

2024 年度年次報告書

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出

2021 年度採択研究代表者

岡本 康司

帝京大学 先端総合研究機構  
教授

マルチオミクス1細胞解析による難治がん組織空間の数理的再構成

主たる共同研究者:

浜本 隆二 (国立がん研究センター 研究所 分野長)

谷田部 恭 (国立がん研究センター 中央病院 科長)

## 研究成果の概要

卵巣明細胞がん手術検体を対象にした、シングルセル解析、空間的トランスクリプトーム(Visium)、および *in vitro* 共培養系の統合解析により、HIF-1 陽性がん細胞群とがん関連線維芽細胞(myCAF)が治療抵抗性症例において共局在する事、および両者が PDGF シグナルを介したフィードバック活性化を行っている事を明らかにしてきた。これらの知見から、がん細胞と myCAF が細胞間相互作用を介して治療抵抗性を構成するモデルが考えられた(論文1)。

さらに、多重抗体イメージング(Codex)により、これまでの知見を空間的1細胞マルチオミクスへと拡張した。がん組織の細胞構成に基づく Neighborhood 解析により、がん組織は17領域に分類されたが、そのうちの2つの領域は主に治療抵抗性症例に認められた。これらの2領域は、それぞれ HIF-1 陽性がん細胞及び myCAF が主要構成細胞であり、多くの症例において互いに隣接して存在していたが、これは Visium 解析で得られた所見と一致していた。さらに myCAF 構成領域では治療抵抗性症例に特徴的なマクロファージ、T 細胞が散在しており、がん治療抵抗性への寄与が示唆された。昨年度は、Vectra Polaris を用いて多数の卵巣明細胞がん検体を解析し、HIF-1 陽性がん及び myCAF 領域の存在と予後増悪との相関を示した。今後は、これら治療抵抗性領域における HIF-1 陽性がん、mCAF 領域の空間的特徴をさらに詳細に解析する予定である。

一方、大腸がんのマウス移植腫瘍モデルにおける解析では、組織中に休止型および増殖型がん幹細胞が存在しており、特に休止型がん幹細胞が治療抵抗性を担う事を明らかにしてきた。昨年度は、シングルセル解析、空間的トランスクリプトーム、*in vitro* 共培養系の統合解析の結果、腫瘍辺縁部に存在する休止型がん幹細胞が myCAF との相互作用を通じて浸潤転移能を獲得する事を明らかにした(論文投稿中)。今後は *in vitro* 共培養系において、転移浸潤がん細胞の生成過程について数理的解析を進める予定である。

## 【代表的な原著論文情報】

- 1) Targeting PDGF signaling of cancer-associated fibroblasts blocks feedback activation of HIF-1 $\alpha$  and tumor progression of clear cell ovarian cancer. Mori Y, Okimoto Y, Sakai H, Kanda Y, Ohata H, Shiokawa D, Suzuki M, Yoshida H, Ueda H, Sekizuka T, Tamura R, Yamawaki K, Ishiguro T, Mateos RN, Shiraishi Y, Yatabe Y, Hamada A, Yoshihara K, Enomoto T, Okamoto K. \* **Cell Rep. Med.** doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101532. (2024)
- 2) Single-Nucleus RNA Sequencing and Spatial Transcriptomics for Squamous Cell Carcinoma Arising From Ovarian Mature Teratoma. Yoshida K, Yokoi A, Suzuki H, Tamauchi S, Kitagawa M, Inami E, Nakayama J, Mori Y, Okamoto K., Suzuki Y, Yoshida H, Kato T, Kajiyama H, Yamamoto Y. **Cancer Sci.** <https://doi.org/10.1111/cas.70022> (2025)
- 3) Inhibition of BRD4 attenuated IFN $\gamma$ -induced apoptosis in colorectal cancer organoids. Yonezawa A, Shimomura K, Okamoto K., Takeda H. **BMC Cancer** 25(1):136. doi: 10.1186/s12885-025-13544-y.PMID: 39849410 (2025)
- 4) Glycolysis-mTORC1 crosstalk drives proliferation of patient-derived endometrial cancer spheroid cells with ALDH activity. Ueda H, Ishiguro T, Mori Y, Yamawaki K, Okamoto K., Enomoto T, Yoshihara K. **Cell Death Discov.** doi: 10.1038/s41420-024-02204-y. (2024)