

癌細胞と間質細胞の相互作用が病的組織としての癌をかたちづくる

神戸大学大学院医学研究科 病理学講座病理学分野
横崎 宏



癌は癌細胞のみから出来上がっているのではありません。癌細胞の周囲には線維芽細胞やマクロファージ、細胞外基質、血管などの間質成分が存在し、これらの有機的集合体として癌という病的組織が成立しているのです。「組織としての癌」を理解するために行ってきた癌細胞と間質細胞の相互作用について、胃癌では線維芽細胞・骨髄由来間葉系幹細胞、食道癌ではマクロファージに注目して解析した結果とそれらの病理学的意義について紹介します。

● はじめに

神戸大学病理学分野では、日常病理診断に応用可能な消化管癌悪性度規定因子を探索し、食道癌、胃癌、大腸癌の浸潤・転移に強く相関する分子群を報告して来ました。ここで興味深かったのは、いずれの分子異常も癌細胞が本来の上皮としての形質からより運動や増殖に有利な間葉の形質に移行する上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) という現象と連動していたことです。実際の癌組織での EMT 形質発現の場を検証すると、浸潤部の癌細胞が間質と接する部分でしばしば確認されました。これは癌細胞と間質が形成する癌微小環境において両者が相互に作用し、「組織」として浸潤・転移などの悪性形質を規定していることを示唆するものでした。それを検証するため、様々な共培養系を開発して解析を進めました。

● 癌細胞と線維芽細胞の間に相互作用は存在するか？

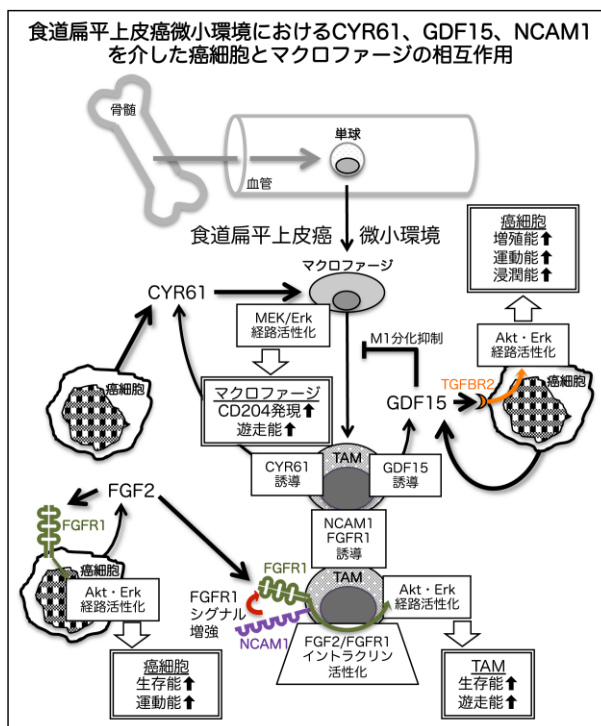
スキルス胃癌の組織では、線維芽細胞と称される紡錘形間質細胞が豊富なコラーゲン産生を伴いつつ増生し、その中に少数の癌細胞が散在性に浸潤します。スキルス胃癌由来細胞 HSC-39 を線維芽細胞と直接共培養すると、胃壁由来の線維芽細胞と接着してその増殖を促進しましたが、他部位由来線維芽細胞ではこの様な現象は確認されませんでした。ここで胃壁由来線維芽細胞に誘導される VCAM1 が増殖シグナルを伝え、一方、胃癌細胞には EMT 形質とともに様々な器質構成因子分解酵素の発現が誘導され、スキルス胃癌細胞とがん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast, CAF) としての胃壁由来正所性線維芽細胞との直接接触がその特徴的な増殖形態像をもたらす分子病理学背景の一部を説明するものとみなされました。

● 骨髄由来間葉系幹細胞は癌細胞の形質を変えられるか？

次に、骨髄由来間葉系幹細胞 (bone marrow derived mesenchymal stem cell, BM-MSc) が、CAF の一部として機能する可能性を検証するため、胃癌細胞 MKN-7 と不死化ヒト BM-MSc を共培養しました。MKN-7 は BM-MSc と接着しその場で増殖するとともに、EMT 様形質の発現とともにがん幹細胞形質の再獲得を示しました。アレイ解析により *WNT5A* および *TGFBI* ががん幹細胞形質を再獲得した MKN-7 で誘導される遺伝子として抽出され、いずれもが MKN-7 ががん幹細胞性を誘導することが分かりました。以上より、BM-MSc との直接接触により胃癌細胞と BM-MSc の間に *WNT5A* および $TGF\beta$ のオートクリン、パラクリンループが形成され、がん幹細胞性の再獲得と EMT をもたらす可能性が示唆されました。

● 腫瘍随伴マクロファージを基軸とした癌組織の理解

食道扁平上皮癌では CD204 陽性腫瘍随伴マクロファージ (tumor associated macrophage, TAM) の浸潤数が、血管新生と悪性度に相関することを見出しました。培養マクロファージに食道扁平上皮癌細胞培養上清を作用させると TAM 様に分化することが確認され、ここで発現誘導される分子を解析しました (図参照)。増殖因子 GDF15 は食道扁平上皮癌細胞の増殖と運動を促進し、ケモカイン CXCL8、CCL2、CCL3 は多彩なネットワークを形成して食道扁平上皮癌細胞の運動や浸潤を促進しました。一方、接着分子 NCAM1 は、ともに誘導される FGFR1 と細胞膜上で会合し、食道癌細胞からの FGF2 のシグナルを調節して TAM の生存・運動を促進し、急性期誘導分子 CYR61 はマクロファージの TAM 様分化と遊走を促進しました。さらに、食道扁平上皮癌組織総体としての GDF15、CXCL8 高発現は不良な予後と有意に相関していました。



● 発癌初期段階における上皮・間質相互作用の可能性

上皮内癌を含めた食道扁平上皮内腫瘍性病変においても非腫瘍性上皮に比較して有意に多くのマクロファージが浸潤していました。マウス化学発癌系で食道に発生する浸潤性扁平上皮癌を含めた増殖性病変では、進展した病変ほど多数のマクロファージの浸潤が認められました。さらに、エタノール摂取 *Aldh2* ノックアウトマウス食道上皮においては過剰な DNA 損傷応答が起こる段階から野生型に比較してマクロファージが有意に多く浸潤することも確認されました。以上は、食道発癌の極めて初期段階から傷害上皮内にマクロファージが浸潤し、そこに何らかの上皮・間質相互作用が成立する可能性を示唆しました。試験管内で活性化マクロファージを食道重層扁平上皮細胞と共培養すると、上皮細胞の IL6 発現誘導・分泌と p38MAPK シグナルの活性化を介して、増殖と運動を促進しました。以上は、発癌過程においてマクロファージが生物学的なプロモーターとして作用する可能性を示唆するものと考えられました。

● これから

これらの研究結果は、様々な癌細胞と間質細胞の組み合わせで多様な癌生物現象が惹起される可能性を示します。疾病としての癌の形態学的実態は癌細胞と間質から構成される病的組織であり、「組織としての癌」はまさに多様な癌細胞・間質相互作用の場としての癌微小環境の集合体とみなされます。その理解は癌細胞自体の分子・遺伝子異常の知識のみでは答えを出せない癌の多様性や臓器特異性を含めた未解決の癌生物像に迫りうる腫瘍病理学の重要な課題の一つと考えます。

第 106 回日本病理学会 宿題報告 (平成 29 年度日本病理学賞)

「組織としての癌 — 消化管癌の発生、組織形成、進展における癌細胞・間質相互作用の意義 —」