



Title	Inhibition of ACVR1 in Cancer-Associated Fibroblasts Suppresses Colorectal Cancer Cell Growth
Author(s)	加藤, 伸弥
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105305
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	加藤 伸弥
論文題名 Title	Inhibition of ACVR1 in Cancer-Associated Fibroblasts Suppresses Colorectal Cancer Cell Growth (癌関連線維芽細胞におけるACVR1の阻害は大腸癌細胞の増殖を抑制する)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 大腸癌は年齢調整罹患率が本邦で最も高い悪性腫瘍である。がん関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblasts, CAF）を含む腫瘍間質は、腫瘍増殖、薬剤抵抗性、再発に深く関与し、予後不良因子として注目されている。CAFは多様なサブポピュレーションから成るが、その起源や機能は不明な点が多く、有効な分子標的治療も確立されていない。近年、患者由来オルガノイドが腫瘍の多様性を反映するモデルとして注目されており、我々はこれまでに原発腫瘍の組織構築を再現する二次元オルガノイド（two-dimensional organoids, 2DO）を確立してきた。本研究では、2DOをマウス皮下に移植し形成された腫瘍の間質を解析することで、ヒト大腸癌に類似したCAFのサブポピュレーションを同定し、新規治療標的となりうるCAFマーカーを探索した上で、CAF増殖を促す腫瘍由来因子の同定と制御について明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 患者由来2DO株を培養し、DsRedで標識後、免疫不全マウスに皮下移植して腫瘍を形成させた。皮下腫瘍からDsRed陰性・CD45陰性のマウス由来間質細胞（mouse stromal cells, mSC）をFACSにより単離し、共培養実験に供した。mSCは癌細胞と共培養すると2DOの増殖を有意に促進し、抗癌剤5-FUに対する感受性を低下させた。また、mSCと2DOを混合して移植すると、2DO単独移植より腫瘍増殖が有意に促進された。シングルセルRNAシーケンス解析により、mSCは6つのクラスターに分類された。そのうちの2つのクラスターの遺伝子発現プロファイルは既報のヒト大腸癌CAFデータと類似した遺伝子発現パターンを示し、筋線維芽細胞様CAFおよび炎症型CAFに対応していた。リガンド受容体解析を行い、高発現と予後不良が関連する組み合わせの候補として、大腸癌細胞側のリガンドとしてBMP7（Bone Morphogenetic Protein 7）と、間質細胞側の受容体としてACVR1（Activin A Receptor Type 1）を抽出した。培養実験では、BMP7添加によりmSCの増殖が促進され、この作用はACVR1阻害薬LDN-193189によって抑制された。2DO単独培養時にはLDN-193189の投与で増殖に影響を与えなかったが、mSCとの共培養下では2DOの増殖を抑制し、ACVR1阻害がCAFを介した腫瘍増殖作用を抑える可能性が示唆された。 免疫組織染色では、癌細胞のマーカーとして使用したCK20とBMP7が共発現しており、ACVR1陽性間質細胞は癌細胞近傍に位置していた。また、ACVR1陽性間質細胞の上皮細胞からの発現距離は、正常組織に比して癌組織で有意に短縮していた。さらに、2009～2013年に当院で根治切除されたStage II大腸癌63例を対象に免疫組織染色を行ったところ、癌組織のBMP7高発現および間質部のACVR1高発現はともに無再発生存（DFS）および全生存（OS）の不良因子であった。特に両者とも高発現を示す症例群ではDFS、OSはいずれも有意に低下した。 〔総括(Conclusion)〕 本研究では、患者由来2DO皮下移植モデルがヒト大腸癌間質の遺伝子多様性を再現し、CAFサブタイプ解析および腫瘍-間質相互作用の解析に有用であることを示した。また、癌細胞のBMP7が間質細胞のACVR1に作用し、間質細胞増殖を促進させるとともに、癌細胞と間質細胞の共培養時にはACVR1阻害により間質細胞のみでなく癌細胞の増殖をも抑制することを同定した。さらに、両者の高発現がStage II大腸癌患者における予後不良因子であることを明らかにした。ACVR1阻害による間質制御は新たな治療戦略となる可能性があり、今後、腫瘍間質を標的とした治療の臨床応用が期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 加藤 伸弥				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	江口 英利	署名
	副 査	大阪大学教授	三善 英知	署名
	副 査	大阪大学教授	藤井 圭一	署名

論文審査の結果の要旨

本研究では、患者大腸癌由来二次元オルガノイド（2DO）のマウス皮下移植腫瘍を用いて、がん関連線維芽細胞の増殖を促す腫瘍由来因子の同定と制御について明らかにすることを目的とした。2DO皮下移植腫瘍からマウス由来間質細胞を分離し、同マウス間質細胞は癌細胞を共培養すると癌細胞の増殖を有意に促進した。この皮下腫瘍をシングルセルRNAシーケンスで解析し、マウス間質細胞の遺伝子発現プロファイルは既報のヒト大腸癌関連線維芽細胞データと類似していることを同定した。さらにリガンド受容体解析から治療標的候補として、大腸癌細胞側のリガンドとしてBMP7と、間質細胞側の受容体としてACVR1を同定した。2DO単独培養時にはACVR1阻害薬の投与で増殖に影響を与えなかったが、マウス間質細胞との共培養下では2DOの増殖を抑制し、ACVR1の阻害がCAFを介した腫瘍増殖作用を抑える可能性が示唆された。さらに、臨床検体を用いた予後解析で癌細胞のBMP7と間質細胞のACVR1の高発現がstage II大腸癌患者における予後不良と関連することを明らかにした。2DOの皮下移植モデルが腫瘍-間質相互作用の解析に有用であることと、ACVR1阻害による間質制御は新たな治療戦略となる可能性を示した。今後、腫瘍間質を標的とした治療の臨床応用が期待される結果であり、学位の授与に値すると考える。