

【目的】低酸素誘導因子（HIF）は、生体の低酸素応答を司る転写因子で、発生や分化にも重要な役割を担う必須の因子である。一方で、腫瘍においては、不死化、未分化の維持、血管新生、代謝シフト、増殖因子の自己分泌、慢性炎症、転移・浸潤、免疫抑制、治療抵抗性などに関与する多くの因子が HIF によって誘導され、予後不良に深く関係している。がん細胞における HIF 活性が、がんの増殖や悪性化過程で重要な役割を担っていることは、多くの研究により明らかにされているが、間質細胞における役割は明確ではない。腫瘍内には、血管・リンパ管を形成する内皮細胞や周皮細胞、線維芽細胞、および免疫細胞などの多種多様な間質細胞が存在している。特に、免疫系の細胞では、本来は腫瘍を攻撃し消滅させるべき免疫機能が抑制され、逆に腫瘍増殖や悪性化を手助けしていることが明らかにされてきている。これらの間質細胞とがん細胞との相互作用が悪性化に大きく寄与しており、免疫抑制環境の構築にも深く関わっていることが示唆されているものの、腫瘍形成過程のどの段階で、どのような相互作用が起こり、その過程で HIF 活性がどのように関与しているのかは明確ではない。本研究により、がん細胞と間質細胞との相互作用や腫瘍免疫抑制ネットワークの構築機構を分子レベルで解明することで、新たな治療標的の同定や既存の免疫療法抑制因子の同定などにより、新規がん治療法や早期診断法の開発に繋がる成果を得ることを目的とする。

【方法】発光・蛍光レポーター遺伝子を作製し、Tg マウスを作製した。5 ラインを用いて移植腫瘍モデルで HIF 活性を有する間質細胞の腫瘍内侵入を、非侵襲的に生体レベルで観察することに成功し、期待通りの成果が得られた。しかし、蛍光レポーターが十分に機能せず、細胞レベルの解析に至らなかったため、再度 Tg マウスのライン選定を行っている。その間にも、間質細胞の悪性化への影響を探るべく、既存の Tg マウスで HIF 活性を有する間質細胞の時間空間的な経時的解析を発光 *ex vivo* で継続するとともに、腫瘍内に浸潤する間質細胞を免疫化学染色法にて解析した。

【結果】超高感度発光レポーターの経時的空間的解析により、HIF 活性をもった間質細胞の腫瘍内への侵入は、血管新生以前の極めて早い時期から始まっており、血管新生が不十分な腫瘍形成初期には特定の細胞がクラスターを形成し、腫瘍成長とともに全体に広がっていることが分かった。また、GFP-Tg を用いた解析から、血管新生が始まる前の腫瘍に浸潤する間質細胞は、特定の細胞であり、その間質細胞により腫瘍増殖が大きく影響されることが分かった。同定された間質細胞は、移植部位特異的であることから、今後、培養系でこの間質細胞と腫瘍細胞との相互作用を解析し、この間質細胞特異的な相互作用関連因子を特定・解析することで、治療標的や腫瘍マーカーへ開発に繋がることを期待される。

腫瘍に侵入する間質細胞の解析

HIF 活性可視化 Tg マウス

