40 間葉系幹細胞の光と影：がん幹細胞への悪性形質転換

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 細胞生物学分野　　松下　祐樹

【研究の背景】成体における主な造血の場である骨髄は周囲を骨に囲まれており、造血幹細胞を含む造血系細胞や血管系細胞と共に骨髄ニッチを構成する間葉系幹細胞（MSC：Mesenchymal Stem Cells）が存在する。MSC は強力な骨分化能を用いて骨の再生、さらに再生医療に貢献する「光」の側面を持つ一方で、MSC 自身が骨のがん（骨肉腫）を発生させる起源となる「影」の側面を併せ持ち、重要生命現象にクリティカルな影響を与える。近年、我々は、マウス細胞系譜追跡とシングルセル解析を統合することによって、骨組織には時期空間選択的に発動する複数の MSC が存在することをその局在とともに世界に先駆けて明らかにし（Nature 563:254 2018、Nat Commun 11:332 2020、Nat Commun 13:7319 2022）、さらに新たに発見し、命名した新規骨髄 MSC（骨内膜幹細胞）が骨の発生、再生では通常の MSC として機能し、一方でがん抑制遺伝子である p53 を MSC で欠失させることで MSC が異常増殖、異常な骨分化を示し、骨肉腫が発生することを生体内において初めて明らかにした（Nat Commun 14:2383 2023）。

【目的】我々は MSC ががん幹細胞（CSC：Cancer Stem Cells）に悪性形質転換することで骨肉腫を発生させるという仮説を立て、本研究では MSC から CSC に悪性形質転換するメカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】MSC 特異的に p53 を欠失させ、赤色蛍光 tdTomato で標識した *Fgfr3-creER*;*Trp53*$^{fl/fl}$;*R26R*^{tdTomato}（MSC-Δp53）マウスを作出し、MSC-Δp53 細胞（tdTomatao 陽性細胞）をセルソーティングにより採取してシングルセル解析を行った。MSC-Δp53 マウス（cKO）と MSC マウス（Control）から tdTomato 細胞を初代培養によりシングルクローン化し、バルク RNA-seq を行った。

【結果】*Fgfr3-creER*;*Trp53*$^{fl/fl}$;*R26R*^{tdTomato} マウスにおいて、骨肉腫が形成される前段階のステージで大腿骨骨髄より細胞の不均一化および様々な遺伝子のゲノム不安定化が起こっていることが明らかとなった（図 1）。また、*Fgfr3-creER*;*R26R*^{tdTomato} マウス（MSC）と *Fgfr3-creER*;*Trp53*$^{fl/fl}$;*R26R*^{tdTomato} マウス（MSC-Δp53）に対して P21 でタモキシフェンを投与し、P28 と 4 ヶ月（P4M）で初代培養を行いシングルクローン化し、得られた MSC_P28 と MSC-Δp53_P28、MSC-Δp53_P4M の各クローンの遺伝子プロファイルを RNA-seq で比較したところ、MSC_P28 から MSC-Δp53_P28、MSC-Δp53_P4M になるにつれて Myc の発現が上昇した。一方、Cdkn2a の発現は MSC_P28 に比べて MSC-Δp53_P28 で上昇したものの MSC-Δp53_P4M では低下していた。

【考察】骨肉腫の発生過程において、MSC における p53 の欠失はさまざまな遺伝子の発現変動を引き起こすことで CSC へと悪性形質転換し、さらにゲノムの不安定化を起こすことが明らかになった。今後は、血球や血管が多数存在する骨髄において、周辺細胞へ相互に影響を及ぼしながら、MSC が CSC へと変換する過程を明らかにする。

【発表】

1）　2024 年 11 月　歯科基礎医学会　骨肉腫の多様な細胞起源と腫瘍形成における骨髄間質細網細胞の役割　ポスター発表

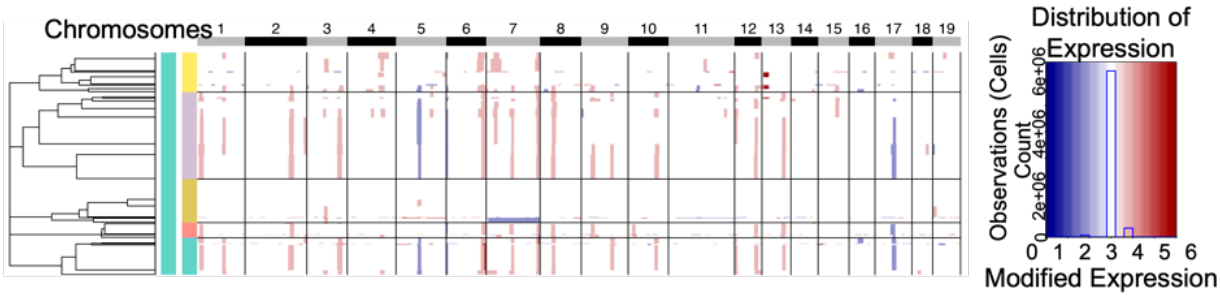


図 1　MSC 由来の骨肉腫におけるゲノム不安定性