

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	石本 崇胤
研究機関名	公益財団法人がん研究会
所属部署名	がん研究所 発がん研究部
役職名	部長
研究課題名	シングルセル・マルチオミックス解析による線維化シグナルネットワークの全貌解明
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

腫瘍線維化における血小板由来 PDGF リガンドの意義を明らかにするために、マウス造血幹細胞に PDGF をレンチウイルスにて導入した後、骨髄移植をおこなったマウスに、同系統の自然発症胃がんマウスの腫瘍オルガノイドから樹立したマウス胃がん細胞 (GAN-KP 細胞) を胃壁移植した。その結果、PDGF リガンドの中でも特に PDGFD を強制発現させた際に高度な腫瘍線維化が起きることを確認している。さらに、血小板由来 PDGFD が腫瘍線維化に機能的役割を果たすかを検証するため、R300 (抗 CD42 抗体) で血小板を除去、もしくはマクロファージ特異的な阻害剤を用いてリネージ特異的な除去をおこなった上で腫瘍線維化を評価した結果、R300 により血小板を除去した群では、有意に腫瘍線維化が抑制されることを明らかにした。

TCGA データベースを用いた解析により、Diffuse-type 胃がんで有意に高発現し、線維化と相関性を有する炎症性サイトカインを見出している。消化器がん-骨髄造血の相互作用を検証するための動物モデルとして、GAN-KP 細胞に炎症性サイトカインを過剰発現させ胃壁移植をおこなった。その結果腫瘍線維化と共に間質内の血小板凝集領域の増加を認めた。

さらに、マウス末梢血中の血小板を単離し WB、RNA sequencing をおこない、炎症性サイトカイン過剰発現群では PDGFD 発現が有意に増加しており、RNA sequencing では血小板内で PDGF を貯蔵する α 顆粒の形成に関わる因子の発現が上昇していることを明らかにした。これらの末梢血に起こった変化が骨髄に存在する造血細胞の形質変化に起因するかを確認するため、骨髄造血細胞の細胞分画解析をおこなった結果、炎症性サイトカイン過剰発現群では巨核球系前駆細胞は増加傾向を示したのに対し、赤血球系前駆細胞は顕著に減少していることが分かった。