

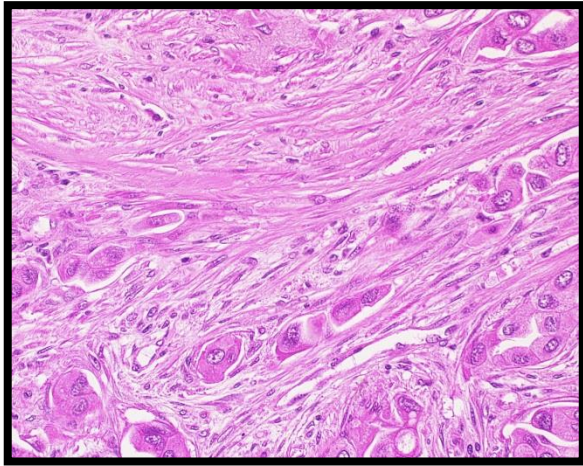
**がん関連線維芽細胞（CAFs）バンクを
用いた新たな薬剤治療の開発
-難治がんの革新的な治療戦略の提唱-**

国立がん研究センター

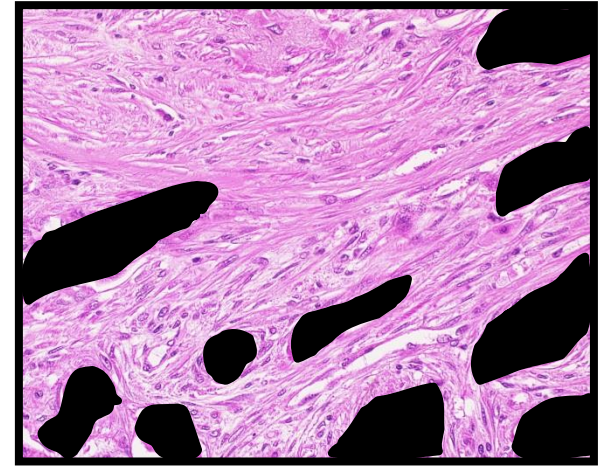
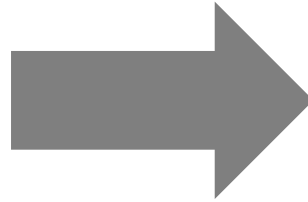
先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野

石井 源一郎

がん組織は、ヘテロな細胞集団である



がん細胞を
黒く塗りつぶすと



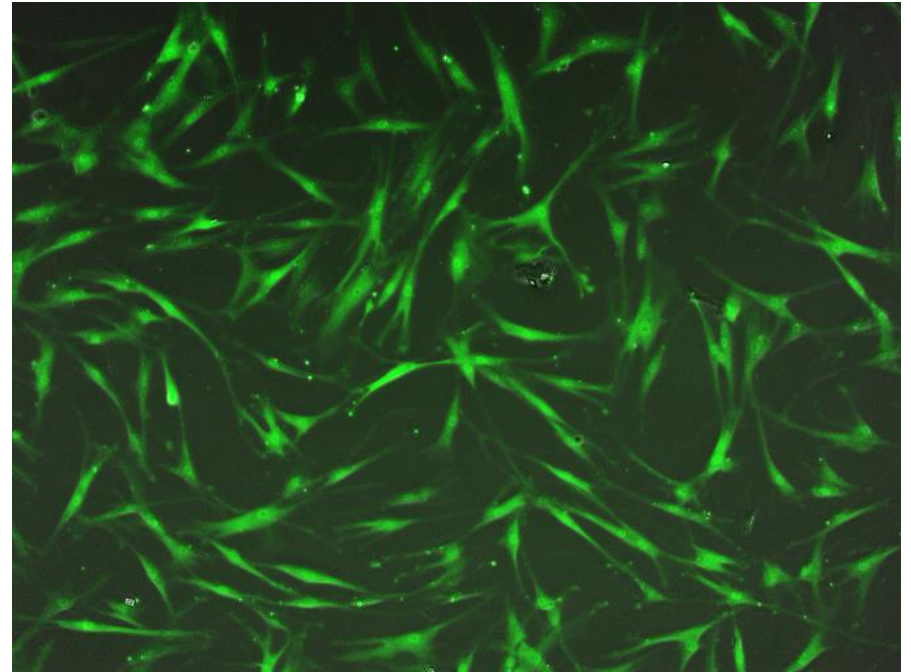
- がん組織は、がん細胞のみから形成されているわけではない
- がん細胞の周囲には、多数の非がん細胞が動員されている
- 難治がん（膵癌、スキルス胃癌、肺がん）では、がん細胞周囲に多数の線維芽細胞が動員されている (がん細胞数 < 線維芽細胞数)

がん組織内の線維芽細胞について

HE染色

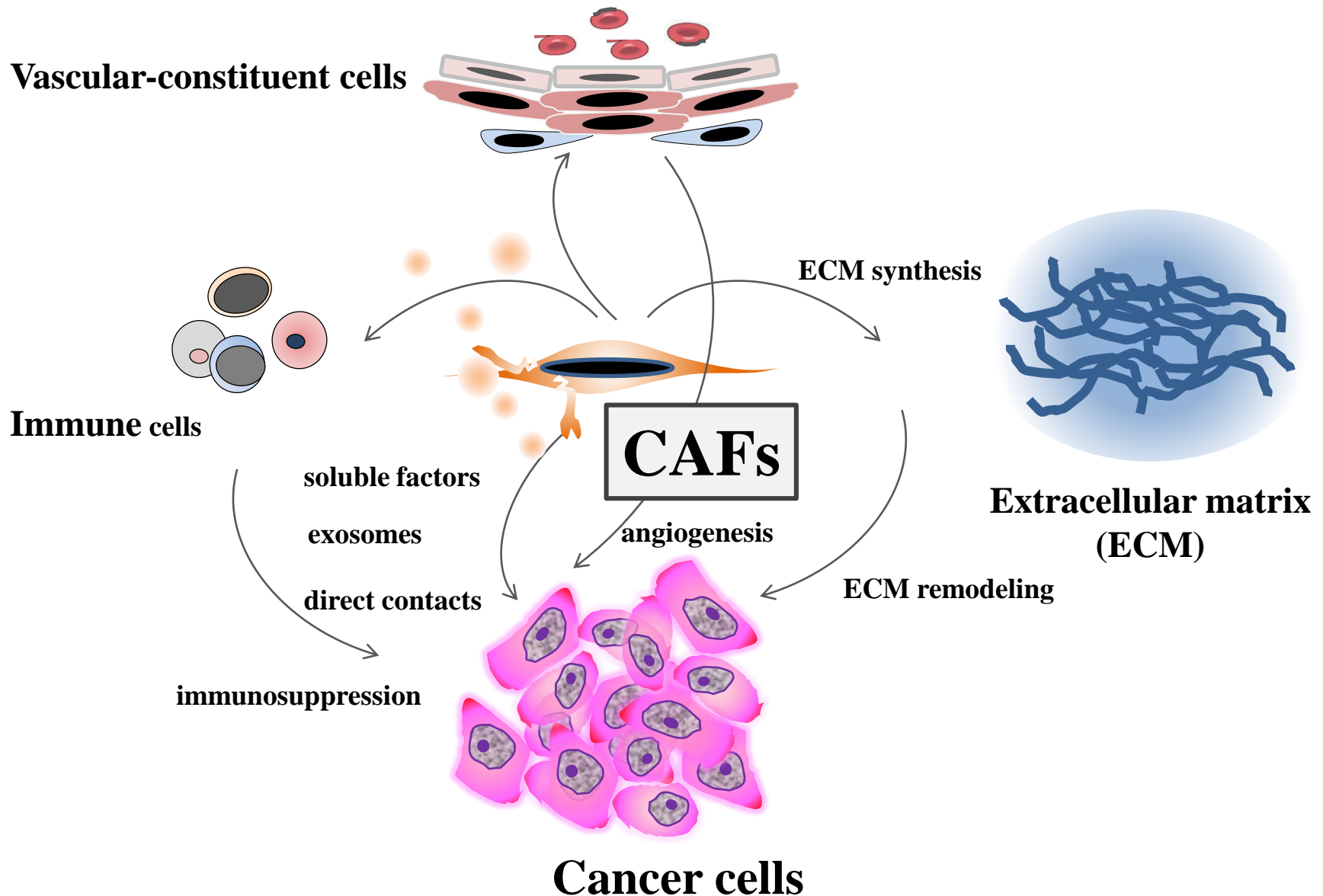


培養



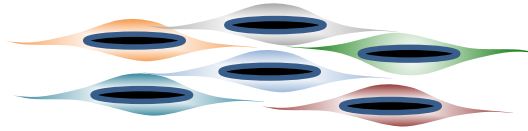
- Cancer associated fibroblasts (CAFs) と呼ばれる (学術上)
- 起源は様々
- 形態学的、機能的にもヘテロな細胞集団
- がん組織内において、最も多量に存在する非がん細胞

がん組織内におけるCAFs



CAFsの機能

CAFs (ヘテロな細胞集団)

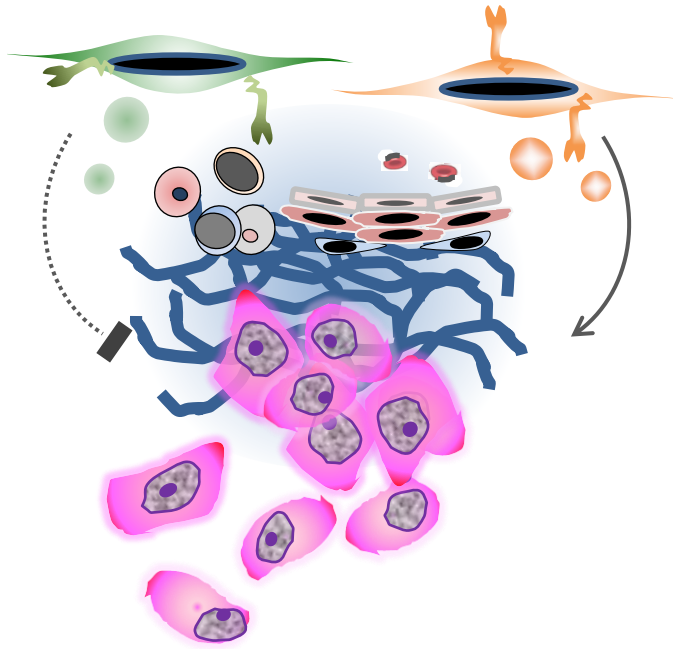


Tumor-suppressive phenotype

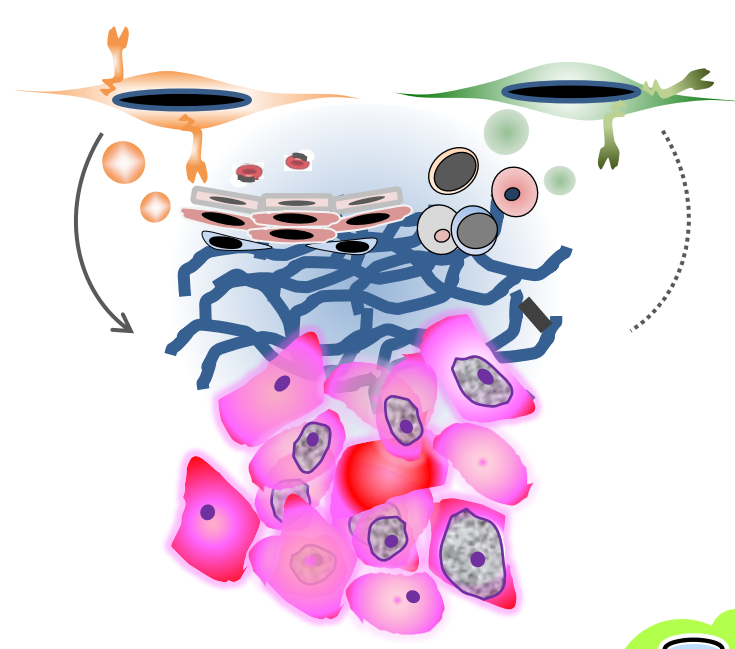
Tumor-promoting phenotype

Drug-resistance promoting phenotype

Drug-sensitivity promoting phenotype



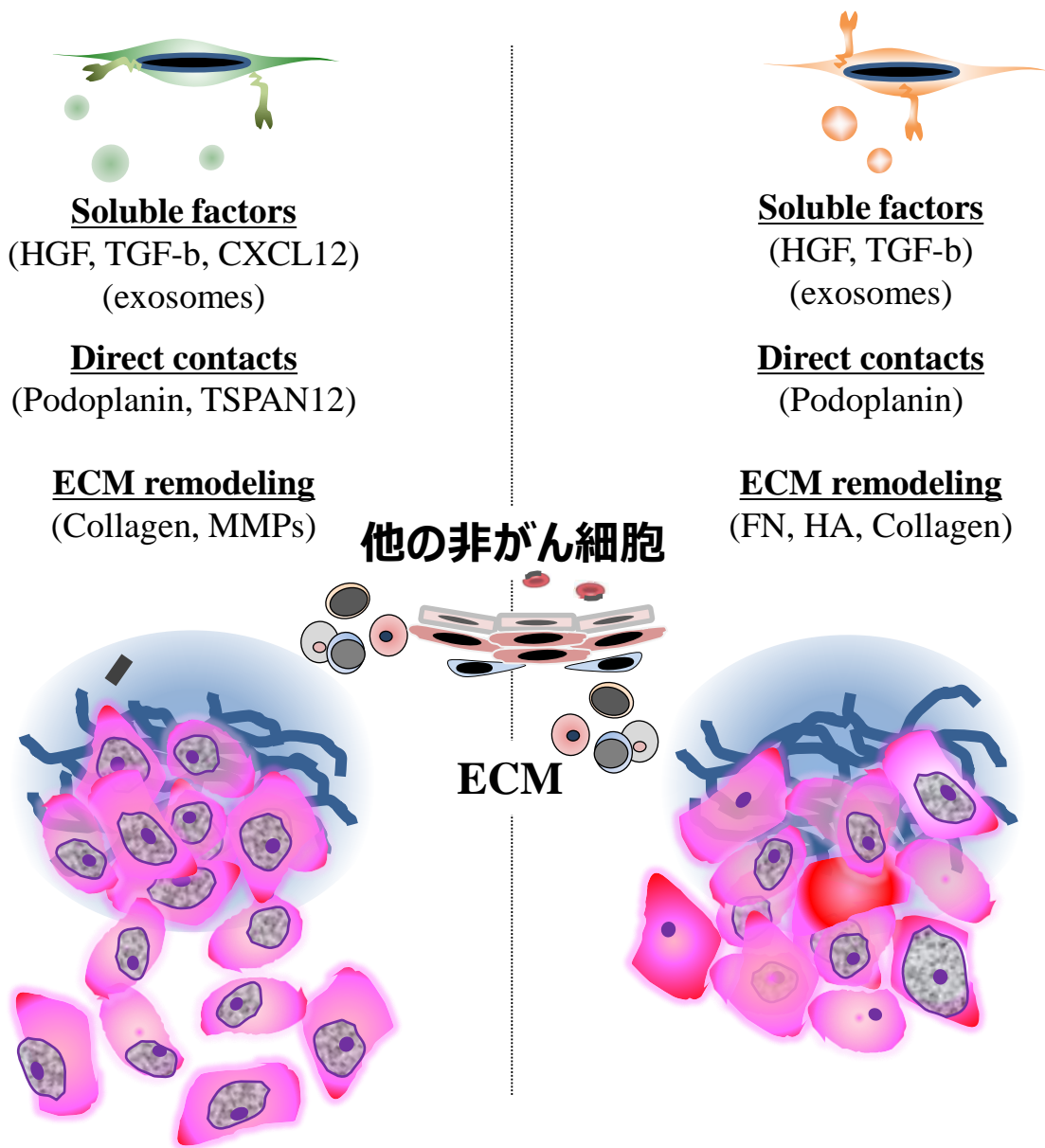
腫瘍進展



薬剤感受性



標的となりうる相互作用（代表例）



がん治療に今後求められるもの

- CAFsは、様々な細胞と相互作用することにより、がん悪性像、薬剤感受性を修飾している
- CAFsは、がん細胞の周囲に存在することにより物理的な障害物として働き、薬剤の到達を妨げる。



がん細胞のみを標的とした治療には、限界がある



- CAFsとがん細胞との相互作用をブロックすることは、難治がんの治療に有効
- CAFsそのものを排除することも、難治がんの治療に有効

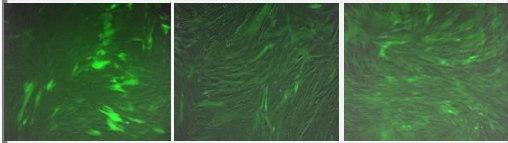
当分野におけるCAF研究の特徴 (1)

- 20症例を超える肺癌CAFおよび非がん部組織由来の線維芽細胞 (NCAFs、コントロール) がペアとして存在。
臨床病理学的情報も付帯。
今後、他臓器、症例数を増やすことも可能⇒CAFバンクの構築
- すべての線維芽細胞 (CAF, NCAF) に関して、寿命の延長が可能。
(hTERT、CDK4mutantの遺伝子導入)
- 各線維芽細胞のクローン作製も可能。CAFのクローンを有しているのは当分野のみ。

当分野におけるCAFs研究の特徴 (2)

CAFsのクローン解析

Single-cell sorting

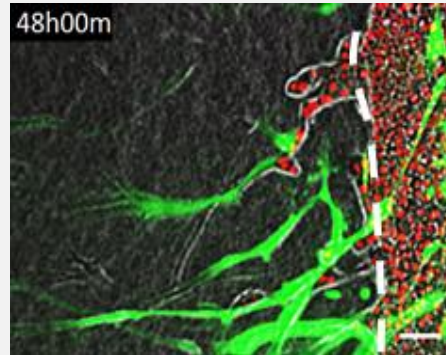


CAFsの不均一性を
考慮したがん研究

局所浸潤モデル

Red; がん細胞

Green; CAFs

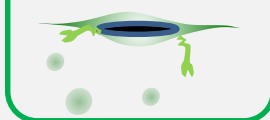


CAFs依存的
がん細胞の浸潤

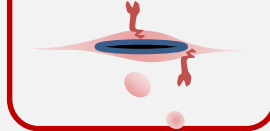
微小環境因子に着目した 新たな癌治療法

Direct contacts
(Podoplanin) ECM remodeling
(Collagen)

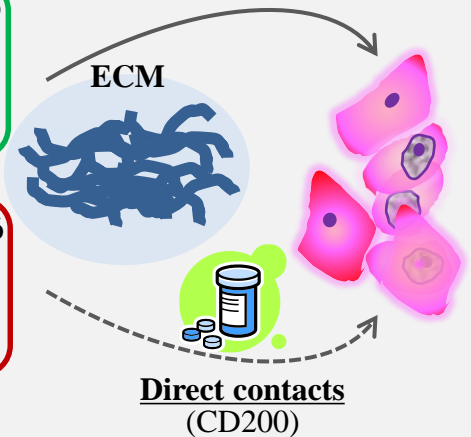
薬剤抵抗性を高める



薬剤感受性を高める



CAFs



プロジェクト案

- 多数症例のCAFsを用いることにより、或る種のがんに特徴的ながん細胞-CAF相互作用を解析
- 上記相互作用を抑制する新規薬剤の開発
- CAFsのクローンを用いることにより薬剤感受性の不均一性を検討、その克服に向けた治療法の展開

参考文献

1. Ishibashi M, Ishii G., et al. *Sci. Rep.* 2017
2. Hashimoto H. Ishii G., et al. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017
3. Neri S, Ishii G., et al. *Cancer Lett.* 2017
4. Ishii G. et al. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016
5. Yoshida T, Ishii G., et al. *Clin. Cancer Res.* 2015
6. Hoshino A, Ishii G., et al. *Cancer Res.* 2011