

序にかえて

—がん幹細胞研究の流れ

慶應義塾大学 発生・分化生物学 須田年生

がん細胞は均質ではない、抗がん剤に抵抗性を示す亜集団があるということは、以前から認識されていたが、がん細胞にも幹細胞ヒエラルキーがあるという仮説が出されたのは Dick 博士の論文¹⁾ からである。ここでは、がん幹細胞とは何かを考える意味で、がん幹細胞の研究史を振り返ってみたい。

1 幹細胞の概念の確立

幹細胞の概念が確立されたのは 1961 年 Till と McCulloch (2011 年 1 月に逝去された) による CFU-S の研究である²⁾。放射線照射したマウスに骨髓細胞を移植したところ、10 日目に脾臓に血液細胞からなるコロニーが形成された。この大元の細胞を CFU (colony-forming unit) とよんで、幹細胞の概念を確立した。すなわち 1 つの細胞が赤血球や白血球など多様な細胞に分化すること、この脾コロニーのなかに CFU が含まれ、自己複製 (self-renew) することを証明した。その後の研究で、CFU-S (“S” は Spleen の S) は造血幹細胞ではなく前駆細胞であることが明らかとなったが、ここで幹細胞の自己複製能という概念が確立された。

2 ヒト幹細胞の研究—*in vitro* から *in vivo* へ

このマウスの研究に引き続いてヒト造血幹細胞の研究も活発に行われた。しかし、*in vitro* コロニー形成法では、幹細胞をアッセイすることはできず、研究は前駆細胞の分化が中心となり、多くの造血因子が同定された。臨床例では、ヒト骨髓細胞移植でドナー細胞による造血能の回復が示され、幹細胞の存在が示唆されたが、その詳細は解析できなかった。そこで実験モデルとしてはヒト細胞をなんとかマウスに移植して、その挙動を見ようということになった。当然異種移植であるので、マウス免疫細胞によるヒト細胞の拒絶が想定された。したがって、ヒト細胞移植は、免疫不全マウスの研究の歴史と表裏一体であると言える (図 1)。

3 ヒト造血幹細胞の免疫不全マウスへの移植

1983 年、Bosma らによって T 細胞および B 細胞の欠損した重度免疫不全マウスに、ヒトの胎児肝・骨・胸腺などを移植し、その後、ヒト造血幹細胞を移植すると、これらの組織で、血液・免疫細胞の増殖・分化を見ることができると報告された³⁾。しか

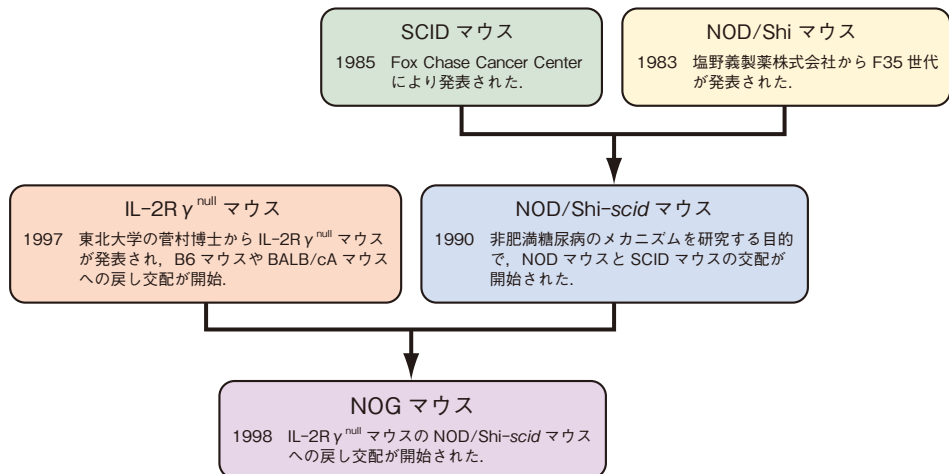


図1 免疫不全マウスの開発史

Wikipediaから引用。現在も新たな開発が続けられている

し、この系は、ヒト胎児組織を用いるため、普及しなかった。次に、1995年、Dickらは、NOD (nonobese diabetic) /SCID マウスにヒト造血細胞がよく生着することを見出した⁴⁾。NOD マウスは、自己免疫疾患としてのランゲルハンス島炎から、インスリン依存性の糖尿病 (IMDM) をきたすマウスで、マクロファージの活性化障害、NK活性の低下、補体活性の低下などの自然免疫に障害をもっている。このマウスに移植してヒト造血を構築する細胞をSCID-repopulating cell (SRC) とよんで、ヒト造血幹細胞の指標とされている。この他に、beige/nude/xid (bnx) というNK活性低下、無胸腺、低 γ グロブリンの変異をきたす遺伝子型のマウスや、NOD/SCID/ β 2 microglobulin^{null} マウスなどの免疫不全マウスも用いられる。

実験動物中央研究所で開発されたNOD/SCID/common γ ^{null} マウスは、IL-2, 4, 7, 9, 15の共通分子である γ 鎖を欠損しているため、NK活性を欠失し、ほぼ完全な免疫不全マウスになっている。このマウスにヒト造血細胞を移植すると、そのマウスの末梢血で、ヒト血液細胞が数十%出現し、さらには血小板やT細胞も見られる。これは、他の免疫不全マウスに比べて圧倒的に高い生着率である。これが単に、NK活性が抑制されたためか、他に別の機序があるのか興味深い。

竹中らはNOD backgroundのSirpaというアリルが異種移植に重要であることをポジショナルクローニングで見出した⁵⁾。このSirpaの結合因子がCD47であり、マクロファージの“eat me signal”として使われていることから、このシグナルの制御

が、ヒト造血幹細胞の生着率をさらに上げる可能性が考えられる。さらに、ヒト細胞に作用しないマウスサイトカインをヒト型に置換したトランスジェニックマウスの開発が進めば、生着の難しい白血病や前白血病細胞の移植も可能になると考えられる。

4 がん幹細胞

図2は、Cancer Stem Cell (がん幹細胞) の名を冠した論文数の変遷を示すものである (国立がん研究センター牛島俊和博士作成)。1980年代にみられるピークは、白血病・がん腫による *in vitro* leukemic colony, tumor cell colony 形成を見たものである。しかしながら、コロニーを形成する腫瘍は一部でしかなく、また、これが真にがん幹細胞の活性を見ているという根拠は得られなかった。したがって、このコロニー形成法を用いて抗がん剤を *in vitro* でスクリーニングするという試みも成功をみることはなかった。前記の McCulloch 博士も leukemic colony を replating するなどして、白血病幹細胞の自己複製能に迫ろうとしたが、結局、白血病細胞の培養条件が至適ではなく、大きな発展をみることはなかった。

次に2000年代に論文数の急増がみられる。これは、奇しくも McCulloch 教授の弟子にあたる Dick 博士の白血病幹細胞の発見¹⁾ を端緒としている。すなわち、彼は、前記免疫不全マウスにヒト白血病細胞を移植し、一部の亜集団 (CD34⁺CD38⁻) が高い生着率をもち、残りの集団 (CD34⁺CD38⁻) がもたないことを明らかにした。この細胞表面形質は、正常幹細胞と同様で、がん幹細胞の概念を取り込むことができた。これより後、Clark 博士によって乳がん細胞など固形腫瘍にも同様な幹細胞集団があることが証明され⁶⁾、がん幹細胞の論文は、図2のごとく急増している。

5 本特集について

がん幹細胞研究は、従来のがん研究に新たな視点を与えている。いまだがん幹細胞の存在は十分に証明されたものではないが、がん幹細胞の概念が導入されて以来、研究の潮流が、細胞から組織・個体へ、細胞株から primary のがんへと移りつつあるのは事実である。がん幹細胞の概念が真に評価されるのは、幹細胞やニッチに基づいた治療が功を奏するときではないかと思われる。本特集では、それに向けての取り組みのほどをご紹介いただいている。

1章では「がん幹細胞とはなにか」ということを、白血病幹細胞を中心に記載していただいた。Cancer Stem Cell というより、Cancer Initiating Cellの方が、より正

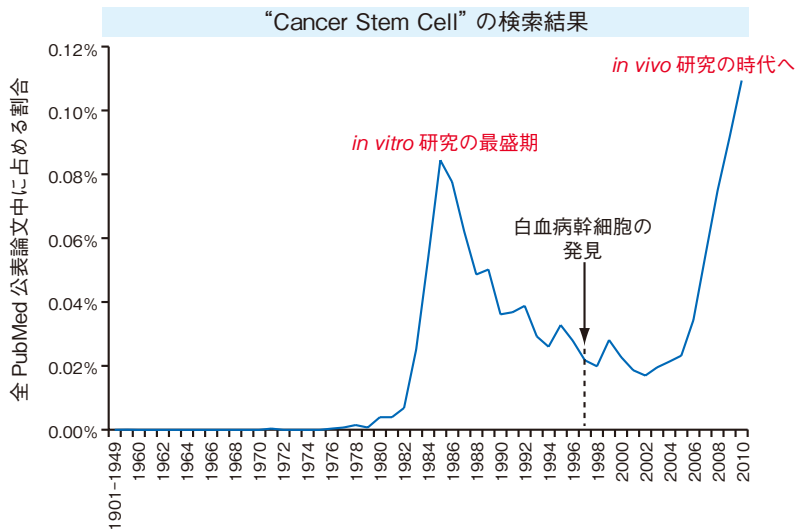


図2 PubMedにおけるCancer Stem Cell関連の論文
牛島俊和博士作成

確ではないかという議論があるが、ここでは同義語として扱っている。

2章では、固形腫瘍の幹細胞を扱う。造血系腫瘍とは異なり、細胞接着、細胞極性など組織構築の問題があり、また新しい解析方法が期待される領域である。

3章では、エピジェネティクスを軸に、老化とがん化の関係が議論されている。

4章では、がん幹細胞の生存、増殖のシグナル、さらにそれらを統合的に理解する方法について述べられている。

5章・6章は、がん幹細胞のニッチについての議論である。がん幹細胞は正常幹細胞同様、ニッチ依存性を示す。特に5章は低酸素性ニッチについて書かれており、6章ではがん組織を栄養する血管やリンパ管の関与、制御について述べられている。

7章では、これらのがん幹細胞研究から、どんな治療戦略が立ちうるかが考察されている。

6 おわりに

がん幹細胞の存在については今なお議論のあるところである。しかし、がん幹細胞がslow cell cyclingで、治療抵抗性を示すこと、Niche (ニッチ) 依存性を示すこと、なによりがん細胞の動きを*in vitro*ではなく、*in vivo*で追跡する重要性が再認識され

ている。

がん幹細胞を，単に増殖する細胞として捉えると，1980年代のように，この概念はブームで終わってしまうであろう。幹細胞システムを基盤とする概念から今までにない新しいがん治療が導入され，「治療抵抗性」が克服されることを期待する。

最後になりましたが，忙しい研究のさなか，執筆の労をとっていただいた方々に心から感謝します。

文献

- 1) Bonnet, D. & Dick, J. E. : Nat. Med., 3 : 730-737, 1997
- 2) Till, J. E. et al. : Radiat. Res., 14 : 213-222, 1961
- 3) Bosma, G. C. et al. : Nature, 301 : 527-530, 1983
- 4) Larochelle, A. et al. : Nat. Med., 2 : 1329-1337, 1996
- 5) Takenaka, K. et al. : Nat. Immunol., 8 : 1313-1323, 2007
- 6) Al-Hajj, M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100 : 3983-3988, 2003