

令和 7 年 5 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2023～2024

課題番号：23K15452

研究課題名（和文）免疫抑制性CAFクラスターを標的とした、膵癌における抑制性免疫微小環境の打破

研究課題名（英文）Identification of Immunosuppressive CAF Subsets and Their Role in the Tumor Microenvironment of Pancreatic Cancer

研究代表者

松本 奏吉（MATSUMOTO, Sokichi）

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：60963626

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）：本研究は膵癌の免疫抑制性腫瘍微小環境に関わるCAF（cancer associated fibroblast）の特定を目的に scRNA-seq解析を行った。膵癌組織内のCAFを複数のクラスターに分類し、免疫抑制性CAFクラスターを同定した。さらに、予後不良やT細胞疲弊と相関する候補遺伝子群を抽出し、その中から蛋白Xに着目した。免疫染色により蛋白Xが腫瘍間質に局在することを確認し、免疫抑制性CAFの特異的マーカーである可能性を示した。また、蛋白X陽性CAFを抑制したin vivo実験では、壊死領域の拡大や腫瘍縮小が観察され、蛋白Xが腫瘍支持環境の維持や免疫抑制に関与す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

本研究は、膵癌の免疫抑制性腫瘍微小環境の形成に関与するCAFの特定と、その標的化による腫瘍制御の可能性を示した点で学術的に重要である。特に蛋白Xの同定と機能解析は、膵癌に対する新たな免疫併用療法の開発に寄与する成果であり、治療抵抗性の高い膵癌に対する革新的アプローチとして、社会的にも大きな意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：This study has important scientific and social value. It revealed that a specific group of fibroblasts in pancreatic cancer helps create an environment that suppresses the immune system. By identifying a key protein (protein X) involved in this process and showing that targeting it can reduce tumor growth, the research opens the door to new treatment strategies. These findings may lead to more effective therapies, especially when combined with immunotherapy, for a cancer that is currently very difficult to treat.

研究分野：医歯薬学

キーワード：腫瘍関連線維芽細胞 CAF

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌は5年生存率が10%未満と極めて予後不良であり、その治療法の開発は社会的に重要かつ緊急性の高い課題である。近年、免疫チェックポイント阻害薬が他の癌種では顕著な治療効果を示している一方で、膵癌における臨床試験では奏効例がほとんどなく、その効果は極めて限定的であることが報告されている。

この背景には、膵癌に特有の免疫抑制的な腫瘍微小環境(T細胞の疲弊、TregやMDSCの誘導など)の存在があると考えられている。腫瘍間質に存在する癌関連線維芽細胞(CAF; cancer associated fibroblast)は、こうした免疫抑制性環境の形成に深く関与しており、特定のCAFクラスターが免疫抑制性機能を担うことが報告されている。

膵癌ではCAFの量的優位性および多様性が顕著であり、CAFを標的とすることで免疫療法のみならず他の治療法との併用による相乗効果も期待される。一方で、CAFを一括して除去することは腫瘍の悪性を促進する可能性も報告されており、CAFの機能的多様性(heterogeneity)を理解し、選択的に標的化する戦略が求められている。

我々は以前よりCAFの多様性に着目しており、近年のscRNA-seq解析によりmyCAFやiCAFなど複数のクラスターが存在することが報告されている。このような免疫抑制性CAFの選択的標的化は、膵癌の免疫微小環境を改変し得る新たな治療戦略となる可能性がある。しかし、これらの特定CAFクラスターの同定および特異的制御法は、今だ確立されていない。

### 2. 研究の目的

膵癌において免疫療法の効果が限定的である最大の要因は、免疫抑制性の腫瘍微小環境にあると考えられる。本研究では、その形成に関与する免疫抑制性CAFに着目した。膵癌に特徴的な豊富な間質に存在するCAFを選択的に標的とすることで、腫瘍免疫サイクルを活性化させ、免疫療法との併用による相乗効果が期待される。

本研究の目的は、免疫抑制性CAFを介した腫瘍微小環境の形成メカニズムを明らかにし、これを標的とした新規免疫併用治療法の実現を目指すことである。

### 3. 研究の方法

免疫抑制性CAFクラスターおよび標的タンパクの同定

ヒト膵癌を含む固形癌に対してscRNA-seqを実施し、CAFの多様性を解析した。マイクロアレイで同定された候補遺伝子の一部は特定のCAFクラスターに偏って発現しており、既報の免疫抑制性CAFマーカーとも一致していた。

標的CAFクラスターおよび候補タンパクの局在と機能的評価

CAFサブタイプマーカー( $\alpha$ SMA、IL6、MHC)との比較を行い、特定CAFクラスターに選択的に発現する候補遺伝子を絞り込んだ。さらにヒト膵癌組織に対して免疫染色を実施し、候補分子の発現分布と予後との相関を解析した。

in vivoにおけるCAF標的化の機能的評価

標的遺伝子をノックダウンしたCAF(KO-CAF)を樹立し、野生型CAF(WT-CAF)とともにKPC由来膵癌細胞をB6マウスに膵同所移植した。腫瘍形成能および縮小効果を比較することで、免疫抑制性CAFの腫瘍促進機能を評価した。

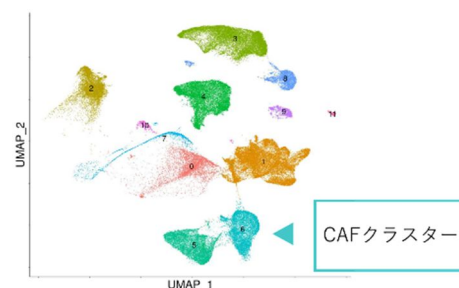
### 4. 研究成果

免疫抑制性CAFクラスターおよび標的タンパクの同定

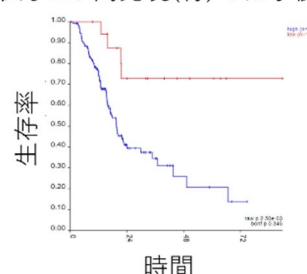
膵癌術後症例24例を含むscRNA-seq公開データを解析し、11の細胞クラスターを同定した。そのうち、Acta2、Pdgfrb、Col1a1などのCAF関連遺伝子を発現するクラスターをCAFと特定した(右図)。

標的CAFクラスターおよび候補タンパクの局在と機能的評価

同定したCAFクラスターの発現変動遺伝子から505の候補遺伝子を抽出し、TCGAデータとの統合解析により、予後およびT細胞疲弊と関連する202の遺伝子を同定した。その中から遺伝子Xおよび翻訳産物であるタンパクXに注目し(右図)、膵癌手術検体の免疫染色により、タンパクXが腫瘍間質に局在していることを確認した。



遺伝子Xが高発現(青)では予後不良



### in vivo における CAF 標的化の機能評価

KPC (膵癌自然発癌モデル) マウス由来膵癌細胞株 (KPC cell) を皮下移植したマウスにおいて薬理的に蛋白 X 陽性細胞を減少させた結果、腫瘍サイズには変化が見られなかったが、腫瘍内の壊死領域の増加が認められた。また、遺伝子 X をノックアウトした CAF (KO-CAF) とヒト膵癌細胞をヌードマウスに共移植したところ、腫瘍サイズの有意な縮小が観察された (右図)。

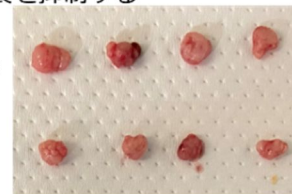
本研究の大きな成果は、CAF の多様性を基盤としたアプローチにより、免疫抑制性 CAF の選択的標的化が腫瘍の免疫環境と成長に与える機能的意義を in vivo レベルで初めて明確に示した点である。特に、蛋白 X 陽性 CAF の機能抑制により腫瘍内壊死の増加や腫瘍縮小が確認されたことは、腫瘍支持環境の破綻や免疫環境の再構築につながる可能性を示唆している。

今後は、蛋白 X を介した CAF-免疫細胞間クロストークの分子機構の解明や、蛋白 X を標的とした治療応用 (中和抗体、低分子阻害薬、ADC など) の開発が期待される。本研究は、膵癌における免疫抑制性腫瘍微小環境の制御戦略に新たな可能性を提示した点で、意義深い成果といえる。

CAFの遺伝子Xのノックアウトは腫瘍成長を抑制する

KPC cell  
+ WT-CAF

KPC cell  
+ KO-CAF



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 東島巨宏、仲田興平、伊達聡美、久保顕博、小山虹輝、池永直樹、岩本千佳、大内田研宙、中村雅史
2. 発表標題 パブリックデータを利用した膵癌関連線維芽細胞内の遺伝子変化及び膵癌治療
3. 学会等名 第125回日本外科学会的学術集会
4. 発表年 2025年

1. 発表者名 東島巨宏、仲田興平、伊達聡美、久保顕博、小山虹輝、池永直樹、岩本千佳、大内田研宙、中村雅史
2. 発表標題 パブリックデータを利用した膵癌関連線維芽細胞内の遺伝子変化の検討
3. 学会等名 第55回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2024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	東島 巨宏  (HIGASHIJIMA Nobuhiro)		

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
---------	---------