

東京大学医科学研究所  
国際共同利用・共同研究拠点事業

2024 年度 共同研究報告書（被災研究者支援）

提出年月日 2025 年 5 月 9 日

申請者 (研究代表者)	所属・職名：金沢大学がん進展制御研究所・教授												
	氏名：城村 由和												
採択課題名	老化肝細胞の一細胞解析による革新的な肝臓再生法の創出												
医科研受入教員	中西 真 教授												
申請研究期間	2024 年 4 月 1 日 ~ 2025 年 3 月 31 日												
研究組織													
	<table><thead><tr><th>所属機関・職名</th><th>氏名</th></tr></thead><tbody><tr><td>金沢大学がん進展制御研究所 がん・老化生物学研究分野・教授</td><td>城村 由和</td></tr><tr><td>金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学・教授</td><td>平田 英周</td></tr><tr><td>金沢大学新学術創成研究機構 老化統合システム研究ユニット・助教(若手PI)</td><td>中野 泰博</td></tr><tr><td>金沢大学がん進展制御研究所 がん・老化生物学研究分野・特任助教</td><td>隈本 宗一郎</td></tr><tr><td>東京大学医科学研究所 癌防御シグナル分野・教授</td><td>中西 真</td></tr></tbody></table>	所属機関・職名	氏名	金沢大学がん進展制御研究所 がん・老化生物学研究分野・教授	城村 由和	金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学・教授	平田 英周	金沢大学新学術創成研究機構 老化統合システム研究ユニット・助教(若手PI)	中野 泰博	金沢大学がん進展制御研究所 がん・老化生物学研究分野・特任助教	隈本 宗一郎	東京大学医科学研究所 癌防御シグナル分野・教授	中西 真
所属機関・職名	氏名												
金沢大学がん進展制御研究所 がん・老化生物学研究分野・教授	城村 由和												
金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学・教授	平田 英周												
金沢大学新学術創成研究機構 老化統合システム研究ユニット・助教(若手PI)	中野 泰博												
金沢大学がん進展制御研究所 がん・老化生物学研究分野・特任助教	隈本 宗一郎												
東京大学医科学研究所 癌防御シグナル分野・教授	中西 真												
共同研究報告書													
<p>細胞レベルでの老化、すなわち「細胞老化」の特徴を示す細胞が、加齢に伴って多様な組織・臓器に出現すること、またこれらの老化細胞が分泌する生理活性物質である「SASP 因子」が、がんを含む加齢関連疾患の発症や病態進行において重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。一方、近年の研究により、細胞老化が代謝系、神経系、免疫系、血管系といった生体統合機能に異常を引き起こし、臓器間ネットワークの破綻に寄与する可能性も示唆されている。</p> <p>実際に、これまでの我々の研究により、加齢に伴う老化細胞の蓄積が、従来不明であった個体老化の主要因の一つであることを明らかにし、その除去がさまざまな加齢性変化および加齢関連疾患の改善に有効であることを示してきた。さらに、最近の研究成果から、さまざまな細胞種が老化状態に移行し、そしてその際に細胞種ごとに異なる特徴的な遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかとなった。なかでも、再生能力が乏しい非増殖性細胞である神経細胞が多く含まれていた。このような知見は、今後、細胞種特異的な老化細胞の性質を踏まえた制御戦略の構築が、副作用の少ない健康寿命延伸法や、それに基づく革新的な医療創出において不可欠であることを示唆している。</p> <p>我々はこれまでに、がんや慢性炎症疾患において、p16 陽性の老化細胞が臓器・組織内に蓄積し、それが病態を悪化させることを明らかにしてきた。しかし、急性障害時における老化細胞の動態については未だ十分に解明されていない。そこで我々は、p16-CreERT2/R26-LSL-tdTomato マウスに急性肝障害を誘導し、老化細胞の動態を解析した。その結果、障害直後の肝組織において、障害領域に隣接する肝細胞に tdTomato の発現が確認された。</p>													

さらに、障害後の組織修復過程を観察したところ、tdTomato 陽性肝細胞が Ki67 を発現するなど顕著な増殖を示し、組織修復に寄与していることが明らかとなった。そこで、障害直後に得られた tdTomato 陽性細胞を FACS により分離し、単一細胞 RNA シークエンシングを実施したところ、SASP 因子などの老化細胞様の特徴を有する肝細胞クラスターが同定され、このクラスターに連続するかたちで増殖能を有する肝細胞クラスターが形成されていた。加えて、この SASP 因子群の中には、肝再生促進因子として報告されている複数の分子が含まれていた。

一方、p16 欠損マウスに急性肝障害を誘導したところ、野生型マウスと比較して組織修復が明らかに遅延した。これらの結果から、一部の肝細胞が p16 の発現を介した一過的な老化様プログラムを活性化させ、SASP 因子の分泌を通じて自身および周辺の肝細胞の増殖を促進し、急性肝障害後の組織修復に寄与していることが示唆された。

さらに、p16 欠損マウスにおける急性肝障害時の肝組織において、野生型に比して発現が低下していた遺伝子群の中から、複数の再生促進因子候補を抽出した。次に、p16-CreERT2-tdTomato マウスの急性障害肝より得られた tdTomato 陽性細胞の単一細胞遺伝子発現データを解析した結果、これらの細胞で特異的に発現が高い遺伝子として Wnt5b に着目した。そこで、肝細胞特異的に Wnt5b を欠損させたマウスを作製し、急性肝障害を誘発したところ、組織修復が明らかに遅延することが確認された。以上より、急性肝障害において一過的に p16 を発現する肝細胞は Wnt5b を分泌することで、組織修復過程に貢献することが示された。

東京大学医科学研究所  
国際共同利用・共同研究拠点事業

2024 年度 共同研究報告書（被災研究者支援）

提出年月日 2025 年 5 月 15 日

申請者 (研究代表者)	所属・職名：国立大学法人金沢大学 がん進展制御研究所・教授
	氏名：大島 正伸
採択課題名	新規胃がん転移モデルを用いた宿主反応の役割に関する研究
医科研受入教員	中西 真 教授
申請研究期間	2024 年 4 月 1 日 ~ 2025 年 3 月 31 日
研究組織	
所属機関・職名	氏名
金沢大学がん進展制御研究所・教授	大島 正伸
金沢大学がん進展制御研究所・准教授	大島 浩子
金沢大学消化管外科・大学院生	古谷 裕一郎
東京大学医科学研究所・教授	中西 真
共同研究報告書	
<p>慢性炎症などの宿主反応が微小環境を構築して、発がんを促進すると考えられている。我々は、腸管腫瘍発生モデル(Apc<sup>Δ716</sup>マウス)、および胃粘膜腫瘍発生モデル(K19-Wnt1/C2mEmマウス)を作製し、COX-2 発現誘導による炎症反応が、腫瘍間質に腫瘍関連マクロファージ(TAM)や腫瘍随伴線維芽細胞(CAF)の活性化により微小環境を形成し、発がん促進に重要な役割を果たすことを遺伝学的に明らかにして来た。しかし、発がんや転移などの悪性を誘導する微小環境の形成機構と、微小環境による発がん促進の分子基盤は、未だ明らかにされていない。</p> <p>本研究では、新規に作製した胃がん転移のマウスモデルを用いて、Wnt シグナルに依存した胃がん発生機構、および転移促進機構について解析した。このマウスモデルでは、ヒト胃がんゲノム解析によって明らかにされた複数のドライバー遺伝子変異を胃粘膜上皮細胞に導入しているが、興味深いことに、Wnt シグナルを活性化したマウスモデルにて、異形性を伴う胃がんが発生する傾向にあった。胃がん細胞では大腸がんのように APC 遺伝子変異の頻度が高くないが、おそらくリガンド依存的な Wnt シグナルが発がんに関与すると考えられた。</p> <p>さらに、マウスモデルの胃粘膜上皮からオルガノイドを樹立し、その脾臓移植による肝転移実験を実施した。その結果、興味深いことに、周囲間質細胞での Wnt シグナル活性化が転移巣形成促進に作用する結果が得られた(図参照)。以前の研究により、COX-2 依存的な炎症が胃がん細胞の Wnt を活性化することを明らかにしており(Oguma et al, EMBO J, 2008)、炎症に起因した宿主反応が胃がん転移巣形成に関与すると考えられる。</p>	

本研究では、新規胃癌転移モデルを用いて、腫瘍間質の宿主反応がどのようなメカニズムにより腫瘍細胞の生存と増殖に関与しているのか明らかにすることを目的として推進した。これまでに、遺伝子変異を蓄積したがん細胞が肝臓内の血管に到達しても、そこで生着して増殖する頻度が極めて低いが、宿主反応による間質の Wnt シグナル活性化を伴った場合、高頻度に胃癌細胞の転移巣が形成されることを明らかにした(図参照)。間質では、マクロファージ浸潤、線維芽細胞の増殖が起きており、これらの宿主反応が、胃癌細胞の転移巣形成促進に関与すると考えられた。

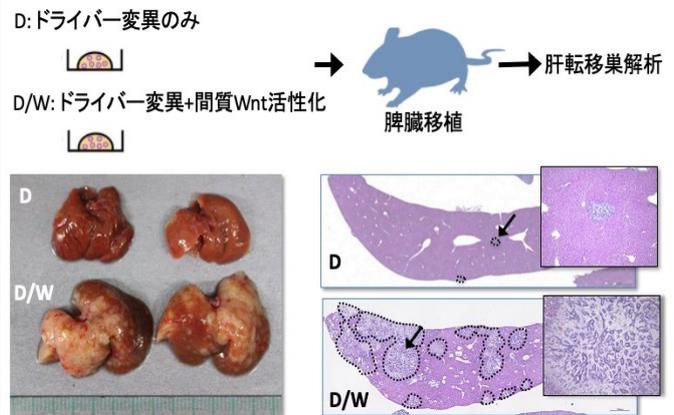


図. ドライバー変異に加えて間質細胞の Wnt 活性化により、胃癌オルガノイドの脾臓移植による肝転移巣形成が亢進する。