

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15584

研究課題名（和文）胃癌サブタイプとPET陽性に着目した免疫逃避と代謝からみた腫瘍微小環境の解明

研究課題名（英文）Gastric cancer microenvironment of immune escape and metabolism based on gastric cancer subtypes and PET positivity

研究代表者

木庭 遼（Koba, Ryo）

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：10866776

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：低分化型胃癌の次世代プロテオミクス解析（iMPAQT法）では低分化型以外の胃癌と比較してLDHAの発現が有意に高かった。また、シングル遺伝子発現解析では低分化型充実型胃癌ではグルタミン酸トランスポーター（ASCT2）の発現がそれ以外の胃癌と比較して高値であった。非充実型低分化型胃癌の筋繊維性癌関連繊維芽細胞の細胞集団が多く、この細胞集団ではgamma-aminobutyric acid（GABA）受容体のシグナルが亢進していた。以上から分化度によって使用するエネルギー源や代謝環境が異なる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃癌は世界で減少傾向であるものの本邦における罹患率・死亡数は依然として高く、胃癌の治療抵抗性の克服は解決すべき課題である。本研究ではPET陽性胃癌と癌細胞のサブタイプに着目し、免疫抑制細胞の機能や局在、代謝の変動を解析し、低分化型胃癌の次世代プロテオミクス解析（iMPAQT法）により、分化度による代謝環境の変化を評価した。分化度による胃癌の代謝環境の違いを明らかにすることにより、代謝環境を標的とした新規治療の可能性が示された。また、代謝環境とPETとの関係性が明らかになれば、PETの結果に応じた個別化治療の開発につながる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Next-generation proteomic analysis (iMPAQT method) of poorly differentiated gastric cancer showed significantly higher expression of LDHA compared to undifferentiated gastric cancer. The scRNA-seq analysis of non-solid poorly differentiated gastric carcinoma revealed a large population with high myofibroblast-related genes. Additionally, gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor signaling was up-regulated in the population with high myofibroblast-related genes. These results suggest that the metabolic environment may differ by the tumor differentiation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：胃癌 分化度 代謝 グルタミン酸 グルコース

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胃癌は世界で減少傾向であるものの本邦における罹患率・死亡数は依然として高く、胃癌の治療抵抗性の克服は解決すべき課題である。近年、癌細胞を取り囲む腫瘍微小免疫環境 (TIME) が注目されており、single cell RNA sequence (scRNA-seq) などの網羅的解析手技の登場・普及により、その多様性の解明が徐々に進んでいる。一方、従来癌細胞におけるグルコース代謝が重要視されてきたが、Positron Emission Tomography (PET) を用いた最近の研究では免疫抑制機能を有する腫瘍関連マクロファージ (TAM) と骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) におけるグルコース代謝が最も活発であり、癌細胞や T 細胞よりも高いことが示された。また、2-Deoxy-2-[18F] fluoroglucose FDG (18-FDG) の集積は胃癌サブタイプによって異なることとされている。しかし、TIME 内における癌細胞サブタイプと免疫細胞・代謝環境の関連についての報告は極めて少ない。

2. 研究の目的

本研究では PET 陽性胃癌と癌細胞のサブタイプに着目し、免疫抑制細胞の機能や局在、代謝の変動を解析する。これにより、癌細胞サブタイプ毎の TIME と癌細胞免疫逃避機構のメカニズムを明らかにし、免疫抑制細胞自体の不活性あるいは免疫抑制細胞を活性化させる代謝環境の改変につながる新規治療法の開発を目指す。

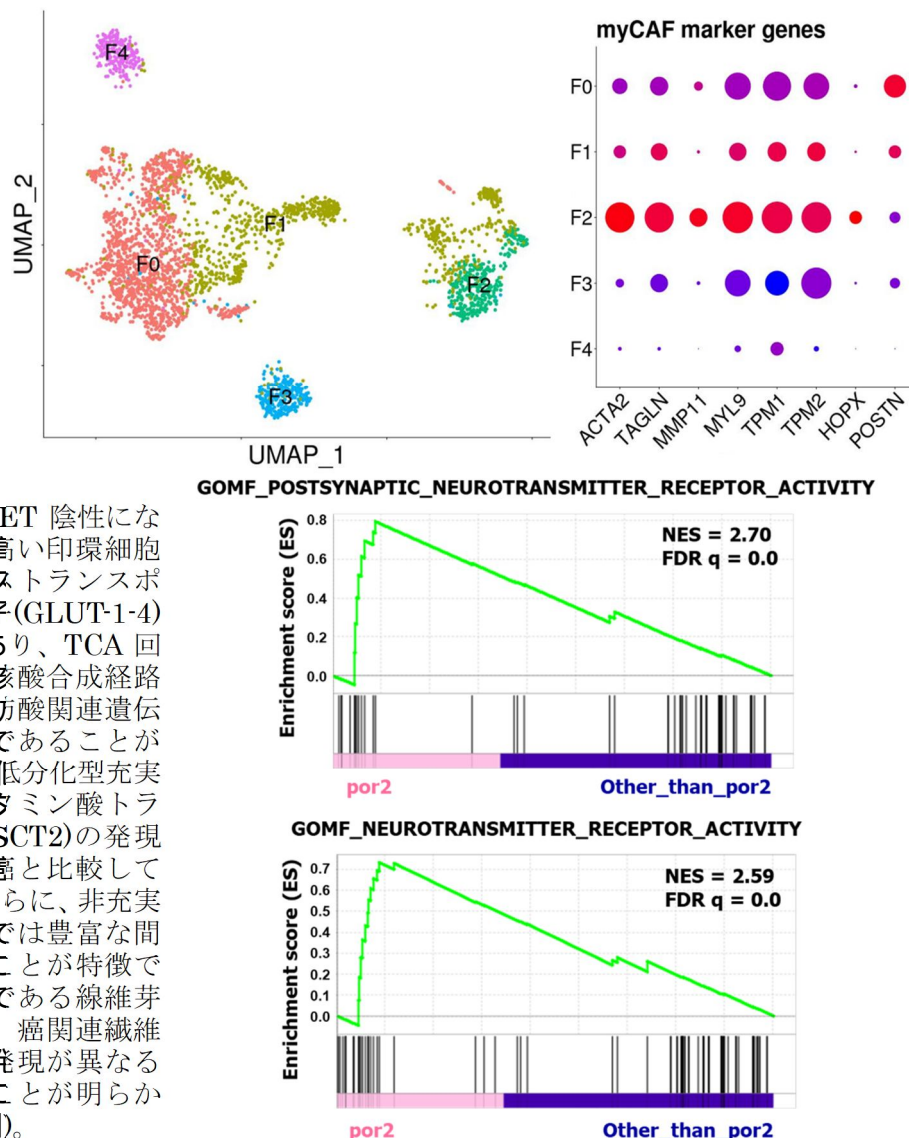
3. 研究の方法

低分化型胃癌の次世代プロテオミクス解析 (iMPAQT 法) により、分化度による代謝環境の変化を評価した。また、胃管状腺癌、低分化型充実型胃癌、低分化型非充実型胃癌、胃印環細胞癌のシングル遺伝子発現解析を行い、腫瘍浸潤免疫細胞の代謝環境の評価を行った。

4. 研究成果

低分化型胃癌の次世代プロテオミクス解析 (iMPAQT 法) では低分化型以外の胃癌と比較して LDHA の発現が有意に高かった。さらに、胃管状腺癌、低分化型充実型胃癌、低分化型非充実型胃癌、胃印環細胞癌のシングル遺伝子発現解析を行った。

その結果、PET 陰性になる頻度が比較的高い印環細胞癌ではグルコーストランスポーター関連遺伝子 (GLUT-1-4) の発現が高値であり、TCA 回路関連遺伝子・核酸合成経路関連遺伝子・脂肪酸関連遺伝子の発現が高値であることが判明した。一方、低分化型充実型胃癌ではグルタミン酸トランスポーター (ASCT2) の発現がそれ以外の胃癌と比較して高値であった。さらに、非充実性低分化型胃癌では豊富な間質細胞を有することが特徴であり、間質細胞である線維芽細胞に着目した。癌関連線維芽細胞は遺伝子発現が異なる細胞集団があることが明らかになった (右上図)。



非充実性低分化型胃癌では筋繊維性癌関連繊維芽細胞が多く、この細胞集団では gamma-aminobutyric acid (GABA)受容体のシグナルが亢進していた(右下図)。以上から分化度によって使用するエネルギー源や代謝環境が異なる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsutsumi Chikanori, Ohuchida Kenoki, Katayama Naoki, Yamada Yutaka, Nakamura Shoichi, Okuda Sho, Otsubo Yoshiki, Iwamoto Chika, Torata Nobuhiro, Horioka Kohei, Shindo Koji, Mizuuchi Yusuke, Ikenaga Naoki, Nakata Kohei, Nagai Eishi, Morisaki Takashi, Oda Yoshinao, Nakamura Masafumi	4. 巻 27
2. 論文標題 Tumor-infiltrating monocytic myeloid-derived suppressor cells contribute to the development of an immunosuppressive tumor microenvironment in gastric cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 248 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-023-01456-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堤親範、大内田研宙、孫起和、林田さゆり、片山直樹、寅田信博、堀岡宏平、進藤幸治、水内祐介、仲田興平、中村雅史
2. 発表標題 シングルセル解析による免疫細胞プロファイリングに基づいた胃癌個別化治療のための標的分子探索
3. 学会等名 第124回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 堤親範、大内田研宙、片山直樹、大坪慶志輝、寅田信博、進藤幸治、森山大樹、水内祐介、仲田興平、中村雅史
2. 発表標題 por2胃癌・食道胃接合部癌における癌関連線維芽細胞とCD8陽性T細胞の相互作用の解明
3. 学会等名 第78回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堤親範、大内田研宙、片山直樹、大坪慶志輝、中村祥一、奥田翔、久野恭子、寅田信博、進藤幸治、森山大樹、水内祐介、仲田興平、中村雅史
2. 発表標題 scRNA-seqを用いたHER2陽性胃癌におけるCD8陽性T細胞の疲弊化分子の解明
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	堤 親範 (TSUTSUMI Chikanori)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------