

# Antigen-presenting cancer associated fibroblasts are involved in tumor progression by inducing regulatory T cells in Gastric Cancer

胡, 元灝

<https://hdl.handle.net/2324/7396181>

---

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (4)



氏名： 胡 元灝

論文名： Antigen-presenting cancer associated fibroblasts are involved in tumor progression by inducing regulatory T cells in Gastric Cancer

(抗原提示癌関連線維芽細胞は胃癌において制御性T細胞を誘導することにより腫瘍進行に関与する)

区分： 甲

## 論文内容の要旨

背景：主要組織適合複合体クラスII (MHC II) を高発現する抗原提示性癌関連線維芽細胞 (antigen-presenting CAFs, apCAF) は、制御性T細胞 (Tregs) の誘導を通じて腫瘍免疫逃避に関与することが報告されている。しかし、胃癌 (gastric cancer: GC) におけるapCAFの存在およびその具体的な役割は未だ明らかではない。

方法：本研究では、34例の胃癌患者由来の病理組織切片に対して免疫蛍光染色 (immunofluorescence: IF) および免疫組織化学染色 (immunohistochemistry: IHC) を施行し、apCAFおよびTregsの存在と量的評価を行った。臨床検体データおよび公開データベースを用いて、apCAFとTregsの相関性を解析した。皮下移植胃癌マウスモデルにおいて腫瘍組織を採取し、フローサイトメトリー解析を実施した。遺伝子セット濃縮解析 (Gene Set Enrichment Analysis: GSEA) および遺伝子セット変動解析 (Gene Set Variation Analysis: GSVA) を通じて関連分子経路を網羅的に解析した。

結果：IFおよびIHCの結果から、GCのステージIからIIIにおいて、apCAFおよびTregsの増加が確認され、いずれも有意差を認めた (apCAF:  $P < 0.05$ , Tregs:  $P < 0.05$ )。ステージIVではapCAFが有意に減少したのに対し、Tregsの有意な減少は認められなかった (apCAF:  $P < 0.05$ , Tregs:  $P > 0.05$ )。パブリックデータセットの解析により、GC患者ではapCAFおよびTregマーカー遺伝子の発現レベルが健常者と比較して有意に高く、両者の発現量には正の相関が認められた ( $P < 0.05$ )。また、これらの遺伝子を高発現する患者では全生存期間が短い傾向が示された。マウスモデルにおいても、腫瘍の進行とともにapCAFの増加が確認された。さらに、GSEAおよびGSVA解析により、apCAFの高発現が腫瘍進展関連シグナル経路ならびにTreg誘導と密接に関連していることが示された。

結論：本研究により、胃癌におけるapCAFがTregsの誘導に関与しており、ステージIからIIIにおいてその細胞数の増加が予後不良と相関することが明らかとなった。これらの知見は、胃癌における免疫抑制性腫瘍微小環境の形成機序を解明するうえで重要な示唆