

54. 非免疫細胞による抗腫瘍効果の解明

昭和医科大学 歯学部 教授 塚崎 雅之

概要

免疫系による抗腫瘍効果の研究は、免疫チェックポイント阻害剤の臨床応用に繋がり、医療現場に破壊的なイノベーションをもたらした。しかしながら、非免疫細胞による抗腫瘍効果に関しては未だ殆ど不明である。代表者は、腫瘍（頭頸部がん）が骨組織に近接すると、骨膜の間質細胞がプロテアーゼ阻害因子 Timp1 を放出することで細胞外基質の蓄積を促し骨膜を肥厚させ、物理的に腫瘍進展を抑制するというユニークな現象を見出し、ストロマ細胞による全く新しい抗腫瘍機構「stromal defense against cancer: SDAC」という概念を提唱した。本課題では、様々な遺伝子改変マウスを作成し腫瘍モデルと組み合わせることで、SDAC の上流分子機構を探索した。

背景および目的

頭頸部がんは、世界で6番目に罹患率の高い悪性腫瘍であり、年間89万人が新たに罹患し、45万人が命を落としている。頭頸部には咀嚼、嚥下、呼吸といった生命活動に必須の機能と、顔貌、表情、発声といった社会活動に重要な機能が集中しており、頭頸部がんはこれらを脅かすことで、患者の生命予後とQOLを著しく悪化させる。頭頸部に発生するがんのうち、90%以上が扁平上皮がん(head and neck squamous cell carcinoma; HNSCC)であり、発生部位として最も多いのが舌、歯肉、口底などの口腔粘膜である。口腔粘膜は直下に骨組織（顎骨）が存在するユニークな粘膜バリア部位であり、HNSCCは隣接する骨組織に直接浸潤することが臨床上の大きな問題となる。HNSCCが骨浸潤を起こすと、リンパ節転移や遠隔転移の有無に関わらずTNM分類でstage 4に分類され、生命予後は顕著に悪化する。手術が可能なケースであっても顎骨切除と再建が必要となり、患者のQOL低下は著しい。しかしながら、HNSCC骨浸潤の分子メカニズムに関しては不明な点が多く、病態理解と有効な制御法の確立が急務となっている。

研究代表者は、HNSCCヒト検体および新規マウスモデルを用いた解析から、HNSCCが骨組織に浸潤する前段階において、骨を包む「骨膜」の間質細胞が増殖すると同時にプロテアーゼ阻害因子 Timp1 を産生し骨膜を肥厚させ、物理的に腫瘍進展を抑制するという現象を見出し、非免疫系ストロマ細胞による全く新しい抗腫瘍機構「stromal defense against cancer: SDAC」という概念を提唱した。本課題では、SDACを駆動する分子メカニズムの解明をつうじて、間質細胞を標的とした新たな悪性腫瘍進展制御戦略の開発へ向けた基盤構築を目指す。

方法

B6マウス由来のHNSCC細胞株であるHNM007をマウス頭頂部に移植し、1週間後に骨膜の肥厚を定量的に解析した。腫瘍近接に伴う骨膜肥厚（SDAC）に関与する遺伝子や細胞種の重要性を生体レベルで検証するために、種々のノックアウトマウスを作成しHNM007移植実験を行った。

結果および考察

これまでは Timp1 を全身で欠損したマウスを実験に用いており、Timp1 の産生源が骨膜細胞であることの直接的な証明はなかった。本課題ではまず骨膜細胞特異的 Timp1 欠損マウス (Timp1 flox/flox Ctsk-Cre) を作成し、HNSCC 移植実験を行った。当該マウスでは、Timp1 グローバルノックアウトマウスと同程度に骨膜肥厚の阻害と骨浸潤の増悪を認めたことから、骨膜細胞が腫瘍近接に伴う Timp1 の主な産生源であることが確認された。

次に、シングルセル RNAseq データ解析から、腫瘍の近接に伴い骨膜細胞で HIF-1 の活性化が亢進すること、HIF-1 の活性化剤 deferoxamine mesylate (DFO) で骨膜細胞を刺激すると Timp1 発現が上昇することを見出した。そこで、HIF-1 を骨膜細胞でノックアウトしたマウス (HIF-1 flox/flox Ctsk-Cre) を作製し、HNSCC の移植実験を行った。当該マウスでは、骨膜肥厚は有意に抑制されたものの、Timp1 グローバルノックアウトマウスや骨膜細胞特異的 Timp1 欠損マウスと比較すると表現型が部分的であったことから、骨膜細胞の HIF-1 以外に SDAC を駆動する上流機構が存在する可能性が示唆された。

次に、シングルセル RNAseq のデータから、腫瘍が近接した骨膜に集積する免疫細胞の寄与を検討した。腫瘍浸潤前の骨膜には T 細胞、B 細胞、マクロファージ、好中球の集積を認めたが、RAG 欠損マウス (T 細胞と B 細胞を欠損)、LysM-Cre DTR マウス (マクロファージを欠損)、Ly6G 抗体投与マウス (好中球を欠損) のいずれにおいても野生型と比較し腫瘍近接に伴う骨膜肥厚の程度に差を認めなかった。

そこで、シングルセル RNAseq のデータには含まれていないものの、骨膜に豊富に存在する末梢神経系の寄与に関して着目した。骨膜は感覚神経線維に富む組織であり、頭蓋骨骨膜に分布する神経線維の神経細胞体は三叉神経節にあるため、腫瘍病変のシングルセル RNAseq 解析のみでは神経系のデータを取得できない。免疫染色および神経系レポーターマウスを用いた解析結果から、腫瘍近接骨膜では CGRP 陽性の神経線維が発芽(sprouting)する様子が観察され、SDAC の神経支配の可能性が示唆された。今後、トレーサーを用いた三叉神経節細胞体の解析や、末梢神経除去実験により、神経系の SDAC への寄与を解析する必要がある。

(完)

発表論文

- 1) Stromal Defense Against Cancer: An Unprecedented Mechanism Limiting Cancer Invasion Into the Bone
Masayuki Tsukasaki, Hiroshi Takayanagi
Cancer Sci. 2025 Nov 23. doi: 10.1111/cas.70273. Online ahead of print.
- 2) The Periosteum in Health and Disease.
Masayuki Tsukasaki
Curr Osteoporos Rep. 2025 Oct 13;23(1):44. doi: 10.1007/s11914-025-00931-4.
- 3) Dive into the bone: new insights into molecular mechanisms of cancer bone invasion.
Masayuki Tsukasaki
J Bone Miner Res. 2025 Jun 25;40(7):827-833. doi: 10.1093/jbmr/zjaf054.