

## がん幹細胞の動態

森 井 英 一

Eiichi Morii

大阪大学大学院医学系研究科病態病理学・医学部附属病院病理部

キーワード：がん幹細胞，マーカー，間質，ニッチ，免疫療法

「がん」あるいは「腫瘍」のイメージとはどんなものだろうか。一個の細胞に様々な変異が加わる。変異がある閾値をこえれば、細胞は自律的に増殖し腫瘍を形成する。場合によって、血管やリンパ管をやぶって血流やリンパ流にのり、元の場所とは全く異なる場所に生着して再び腫瘍を形成する。これが、「転移」である。腫瘍が増殖すれば臓器としての本来の機能は徐々に失われていき、やがて個体は多臓器不全に陥って死に至る。こういった無頼者のイメージが、腫瘍に対するイメージであろう。このイメージは確かにその通りである。ただ、「顕微鏡」で腫瘍を観察すれば、腫瘍は一個の細胞からスタートしたはずであるが、その形態には多様性があることがわかる。丸いものもあれば、やや長細いものもある。さらに、腫瘍細胞の周囲には豊富な「間質」を構成する細胞がある。なぜか腫瘍の周囲の間質細胞は、他の部位の間質細胞と比較して猛々しい印象がある。核小体が目立ち、核の大きさも腫大している細胞が多い。またさらに、腫瘍の周囲には血管やリンパ管も正常組織と比較して多く存在している。頭の中に抱いていた「腫瘍」のイメージと異なり、顕微鏡で覗いた現実の腫瘍は、単クローン由来であるにも関わらず多様な形態を示す腫瘍細胞と、それを取り巻く様々な細胞、しかも腫瘍細胞によって感化されたような非腫瘍細胞で構成されている。

無頼者である腫瘍を成敗するために、抗がん剤や放射線療法といった様々な手段が開発されている。病理標本で治療効果の判定を求められることが多いが、腫瘍細胞が完膚なきまでに叩きのめされて、腫瘍が元あったと思われる場所では単なる線維と炎症細胞しか見られない場合もある。しかし、このような場合でも、また元と同じクローンの腫瘍細胞が復活することも多い。いわゆる「再発」である。腫瘍を完膚なきまでに死滅させたつもりであったのだが、顕微鏡で観察してもわからない程度にごく僅か生存しており、じわじわ息を吹き返してきたのかもしれない。あるいは、顕微鏡では一見腫瘍とわからないような形態に変わって生存し得ているのかもしれない。顕微鏡で観察した場所とは全く異なる場所、たとえば骨髄などに避難して生存しているのかもしれない。いずれにせよ、腫瘍は単クローンであるにも関わらず、様々な

治療法に抵抗する一群の腫瘍細胞があり、そのものが再発の原因になっていると言えよう。本特集のテーマである「がん幹細胞」あるいは「腫瘍幹細胞」とは、このような様々な治療法に抵抗する一群の腫瘍細胞のことを言う。

「幹細胞」とは、自己複製能をもち、多分化能をもつ細胞のことである。血液細胞には、赤血球、骨髄球、リンパ球や巨核球など様々な分化した細胞があるが、すべて元は造血「幹細胞」と呼ばれるごく少数の細胞に端を発する。この造血幹細胞は、分裂することで自らと同じ幹細胞とともに（自己複製能）、多様に分化した細胞になることができる（多分化能）。腫瘍は単クローン由来の集団であるが、未熟な状態からやや分化した状態までが混在している。腫瘍幹細胞は未熟な状態と考えられており、治療に抵抗しえたごく僅かの未熟な細胞が分裂することで、元と同じ未熟な細胞とともに、やや成熟した細胞にもなる。これが、あたかも「幹細胞」と同じような現象であることより、「腫瘍幹細胞」という言葉が定着しつつある。ただ、現実的には腫瘍はあくまでも無頼者であり、自然界のルールに則っているかどうかはわからない。腫瘍幹細胞から生まれたやや分化した細胞も、再び分裂すれば、一部は腫瘍幹細胞のような未熟な細胞に先祖返りするかもしれない。このような腫瘍自身の曖昧さを鑑みて、「腫瘍幹細胞」とは、あくまでも治療に抵抗する一群の強い細胞で、腫瘍を再度形成することのできる能力のある細胞群であると考えた方が現実的かもしれない。

本特集では、まず私が腫瘍幹細胞のマーカーとして利用されている種々の技術を紹介する。次に、腫瘍の周囲に存在する非腫瘍細胞（間質細胞）が腫瘍幹細胞に与える影響について、最新の知見を神戸大学の仙波先生に概説していただいた。さらに、腫瘍幹細胞の存在する場所、いわゆるニッチとしての血管について、この分野で世界をリードする大阪大学の高倉先生に概説していただいた。最後に、腫瘍幹細胞に対する治療として、最近非常に注目を集めている免疫療法について、札幌医科大学の道振先生に紹介していただいた。いずれの先生方も、非常にご多忙の中、快く執筆をお引き受けいただき、素晴らしい総説に仕上げていただいたことに深謝いたします。