

研究報告書
2019年度：A課題

2021年4月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 東京大学医学部附属病院

住 所 東京都文京区本郷 7-3-1

研究者氏名 早河翼



(研究課題)

TGF 経路依存性浸潤型胃癌の線維化・血管新生メカニズムの解析と治療応用

2020年2月28日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたので
ご報告いたします。

研究の背景・目的

胃癌は我が国において罹患率・死亡率の高い疾患であり、特に予後不良なのが、印環細胞型胃癌、いわゆるスキルス胃癌である。印環細胞型胃癌では、E-cadherin の変異もしくは発現低下・遺伝子変異が特徴的であり、細胞接着経路の異常が病態に関与していると考えられている。本研究では、独自の印環細胞型胃癌マウスモデル（T1-PTC マウス）を用い、E-cadherin 欠損胃癌の発生進展機序を解明し、新規治療標的を探索することを目的とする。

研究方法

① 胃癌組織中遺伝子プロファイルの網羅的解析

T1-PTC マウスの腫瘍組織をコラゲナーゼ処理して単一細胞へと消化し、シングルセル RNA シークエンスを施行し、各種治療介入による構成細胞とそれらの遺伝子発現状態を解析する。

② TGF 経路依存的浸潤型胃癌に対する血管新生抑制効果の検討

マウスの腫瘍浸潤部の間質には LRG1 の受容体である CD105、CD38 と結合する CD31 を発現する血管内皮細胞が著明に増生しており、これらの分子間の相互作用が腫瘍細胞の増殖と特徴的な微小環境を形成していると考えられる。この機構を遮断するために、TFF1-PTC マウスに対して CD105 特異的抗体である TRC-205 と CD38 特異的中和抗体による治療介入を行い、腫瘍進展・予後に与える影響を観察する。

研究結果

致死的な浸潤型印環細胞胃癌を発症する Tff1-Cre;LSL-p53R172H;Cdh1F/F;Tgfbr2F/F (T1-PTC) マウスの胃組織と腫瘍オルガノイドから RNA を抽出し、bulk RNAseq を施行した。その結果、T1-PTC マウス腫瘍細胞では血管新生と関連する CD38・LRG1 が高発現しており、腫瘍組織の間質ではこれらと結合する CD31・CD105 の高発現が認められた（図 1）。実際病理学的にも腫瘍組織中には活発な血管新生が生じており、これらの分子の相互作用によって間質の血管新生を主体としたリモデリングが生じ、腫瘍進展に寄与していると考えられ

た。

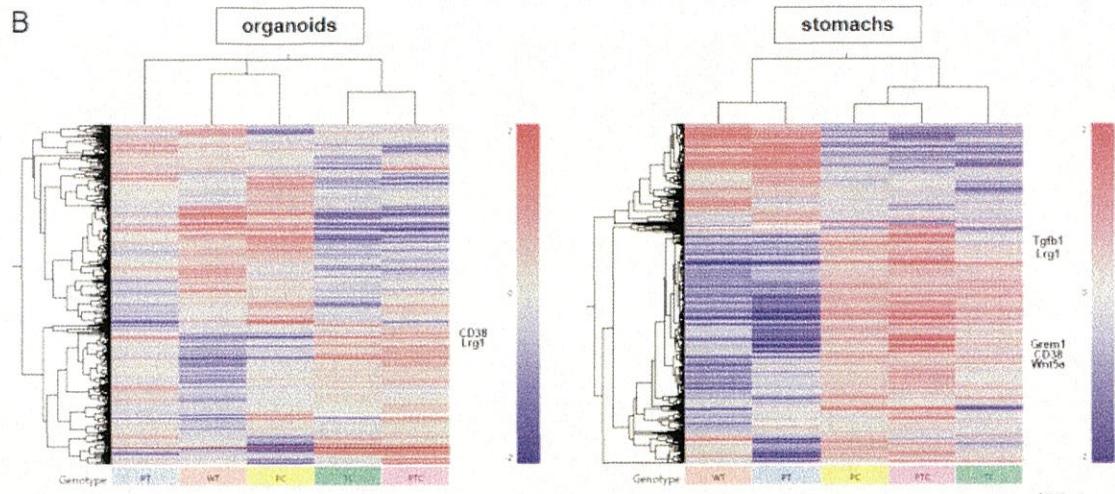
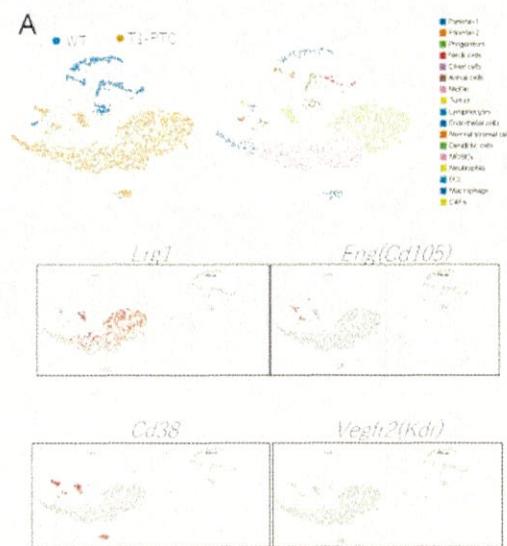


図 1

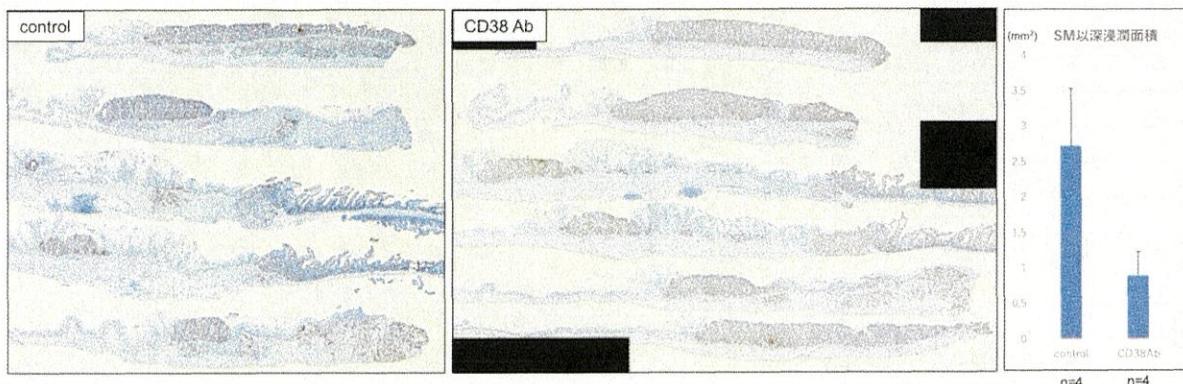
間質のリモデリング状態をより詳細に解析するため、T1-PTC マウスの腫瘍組織を消化し、単一細胞 RNA シークエンシングを施行した（図 2）。その結果、CD38 は腫瘍細胞とリンパ球に、LRG1 は腫瘍細胞と骨髄球系の免疫細胞に発現していることが分かったが、正常の胃組織由来細胞ではほとんど発現が認められなかった。一方、CD105 は腫瘍内の間質細胞である血管内皮細胞と、腫瘍関連線維芽細胞に発現が認められたが、正常胃組織の間質細胞には発現していなかった。



以上の結果から、CD38/CD31・LRG1/CD105 経路は T1-PTC マウスの浸潤性・血管新生と関連がある可能性があり、また腫瘍特異的に発現していることから有望な治療標的となる可能性が考えられた。

そこで、Tff1-PTC マウスモデルにおいてこれらの因子を特異的中和抗体（抗 CD38・抗 CD105 抗体）により阻害することにより、血管新生の抑制のみならず、線維芽細胞・免疫細胞の浸潤抑制を認め、さらに腫瘍細胞の粘膜下浸潤も抑制した（図 3）。即ち、LRG1・CD38 を治療標的とすることにより、内皮細胞の増殖・活性化を抑制し、そのことが浸潤性胃癌組織全体のスキルス性を抑制し、生命予後の延長につながると

考えている。



考察

今回見出した CD38・LRG1 を標的とした腫瘍微小環境を対象とした治療は、特に間質の増生が盛んなスキルス胃癌や肺臓癌などの癌種において、必要に応じ腫瘍細胞や癌起源細胞としての上皮細胞を標的とした治療と併用することで、より高い効果が見込まれると考えている。今後の臨床応用が期待される。