

組織常在性マクロファージを介した早期がん病変  
検出法の開発

大阪大学

松井 崇浩

## 1. 研究の背景と目的

がん組織は腫瘍細胞以外にも多種多様な細胞が混在する複雑な微小環境を形成しており、免疫細胞などの多彩な細胞が腫瘍の進展や抑制などの制御に関わっている。本研究ではその中から、骨髄由来の単球・マクロファージと異なる細胞由来とされる組織常在性マクロファージに着目し、非腫瘍下での生理的な環境と担がん状態における微小環境でのフェノタイプの差異を解析する。がんの有無やその進展に伴う着目細胞の生物学的変化を検出し、組織常在性マクロファージを介した早期がん検出法の開発を目的として、下記の方法で研究を行った。

## 2. 方法

- ① Single cell RNA-sequence analysis の public dataset を活用して、正常肝組織と肝細胞癌の組織検体におけるマクロファージの遺伝子発現を網羅的に比較した。正常肝組織のマクロファージと比べて肝細胞癌組織内のマクロファージで遺伝子発現の有意な変動が検出された遺伝子のなかから、1つの遺伝子 X に着目し、分子生物学的な検討を行った。
- ② ヒト病理組織検体を用いて、肝組織内の組織常在性マクロファージである Kupffer 細胞における遺伝子 X のタンパク質発現を多重蛍光免疫組織化学染色によって検討した。周囲の肝細胞や胆管上皮細胞、リンパ球などマクロファージ以外の炎症細胞における発現・局在とともに解析した。
- ③ 上記②の方法で得られた蛍光染色データは、画像解析ソフトを用いて定量的な差異の検出を試みた。
- ④ 動物実験モデルでの解析を行うため、腫瘍細胞株を野生型および遺伝子改変マウスに移植して担がんモデルマウスを作製し、腫瘍の制御に貢献できる分子病理学的知見の検出を試みた。

## 3. 結果

- ① Single cell RNA-sequence analysis の public dataset (GSE149614) の解析により、正常肝組織のマクロファージと比べて肝細胞癌組織内のマクロファージで遺伝子発現の有意な変動を示す遺伝子 X を検出した。
- ② ヒト病理組織検体を用いた多重蛍光免疫組織化学染色において、正常肝組織内の組織常在性マクロファージである Kupffer 細胞は、遺伝子 X にコードされたタンパク質の発現が認められ、これと比較して、肝細胞癌組織内の Kupffer 細胞では、上述のタンパク質発現に有意な変動を示していた。
- ③ また肝組織内のうちでも、Kupffer 細胞は肝細胞や胆管上皮細胞、リンパ球など、他の細胞分画から規定される局在によって、遺伝子発現を明らかに変動させていることがわかった。

## 4. 考察と今後の展望

一連の結果から、肝細胞癌の組織内において Kupffer 細胞での遺伝子 X の発現レベルの測定が、がん検出の有効なツールとなりうると考えられる。今後この遺伝子の分子生物学的な意味付けを、担がんモデルマウスや培養細胞系、ヒト病理組織検体などを用いた解析により検証する。特に早期がんの検出への展開を目指す点から、早期がん病変での解析に注力するとともに、肝細胞癌の背景にある慢性肝疾患における動向についても検証を重ねる。

## 5. 成果発表

- ① 蛍光イメージングで読み取る腫瘍組織の病理  
松井崇浩 第 115 回日本病理学会総会・口演 2026 年 4 月 18 日