



国立がん研究センター 東病院臨床開発センター
臨床腫瘍病理分野
落合淳志

「がん」とは、様々な臓器において遺伝子異常の蓄積したがん細胞が異常に増殖し、周りの組織を破壊、離れた臓器に転移・進展する悪性の腫瘍ですが、病理組織学的には、「がん」はがん細胞と炎症細胞、血管・リンパ管、線維芽細胞、細胞外基質などの間質組織より作られています。「がん」の進展は、がん細胞とその周囲組織から作られる微小環境が重要な役割を果たしていることが明らかになってきています。私たちは、がん組織を構築する間質線維芽細胞に注目し、がん間質線維芽細胞の由来や生物学的機能そしてがん細胞への影響を明らかにすることで、がん浸潤・転移機構を理解し、新しい診断法や治療法を検討してきました。

- はじめに

がんの発生・進展にがん細胞の遺伝子が多段階の異常により引き起こされていますが、がんの浸潤・転移などの生物像はがんが増殖する微小環境により違いがあることが明らかになっています。私たちは、「がん」細胞を維持するがん間質を構成する主要な細胞である線維芽細胞に注目し、線維芽細胞の起源やがん細胞との相互作用による浸潤・転移への作用機構を明かにしてきました。特に、ヒトがんで認められる臓器特異転移の機構にがん周囲微小環境が重要な働きをしていることを示しました。

- 多様ながん間質線維芽細胞の起源

がん間質線維芽細胞の出現はこれまでがんによる組織破壊に対する組織反応として捉えられていますが、がん間質細胞がどこから来たのか、またその生物像についてもほとんど研究されていません。私たちはヒトがん細胞を移植した免疫不全マウスモデルを用いて、がん間質線維芽細胞の一部は骨髄から遊走してくることを初めて明らかにした。同時にヒト手術材料を用いて、ヒトがん近傍血液中に線維芽細胞前駆細胞が存在し、がん間質を構成する細胞になることを初めて明らかにしました。がん間質を構成する線維芽細胞前駆細胞の生物像を検討したところ、骨組織や脂肪組織へ分化することが可能な間葉系前駆細胞であることを示しました。

- 血管周囲線維芽細胞とがん細胞の相互作用

がん間質線維芽細胞の起源の一つとして血管周囲線維芽細胞に注目し、血管周囲線維芽細胞には多くの間葉系前駆細胞が存在すること、そしてがん生着を促進することを明らかに

しました。がん細胞が生着し腫瘍を形成するためには、腫瘍における血管新生が重要と考えられます。がん間質線維芽細胞はがん細胞に比べて多量の血管新生因子（VEGF）を産生しますが、線維芽細胞から産生された VEGF は同時に線維芽細胞により産生される結合組織増殖因子 CTGF と結合し不活性化された状態で蓄積されています。しかし、線維芽細胞で作られた VEGF はがん細胞が作る基質蛋白分解酵素 MMP-7 によりがん細胞の周囲で活性化を引き起こし、血管新生がより効率的に引き起こされること示しています。

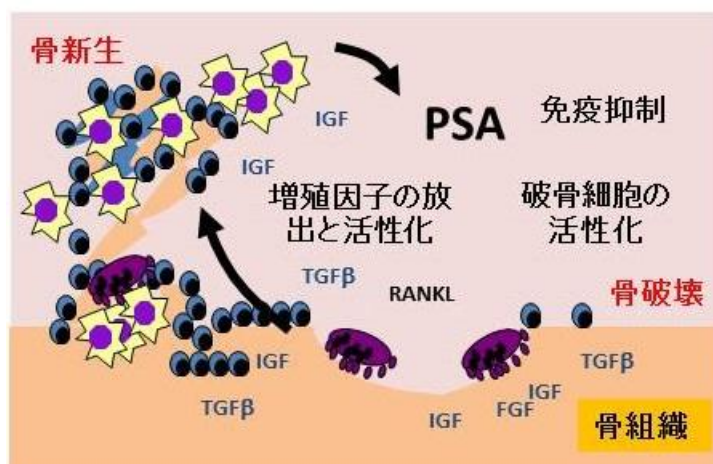
● がん臓器特異転移とがん微小環境

がん細胞は原発巣から離れて、血管やリンパ管を通して他の臓器に転移することが知られています。一般にがん細胞が転移する臓器はがんの種類や組織型により異なることが知られています。例えば、大腸がんは肝臓、前立腺がんや乳がんは骨に極めて高率に転移をします。このようながんの性質を臓器特異転移と呼んでいます。臓器特異転移の機構を解明すれば、がん転移の予防だけでなく、がんの最も恐ろしい転移の治療に役立つと考えられます。

● 前立腺がんの骨転移

ヒト前立腺がんの骨転移はきわめて特徴的であり、転移部において骨組織を形成する造骨性転移を示すことが知られています。ヒト前立腺がんの造骨性骨転移機構を解明するために、ヒト骨組織とマウス骨組織を移植した免疫不全マウスの尾静脈からヒト前立腺がん細胞株を注射すると、がん細胞は

ヒト前立腺がん骨転移巣における病態



ヒト骨組織に極めて高率に転移し、ヒト前立腺がん骨転移と同様に骨組織を形成することが確認できました。病理組織学的観察から転移巣において骨形成と骨融解が起こり、骨融解に重要な役割を果たす破骨細胞分化を抑制すると、前立腺がんの骨転移が強く阻害されること、さらには破骨細胞により骨内に蓄積されているインシュリン様増殖因子（IGF）がヒト前立腺がんの骨転移に極めて重要な役割を果たしていることを初めて示しました。IGF に対する治療抗体を作製し、ヒト骨に転移したヒト前立腺がん細胞の治療を行ったところ、前立腺がんの骨転移・増殖を有意に阻害することが示されました。また、これらの結果は、がん細胞が産生するタンパク分解酵素により、骨組織内に蓄積されている増殖因子の放出だけでなく、活性化にもかかわっていることが示されまし

た。

- **がん微小環境とがん治療**

がん細胞の増殖・浸潤・転移などはがん細胞の性質により規定されるのではなく、がん細胞がその組織細胞との相互作用により形成される微小環境における適応に深くかかわっていることが明らかになってきました。これらがん微小環境の形成機構を明らかにすることにより、新しいがん診断法や治療法開発を目指していきたいと思います。

第 95 回日本病理学会総会 宿題報告（平成 18 年日本病理学賞）

「がん微小環境と浸潤・転移機構－臓器特異がん転移機構解明と治療法開発の試み－」