

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	石本 崇胤
研究機関名	熊本大学
所属部署名	熊本大学病院消化器癌先端治療開発学寄附講座
役職名	特任准教授
研究課題名	シングルセル・マルチオミックス解析による線維化シグナルネットワークの全貌解明
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

組織線維化は、肺炎や肝炎などの炎症性疾患やスキルス胃癌など難治癌の特徴として知られている。線維化による臓器機能障害だけでなく、線維化を伴う腫瘍の硬さが癌浸潤・転移や免疫抑制性の腫瘍微小環境を形成することが明らかになってきた。トランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β) シグナルは線維化に関わることが広く知られているが、コラーゲンを産生する線維芽細胞の増殖を抑制するため TGF- β シグナル活性化だけで線維化の分子メカニズムを説明できない。私は、これまで胃癌切除検体から Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs) を樹立し、とくにスキルス胃癌間質における CAFs の働きについて研究をおこなってきた。

胃癌組織の多様性についての検討をおこなうため、シングルセル RNA シーケンシングの結果から胃癌間質の多様性について検討をおこなっており、現在までに 30 症例の解析を完了している。また、同解析から、腫瘍間質を形成する CAFs 分画には 3 つのサブグループが存在することを同定し、特定のサブグループが予後不良と有意に関連することを見出だしている。また、スキルス胃癌に特徴的な高度線維化を伴う腫瘍を形成するマウスモデルを作製しており、マウスモデルを用いたシングルセル RNA sequencing 解析・空間的遺伝子発現解析を並行して進める。

膵癌組織の線維化メカニズムについては、マウス膵がん細胞を用いたシンジェニックマウスモデルを用いて、癌細胞に由来する代謝物や間質に存在するマクロファージをはじめとした免疫細胞と CAFs の増殖・線維化との関連性を検討している。