



線維芽細胞をがん治療の新たな標的に

感染症総合教育研究拠点

特任助教（常勤）原田 昭和



Researchmap

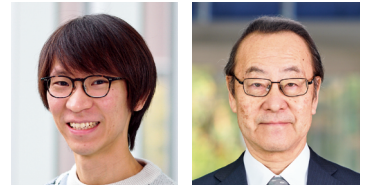
https://researchmap.jp/akikazu_harada

特任教授（常勤）菊池 章



Researchmap

<https://researchmap.jp/read0042908>



研究の概要

腫瘍組織はがん細胞や免疫細胞、血管内皮細胞に加え、間質環境の中心をなす線維芽細胞によって構成される。近年、線維芽細胞は単なる均質な構造支持細胞ではなく、様々なサブタイプに分かれ独自の機能を有することが明らかになってきた。こうした不均一性が生まれる分子基盤を理解することは、がん細胞や免疫細胞に次ぐ第3の治療標的として線維芽細胞にアプローチするうえで重要である。そこで私たちは大腸がんをモデルに線維芽細胞の不均一性が形成される機序の解明を目指した。

ヒトおよびモデルマウスの一細胞 RNA シーケンスや試験管内モデルを用いた解析の結果、線維芽細胞サブタイプの一つである Inflammatory fibroblast が低酸素環境で誘導され、さらに血管内皮細胞と相互作用することでその環境を維持していることが判明した。その一方でがん細胞にも作用し、低酸素環境でありながら腫瘍の増大を促進していることが明らかとなった。本研究により線維芽細胞が他の間質細胞と相互作用することで、その不均一性を維持し、がん病態に影響を及ぼすことが示唆された。

研究の背景と結果

腫瘍組織はがん細胞だけではなく、多様な間質細胞とともに構成され、互いに影響し合い複雑な挙動をとっている。間質細胞のうち最も大きな割合を占める線維芽細胞は、これまで組織を支持する均一な細胞集団と考えられていたが、近年その不均一性や多様な機能が明らかになっており、がんの病態形成に大きく寄与する可能性が示唆されている。ところが線維芽細胞の多様性がどのように維持されているか解明されていないことから、線維芽細胞を人為的に制御し、がんの病勢を抑制するような治療アプローチの開発にまで至っていない。私たちは線維芽細胞の不均一性が獲得・維持される背景を理解し、新たな治療戦略開発に繋がる分子基盤を解明することを研究の目的とした。

まず線維芽細胞の分類を確立するため、ヒトとマウスモデルの一細胞 RNA シーケンスデータ解析を行った。生体環境に応じた線維芽細胞の変化の軌跡を捉えるため、正常大腸や大腸炎組織、大腸がん組織など異なる病態の線維芽細胞のデータを統合した。その結果、大腸組織内には6種類の線維芽細胞サブタイプが存在し、ヒトとマウスで共通のプロファイルを有することが明らかになった。その中で、腫瘍の管腔側に沿って限局する特異なサブタイプ（Inflammatory fibroblast: InfFib）に着目した。InfFib では低酸素シグナルが亢進しており、腫瘍の低酸素領域に局在した。また InfFib は、正常大腸の BMPs fibroblast から HIF2 を介した低酸素シグナルにより誘導された。さらに InfFib は Wnt5a を分泌し、管腔側に面した領域の血管内皮細胞と Ryk 受容体を介して相互作用し、血管形成を阻害することで低酸素を助長していた。一方、InfFib は腫瘍増殖を促進する Epiregulin を分泌することで、低酸素環境下でありながら腫瘍の増大に寄与していた。以上の結果から、管腔側近傍の局所的な低酸素環境が線維芽細胞のサブタイプ InfFib の誘導と維持に関与する分子機構が明らかになり、線

維芽細胞の不均一性が生み出される機序の一端を解明できたと考えている。

研究の意義と将来展望

線維芽細胞は様々な細胞腫の周りに存在しており、腫瘍組織内のハブとして細胞間の相互作用を形成している。その多様性がいかに生み出されるかを理解することで、線維芽細胞を標的とした新たな治療アプローチの創出につながることを期待される。

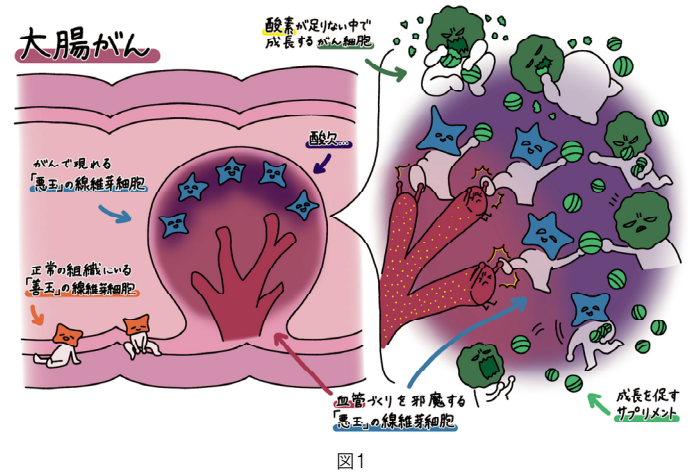


図1

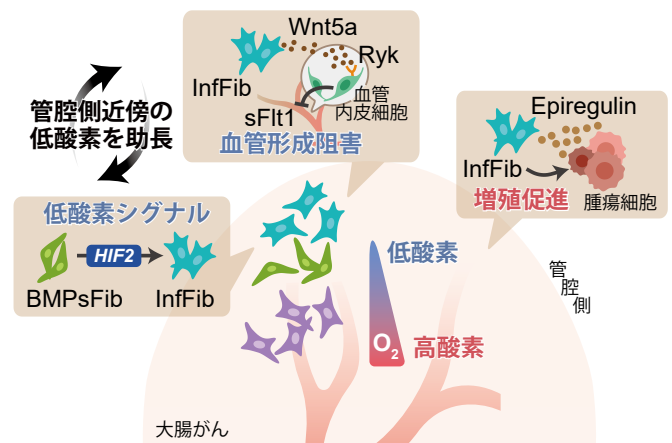


図2

特許

論文

Harada, Akikazu et al. Hypoxia-induced Wnt5a-secreting fibroblasts promote colon cancer progression. Nature Communications. 2025, 16, 3653. doi: 10.1038/s41467-025-58748-9

参考URL

<https://www2.cider.osaka-u.ac.jp/bioreg/>

キーワード

がん、線維芽細胞、低酸素、Wntシグナル