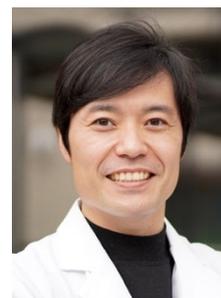


奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2024 年度【臨床】

受賞者氏名（所属先）：千場 隆（公益財団法人がん研究会がん研究所
発がん研究部）

受賞課題：腫瘍線維化を促進するメカニズムの解明と新規治療標的の開発



【研究内容紹介】

腫瘍の間質には様々な細胞が存在し、腫瘍の進展に関わっています。線維芽細胞は腫瘍間質における最大の構成成分であり、腫瘍の周囲に存在する線維芽細胞は特にがん関連線維芽細胞

（**CAFs: Cancer-associated fibroblasts**）として知られ、がん細胞の増殖や転移に重要な役割を果たしています。

最近私たちは、組織の線維化が特に著しいことで知られる膵がんにおいて、CAFs が増殖する新たなメカニズムを明らかにしました（*JCI insight 2023*）。膵がんは血流が少ない乏血性の腫瘍であり、血液からの栄養供給が限られている中で CAFs がどのようにして増殖のためのエネルギーを得ているのかは不明でした。そこで私たちは、ヒト膵がん由来の CAFs と膵がん細胞を共に培養し、CAFs における代謝動態の解析を行いました。その結果、細胞増殖に重要なエネルギー源であるグルコースのほとんどはがん細胞によって消費され、栄養不足に陥った CAFs はがん細胞が排出する乳酸を栄養源として利用して増殖していることがわかりました。また、乳酸を取り込んだ CAFs はその性質を変化させ、IL-6 などの免疫抑制作用のあるサイトカインを産生するようになることも発見しました。実際に膵がんのマウスモデルにおいて、ピルビン酸から乳酸への変換を触媒する LDHA という酵素を薬剤によって阻害すると、腫瘍間質における線維化の改善が認められました。さらに、線維化が改善したことで CD8 陽性 T 細胞などの腫瘍を攻撃する免疫細胞が腫瘍内へ浸潤しやすくなり、腫瘍が著明に縮小することを見出しました。これらの結果は、CAFs の増殖による組織の線維化が抗腫瘍免疫の抑制に深く関わっていることを示唆しており、腫瘍の線維化を制御することは重要な治療戦略と言えます。

腫瘍線維化のメカニズムをさらに明らかにするために、いま私たちははがん細胞の遺伝子的背景にも着目して研究を行っています。本研究によって、がん細胞が線維化を亢進するメカニズムの詳細をさらに解明し、腫瘍の線維化を制御するための新たな治療標的の発見につなげたいと考えています。

