

がんの微小環境から学ぶ新しい病理学



国立がん研究センター東病院病理臨床検査科
国立がん研究センター先端医療開発センター病理臨床検査 TR 分野
石井 源一郎

「がん」は、がん細胞のみから構成されているわけではありません。がん細胞の周囲には、多数のがん細胞ではない細胞（非がん細胞）が集まってきています。これら非がん細胞は、がん細胞との相互作用を介して特殊な微小環境を形成し、がん細胞の悪性像、あるいは薬剤感受性を修飾していることがわかってきました。従って、がんの診断・治療の進歩のためには、こうした非がん細胞の研究も重要です。ここでは、非がん細胞の代表格である線維芽細胞の研究を介してわかったことを紹介します。

1. 種と土壌

1889年にイギリスの外科医 Paget は、多数の解剖例を検討し、Seed and Soil theory（種と土壌説）を提唱しました。彼の仮説は、がん細胞が生存・増殖する環境の重要性を説いており、100年以上たった現在も、がん生物像の解明、治療開発の理論基盤となっています。Paget が述べた「Seed; 種」はがん細胞を指します。一方で、「Soil; 土壌」は、がん細胞が育つ適切な微小環境を意味しています。つまりがん細胞は、育つのに適切な微小環境下に限り生存・増殖することができるのであり、Paget は土壌すなわち微小環境の重要性を説いているのです。しかしがん細胞が増殖して周囲組織へ浸潤する過程、あるいは他臓器へ転移する過程では、がん細胞が育つ土壌は常に開墾され、動的な変化を繰り返しています。さらには、抗がん剤、分子標的薬などの薬剤の暴露により、土壌には劇的な構造学的・生物学的変化が起こることも報告されています。がんの本態を解明し、診断・治療を考える上で、土壌は「静的な環境」ではなく、「動的なプロセス」として理解することが重要です。

2. がん細胞の周囲に集まる線維芽細胞（Cancer Associated Fibroblasts; CAFs）の性状・機能解析

それでは、土壌について具体的に説明していきましょう。がん細胞の周囲には、多数のがん細胞ではない細胞（非がん細胞）が集まってきています。土壌を構成するのは、こうした非がん細胞です。つまり、非がん細胞の種類・数が土壌の性状を決定しているものであり、土壌は症例により大きく異なっています。私が注目してきた線維芽細胞（CAFs）は、土壌を構成する主たる非がん細胞として知られており、それ故、がん細胞の悪性像、薬剤感受性に重大な影響を与えていることが予想されました。土壌

を体系的に理解するには、CAFsの生物学的な機能を多方面から検討しなければならないと考え、新たな試験管モデルを開発し、動画技術を用いて、がん細胞およびCAFsの浸潤様式を観察しました。その結果、がん細胞がCAFsと共存する環境下では、最初にCAFsが周囲の組織へ浸潤し、その後、がん細胞はCAFsを追従するように浸潤を開始することが明らかになりました。さらに、CAFsが存在しない環境と比較してCAFsが存在する環境では、がん細胞の浸潤数が有意に増加していました。詳細な検討により、CAFsの浸潤程度が強いとがん細胞はより浸潤し、CAFsの浸潤程度が軽いとがん細胞はあまり浸潤しなくなりました。このことは、がん細胞の浸潤には、CAFsの浸潤能力が重大な影響を与えていることを意味しています。

3. 機能に基づいたCAFsの亜分類

CAFsは果たして均一な細胞集団でしょうか？答えは「否」です。このことは、CAFsの病理形態像からも想像がついていました。そこで、がん細胞の浸潤を高度に促進する亜集団が存在する、との仮説を立てて検討を行いました。その結果、podoplaninという分子を発現するCAFsは、CAFs自身が高い浸潤能を示し、その結果、より多くのがん細胞を浸潤させることが判明しました。動物モデルを用いた検討から、podoplanin分子を発現しているCAFsは、がん細胞の生着・転移を促進することを見出しました。さらに外科的に切除されたヒト肺腺癌検体を用いて、podoplanin陽性CAFsが認められた症例は、がん細胞の脈管浸潤の頻度が高く、予後が不良であることを確認しました。以上を踏まえて、podoplanin陽性CAFsは、がん細胞の悪性度を促進するCAFsの亜集団であると結論付け、これらを世界で初めて報告しました。

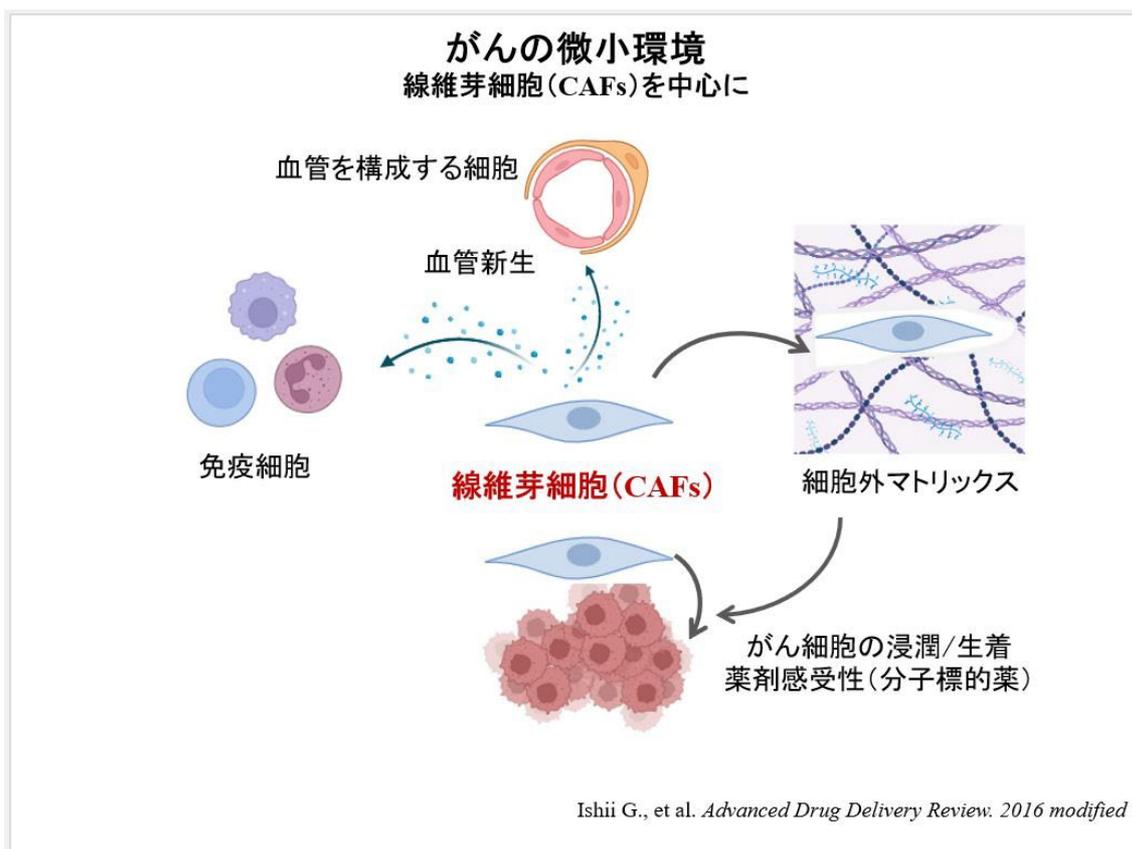
がん細胞の薬剤感受性は、がん細胞自身が有する性格のみならず、非がん細胞による影響も受けます。我々は、薬剤感受性を修飾するCAFsの亜集団が存在する、との仮説を立てて検討を重ねた結果、CD200陽性のCAFsは、がん細胞におけるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の感受性を促進することも明らかにしました。

さらにCAFsは、免疫細胞の性状にも影響を与えます。CAFsの亜集団は、免疫細胞を制御するサイトカイン産生を介してある種のリンパ球を誘導し、がんの浸潤・転移を促進する免疫微小環境を作り出す可能性も示唆されています。

4. これから

これまでの研究から、CAFsは機能的にも不均一な細胞集団であり、それぞれの亜集団は、それぞれが異なる”土壌”を形成し、がん生物像の多様性・薬剤感受性の複雑性に寄与していることが想定されました。今後の臨床実装を考える上では、薬剤投与後の土壌、すなわち、薬剤暴露により誘導されるがん組織の構造学的・生物学的変化、薬剤耐性がん細胞、薬剤耐性CAFsが形成する特殊な微小環境についての研究も大きな課題となるはずです。研究を進めていく際には、土壌を「動的なプロセス」として捉え

ることの重要性は言うまでもありません。今後は、がん細胞と非がん細胞が織りなす環境を、空間的な位置情報や時間的な経過を意識して研究することが重要になってくるはずですが。3次元の形態情報の収集のみならず、時間軸を意識した4次元の形態情報の収集に向けた試みは、今まさに始まろうとしています。



第 113 回日本病理学会総会宿題報告（令和 6 年度日本病理学賞）
「腫瘍微小環境のダイナミクスから学ぶ新たながん病理の展開」