

東京大学

骨肉腫が思春期のひざ近傍に発生しやすい理由を解明

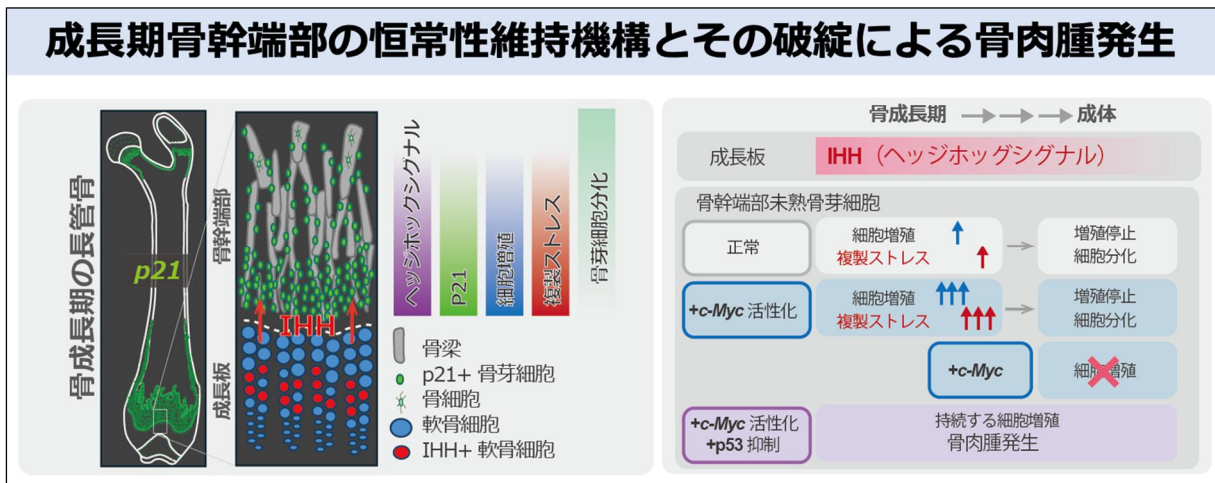
——成長期における骨芽細胞の増殖活性化と DNA 損傷応答の破綻により骨肉腫が発生することを発見——

発表のポイント

- ◆ 成長期の長管骨の端に存在する未熟骨芽細胞が、活発な増殖と DNA 損傷応答を併せ持つ特殊な細胞集団であり、骨肉腫の起源細胞であることを明らかにしました。
- ◆ 骨肉腫がなぜ「思春期」に、また「ひざの近くの骨」に発生しやすいのかを説明できるメカニズムを発見しました。
- ◆ 本研究成果は、骨肉腫の新規治療標的の探索や、分子標的治療の開発につながるものが期待されます。

概要

多くのがんは加齢とともに発生頻度が増加しますが、骨肉腫は思春期に、そして骨の中でもひざの近くに発生しやすいことが知られています。しかし、骨肉腫がなぜ「思春期」の「特定の場所の骨」に発生しやすいのか、その理由は明らかではありませんでした。齊藤誠人大学院生（慶應義塾大学医学部 整形外科学教室）、山田泰広教授（東京大学 大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 分子病理学分野）らの研究グループは、成長期の長管骨骨幹端部（長い骨の端の部分）では未熟骨芽細胞が活発に増殖する一方で、DNA 複製ストレスによる DNA 損傷応答が恒常的に生じていることを発見しました。さらに、この特殊な細胞集団の維持には成長板由来のヘッジホッグシグナルが重要であることを示しました。また、骨肉腫で高頻度に認められる c-Myc 遺伝子の活性化を誘導すると、未熟な骨芽細胞はさらなる増殖亢進を示しましたが、DNA 損傷応答の増強により増殖が持続しないことが分かりました。一方で、c-Myc 活性化に加えて DNA 損傷応答で活性化される p53 の機能を失わせると、この防御機構が破綻し、急速な骨肉腫形成と肺転移を引き起こすことを明らかにしました（図 1）。本研究成果は、成長期骨幹端部の組織が本来備えている恒常性を維持する機構の破綻が、骨肉腫発生の基盤となることを示しました。本成果は、骨肉腫の特徴的な発生時期や部位を説明するとともに、今後の骨肉腫の新規治療戦略の開発につながるものが期待されます。



発表内容

研究背景

骨肉腫は原発性悪性骨腫瘍の中で最も頻度が高い腫瘍ですが、本邦での年間新規患者数は約200人と少なく、希少がんに分類されます。化学療法の導入によって骨肉腫の予後は改善したものの、転移例や再発例の治療成績は過去30年以上大きく改善しておらず、新たな治療法の開発が求められています。骨肉腫の発症は10代後半の成長期に集中し、四肢長管骨の骨幹端に好発することが知られています。これは、大部分のがんが加齢とともに発生頻度が上昇することと対照的です。しかし、骨肉腫がなぜ思春期前後に発症し、なぜ長管骨の端に好発するのかは明らかではありませんでした。

研究結果

1. 成長期骨幹端の未熟骨芽細胞ではDNA損傷応答が恒常的に活性化している

DNA損傷応答の指標であるp21（注1）を生体内で可視化できる独自のp21レポーターマウスを作製し、成長期長管骨骨幹端の組織を解析しました。その結果、成長期長管骨骨幹端に存在する未熟骨芽細胞では、活発な細胞増殖とDNA複製に伴うDNA複製ストレス（注2）が生じており、続発するDNA損傷応答（注3）を介してp21が発現していることを発見しました。成長期骨幹端の骨芽細胞が生理的な骨成長の過程でDNA複製ストレスおよびDNA損傷応答を受けていることが明らかになりました（図2）。

成長期骨幹端部の増殖未熟骨芽細胞でのDNA損傷応答

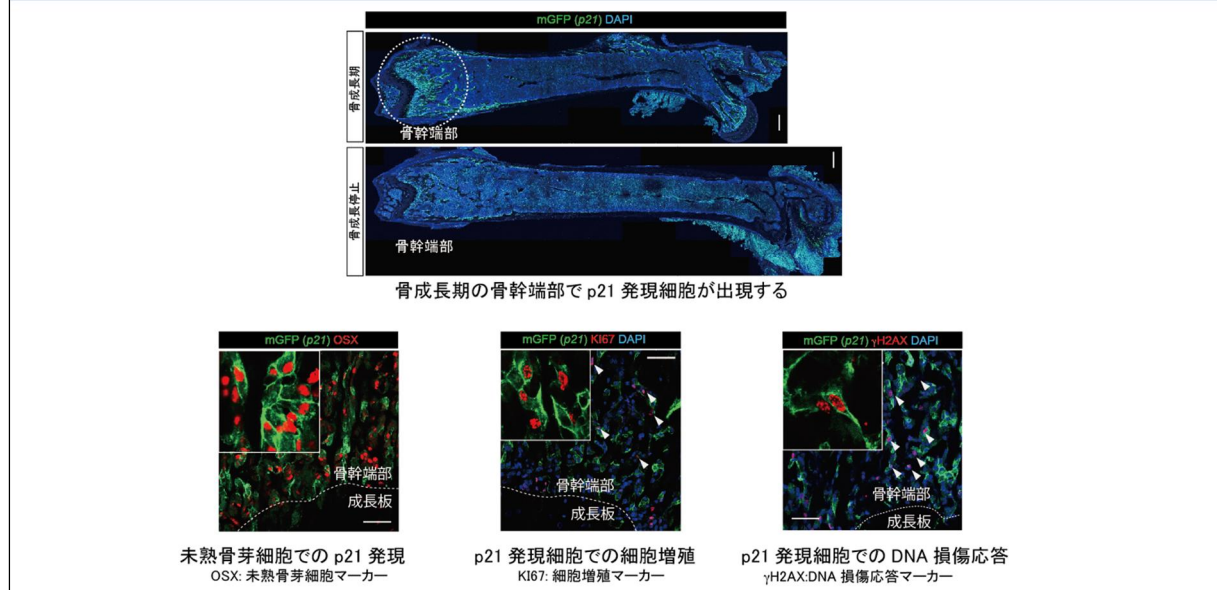


図 2：成長期骨幹端の未熟骨芽細胞では DNA 損傷応答が恒常的に活性化

(上) p21 の発現を可視化できるマウスを樹立した。

(下) 成長期骨幹端に存在する未熟骨芽細胞では、活発な細胞増殖に伴う DNA 複製ストレスが生じており、DNA 損傷応答を介して p21 が発現している。

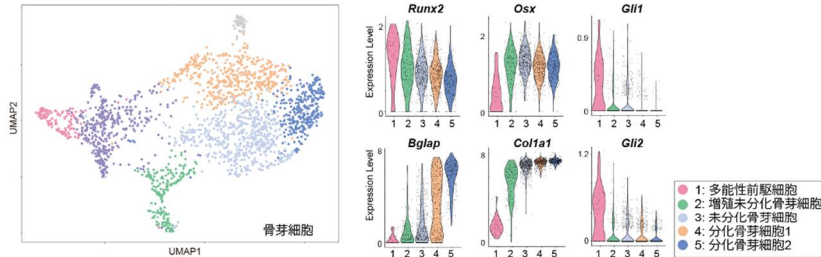
2. 成長板由来ヘッジホッグシグナルが未熟骨芽細胞の増殖状態を維持している

次に、単一細胞 RNA シーケンス解析を用いて成長期骨幹端の細胞を詳細に解析しました。その結果、骨幹端には多能性前駆細胞から未熟骨芽細胞、成熟骨芽細胞へと至る明確な分化階層が存在することが明らかになりました。また、未熟骨芽細胞ではヘッジホッグシグナル（注 4）関連遺伝子の発現が高く、成長板の前肥大軟骨細胞から分泌される Indian hedgehog (IHH)（注 5）がその上流因子として働いていることが分かりました。実際にヘッジホッグシグナルを薬剤で阻害すると、未熟骨芽細胞および p21 陽性細胞は著しく減少しました（図 3）。

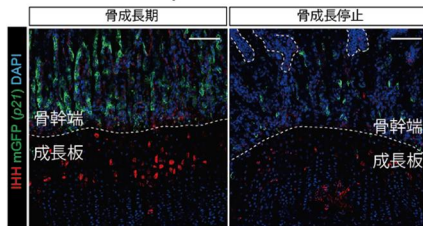
これらの結果は、成長板由来の IHH シグナルにより、成長期骨幹端の未熟骨芽細胞が増殖し、DNA 複製ストレスおよび DNA 損傷応答が誘導されることを示します。成長期骨幹端部の特徴的な組織環境が明らかになりました。

成長板由来ヘッジホッグによるp21発現骨芽細胞の出現

マウス長管骨骨幹端部の1細胞遺伝子発現解析



成長板IHH発現とp21陽性骨芽細胞の出現



ヘッジホッグ阻害剤によるp21陽性骨芽細胞の減少

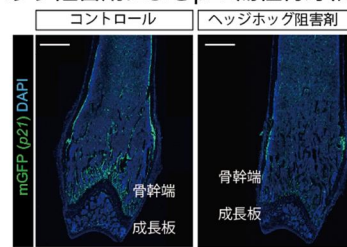


図3：成長板由来ヘッジホッグシグナルが未熟骨芽細胞の増殖状態を維持

(上) 成長期マウス長管骨骨幹端における骨芽細胞系列の分化階層が存在する。

(左下) 成長期マウス長管骨では成長板 IHH の発現と骨幹端部 p21 の発現が高い。

(右下) 成長期マウス長管骨骨幹端部ではヘッジホッグシグナル阻害により p21 の発現が低下する。

3. *c-Myc* と *p53* 異常の協調により骨肉腫が発生する

骨肉腫では TP53 遺伝子異常や *c-MYC* 遺伝子の活性化が高頻度に認められます。そこで研究チームは、骨肉腫でみられる代表的な遺伝子異常をマウス骨芽細胞に導入し、その影響を解析しました。

その結果、*c-Myc* を活性化すると成長期骨幹端の骨芽細胞は急速に増殖しましたが、同時に DNA 損傷応答も強く活性化され、下流で働く *p53* 活性化や *p21* 発現を介した増殖抑制機構が働くことが分かりました。すなわち、成長期骨幹端では異常な増殖刺激に対して DNA 損傷応答がブレーキとして機能していることが示されました。

一方、*c-Myc* の活性化と同時に *p53* の機能を失わせるとこの防御機構が破綻し、骨芽細胞が無制限に増殖し、全例で骨肉腫を形成しました。さらに形成された腫瘍は肺転移を伴う高悪性度骨肉腫の特徴を示しました(図4)。

以上の結果から、成長期骨幹端では IHH シグナルによる増殖環境と DNA 損傷応答による防御機構が共存しており、この均衡が破綻することで骨肉腫が発生することが明らかとなりました。

細胞増殖活性化とDNA損傷応答解除の協調による骨肉腫発生

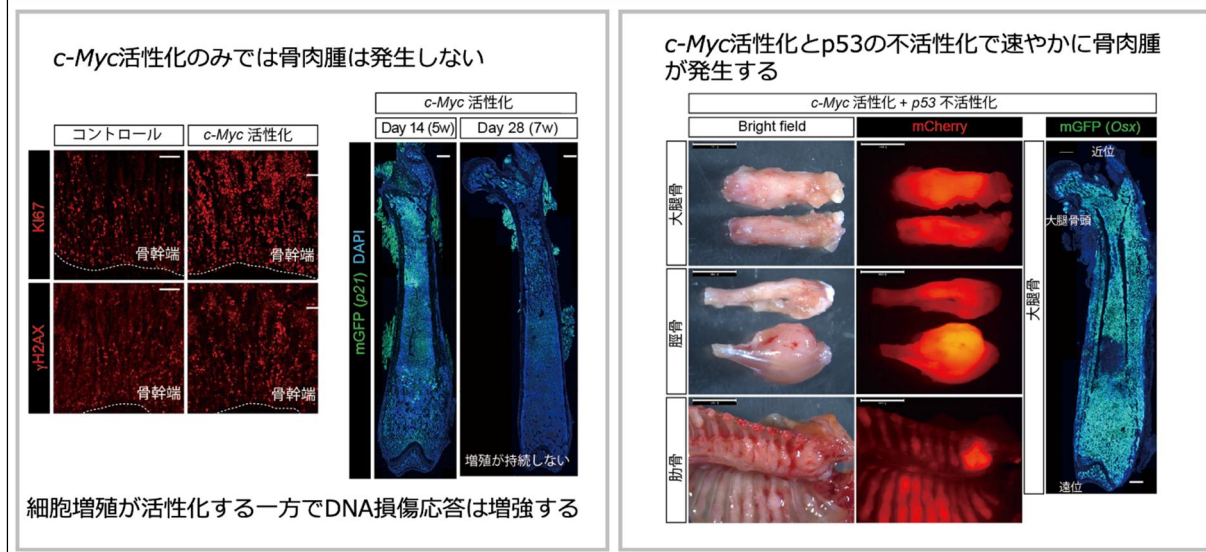


図4：c-Myc と p53 異常の協調により骨肉腫が発生

(左) c-Myc 誘導により未熟骨芽細胞が急速に増殖するとともに、DNA 損傷応答も著明に活性化する。

(右) c-Myc 活性化と DNA 損傷応答で働く p53 の不活性化を同時に誘導することで、骨肉腫が速やかに形成される。

今後の展望

本研究により、成長期骨幹端ではヘッジホッグシグナルによる増殖環境と DNA 損傷応答による腫瘍抑制機構が共存し、その均衡が破綻することで骨肉腫が発生することが明らかになりました。本研究成果は、なぜ骨肉腫が「思春期前後」に発症し、「長管骨骨幹端」に好発するのかという長年の疑問に対して新たな説明を与えるものであり、明らかとなった骨肉腫の発生機序の理解は、骨肉腫に対する新規治療戦略の開発につながることを期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 分子病理学分野

山田 泰広 教授

慶應義塾大学

大学院医学研究科 博士課程 整形外科学教室

齊藤 誠人

論文情報

雑誌名：Nature Communications

題 名：Inherent tissue homeostasis of the juvenile metaphysis provides a foundation for osteosarcoma development

著者名：齊藤誠人^{1,2#}、中宿文絵¹、三小田直¹、王一涵¹、田口純平³（研究当時）、太田翔¹、山田洋介¹、小沢学³、櫻井智子^{4,5,6}、近藤篤史⁷、牛久哲男⁷、中山ロバート²、中村雅也²、高柳広⁸、柴田淳史⁹、山本拓也^{4,5,6}、山田泰広^{1*}

（#：筆頭著者、*：責任著者）

- 1, 東京大学 大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 分子病理学分野
- 2, 慶應義塾大学 医学部 整形外科学教室
- 3, 東京大学医科学研究所 システム疾患モデル研究センター 先進モデル動物作製コア
- 4, 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)
- 5, 京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 (ASHBi)
- 6, 理化学研究所 革新知能統合研究センター (AIP) iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム
- 7, 東京大学 大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 人体病理学・病理診断学分野
- 8, 東京大学 大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 免疫学講座
- 9, 慶應義塾大学 薬学部 分子腫瘍薬学講座

DOI : 10.1038/s41467-026-74929-6

URL : <https://doi.org/10.1038/s41467-026-74929-6>

研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん医療加速化研究事業：研究開発課題「細胞運命に着目した薬剤スクリーニングによる骨肉腫治療戦略の開発」、ムーンショット型研究開発事業：研究開発課題「細胞運命転換を用いた若返りによるがんリスク 0 の世界」、科研費「基盤研究(S)（課題番号：23H05485）」、「基盤研究(A)（課題番号：23H00407）」の支援により実施されました。

用語解説

（注 1）p21：DNA 損傷などのストレスに応答して発現する細胞周期制御因子。

（注 2）複製ストレス：DNA 複製過程で生じる異常により DNA 損傷応答が活性化された状態。

（注 3）DNA 損傷応答 (DDR)：DNA 損傷を感知し、修復や細胞周期停止を誘導する生体防御機構。

（注 4）ヘッジホッグシグナル：細胞同士の情報伝達を担うシグナル経路の一つで、胎児期や成長期における組織形成や細胞増殖を制御する重要な仕組みである。骨では、成長板から分泌される Indian hedgehog (IHH) が骨の成長や骨芽細胞の分化を調節する。

（注 5）Indian hedgehog (IHH)：成長板軟骨細胞から分泌されるシグナル分子で、骨形成や骨成長を制御する。

問合せ先

＜研究内容について＞

東京大学 大学院医学系研究科

教授 山田 泰広（やまだ やすひろ）

Tel : 03-5841-3484 E-mail : yyamada@m.u-tokyo.ac.jp

<機関窓口>

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp