

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	肝がん関連線維芽細胞の運命を制御する新規肝がん治療戦略の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	大岡 央
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	大岡 央

講演題目	肝がんの微小環境制御：CAF サブタイプを標的とした肝がん治療戦略の可能性
------	---------------------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

肝がんは再発率が高く、腫瘍周囲に高度な線維化が生じることで薬剤の浸透が阻害されるため、現在の治療法では十分な治療効果が得られていない。したがって、新規肝がん治療法の開発は喫緊の課題である。腫瘍微小環境を構成する細胞の1つであるがん関連線維芽細胞（CAF）は、細胞外マトリクスの再構成や免疫細胞とのクロストークを通じて腫瘍の悪性化を促進することが報告されており、がん治療の新たな標的として注目されている。肝がんにおいて、CAFの多くは肝星細胞（HSC）に由来すると考えられているが、CAFサブタイプの多様性やHSCからCAFへの分化転換メカニズムは十分に解明されていない。本研究の目的は、肝がんの病態進行に関与するCAFサブタイプを同定し、HSCからそれらCAFサブタイプへの分化転換メカニズムを解明することである。

本研究ではまず、遺伝子発現情報のデータベースであるGEO（Gene Expression Omnibus）から、複数例の肝がん患者由来腫瘍組織のscRNA-seqデータを収集した。発現遺伝子数が極端に少ない細胞などを除外した後、バッチエフェクト補正を行い、クラスタリング解析を実施したところ、14個のクラスターが同定された。そのうちクラスター5では既知のCAFマーカー遺伝子が高発現していたため、このクラスターをCAFクラスターと定義した。続いて、CAFクラスターに対してサブクラスタリング解析を行った結果、12個のサブクラスターが同定された。各サブクラスターにおける既知のCAFサブタイプ（myCAF, iCAF）マーカー遺伝子の発現を解析したところ、これらのマーカー遺伝子が高発現しているクラスターと、そうでないクラスターが存在することが明らかとなった。この結果、従来の分類に当てはまらない新規CAFサブタイプを同定することに成功した。

今後は、肝がんの各ステージに対応するバルクRNA-seqデータを用いて、今回同定したCAFサブタイプの組成比を推定する予定である。これにより、肝がんの進展に伴って増減するCAFサブタイプを同定し、肝がんの病態進行に及ぼす影響を明らかにしていく。

