

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	岡本 一男
研究機関名	金沢大学
所属部署名	がん進展制御研究所 免疫環境ダイナミクス研究分野
役職名	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	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本課題では、①骨転移の予防を目指す分子基盤研究、②骨転移巣の腫瘍微小環境の理解とがん骨転移制御に関わる研究に取り組んでいる。

① 骨転移の予防を目指す分子基盤研究

骨転移は血行性経路、リンパ行性経路、および隣接臓器からの直接浸潤によって生じる。先行研究において、我々は血行性骨転移に関与する骨由来因子として可溶性 RANKL を同定し報告した。本研究期間では、骨組織内における可溶性 RANKL 発現の空間分布解析を進展させた。骨芽細胞、間葉系幹細胞、血管内皮細胞、およびがん関連線維芽細胞に焦点を当て、網羅的遺伝子発現プロファイリングをもとに、がん骨転移の誘導に寄与する骨髄ストローマ細胞の特性と骨髄環境形成因子の発現動態解析を深化させた。また、本研究の解析基盤を活用することで、骨膜が頭頸部扁平上皮がんによる骨組織への浸潤を防御的に働くという新たな知見の解明に貢献した(Nakamura *et al*, *Nature*, 2024)。

② 骨転移巣の腫瘍微小環境の理解とがん骨転移制御:

骨転移に対する革新的ながん免疫療法開発を視野に、骨転移巣における腫瘍微小環境の詳細な解析を引き続き展開した。昨年度に確立したシングルセル解析パイプラインを基盤とし、溶骨型骨転移及び造骨型骨転移モデルマウスを対象に、新たに複数の実験系を導入し、解析の多角化を図った。がん細胞の増殖、悪性化、骨構造障害、抗腫瘍免疫応答に関わる遺伝子発現動態を中心に、がん種ごとの骨転移微小環境の特性を免疫細胞・間葉系細胞双方の視点から比較検討した。また並行して、これまでに同定した細胞集団の機能検証を進め、治療標的となり得る分子経路の絞り込みを行った。

骨肉腫や軟部腫瘍による過剰な FGF23 産生は、血中リン濃度の低下を引き起こし、後天性のくる病・骨軟化症の原因となる。一方で、骨・軟部腫瘍が検出されない骨軟化症患者も存在し、我々はリン濃度検知に関わり、骨細胞が発現する膜タンパク質・PHEX に対する自己抗体が病態形成に関与することを発見した(Hoshino, Okamoto, *et al*, *New Engl J Med*, 2025)。骨転移巣の腫瘍微小環境解析で培った技術を活用し、骨細胞に対する自己抗体の影響を評価することで得られた成果であり、免疫系による骨細胞制御が内分泌恒常性破綻に繋がるという新たな病理学的経路を提示するに至った。