

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

2021 年度 年次報告書

岡本 康司

国立がん研究センター 研究所
分野長

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

§ 1. 研究成果の概要

難治がんの治療抵抗性を担う細胞ネットワークの空間的構造を明らかにする事を目的として、臨床検体モデルを対象とした1細胞解析と空間的発現解析の統合を行なった。解析対象としては、がん手術検体及び臨床検体由来細胞のマウス移植腫瘍を用い、シングルセル発現解析またはシングルセル核発現解析を行なったが、転写因子等の主要な制御因子の活性を変数とした生物学的特性に基づく細胞層別化を行なった。シングルセル解析に加えて、同一検体の空間的トランスクリプトーム解析を行なったが、これらの統合により、がん細胞、非がん細胞の各細胞群の組織分布を可視化した。これらの解析により、卵巣明細胞がんの抵抗性卵巣がん細胞の発現特性及びこれらの治療抵抗性細胞の局在する領域を同定し、抵抗性細胞の近傍におけるがん関連線維芽細胞(CAF)の存在を明らかにした。臨床由来検体を用いたこれらの解析により、卵巣がん細胞とCAFの相互作用の治療抵抗性における重要性が示唆された。

次に、治療抵抗性領域におけるがん細胞とCAFの相互作用の本態を明らかにするため、*in vitro*において卵巣がん細胞(スフェロイド、オルガノイド)とCAFの共培養系の樹立を行なった。実際、CAFとの共培養により卵巣がん細胞の抗がん剤抵抗性が増強する事が示され、これらの細胞の相互作用が*in vitro*で再現できる事が示された。現在、これらの共培養系のシングルセル解析を行い、両細胞の遺伝子発現への影響を数理的に解析する事により、治療抵抗性領域における相互作用ネットワーク解明を目指している。

さらに共同研究者との共同研究で、多抗体イメージングによるがん組織多様性の解析、多数の臨床検体の解析を目指した組織アレイの構築、多層オミクス解析系の数理解析等に取り組んでおり、これらの先端的技術との組み合わせによる、がん難治性組織のマルチオミクス解析の方法論確立を目指す。

§ 2. 研究実施体制

(1) 岡本グループ

- ① 研究代表者: 岡本 康司 (国立がん研究センター 研究所 分野長)
- ② 研究項目
 - ・臨床がん由来検体の1細胞解析
 - ・臨床がん由来検体の空間的トランスクリプトーム解析
 - ・臨床がん治療抵抗性を反映する *in vitro* 共培養系を用いた解析

(2) 浜本グループ

- ① 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)
- ② 研究項目
 - ・難治がん組織空間の数理的再構成

(3) 谷田部グループ

- ① 主たる共同研究者: 谷田部 恭 (国立がん研究センター 中央病院 科長)
- ② 研究項目
 - ・難治がん治療抵抗性空間の免疫組織学的検証