

【第94回生涯教育講座】

がん幹細胞を標的とするがん治療戦略

ほん ま よし お
本 間 良 夫

キーワード：がん幹細胞, がん治療, 分化誘導療法

はじめに

がん細胞は、細胞の不死化（細胞分裂を制限なく繰り返せる）、周辺組織への浸潤、体内の離れた部位への転移、という特徴を持っている。しかし、がん組織を構成しているがん細胞のすべてがこれらの特徴を兼ね備えているわけではない。これらの特徴を持ち、がんを生じさせる能力（造腫瘍能）があるものは、全体のごく一部である。これらの一部のがん細胞は、(1)自らと全く同じ細胞を作り出す自己複製能と、(2)多種類の細胞に分化しうる多分化能という、組織中に存在する正常の幹細胞（stem cell）に共通して見られる特徴を持っている。がん組織中で自己複製により自分と同じ細胞を維持しながら、分化によって周辺の大多数のがん細胞を生み出すもとになっていると考えられる。これらの一部のがん細胞をがん幹細胞（cancer stem cell, CSC）と呼び、がんがこの幹細胞様の細胞から発生・進行するという仮説が提唱されている（図1）。1997年に急性骨髄性白血病で、CSCの存在が証明された。その後、CD133等の幹細胞マーカーを発現しているCSCが乳癌、脳腫瘍、大腸癌等で発見された。CSCが仮説に

過ぎないとの考えは以下の理由による。CSCを頂点とした階層があるとした場合最下層に位置するのは分化したがん細胞であるが、この細胞が先祖帰りをしてがん幹細胞化することが知られている^{1,2)}。がん細胞の不均一性の一環として考えて、ある一定の割合で自己再生能力の強い細胞集団を

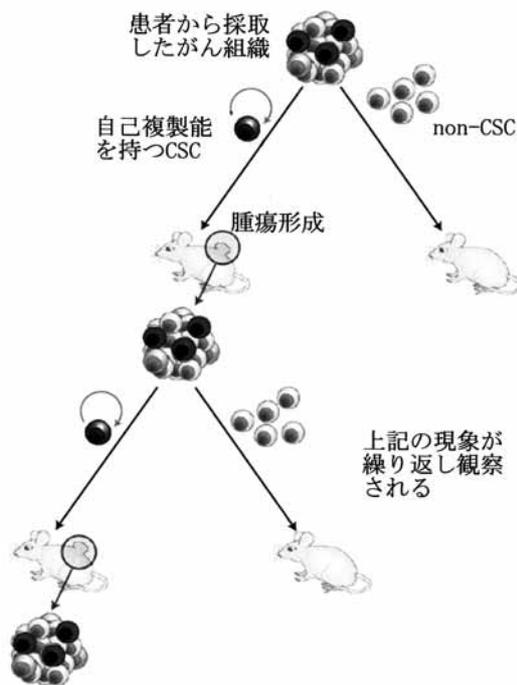


図1 がん幹細胞（CSC）と腫瘍形成

がん組織は、少数のCSCと多数の腫瘍を形成する能力（自己複製能）を喪失しているnon-CSCから成り立っている。少数のCSCをNOD/SCID免疫不全マウスに移植すると患者から採取したがん組織と良く似た腫瘍を形成する。しかし多数のnon-CSCをマウスに移植しても腫瘍は形成されない。これは繰り返しても同様の現象が再現される。

Yoshio HONMA

島根大学医学部腫瘍生物学

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

残すようにするシステムがあるだけで、きちんとした階層性があるわけではないとみなすことも可能である。

正常の幹細胞は体を構成する様々な細胞の供給源であるから、幹細胞がなくなると生命そのものが脅かされる。正常の幹細胞はあらゆる攻撃を排除する仕組みを自ら備えている。CSCにも同じ仕組みが備わっていて自らを守るため、抗がん剤が効き難い。これががん再発の主な原因であると考えられている。一般的な抗がん剤による治療では固形腫瘍の縮小が治療の指針とされており、抗がん剤は腫瘍の大部分を占める分化した(stemnessを失った)がん細胞だけを標的としているとの考えもある。CSCは薬剤耐性を獲得しているので、治療によって大部分のがん細胞を除いても、ごく少数のCSCは生き残って、がんの再発が起こることになる。CSCを標的として効率よく除去できれば、がんの再発防止になると期待される。しかし、CSCは正常の幹細胞と似た性質を持っていることから、CSCを特異的に死滅させる治療をしたら、必要な正常幹細胞も死滅させる恐れがある。CSCに特異的であるか、または正常の幹細胞に著しい損傷を与えない治療戦略を構築する必要がある。われわれの最新の結果を示すとともに、最新のCSCを標的とする治療戦略についての研究を概説したい。

1 CSCの同定に用いるマーカーの治療標的としての可能性

CSCの同定および単離は細胞表面抗原の差異で行なえる。表1で示すように、多くのがん種のCSCに共通して強く発現する表面抗原と組織特異的な表面マーカーに分けられる。しかし正常細胞にも広く発現しているものが多いので、分子標

表1 がん幹細胞の同定に用いられる主な細胞表面マーカー

マーカー	正常組織での発現	がん幹細胞での発現
CD19	B細胞	B細胞由来の腫瘍
CD20	B細胞	メラノーマ
CD24	B細胞、神経芽細胞	膵臓癌、肺癌では陽性 乳癌では陰性
CD34	血液と血管内皮細胞 の幹・前駆細胞	造血器腫瘍
CD44	多くの組織	乳癌、肝臓癌、膵臓癌、 頭頸部癌
CD133	多くの組織の増殖細胞	脳腫瘍、大腸癌、肺癌、 肝臓癌
EpCAM/ESA	上皮組織に広範に	大腸癌、膵臓癌

的としては使用し難い。またCSC全部に共通して認められる表面マーカーというものはなく、CD24は膵臓癌のCSCにおいては発現しているが、乳癌ではCD24発現細胞はCSC活性を持たず、逆に陰性細胞にCSC活性が認められる。CSC特有の表面マーカーとstemnessとの関連性を示す事実はない。つまり経験的にこれらのマーカーを使って選別すると、たまたま少数存在するCSCを濃縮出来るだけである。代謝活性を指標にしたマーカーとしては、アルデヒド脱水素酵素(ALDH1)が知られている。さらにはヘキスト色素の排出能を指標にしたside population法もある。以上のCSCの特性は同定に使用しても、治療の分子標的にはなり難い。

2 CSC特有の遺伝子発現解析による分子標的の探索

マイクロアレイを用いて遺伝子発現を網羅的に