

シングルセル解析からみえてきた膵がん腫瘍内不均一性と新規がん幹細胞の同定および機能解析

山崎 昌哉

熊本大学 大学院生命科学研究部 病態生化学講座

膵がんは、予後不良の悪性腫瘍の1つである。膵がんは、進展の早期より局所浸潤や転移がみられることや、多くの抗がん剤治療に対して抵抗性をもつことが知られており、新たなアプローチによる治療法提案のため、さらなるがんの本態理解が喫緊の課題となっている。

近年、がんの腫瘍内不均一性と進展や治療抵抗性との関係が注目されているが、それらの現象の芽となる細胞として、がん幹細胞の存在が示唆されている。しかし、何を起点にがんが発生し、どのように不均一な細胞の集団を形成し進展するのか、また環境に応じて癌が生存を保つためにいかなる適応性を持って可塑的に転ずるのか、など理解されていない点が非常に多い。そこで我々は、難治性がんの代表である膵がんを対象に、腫瘍内不均一性ならびにその現象を司るがん幹細胞の解明に着手した。

まず、膵がん異種移植片について1細胞遺伝子発現解析ならびにRNA velocityを用いた細胞系譜解析を行ったところ、Partial EMT様の細胞集団を起点とした様々な細胞への遷移が示唆された。さらに、Partial EMT様の細胞に高発現している分子として、受容体チロシンキナーゼROR1に注目した。ROR1は多くの癌で高発現しているとの報告があるが、膵がんにおける不均一性やその機能については未だ不明である。

膵がん組織内に不均一に存在するROR1高発現細胞の機能解析を行ったところ、興味深いことにROR1高発現細胞は、高い癌原性を有していた。また、抗癌剤処置後の膵がん組織における残存細胞でのROR1発現上昇、抗癌剤処置とROR1発現阻害の同時処置による再燃の抑制を確認した。さらに、転移巣でROR1が高発現していることが見受けられ、膵がん同所移植モデルマウスの解析によりROR1の発現抑制は転移を抑えることを見出した。このように、膵がん組織内に不均一に存在するROR1高発現細胞は、様々ながん幹細胞の特徴を示していることに加え、ROR1分子が機能を有していることが明らかとなった。

また腫瘍内の不均一なROR1発現は、エピジェネティックに制御されている可能性を見出し、ROR1の新規エンハンサー領域、さらには発現制御に関与する転写因子群を同定した。本発表では、膵がんの腫瘍内不均一性及びROR1を起点としたがんの進展様式、さらにその発現制御メカニズムについて、最新の解析結果を報告したい。

共同発表者：伊藤隆明（熊本保健科学大・保健科学・医学検査学）、日野信次朗（熊本大・発生医研・細胞医学）、白杵慎吾（熊本大・発生医研・LILA）、山縣和也（熊本大・院生命科学・病態生化学）

Summary