



がん幹細胞 — その治療戦略

福島県立医科大学
医学部器官制御外科学講座

安藤 俊夫、隈元 謙介、竹之下 誠一



▷ はじめに

日本では年間約60万人ががんにかかり、一生のうちに男性は2人に1人が、女性では3人に1人ががんにかかるといわれている。がんによる死亡者も年々増加しており平成19年の人口動態統計調査では年間34万人が死亡している。およそ3人に1人ががんで死亡していることになる。日本においてのみならず米国・英国でもがんにかかる人は増えているが、がんによる死亡率は減っている(図1)。この違いは何故だろうか。一番の原因は日本におけるがん検診率の低さである。子宮頸がんは米国では84%の検診率であり、日本では25%、乳がんについても米国では73%に対し日本では24%にとどまっている。胃がん、大腸がんその他のがんでも受診率は20~30%と厚生省が掲げる50%の目標にははるかに届いていない。各種調査でもがん検診受診率と発見時のがんの進行度の関係は明らかであり、検診でがんが見つかった人の5年生存率は87.8%であり、自覚症状を含む「その他」の状況で見つかった人の5年生存率は53.3%と30ポイントも下がる結果となっている(SBC健康管理センター紙面トーク <http://www.sbc-smc.or.jp/special/>)。これは「検診」で

がんが見つかった人の場合には早期がんである割合が高く治癒率も高いのに対して、自覚症状その他によってわかった場合にはより進行した状態で発見され、治癒が難しい場合が多いことを示している。「がん検診」の大切さは強調し過ぎることはない。国民の健康を守り、かつ医療経済の面からも国による50歳以上の高齢者のがん検診の義務化を提案したい。

▷ がん幹細胞とは

さて、最近ES細胞、iPS細胞、STAP細胞……、こんな言葉がマスコミにぎわせている。それぞれの意味するものはご存じの方も多いと思われるが、簡単に注釈をする。ES細胞は受精卵を試験管内で培養し、細胞分裂・発生過程が進行し「胚盤胞」に至った時点で内部細胞塊から分離培養された細胞である。したがってES細胞は、もともと「未分化」な細胞であり、種々の方法で神経、筋肉、肝臓などの体の組織細胞に分化することができる細胞(Stem cell, 幹細胞)である。iPS細胞は終末分化をし終えたと考えられる皮膚の細胞や血液の細胞などに4つの遺伝子を導入して分化状態を逆行(初期化)

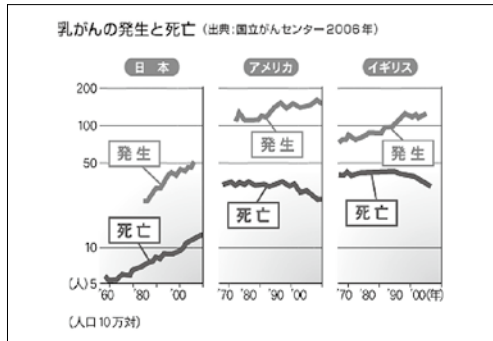


図1 1960年以降の日本人10万人当たりの乳がんの発生数と死亡者数
英国と米国における発生数は日本より高いが死亡者数は1990年代から減少している。
対して日本人の死亡数は上昇を続けている。

させた細胞であり、種々の細胞に分化しうる人工的に誘導した多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem, iPS) である。「終末分化した成体を構成する細胞は分化を逆行することはない」という哺乳類での生物学上の常識を打ち破った iPS 細胞誕生の価値はまさにノーベル賞に値するのである。STAP 細胞は遺伝子導入などの遺伝子操作なしに、物理的な刺激のみによって分化細胞の初期化が起こる、という実に革新的な「幹細胞」である。Nature 紙上に掲載された STAP 細胞に関する論文には種々の疑義が出されているが、最終的にどう決着するのか、期待を持って見守っている。

がんの恐ろしさは、多くのがんで進行がんになるまで自覚症状が無く、自覚症状によって発見された時点ではすでに進行がんであり、治癒は困難となることが多い。

一方、ここ数十年のがん研究によって、がん腫瘍を構成する細胞は不均一な細胞集団でありその中に少数の「がん幹細胞」(Cancer Stem Cell, CSC または Tumor Initiating Cell, TIC) といわれる親玉の細胞があり、腫瘍の大部分の細胞を生み出している、という「がん幹細胞」仮説が現実味を帯びている。

がん幹細胞 (CSC) は、体の正常組織の中にあって常に組織を再生させる元になって

いる「組織幹細胞」によく似ている。この CSC は次のような性質を持つ。(1) 休止期にあるものが多く、分裂に当たっては非対象分裂で自身と同じ CSC と自身とは異なる分裂能を持つプロジェニー (子孫) 細胞になる、そしてこの子孫細胞は有限の分裂能しか持たず新に腫瘍を作ることはできない。CSC だけが永続的な分裂・腫瘍形成能を持つ細胞である。(2) 浸潤能・転移能を持ち、(3) 遺伝子発現は ES 細胞に似ており、(4) 抗がん剤に抵抗性である、という特徴を持つ (図 2)。2006年の AACR (American Association for Cancer Research) で「がん幹細胞」とは「腫瘍内に存在し、自己再生能と腫瘍を構成するさまざまな系統の細胞を生み出す能力を併せもつ細胞」と定義されている。このように「がん幹細胞」仮説は世界的に定着しつつある。

この仮説は以前から推定されてはいた。すなわち1960年代に当時すでに、マウスの骨髄細胞をマウスに注入すると脾臓にそれとわかるコロニーを形成し、これが血液幹細胞 (Hematopoietic Stem Cell, HSC) であることが示されていた。この方法で Bruce らはマウスリンパ腫細胞をマウスに注入するとその1~4%が同様なコロニーを形成する特別な細胞があることから、腫瘍組織の中に幹

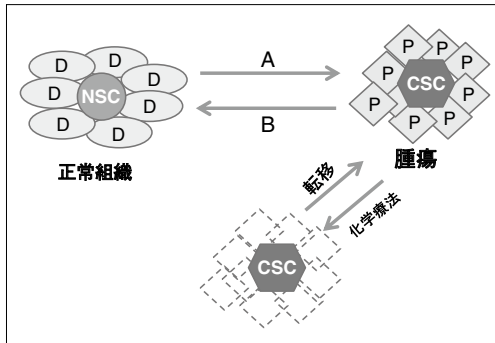


図2 がんの発生と転移についての仮説
 正常組織中の正常幹細胞 (Normal Stem Cell, NSC) は放射線や種々のがん原性物質によってがん化する (ルートA)。NSC (iPS など) も試験管内で CSC に変化するという (Chen et al, 2012)。また Booth らはマウス乳がん細胞が正常乳腺細胞に転換すること (ルートB) を示した (Booth et al, 2011)。腫瘍は抗がん剤処理によって抗がん剤に耐性な CSC だけが生き残り、再発・転移を起こし再び腫瘍を作る。

細胞様な細胞があることを推定した (Bruce et al, 1963)。しかし1900~2000年代になって種々のがん細胞の細胞表面に白血球の分化抗原である CD (Cluster of Differentiation) 抗原が発現されていることが注目され、さらに免疫不全マウス (NOD/SCID) の開発が進み、がん細胞のごく一部の特別な CD 抗原を持つ細胞のみがこの免疫不全マウスに腫瘍を作ることから、がん幹細胞 (CSC) が実態として分離・同定されてきた。1997年 Bonner らはヒト急性白血病 (AML) 細胞の CD34+/CD24- 分画に AML 幹細胞があることを初めて同定した (Bonner and Dick, 1997)。さらに、十数人の AML 患者の細胞を調べたところ、AML 細胞の 3~15%がこの幹細胞であることを示した。その後の十年の間に、乳がん (CD44+/CD24-)、脳腫瘍 (CD133+)、前立腺がん (CD133+)、大腸がん (CD133+, CD44+, EpCAMhigh, Lgr5+) などの固形がんでも括弧内の抗原陽性細胞として CSC が同定された。

このように種々のがんにも CSC があることが明らかになってきた。ここ20年の間に幹細胞やがん幹細胞に関する研究は著しく進展した。これまでに正常組織の幹細胞についての優れた総説や特集 (Nature 414: 87-132, 2001; 「幹細胞」、山中伸弥、中内啓光、日本

再生医療学会編、朝倉書店、2012)、さらにはがん幹細胞についての総説や特集 (「がん幹細胞」、須田年生編、「実験医学 (増刊)」、Vol.29-No.20, 2011; 「医薬ジャーナル」特集・「癌幹細胞の実態と治療戦略」、2011年11月号) が世に出ているので、詳しくはそれらを参照していただきたい。本稿では以下に述べるようにこのがん治療の難敵「がん幹細胞」の攻略法に重点を置いて記述したい。

▷ がん幹細胞の治療戦略

先述のように転移進行がんの治療は非常に困難である。この転移巣を形成させるのはまさに「がん幹細胞」であり、抗がん剤抵抗性を持つとしたら、従来の抗がん剤とは次元の異なる薬剤の開発が急務となる。

多くのがんで Wnt Signal が活性化しており、そのためその下流因子 β -catenin が細胞核内に入り TCF 因子と結合し複合体を形成する。この複合体は転写因子として増殖促進因子 c-myc、アポトーシス阻害因子 Survivin などを誘導発現している。そこで大腸がん細胞に優性抑制変異 (dominant negative, dn) を持つ dn-TCF を遺伝子導入すると細胞は増殖ができず死滅した (Wetering et al, 2002)。

大腸がん細胞は IL4 を分泌し増殖と薬剤耐

性 (5-FU と Oxaliplatin に耐性) やアポトーシス耐性を維持している。そこで Todaro らは IL4 抗体を抗がん剤と共に投与したところ、細胞は死滅した (Todaro et al, 2007)。

インドカレーの素であるターメリックに含まれる黄色色素はポリフェノール・クルクミン (Curcumin) であり、これが大腸がん細胞の増殖やスフィア (球体) 形成能 (幹細胞の一つの性質である非接着性に球状に増殖する性質) も阻害した (Yu et al, 2009)。大腸がんの治療に使用される FOLFOX と併用するとより効果的といわれる。赤ワインに含まれるレスベラトロールや種々の食品に含まれるフラボノイド系ポリフェノールも同様な働きが期待できる。

伊藤らはがん抑制遺伝子産物である PML を標的とする亜ヒ酸 (As₂O₃) を投与すると休止期にあるマウスの前骨髄性白血病 (APL) 細胞が Cell cycle に導入され、チロシンリン酸化酵素阻害性の抗がん剤との併用でがん細胞を死滅させることができることを示した (Ito et al, 2008)。

(9; 22) t の染色体転座によりフィラデルフィア染色体異常を持つ CML では転座領域から BCR-ABL リン酸化酵素が転写翻訳され、下流の RAS, PI3K/AKT, JAK/STAT, ERK などが活性化されている。この BCR-ABL リン酸化酵素の阻害剤イマチニブ (グリーベック) は CML に対して著効を示した (Druker et al, 2001)。これはまさにがんの「分子標的治療」の先駆けであった。

Chen らは CML の Driver 遺伝子 (がんを Drive している中心的な遺伝子) である BCR-ABL+ 細胞に起炎性ロイコトリエンを生じるアラキドン酸 5-リポキシゲナーゼ (ALOX5) を阻害する薬剤 Zileuton を投与するとがん細胞は死滅し、マウスは生存することを示した (Chen et al, 2009)。

がん細胞ではしばしば分化決定因子 Numb mRNA の翻訳を抑制する Musashi 遺伝子が高発現している。伊藤らはヒト CML の Blast phase のがん細胞 (BP-CML) に Numb を強制発現させるとマウスは CML を発症しないことを示し、CSC の「分化誘導」の重要性を示した (Ito et al, 2010)。

がん幹細胞は浸潤・転移のもととなる EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition, 上皮-間葉転換) という機能を示す。がん細胞が持つ E-cadherin を shRNA でノックダウンし、EMT が亢進した乳がん細胞を用いて、この細胞の EMT を抑制する物質が探索され、EMT 化していない細胞は阻害せず、EMT 化した細胞のみを阻害する Salinomycin が発見された。この薬剤はマウスの実験的乳がんに奏功した (Gupta et al, 2009)。

最近の創薬・薬剤探索の興味深い動向が注目される。他の疾患に使用されていた既存薬の中のがん幹細胞を抑制するいくつかの薬剤が発見されている。このような既存薬の別目的での使用は「Drug-Repositioning」といわれる。

慶応義塾大学医学部坂口光洋記念講座 (発生・分化生物学) の須田年生教授らの研究グループと同泌尿器科学教室の大家基嗣教授らのグループと独立行政法人産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センターの堀本勝久副センター長らの研究グループは抗がん剤に抵抗性の前立腺がんの幹細胞をリプログラミングする既存薬を発見した。それは抗ウイルス剤として知られ、インターフェロンとの併用で C 型肝炎の治療に用いられるリバビリン (ribavirin) である。リバビリン添加によって耐性がん細胞が感受性がん細胞にリプログラミングされ前立腺がんの抗がん剤ドセタキセルが再び薬効を示すようになったことが報告された (Kosaka et al, 2013)。

1950年にドイツで開発された睡眠薬サリドマイドが1960年に日本でも販売され、新生児に四肢奇形を生じたために妊婦への使用は禁止された。このサリドマイドが後年、多発性骨髄腫に有効であることが発見された例は Drug-Repositioning の一例といえる。

Hirsch らは広く経口血糖降下剤として使用されているメトホルミンを従来の抗がん剤に追加して乳がん発症マウスに投与すると、がんの縮小と再発の遅延をもたらすことを見出した (Hirsch et al, 2009)。

表面抗原 CD44v (CD44のスプライスバリエント) は大腸がん、前立腺がん、乳がん、胃がんなど多くのがんで発現亢進しており患者の予後と相関していることから、幹細胞のマーカーであることが示されている。慶応義塾大学の佐谷秀行教授のグループは、CD44v が細胞のプラズマ膜上でシスチントランスポーター cCT と結合し、これを安定化していることを見出した。cCT は細胞外のシスチンを細胞内に移行させることによって、細胞内で還元型グルタチオン (GSH) の生成を促進する。その結果がん細胞内における活性酸素 (Reactive Oxygen Species, ROS) の蓄積が抑制され、腫瘍の増大と治療抵抗性を増強することを明らかにした (Ishimoto et al, 2011)。なお、CD44v ががん幹細胞のマーカーであることからその抗体もコマーシャルに作成され、がん幹細胞の濃縮手段として入手できるようになっている。さらに彼らは抗炎症作用があり抗リウマチ、抗潰瘍性大腸炎に使用されているスルファサラジン (Sulfasalazine) が cCT を阻害し、シスチンの取り込みを抑えることによって、細胞内

GSH 濃度を下げ、薬剤感受性とすることを報告した。続いて彼らは頭頸部扁平上皮がん (HNSCC) にもこの療法は有効であることを示した (Yoshikawa et al, 2013)。

▷ おわりに

以上、がんの難治性は抗がん剤耐性や、浸潤・転移などの特異な性質を持つ「がん幹細胞」の存在によるところが大であることが明らかとなってきた。上記のようにこの「がん幹細胞」を標的とすると思われる薬剤・化合物が多くの場合 Selendipity (幸運な偶然) により発見されつつある。しかしいまだ臨床の場に届けられる薬は少ないのが現状である。今後さらにこの路線を発展させ、がん幹細胞に有効な薬剤が多く開発されることを願いたい。

文献

- 1) Bonner D & Dick J, Nature Med 3: 730-737, 1997.
- 2) Booth B et al, Oncogene 30: 679-689, 2011.
- 3) Bruce WR & van der Gaag H, Nature 199:79-80, 1963.
- 4) Chen L et al, Plos ONE April 2012、Volume 7, Issue 4, e33544.
- 5) Chen Y et al, Nature Genet 41: 783-792, 2009.
- 6) Druker BJ et al, N Engl J Med 344: 1031-1037, 2001.
- 7) Gupta PB et al, Cell 138:645-659, 2009.
- 8) Hirsch HA et al, Cancer Res 69: 7507-7511, 2009.
- 9) Ishimoto T et al, Cancer Cell 19: 387-400, 2011.
- 10) Ito K, Nature 453:1072-1078, 2008.
- 11) Ito T et al, Nature 466: 765-768, 2010.
- 12) Kosaka T et al, Cancer Sci 104: 1017-1026, 2013.
- 13) Todaro M et al, Cell Stem Cell 1: 389-402, 2007.
- 14) Yoshikawa et al, Cancer Res 73: 1855-1866, 2013.
- 15) Yu Y et al, Transl Oncol 2: 321-328, 2009.
- 16) Wetering M et al, Cell 111:241-250, 2002.