海外派遣研究助成事業による研究の成果

研　究　者　氏　名	大脇　貴之
所　　属　　機　　関	名古屋大学大学院医学系研究科　臨床研究教育学講座
・研究に従事した 外国の研究機関名 ・参加した国際学会・会議名	2024年度米国泌尿器科学会議（AUA2024）
渡　　航　　期　　間	自　2024年5月2日 至　2024年5月7日
・研　　究　　内　　容 ・国際学会・会議内容	Cancer-associated fibroblasts as upstream regulators of the tumor immune microenvironment and therapeutic application セッション名：Early-Carer Investigators Showcase

今回私は AUA2024 の中で開催された研究フォーラム『Early-Career investigators showcase』での登壇発表を行ってまいりました。

私自身の発表は「免疫チェックポイント阻害剤（ICI）が効きづらい尿路上皮がんを対象に、如何にその有効性を増強させるか」という課題に対する研究です。進行したがんの特徴として、間質に高度な線維化が認められます。この線維化形成はがん関連線維芽細胞（CAF）の働きによります。CAF はその他に血管新生の促進・成長因子の分泌などがんの悪性度を促進する働きを有しています。しかしながら、一般にがん促進性の働きを有す CAF を deletion するとがんは縮小するどころかむしろ増悪することが報告されており、CAF の中にはがん抑制性の働きを持つものも存在するのではないかと考えられてきました。私が研究を行っている腫瘍病理学講座ではこのがん抑制性 CAF が Meflin をマーカーとする CAF であると同定し報告しています。私は、この Meflin 陽性 CAF の ICI 治療における意義を解明するために Meflin 陽性 CAF が多いがんと少ないがんにおける ICI 治療の有効性を比較し、Meflin 高発現群で有意に治療効果が高く、低発現群では奏効率は 0 であることを発見いたしました。このことから、CAF に対して Meflin の発現を高める薬剤 Am80 に着目し、マウス尿路上皮がんモデルを用いて ICI との併用療法の有効性を検討したところ、がんが CR に至ることを発見いたしました。このメカニズムについて single cell RNA seq などにより解析し、Am80 投与は Meflin の発現上昇を介してマクロファージを M1 へと極性変化させ、腫瘍免疫微小環境を免疫活性型に変えることを見出しました。現在はこの治療戦略をヒトに臨床応用するために医師主導治験の準備をすすめています。

がん研究振興財団の皆様には今回の発表のための御支援を頂き誠に感謝しております。引き続き、がんと闘う患者さんのために邁進してまいります。