

胃がんの進行を促進する「危険領域」を特定！

— CCDC80 陽性線維芽細胞による免疫抑制メカニズムの解明 —

千葉大学大学院医学研究院の顧文超特任准教授、復旦大学附属華山医院の莫少聡氏らの研究チームは、胃がん組織における腫瘍微小環境 (TME) ^{注1)} の空間的構造が、がんの進行および免疫療法への抵抗性にどのような影響を及ぼすかを明らかにするため、マウスおよびヒト胃がんの空間トランスクリプトーム解析^{注2)} に取り組みました。その結果、胃がんの組織内に「危険領域 (Danger Zone)」が存在することを発見しました。この領域では CCDC80 陽性線維芽細胞^{注3)} ががんを攻撃する免疫細胞 (CD8 陽性 T 細胞) を捕らえて働きを弱め、免疫療法の効果を妨げていることが分かりました。今回の研究成果は、免疫療法が効きにくい胃がん患者の見分け方や、新たな治療法の開発につながると期待されます。

本研究成果は、2026年3月7日に学術誌 Apoptosis で公開されました。

(論文はこちら：[10.1007/s10495-026-02287-1](https://doi.org/10.1007/s10495-026-02287-1))

■研究の背景

胃がんでは TME のばらつきが、治療の効きにくさや予後の悪さと深く関連しています。近年、技術の発展により、TME の細胞構成や機能的特性の理解は進みましたが、腫瘍のどの場所がどのように免疫の働きを抑え、がんの進行を促しているかは十分に解明されていませんでした。そこで本研究では、マウスおよびヒト胃がん組織の空間トランスクリプトーム解析を用いて、腫瘍進行に関わる空間的構造の特定とその分子機構の解明に取り組みました。

■研究成果のポイント

- 「危険領域」の発見：**空間トランスクリプトーム解析により、胃がん組織において「Danger Zone」と呼ばれる特異的な空間構造を同定しました (図)。この領域はびまん型胃がん^{注4)} に多く認められ、進行期胃がんおよび免疫抑制的 TME と強く関連していました。
- 患者層別化と予後予測：**危険領域の遺伝子発現パターンにより、胃がん患者を2つのタイプに層別化したところ、1つのタイプは予後不良かつ免疫療法への応答性が低いことが示されました。さらに、機械学習アルゴリズムの XGBoost モデルにより、複数の患者において胃がんのタイプおよび予後の正確な予測が可能となりました。
- 免疫抑制機構の解明：**危険領域内の CCDC80 陽性線維芽細胞が CXCL12-CXCR4 シグナル経路^{注5)} を介し CD8 陽性 T 細胞を包み込んで隔離することで、T 細胞の表面にある抑制受容体 (ブレーキ) PD-1 と TIM-3 の発現が顕著に上昇して T 細胞の機能を阻害することを、本研究により実証しました (図)。
- H&E 画像^{注6)} からの予測モデル：**H&E 画像を見るだけで、病気の進行リスクが高い領域を AI (LightGBM) が予測できるモデルを作りました。

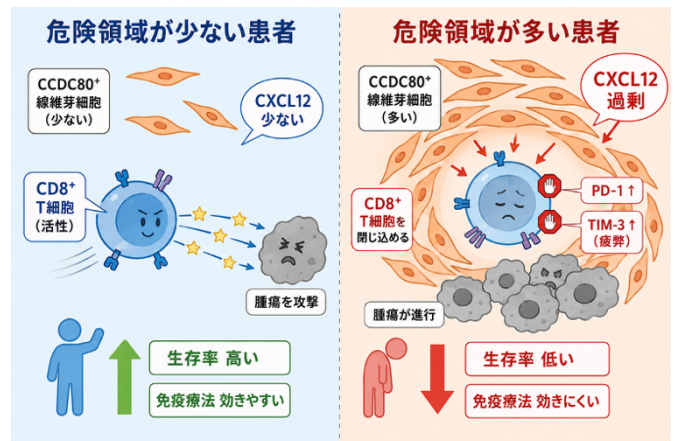


図. 本研究にて同定した Danger Zone の仕組みと解明した免疫抑制機構

■今後の展望

本研究成果により、胃がんにおける免疫抑制の空間的メカニズムの理解が大きく前進しました。今後は、CCDC80 陽性線維芽細胞や CXCL12-CXCR4 シグナル経路を標的とした新規治療戦略の開発、ならびに H&E 画像ベースの危険領域スコアの臨床応用に向けた前向きコホート研究による検証を推進してまいります。



■用語解説

注 1) 腫瘍微小環境 (TME) : 腫瘍細胞を取り巻く免疫細胞、線維芽細胞、血管、細胞外基質などから構成される環境。がんの進行や治療応答に大きな影響を与える。

注 2) 空間トランスクリプトーム解析 : 組織内の遺伝子発現を空間的な位置情報とともに網羅的に解析する技術。従来の遺伝子発現解析では失われていた細胞の空間的配置に関する情報を保持したまま解析が可能。

注 3) CCDC80 陽性線維芽細胞 : CCDC80 遺伝子を高発現するがん関連線維芽細胞。本研究では、危険領域に集積し免疫抑制を誘導する主要な細胞集団として同定された。

注 4) びまん型胃癌 : 胃癌の組織型の一つで、がん細胞がバラバラに散らばるように 広がるタイプ。塊を作る「腸型」に比べて進行が早く、予後が悪いことが知られている。

注 5) CXCL12-CXCR4 シグナル経路 : ケモカイン CXCL12 とその受容体 CXCR4 を介した細胞間シグナル伝達経路。免疫細胞の遊走や腫瘍微小環境の形成に重要な役割を果たす。

注 6) H&E 画像 : 病理診断の基本となる「組織の全体像が分かる染色画像」で、現在では AI による予後予測にも使われている重要なデータ。

■論文情報

タイトル : Spatially defined danger zone shapes gastric cancer progression through CCDC80⁺ fibroblast-induced CD8⁺ T cell dysfunction

著者 : Shaocong Mo, Yulin Wang, Rong Xiong, Liqiu Ma, Midie Xu, Lei Wang, Wenchao Gu

雑誌名 : Apoptosis

DOI : [10.1007/s10495-026-02287-1](https://doi.org/10.1007/s10495-026-02287-1)

<研究に関するお問い合わせ>

千葉大学大学院医学研究院 人工知能医学 特任准教授 顧文超 (GU WENCHAO)
Mail: guwc_chiba[at] chiba-u.jp/ sunferrero [at] gmail.com

<広報・報道に関するお問い合わせ>

千葉大学 広報室
Tel: 043-290-2018 Mail: koho-press [at] chiba-u.jp
※[at]を@に置き換えてください。