

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

2022 年度
年次報告書

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

前年度に行ったシングルセル解析と空間的トランスクリプトーム解析の数理学的な統合により、卵巣明細胞がんの中の HIF1 陽性がん細胞群とがん関連線維芽細胞 (CAF) が臨床がんの治療抵抗性ニッチを構成する事を明らかにしたが、本年度は同定した抵抗性ニッチのより詳細な解析を行った。

昨年度確立した明細胞がんスフェロイドと CAF の共培養系を用い、CAF の存在下でがん細胞は HIF1 活性および抗がん剤抵抗性を獲得する事を示した。一方、CAF はがん細胞が放出する PDGF により myofibroblastic CAF (myCAF) の特性を獲得し、myCAF 特性を獲得した細胞ががん細胞の HIF 活性を誘導していた。すなわち、がん細胞と CAF はお互いの相互作用を介して、治療抵抗性を構成するモデルが考えられた。

この細胞間ネットワークモデルを *in vivo* で検証するため、臨床がんの免疫染色による解析を行った所、HIF1 陽性の細胞が CAF の近傍に存在する事、逆に活性化した PDGF リセプター (p-PDGFR) はがん細胞との境界領域付近の CAF で発現している事を明らかにした。現在同定した抵抗性領域のさらなる詳細な空間的解析に向けて、1細胞レベルの空間的発現解析 (Xenium) および多重抗体イメージング (Codex) を準備中であり、これらの解析の統合により抵抗性ニッチの全体像が明らかになるものと期待される。

卵巣明細胞がんを対象とした解析に加えて、大腸がんマウス移植腫瘍を対象とした統合解析も進めている。これまでのシングルセル解析の結果により、大腸がん組織中に休止型および増殖型がん幹細胞が存在し、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いるが、オートファジー活性が抵抗性休止型がん幹細胞で亢進し、治療標的となりうる事をあきらかにした。今後さらに数理的な解析法を用いて詳細な空間的発現解析を行う予定である。

【代表的な原著論文情報】

1) Application of non-negative matrix factorization in oncology: one approach for establishing precision medicine. Hamamoto R, Takasawa K, Machino H, Kobayashi K, Takahashi S, Bolatkan A, Shinkai N, Sakai A, Aoyama R, Yamada M, Asada K, Komatsu M, Okamoto K, Kameoka H, Kaneko S. **Briefings in Bioinformatics**, 23 (4), 1-17, 2022.

2) Single-Cell Transcriptome Profiling Reveals Intratumoral Heterogeneity and Molecular Features of Ductal Carcinoma *In Situ*. Tokura M, Nakayama J, Prieto-Vila M, Shiino S, Yoshida M, Yamamoto T, Watanabe N, Takayama S, Suzuki Y, Okamoto K, Ochiya T, Kohno T, Yatabe Y, Suto A, Yamamoto Y. **Cancer Res**, 82 (18), 3236-3248, 2022.