

## 腫瘍の多様性を担う因子の解析：病理検体から学ぶこと



大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学・病理診断科

森井 英一

私たちのからだは多彩な細胞で形作られています。がんをはじめとする腫瘍も、同様に多彩な細胞からなっています。腫瘍は、原則として一種類の細胞が際限なく増えている状態なのですが、増えた細胞のかたちや役割は一つとは限りません。例えば、腫瘍の中には治療により死滅しやすい細胞と、治療に抵抗する細胞が同時に混在しています。従って、適切な治療を行っても、治療に抵抗する細胞が残っていると、再発や転移を起こすことがあります。ここでは、治療に抵抗する細胞を病理検体で可視化し、その成り立ちを解析する病理学的研究の成果を紹介します。

### ●はじめに

腫瘍の中には治療を行うことで死滅しやすい細胞と治療に抵抗する強い細胞が同時に存在しています。この治療に抵抗する強い腫瘍細胞を病理組織の中で確認できるようになれば、その腫瘍がどの程度の治療抵抗性をもつのか明らかになります。また強い腫瘍細胞を特徴づける因子を丹念に解析することで、強い腫瘍細胞を引き起こす因子、あるいは逆に強い腫瘍細胞の数を減らす因子が明らかとなる可能性もあります。ここでは、これらの成果を紹介します。

### ●強い腫瘍細胞とは

現在、腫瘍を殺すことのできる多くの薬剤が開発されています。しかし、これらの薬剤が腫瘍細胞の中に入ってきたとしても、薬剤を素早く細胞の外に排出できる細胞に対しては、なかなか薬剤の効果を発揮できません。また、放射線は活性酸素を腫瘍細胞周囲に発生させて腫瘍細胞を殺す役割を持ちますが、活性酸素を除去できる代謝能力の高い腫瘍細胞に対してはその効果が弱まります。さらに、腫瘍細胞には多くの薬物代謝酵素が備わっています。薬剤が無毒なものに代謝された場合には、その効果を発揮することができません。このように薬物排出能力や代謝能力に長けた細胞を治療に抵抗する強い腫瘍細胞と言います。

### ●強い腫瘍細胞の可視化

腫瘍にはチトクローム P450 系をはじめとしてからだに取り込まれた薬物の効果が表れないまま、排泄されるように働く酵素が多数存在します。このうち、アルデヒド脱水

素酵素 1A1 (ALDH1A1) はレチノイン酸を主に作り出す代謝酵素です。レチノイン酸は様々な細胞の分化を引き起こすことが知られており、正常組織でも未熟な細胞によくみられます。ALDH1A1 陽性腫瘍細胞は免疫染色により病理組織検体で可視化することができます (図 1)。例えば子宮頸内膜癌では ALDH1A1 陽性腫瘍細胞を多く含む症例は病気が悪化する可能性が高いとされており、このことは治療抵抗性の強い細胞群を抑え込むことが腫瘍の治療には必須であることを示唆しています。

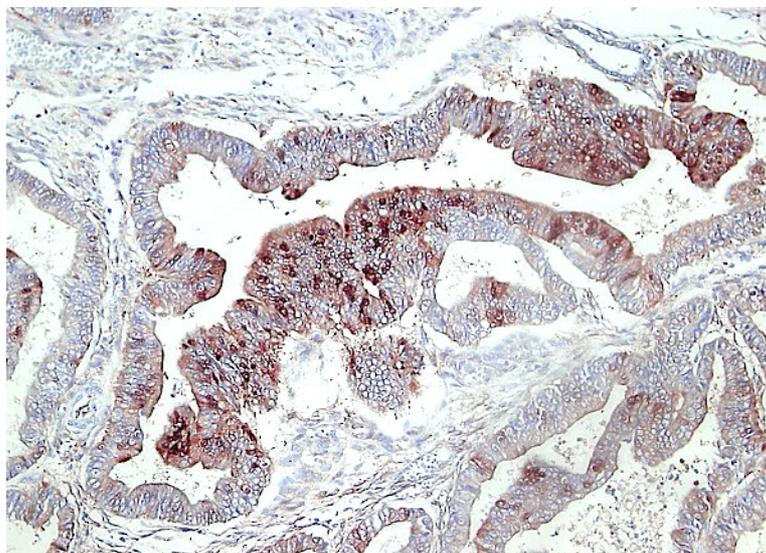
### ●ALDH1A1 陽性腫瘍細胞の特徴

二重免疫染色という手法で調べると、ALDH1A1 陽性腫瘍細胞は、子宮内膜癌で最も多く見られるホルモンレセプターがみられない、より未熟な細胞であることがわかりました。正常の組織では、未熟な細胞は環境に影響され成熟した細胞に変化することが知られていますので、未熟な腫瘍細胞群を詳しく解析することによって、それらの性質を変化させ、予後を向上させる手掛かりをつかむことができる可能性があります。例えば ALDH1A1 陽性腫瘍細胞で高発現する遺伝子群を調べると、浸潤関連因子である S100A4、代謝関連因子である ADSL や ASS1、シグナル伝達関連因子である SDPR といった遺伝子群が発現しており、そのいずれもが腫瘍の悪性化に関与していました。さらに詳細に調べると、TGF- $\beta$ ファミリーに属する Nodal が ALDH1A1 遺伝子の発現を抑制することもわかりました。実際に病理組織検体で確認したところ、ALDH1A1 陽性腫瘍細胞の多く存在する部分では Nodal の発現が弱く、逆に ALDH1A1 陽性腫瘍細胞の少ない部分では Nodal の発現が強い傾向にありました。このことは Nodal が多く存在する環境を作ることで ALDH1A1 陽性腫瘍細胞を制御できる可能性を示唆します。Nodal は ALDH1A1 陽性細胞を減らし未熟状態から成熟状態を誘導する因子ですが、逆に未熟状態を誘導する plasticity という現象を引き起こす因子の存在も最近わかりつつあります (図 2)。

### ●最後に

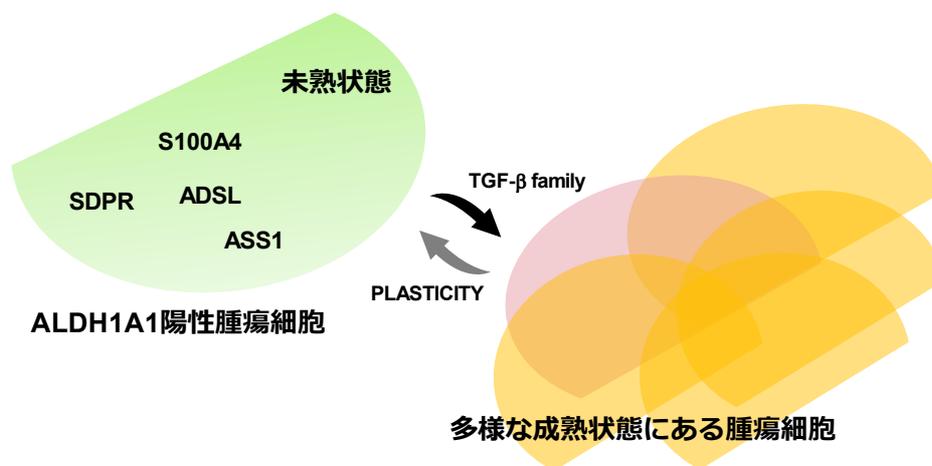
病理組織検体には病変の現場そのものが含まれており、病変部を直接観察することができます。病変部の裏に潜む病態には数多くの因子がプレーヤーとして参加しているのですが、単に現場をみているだけではそのプレーヤーを明確化することはできません。逆にプレーヤーが明らかになったとしても、それが本当に病態形成に関与しているかどうかは、実際の病変部における当該プレーヤーの動きや、そのプレーヤーを動かすことで病態がどのように変化するかを観察しないとわかりません。現在、遺伝子解析の手法は飛躍的に進歩し、単一細胞における遺伝子発現レベルの変化などを網羅的に解析できるようになっています。しかし、本当に機能をもつ因子であるかどうか調べるためには病理組織検体に立ち戻り検証する必要があります。病理学は病変や症例に直接接触れることで病態解明に直結する魅力的な学問と考えます。

図 1 : ALDH1A1 陽性腫瘍細胞



子宮類内膜癌の一部の細胞で ALDH1A1 陽性となっています（茶色の細胞です）。

図 2 : 腫瘍の多様性の概念図



腫瘍には未熟状態にある ALDH1A1 陽性の細胞とともに多様な成熟状態にある細胞が存在します。ALDH1A1 陽性腫瘍細胞を特徴づける多くの因子があり、また成熟状態と未熟状態は互いに行き来することが知られています。

第 111 回日本病理学会 宿題報告（令和 4 年度日本病理学賞）  
「腫瘍の多様性を制御する因子の解析—病理検体から学ぶこと」