

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：72602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20921

研究課題名（和文）1細胞遺伝子発現解析による膵臓前駆細胞の同定と膵がん発生母地の解明

研究課題名（英文）Identification of pancreatic progenitor cells as the origin of the cancer using single-cell transcriptomic analysis.

研究代表者

山崎 昌哉（YAMAZAKI, Masaya）

公益財団法人がん研究会・がん研究所 膵がん研究部・博士研究員

研究者番号：00962804

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は正常膵臓組織の細胞多様性を明らかにし、さらに膵がんの起点となりうる膵がん母地細胞を同定することで、生理的な膵臓発がん過程を明らかにすることを目的とした。膵臓を構成する細胞について1細胞レベルでの遺伝子発現解析およびインフォマティクス解析を行った結果、膵管および腺房など多様な細胞が存在することや、それらの前駆細胞候補を見出した。本研究の遂行により、正常膵細胞における発生ヒエラルキーの一端が明らかとなり、さらに膵がんの発生母地同定への基盤情報を取得することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵がんは、正常膵臓組織の膵管もしくは腺房から発生すると考えられているが、これらの組織がどのような細胞で構成されるか、1細胞レベルでは十分に理解されていない。本研究によって、膵管や腺房細胞の1細胞レベルでの遺伝子発現プロファイルが明らかとなり、またそれらの細胞の前駆細胞候補を見出した。正常組織を作り出す前駆細胞ががんの発生母地となる可能性は、大腸や胃で報告されている。本研究により得られた成果は、膵がん発生母地の同定と膵がん制御機構の解明へとつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the cellular diversity of normal pancreatic tissue and identify the cells as the origin of pancreatic cancer. Single cell RNA-sequencing and informatics analysis revealed the cellular diversity of pancreas and identified candidate progenitor cells of acinar cells and ductal cells. The execution of this study delighted on the developmental hierarchy in normal pancreatic cells and provided information for identifying the origin of pancreatic cancer.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：膵がん 1細胞遺伝子発現解析 がん発生母地

1. 研究開始当初の背景

膵がん(膵管がん)は予後不良の悪性腫瘍の代表であり、新たな治療法開発のためにさらなる本態理解が喫緊の課題となっている。近年、がん組織は均一な細胞集団ではなく、異なる性質を持つ細胞らによって構成された社会(腫瘍内不均一性)であることが明らかとなってきた。がんはこの細胞多様性を利用し、お互いに役割を持つことで、環境に応じた有利な疾患の進展を行うことが示唆されている。一方で、がん進展に重要な役割を持つ tumor-initiating cells は、正常な膵臓組織を構成する「どの細胞由来」なのか、「いかなる分子機序」によってがんが発生するのか、がんの始まりについては不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究は、正常膵臓組織における膵管および腺房組織を構成する細胞の多様性を解明し、さらに膵がん発生の起点細胞を特定することで、生理的な膵がん発生過程について理解することを目的とする。

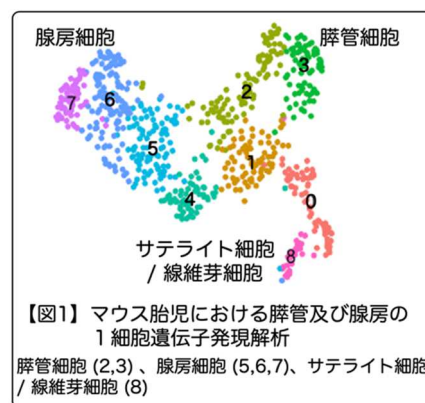
3. 研究の方法

- (1) マウス正常膵臓を構成する膵管および腺房の多様性解析
- (2) 膵管および腺房の前駆細胞推定
- (3) 前駆細胞候補と転移や再燃を司る tumor-initiating cells との比較

4. 研究成果

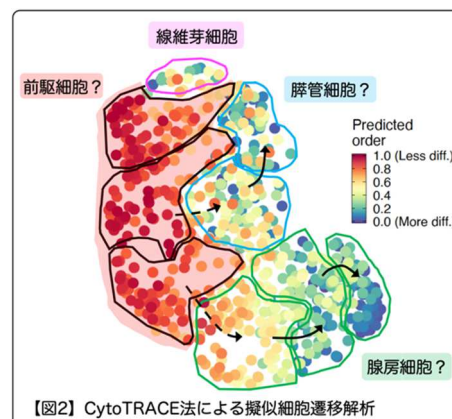
(1) マウス正常膵臓を構成する膵管および腺房の多様性解析

公共データベースに登録されたマウス胎児膵臓の1細胞遺伝子発現解析データ (Yu et al. EMBO J. 2019. GSE115931) より、その遺伝子発現情報から血球細胞やランゲルハンス島を構成する細胞を除くことで、膵がんの発生母地とされる膵管および腺房組織を構成する細胞の情報を得た。膵管細胞マーカーである *Spp1*、腺房細胞マーカーである *Ptf1a*、*Cpa1*、サテライト細胞もしくは線維芽細胞のマーカーである *Pdgfra*、*Zeb1* の発現により、それぞれの細胞の存在が確認された【図1】。



(2) 膵管および腺房の前駆細胞推定

膵管や腺房を構成する細胞の前駆細胞を推定するために、(1)のデータを用いて擬似的な細胞系譜解析を CytoTRACE 法 (Gulati et al. Science. 2020) により行なった。このシミュレーションでは、腺房細胞や膵管細胞へと分化する細胞遷移過程が示され、また前駆細胞の存在が示唆された【図2】。また、この前駆細胞候補に特徴的な発現を示す遺伝子を抽出した。候補となった一部のマーカー遺伝子は膵管に発現しているこ



とが知られている。正常組織に存在する前駆細胞ががんの発生母地細胞になりうることは、大腸や胃で報告されており、膵がんの発生母地の 1 つは膵管に存在する可能性が示唆された。

(3) 前駆細胞候補と転移や再燃を司る tumor-initiating cells との比較

研究代表者らは、ヒト膵がん組織の解析により、転移や再燃の起点となる tumor-initiating cells として、受容体チロシンキナーゼ ROR1 の発現を特徴とするがん細胞の存在を明らかにした。この ROR1 が、膵がんの発生母地となる可能性のある膵管や腺房の前駆細胞に発現しているか(1)のデータを確認したところ、その発現は認められなかった。この結果から、ROR1 は正常細胞ではなく、がんとしてのアイデンティティを持つ細胞、特にがん進展に重要な役割を持つ tumor-initiating cells の状態に発現する分子である可能性が示唆された。今後、本研究により同定された前駆細胞が発がんの場となるか実験を進展させることにより、膵がん発生機序の解明へとつながることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamazaki Masaya, Hino Shinjiro, Usuki Shingo, Miyazaki Yoshihiro, Oda Tatsuya, Nakao Mitsuyoshi, Ito Takaaki, Yamagata Kazuya	4. 巻 42
2. 論文標題 YAP/BRD4-controlled ROR1 promotes tumor initiating cells and hyperproliferation in pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e112614
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embj.2022112614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Masaya Yamazaki, Shinjiro Hino, Shingo Usuki, Yoshihiro Miyazaki, Tatsuya Oda, Mitsuyoshi Nakao, Takaaki Ito, Kazuya Yamagata	4. 巻 -
2. 論文標題 ROR1 plays a critical role in pancreatic tumor-initiating cells with a partial EMT signature.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2022.07.13.499868	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山崎昌哉、日野信次朗、臼杵慎吾、中尾光善、伊藤隆明、山縣和也
2. 発表標題 膵がんにおける腫瘍内細胞多様性とがん進展を司るROR1高発現tumor-initiating cellの維持メカニズム
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎昌哉、日野信次朗、臼杵慎吾、中尾光善、伊藤隆明、山縣和也
2. 発表標題 1細胞解析から明らかとなった膵がんの腫瘍内細胞多様性と治療への応用 ~データ解析と機能解析のマリアージュ~
3. 学会等名 NGS EXPO 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaya Yamazaki
2. 発表標題 ROR1high cells are tumor-initiating cells and drive relapse in colorectal adenocarcinoma
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎昌哉
2. 発表標題 腫瘍内不均一性を司るROR1高発現tumor-initiating cellを基軸とした大腸がんにおけるがん進展機構の解明
3. 学会等名 第27回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎昌哉
2. 発表標題 膵がんにおける腫瘍内細胞多様性の解明とTumor-initiating cellを標的とした治療法の提案
3. 学会等名 10x genomics ユーザーグループミーティング (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎昌哉、中尾光善、伊藤隆明
2. 発表標題 The role of ROR1high tumor-initiating cells in pancreatic adenocarcinoma
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎昌哉
2. 発表標題 1細胞解析で見えてきた膵がん腫瘍内不均一性と転移を司るpartial EMT様Tumor-initiating cellの解析
3. 学会等名 第31回日本がん転移学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎昌哉
2. 発表標題 1細胞解析で見えてきた膵がん腫瘍内不均一性とROR1高発現Tumor-initiating cellを標的とした治療への応用
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------