

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	岡本 一男
研究機関名	東京大学
所属部署名	大学院医学系研究科
役職名	特任准教授
研究課題名	骨・免疫・がん連関に基づく、がん骨転移の病態理解と制御
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

骨は代表的ながん転移標的臓器の一つであり、骨転移後の期待余命は低く予後不良を齎す。そのためがん骨転移の予防・治療法の開発は喫緊の課題である。骨はがん細胞に対して肥沃な環境を提供する一方、がん細胞は破骨細胞分化必須因子 RANKL の発現を亢進させることで、骨基質中の増殖因子の放出を高め、がん細胞自身の増殖を促す。RANKL は膜型と可溶型の二種の形態をとるが、研究担当者は以前、破骨細胞分化には膜型 RANKL が重要である一方、可溶型 RANKL (sRANKL) はがん細胞に直接作用し細胞走化性を促すことで骨転移を誘導するという特異機能を持つことを見出した (Asano, Okamoto *et al*, *Nat Metab*, 2019)。そのため、骨組織における sRANKL の産生抑止が骨転移阻害に有効であると期待される。一方、近年がん治療の進歩が目覚ましく、抗 PD-1 抗体や抗 CTLA4 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤が脚光を浴びる中、骨転移巣に対する奏効率は低く、その原因も不明である。問題点として、骨転移巣における腫瘍微小環境及び抗腫瘍免疫応答に関して理解が乏しいことが挙げられる。そこで本課題では①sRANKL 産生など骨転移誘導に関わる骨環境形成、②骨、がん細胞、免疫細胞の三者関係の理解に基づいた骨転移巣の腫瘍微小環境、の解明を目指す。当該年度での成果は以下の通りである。①sRANKL 及び sRANKL 産生制御因子などを対象とし、各因子の発現動態及び産生細胞の時空間的動態を解析することで、前転移段階における骨組織環境の変動を網羅的に調査した。②骨転移巣内の免疫細胞集団を対象とし、フローサイトメトリーやトランスクリプトーム解析により各種細胞集団の構成及び細胞性質を網羅的に調査した。さらに原発巣や正常骨髄と比較することで、骨転移巣微小環境を特徴付ける細胞・遺伝子の探索に取り組んだ。