

## パネルディスカッション

### 微小環境が解き明かす内科疾患

司会 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

竹原 徹郎

司会 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学（第三内科）

小川 佳宏

#### 司会者のことば

微小環境は多くの内科疾患の発症や進行に関わっており、その解明は病態の理解や治療法の開発に直結する。近年、微小環境研究は加速し、最先端の研究分野となっている。その背景には、微小環境を解析する技術が飛躍的に向上したことに加え、臨床に登場する新薬の中に微小環境そのものを標的とした薬剤が多いことが挙げられる。

解析技術の向上に関しては、次世代シーケンサーの進歩に伴い、シングルセル遺伝子発現解析が登場した。これにより、従来のバルク解析に代わり、単一細胞レベルでの発現解析が可能となり、組織における細胞集団の頻度や細胞間の相互作用を詳細に解析できるようになった。さらに、組織から細胞を分散させることなく位置情報を保持したまま遺伝子発現を解析する空間的トランスクリプトーム解析も導入され、その精度は年々向上している。一方、新薬については、例えば、抗がん剤として近年続々と新たな分子標的薬や抗体薬が使用可能となっている

が、これらの多くはがん微小環境における相互作用を標的としたものである。免疫チェックポイント阻害薬は、まさにがんの免疫微小環境を標的とした薬剤であり、微小環境に基づく治療法が臨床において重要な役割を果たすようになった。また、微小環境の変化を捉えるバイオマーカーの開発や、個別化医療への応用により、治療法を選択や適応の最適化にも大きな貢献が期待される。微小環境研究は、疾患の理解や治療標的の探索を超え、臨床応用における新たな可能性を提供している。

本セッションでは、悪性腫瘍、肝疾患、内分泌疾患、循環器・加齢関連疾患など、様々な内科疾患領域における微小環境研究の最前線について、各領域のエキスパートの先生方からご発表いただき、分野を超えた視点から知見を共有し、今後の研究や治療の方向性について展望する機会となるよう企画した。多くの会員の先生方にご参加いただき、このテーマに対する理解を深める機会となれば幸いである。

## 1. 肝疾患の病態を進展させる肝微小環境

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 疋田 隼人 竹原 徹郎

慢性肝疾患は、肝線維化の進行により肝硬変へと移行し、さらに肝がんを発症する進行性の疾患である。慢性のウイルス性肝疾患や、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD) をはじめとする非ウイルス性の慢性肝疾患では、持続的な肝細胞死が認められる。この肝細胞死の持続は、肝星細胞や免疫担当細胞、周辺肝細胞などの肝微小環境に影響を与え、肝星細胞の活性化、炎症細胞の浸潤、肝細胞内での酸化ストレスの蓄積を引き起こす。その結果、肝線維化が進行し、肝がんの発症につながる。このように、肝細胞死の持続は、肝微小環境を介して肝硬変や肝がんへと病態を進行させる起点となっている。

肝細胞死は血清ALT値上昇に反映される。つまり、血清ALTが長期間高値を示す患者は、持続的な肝細胞死が惹起されている患者である。多くの臨床研究によって、血清ALT値が高い慢性肝疾患患者は、肝硬変への進展や肝発がんリスクが高いことが明らかにされており、これは肝細胞死が病態形成を引き起こすという我々の

基礎的な結果と合致している。

近年、薬物治療の進歩により、B型慢性肝疾患ではウイルスの制御が、C型慢性肝疾患ではウイルスの排除が可能な時代となっている。治療によって血清ALT値が正常化すると、肝病態の進行は抑制され、線維化などはしばしば改善する。しかし、血清ALT値が正常でも肝病態が進展する場合がある。その1例がうっ血肝である。うっ血肝では肝細胞死(すなわち血清ALT値の上昇)はほとんど認めないが、肝線維化は進展し肝がんを発症する。我々はこの機序として、肝類洞内圧の亢進を起点に肝微小環境を介して肝硬変や肝がんへと病態が進行することを見出した。シングルセル解析や空間トランスクリプトーム解析技術の発達により、臨床検体を用いて肝微小環境の変化が詳細に把握できる時代となっている。本講演では、臨床検体を用いて明らかになってきた肝疾患の病態進展における肝微小環境について紹介したい。

## 2. 微小環境が生み出す内分泌腫瘍の不均一性と臨床的意義

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 (第三内科) 小川 佳宏

内分泌腫瘍はホルモン産生能の有無を考慮すべきユニークな腫瘍であり、他の固形腫瘍とは一線を画するものである。副腎皮質は整然とした3層構造(球状層、束状層、網状層)を呈しており、異なる副腎皮質ステロイドホルモンを3層特異的に分泌する。副腎皮質腫瘍の多くは良

性であるが、アルドステロンあるいはコルチゾールを自律的に分泌する場合には「機能性」と判定される。一方、機能性副腎皮質腫瘍ではしばしば複数のステロイド中間代謝産物が分泌され、これらは様々な疾患発症に関連する。

我々は既に、ヒト副腎組織のシングルセルトランスクリプトーム解析により、アルドステロン産生腫瘍の前駆病変の構成細胞の同定に成功

各演者の略歴は140~141頁に記載

した (J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022). 最近ではコルチゾール産生腫瘍の前駆病変として、ステロイド産生結節とも言うべき病理組織像を世界に先駆けて発見し、前駆病変における細胞間相互作用により腫瘍に進展することを見出した (eBioMedicine. 2024). 一方、副腎皮質腫瘍の微小環境において脂質関連マクロファージとの相互作用により、異なる分化経路を介して複数のホルモン産生細胞を生じること、これにより単一ホルモンにとどまらず複数のステロイド中間代謝産物を産生することが示唆された。網羅的ステロイドミクス解析により決定される血液の

副腎皮質ステロイドプロフィールにより、脆弱性椎体骨折の有無が判別可能であり、微小環境によるホルモン産生細胞の不均一性が続発性骨粗鬆症の発症に関連することが示唆された (eBioMedicine. 2023).

本講演では、機能性副腎皮質腫瘍を例として、微小環境が生み出す内分泌腫瘍の機能的不均一性と疾患発症の関連を概説し、ホルモン産生の多様性に基づく細胞系譜の機能的追跡により、単一細胞レベルで内分泌腫瘍が全身にどのようなインパクトをもたらすのかを議論したい。

### 3. 組織微小環境による循環器・加齢関連疾患の病態制御

東京科学大学大学院医歯学総合研究科病態代謝解析学 大石由美子

組織は各臓器に特有の実質細胞とそれを取りまく間質細胞から構成される。間質には血管、線維芽細胞をはじめとした間葉系細胞、神経細胞の他、免疫細胞が存在する。最近の研究から、貪食細胞として発見されたマクロファージは、実は多彩な機能をもつ細胞集団であり、組織間質に常駐して組織恒常性を維持するのみならず、その機能異常は炎症の慢性化をもたらす、生活習慣病や加齢関連疾患の病態形成に寄与することが明らかとなってきた。

例えば、マウスを用いた実験から、心臓マクロファージが十分に機能しないと、圧負荷により心機能が低下し心不全を発症することから、心臓常在性マクロファージは心臓保護的な作用を持つことが明らかである。また、心臓の収縮による機械的刺激がマクロファージを活性化すること、房室結節付近に存在するマクロファージは、心筋細胞とギャップジャンクションを形成し、正常な房室伝導を支える役割を果たすこ

とも明らかとなっている。さらに、心不全の再発と合併症の促進因子として、心不全ストレスを起点とした造血幹細胞の変化や心臓マクロファージ亜集団の変化が示唆されている。

また、骨格筋は運動によって静脈還流を促進し、心負荷を軽減する役割を果たすため、第2の心臓と呼ばれる。さらに、骨格筋は身体で最大の糖利用器官として代謝を調節する。骨格筋は日常生活で常に傷害を受け再生・修復を繰り返しながら恒常性を保つ。骨格筋の再生・修復にも、マクロファージが必須である。筋傷害後の再生過程において、傷害部位には複数のマクロファージ亜集団が時期特異的に出現し、その一部は筋幹細胞（筋衛星細胞）と相互作用してその増殖と分化を助け、筋再生を促進することが明らかとなった。このように、組織間質に存在するマクロファージは、循環器・加齢関連疾患の病態制御に重要である。

## 4. 腫瘍領域の微小環境

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）腫瘍微小環境学分野，岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科 富樫 庸介

抗PD-1/PD-L1抗体などのがん免疫療法は腫瘍微小環境（TME）のT細胞を活性化して効果を発揮している。効果が証明され10年以上になるが、著効して完治したかのような場合もあれば、全く無効な場合もあり、効果予測バイオマーカーやより効果の高い治療方法が求められ、そのためにもTMEに焦点を当てた研究が多くなされてきた。TMEにはがん細胞を攻撃しているT細胞（がん特異的T細胞）だけでなく、それを抑制しているような制御性T細胞や骨髄系細胞が存在し、がん細胞にとっては都合の良い免疫抑制的な環境にある。我々は不均一なTMEを1細胞レベルで解析することでがん特異的T細胞や制御性T

細胞のTMEでの特徴を見出し、新たなバイオマーカーや治療標的を同定している。また、最新の空間解析技術も併用することでTMEに存在する3次リンパ様構造に特徴的なT細胞なども同定して、そのようなT細胞が長期奏効に関与する可能性を考えている。さらに最近ではTMEの代謝環境にも注目し、がん細胞由来の異常ミトコンドリアがTMEに伝播し、代謝異常を引き起こしてがん免疫療法の効果の減弱に寄与していることも明らかにした。このようにTMEの詳細を明らかにすることで、適切なバイオマーカーを組み合わせた真のプレジジョン免疫療法を実現したい。

## 5. 悪性リンパ腫における腫瘍微小環境

慶應義塾大学血液内科，国立がん研究センター研究所分子腫瘍学分野 片岡 圭亮

悪性リンパ腫は成熟リンパ性腫瘍であり、形態や細胞表面マーカーに基づいて100以上の病型に分類される不均一な疾患群である。病型により細胞起源や免疫細胞、間質細胞の浸潤の程度が異なるため、従来の腫瘍塊全体を対象とした遺伝子解析では、腫瘍細胞の階層性や微小環境構成細胞の機能的役割を包括的に把握することが困難であった。これを解決するため、近年では単一細胞解析が導入され、mRNAトランスクリプトーム、細胞表面抗原プロファイル、T/B細胞受容体レパトアなどの多次元のデータを単一細胞レベルで取得可能なマルチオミクス技術が活用されている。このような解析により、腫瘍細胞と非腫瘍細胞の明確な分離が可能となり、腫瘍の階層性や不均一性を詳細かつ網羅的に解

析することが可能となった。

我々は、単一細胞マルチオミクス解析を用いて、特に成人T細胞白血病リンパ腫（ATLL）の病態解析を行ってきた。HTLV-1非感染細胞、非腫瘍性HTLV-1感染細胞、腫瘍細胞の遺伝子発現を比較することにより、非腫瘍性HTLV-1感染細胞の生物学的特性や、HTLV-1感染からATLL発症に至る多段階発がんの分子メカニズムが解明された。また、腫瘍微小環境においては、NK細胞やCD8陽性T細胞の機能不全がHTLV-1感染時とATLL発症時に共通して観察された一方で、ATLL特有の変化としてtransitional B細胞や骨髄系細胞の増加が認められた。さらに、PD-L1構造異常を有する症例では、腫瘍細胞に加えて骨髄系細胞やB細胞などの非腫瘍細胞においても

高いPD-L1 タンパク発現が確認され、腫瘍のゲノム異常が細胞間コミュニケーションを通じて免疫回避に寄与している可能性が示された。

本講演では、我々が行ってきたATLLなどの単

一細胞マルチオミクス解析の結果を中心として、悪性リンパ腫の微小環境に関する最新の知見を概説する。