No.	25-2133	
Project Title	心的ストレスによる前転移ニッチ形成機構の一細胞解析	
Principal Investigator	Takeharu Sakamoto (Kansai Medical University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Kiyoshi Yamaguchi (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Associate professor)
	Project Member (s)	古川　洋一 (臨床ゲノム腫瘍学分野・教授)
	Project Member (s)	山口　貴世志 (臨床ゲノム腫瘍学分野・准教授)
	Project Member (s)	森　汐莉 (関西医科大学・附属生命医学研究所・助教)
	Project Member (s)	Vu Duc Anh (関西医科大学・附属生命医学研究所・大学院生)
	Project Member (s)	生駒　龍興 (関西医科大学・附属生命医学研究所・大学院生)
	Project Member (s)	坂本　毅治 (関西医科大学・附属生命医学研究所・学長特命教授)

（様式 2）

申請者（研究代表者）
坂本　毅治

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告　（年次終了）

これまでの東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業での国内共同研究において臓器連関とがん転移の関連について研究を行い、心的ストレスが転移を促進することを見出した。そこで本研究では、詳細なメカニズムが不明である心的ストレスによるがん転移促進機構の解明を目指し、1. 心的ストレス負荷マウス肺の一細胞トランスクリプトーム解析による、心的ストレスにより変動する細胞クラスター・遺伝子発現の同定と転移ニッチ形成機構の推定、2. 推定された転移ニッチ機構への介入実験による検証と分子機構の解明、3. 同定された転移ニッチ機構がストレスを介した脳―肺連関によりどのように誘導されるかの機構の解明と転移ニッチ形成の診断方法の確立、を行う。

2025年度は、心的ストレス依存性転移ニッチの分子機構の検出に関する研究を実施した。マウス心的ストレスモデルには、うつ病モデルとして多くの実験に使用されている拘束ストレスモデルを用い、マウス用ストレスケージ(夏目製作所)で身体拘束を1日3時間、7日間繰り返し、心的ストレスを誘導した。この心的ストレス負荷の有無でのマウス肺を回収し、10X ChromiumおよびFLEX試薬を用いたsingle-cell RNA-seq (scRNA-seq) 解析を行った。scRNA-seqデータのクラスター解析により、肺の細胞を30のクラスターに分類し、それぞれのクラスターの細胞種の同定を行った。次に、各クラスター間でのストレスの有無による割合の変化を解析したが、ストレスによる影響はなかった。そこで、各クラスターでストレスの有無により有意に発現変化する遺伝子群(DEGs)を抽出し、パスウェイ解析を行った。その結果、多くのクラスターにおいて、ストレスによる変化として既存の報告のある生物時計に関するパスウェイが有意に変動し、DEGsの中にはコルチゾールなどのストレスホルモンにより発現変化の起こる遺伝子が多く含まれていることを確認した。今後はクラスター特異的なDEGsに着目し、それらの変化が転移にどのように関わるかについて詳細な解析を行う予定である。