

## 奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2023 年度【臨床】

受賞者氏名（所属先）：三橋 惇志（徳島大学大学院医歯薬学研究部  
呼吸器・膠原病内科学分野）

受賞課題：腫瘍内 fibrocyte の同定と制御による新規がん治療開発への  
橋渡し研究



### 【研究内容紹介】

線維細胞（fibrocyte）は骨髄由来単球系細胞である一方、細胞外基質の高発現など線維芽細胞様の性質も併せ持つ特徴的な細胞群として知られています。Fibrocyte は肺線維症など多くの線維性疾患においてその重要性が報告されてきましたが、腫瘍微小環境における存在と機能については明らかにされていませんでした。また、これまで fibrocyte は特異的細胞表面マーカーが同定されおらず、生体組織から直接生細胞として fibrocyte を分離する手段も確立されていませんでした。私たちは、この fibrocyte が腫瘍進展に極めて重要な役割を担う細胞群であると考え、その機能解析と治療標的としての応用を目的に検討を行ってきました。これまでの研究成果により、fibrocyte は複数の増殖因子産出を介して腫瘍血管新生の促進（Nat Commun. 2015）や、がん幹細胞様性質の獲得誘導（Cancer Lett. 2018）といった腫瘍進展促進性の機能を有することが明らかになりました。その一方で、fibrocyte は樹状細胞に匹敵するほどの抗原提示能を有し、その T 細胞増殖への作用が抗 PD-L1 抗体によりさらに増強することから、抗腫瘍免疫を担う腫瘍抑制性の側面も有することがわかりました（J Immunol. 2021）。これらの結果から、fibrocyte は腫瘍微小環境制御において特徴的な二面性を有する細胞群であることが示唆されています。

さらに腫瘍内 fibrocyte の詳細に迫るため、私たちはマウス腫瘍および臨床肺がん組織から血球系細胞を回収し、シングルセル RNA-seq により fibrocyte の同定を試みました。その結果、いずれの腫瘍組織においても fibrocyte が独立した細胞集団として同定され、さらに CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>分画として表面マーカーで分離可能であることが明らかになりました（Cell Rep. 2023）。この fibrocyte はやはり抗原提示細胞として T 細胞増殖に寄与するとともに、がん関連線維芽細胞への分化能も有することを確認しています。また、fibrocyte を腫瘍局所へ遊走させる血管新生阻害薬、T 細胞増殖促進能を増強させる抗 PD-L1 抗体、さらに線維芽細胞への分化を抑制する TGF- $\beta$ /SMAD 阻害薬の併用で、fibrocyte の抗腫瘍性側面を向上させる優れた複合がん免疫療法になることがわかりました。

今後さらに fibrocyte の分化制御や生体からの除去を目指した創薬へ向け、がんと fibrocyte に関する研究を進めて参ります。

