

2022 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	熊本大学病院
所属部署名	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	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

これまでの研究において、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。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。

マウス胃癌細胞の移植と培養を繰り返しおこなうシリアルトランスプラントによって、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、10X VISIUM を用いた Spatial Transcriptomics により、線維化腫瘍の間質は3つの異なるクラスターに分類され、特定のクラスターでは好中球の遊走に関わるケモカイン発現が有意に高いことを明らかにした。またシングルセル RNA シーケンシングによる解析からは、免疫抑制性微小環境の形成に働く PMN-MDSCs の腫瘍内浸潤亢進を証明している。

また、線維芽細胞の活性化マーカーである FAP プロモーター下に tdTomato を発現するトランスジェニックマウスを新たに作製し、このマウスから樹立した線維芽細胞とがん細胞を共培養すると、FAP プロモーターの活性化に伴い tdTomato 陽性となること、胃壁への同所移植腫瘍および肝臓・肺転移巣において、tdTomato 発現誘導が起こることを確認している。このマウスを用いて、血行性がん転移形成における、FAP 陽性活性化線維芽細胞の意義に関して検証を進める。