

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	三橋惇志
研究機関名	徳島大学大学院
所属部署名	医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野
役職名	特任講師
研究課題名	Fibrocyte による「がんの鎧」免疫排除克服への挑戦
研究実施期間	2024 年 10 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

**研究成果の概要**

進行固形がん治療において免疫チェックポイント阻害薬は優れた治療成績をおさめているが、その治療抵抗性に至る機序の一つとして、CD8 T 細胞が腫瘍間質内に留まり、がん細胞への攻撃が阻害される腫瘍免疫排除 (cancer immune exclusion) が知られている。この原因として、 $\alpha$ SMA 陽性がん関連線維芽細胞および細胞外基質 (extracellular matrix: ECM) により織りなされる腫瘍間質が、抗腫瘍免疫細胞を阻む「がんの鎧」となる可能性が考えられた。研究担当者らは、単球由来細胞でありながら線維芽細胞様の性質も併せ持つ fibrocyte という細胞群の、腫瘍微小環境における機能を世界に先駆けて明らかにしてきた。本研究ではこの fibrocyte の腫瘍内線維化における機能として、①fibrocyte から  $\alpha$ SMA 陽性筋線維芽細胞の分化、②fibrocyte 自体の機能と単球系細胞からの分化を担う転写因子、③fibrocyte より産出される ECM にそれぞれ注目し、これらを標的とした免疫排除克服に向けた新規治療開発を目指している。

2024 年度は、腫瘍内 fibrocyte からがん関連線維芽細胞への分化を制御する遺伝子群を同定し、その阻害剤が担がんマウスモデルにおいて抗腫瘍効果、腫瘍内線維化の改善、免疫細胞浸潤の促進効果を有することを見出した。この分化抑制作用を有する薬剤と免疫チェックポイント阻害薬を併用することで、より優れた抗腫瘍効果と CD8 T 細胞の腫瘍内集積が確認された。また、fibrocyte の分化機能における制御因子および免疫排除に寄与する ECM 成分についても候補となる標的が同定された。候補因子の単球への遺伝子導入による fibrocyte への分化評価を既に進行しており、次年度にかけて詳細な機能面での検討を実施する。