導される。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、間質の THBS1 の阻害により腫瘍中の CD8+ T 細胞が活性化し、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)。胃がんや膵がんは同様に間質の活性化および免疫細胞がその進展に重要ながん種であるが、胃がんマウスモデル、膵がんマウスモデルにおいても大腸がん同様に THBS 阻害により T 細胞の活性化による腫瘍縮小効果、転移抑制効果を支持する結果を得ている。THBS の発現細胞に注目した解析により発現細胞特異的な阻害による厳密なモデルで、フェノタイプの検証ができています。さらに、多数症例のヒト臨床検体の組織解析と臨床データ、マトリセルラー蛋白の発現との相関解析などを継続して行っており、THBS1 をはじめとするマトリセルラー蛋白のがん微小環境形成における役割に関するデータを取得している。今後さらに、THBS1 の阻害に加えて、既存の抗腫瘍薬剤や免疫チェックポイント阻害剤の上乗せ効果についても検討していく予定である。さらにマトリセルラー蛋白同士の関連についても検討を継続していく予定である。