

2023 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 骨免疫学寄付講座
役職名	特任准教授
研究課題名	骨・免疫・がん関連に基づく、がん骨転移の病態理解と制御
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本課題ではがん骨転移の予防・治療法の開発に向けて、①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、の解明に取り組んでいる。

① 骨転移誘導に関わる骨環境形成:

骨組織における可溶性 RANKL 及び可溶性 RANKL 制御因子の発現動態及び産生細胞の空間的動態解析を進めた。骨細胞由来の RANKL は成体骨髄の破骨細胞分化に重要であるが、骨細胞の RANKL 発現は細胞死・細胞老化シグナルに駆動される遺伝子発現制御領域に依存しており、骨構成細胞種における多彩な RANKL 発現制御システムの存在を示した研究成果(Yan et al, Bone Res, 2023)に貢献した。さらに骨髄内の骨芽細胞、間葉系幹細胞、血管内皮細胞などのストローマ細胞のほか、がん関連線維芽細胞に着目した網羅的遺伝子発現解析を進め、がん骨転移誘導に寄与する骨髄ストローマ細胞と骨髄環境形成因子の発現動態解析を進めた。

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:

骨転移に対する革新的がん免疫療法の開発に向けて、骨転移巣における腫瘍微小環境及び抗腫瘍免疫応答の解析を進めた。溶骨型骨転移を示す乳がん細胞株によるがん骨転移マウスモデルを用いて、骨転移巣微小環境を特徴付ける細胞亜集団・遺伝子候補を抽出し、骨転移巣における免疫抑制環境に寄与する免疫細胞や間葉系細胞集団を探索した。遺伝子発現プロファイル情報を元に、それらの細胞集団を特徴づけるマーカー遺伝子や細胞特性、がん細胞や骨髄構成細胞との相互作用因子を精査し、骨内腫瘍進展や抗腫瘍免疫応答に対する関与、ならびにそれらの細胞集団の骨転移巣に伴う発生機序に関して解析を進めた。また前立腺がん細胞など他のがん骨転移モデルの解析も展開し、がん種と骨転移巣の腫瘍微小環境の相違について免疫細胞と間葉系細胞の双方の観点から調査を進めた。