

2023 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	佐藤 荘
研究機関名	東京医科歯科大学
所属部署名	大学院医歯学総合研究科 免疫学分野
役職名	教授
研究課題名	疾患特異的マクロファージから繙く抗腫瘍メカニズムの包括的理解
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

研究担当者らは独自の細胞分類ノウハウにより、体内・組織中に多い割合で存在しているマクロファージではなく、少ない割合で存在しているマクロファージサブタイプに着目して研究を進めており、これまでの研究で線維症、メタボリックシンドローム等様々な疾患の進行に関与するマクロファージサブタイプ「疾患特異的マクロファージ」が存在すること、そして各々が異なる分化経路をたどる全く異なる細胞であることを証明してきた(Satoh T, et al. *Nat Immunol.* 2010 *Nature.* 2013 *Nature.* 2017)。

本研究計画ではがんの発症・増悪に関わる新規マクロファージサブタイプが存在している可能性が示唆されたため、研究を行っている。本マクロファージサブタイプはがんの進行とともに体内でその割合が大きく変動し、抗腫瘍効果を発揮するというデータが得られていたため、この細胞の分化機構や活性化機構といった分子基盤を解明することで、がんの発症・進行メカニズムの一部を明らかにすることを目的としている。

今年度はがん病巣を用いたシングルセル RNA-seq 解析とがん内に浸潤してくる本マクロファージサブタイプの RNA-seq 解析を行い、病態悪化に伴って発現が変化する遺伝子をいくつか同定した。同定した遺伝子の生体での役割を調べるために遺伝子欠損マウスを作製し、それらのマウスを使用して疾患モデルマウスを作製し、病態進行や病巣の状態等の比較解析を行った。得られた遺伝子発現の網羅的解析結果をデータベース化、さらに標的としている新規マクロファージサブタイプでの遺伝子発現の変化を経時的にとらえ、発現パターンを比較・解析した。時系列によりクラスター化された遺伝子をコードするドメインサーチを行うことで、疾患増悪のカギを握る新規遺伝子のリストを作成することができた。今後はこれらの遺伝子の発現変動と新規マクロファージサブタイプの関連を中心に解析・研究をしていく。