



Title	食道癌化学療法耐性における骨髄由来細胞の機能解明 とそれを標的とした治療開発
Author(s)	宮田, 博志
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 51-52
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17308
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

食道癌化学療法耐性における骨髓由来細胞の機能解明と それを標的とした治療開発

宮 田 博 志*

消化器癌においては従来より外科切除が第一選択とされてきましたが、一方で進行癌では外科切除のみでの限界も明らかになりつつあり、成績向上のためには補助療法としての化学療法や放射線療法が重要とされてきています。食道癌においても近年の本邦における臨床試験の結果より切除可能進行食道癌に対しては術前化学療法が標準治療と認められるになりました。しかしながら化学療法を行っても約半数では治療効果が乏しく予後の改善効果が見られません。したがって食道癌を含めた消化器癌治療成績の向上には化学療法耐性の克服が不可欠となってきました。

抗がん剤や放射線治療における治療抵抗性のメカニズムの一つとして、近年、癌幹細胞理論が注目されています。癌幹細胞理論とは、“癌を構成する細胞は基本的に不均一で、その一部の細胞のみが腫瘍形成能をもつ”という考え方です。癌幹細胞は、微小環境(“ニッチ”と呼ばれる)との相互作用により休止状態に留まり(細胞周期 G0 期の維持)、抗がん剤や放射線療法に治療抵抗性を示して再発の原因となると考

えられています。このように癌幹細胞の維持・制御には、造血幹細胞などの正常幹細胞と同様にニッチが重要な役割を果たすと考えられていますが、癌におけるニッチは十分な解明がなされていません。

一方、腫瘍の浸潤・転移に宿主因子である骨髓由来幹細胞が重要な役割を果たすことがわかってきました。腫瘍内の血管新生に骨髓由来の内皮前駆細胞が動員されること、腫瘍先進部に未熟な骨髓細胞が動員され癌浸潤に寄与することなどが報告されています。さらに転移巣の腫瘍間質に骨髓由来細胞がまず動員され、そこで転移前ニッチを形成した後に、転移腫瘍が形成されることが示されました。このことは骨髓由来幹細胞が癌幹細胞のニッチとして機能する可能性を示唆しています。

以上より、われわれは抗がん剤などの治療抵抗性に関与するメカニズムとして、『化学療法や放射線療法などの治療中に、宿主因子である骨髓由来幹細胞が腫瘍部位へ動員され、癌幹細胞ニッチ(仮に“治療耐性ニッチ”と呼ぶ)を形成する。癌幹細胞がそのニッチ内で休止期に

留まることで抗がん剤や放射線療法などの治療に抵抗性を示す』という仮説を立てました。今回の研究では、その仮説を証明することによって、これまで未解明とされてきた癌幹細胞ニッチを同定すること、癌幹細胞理論に基づく治療抵抗性のメカニズムに骨髄由来細胞（宿主側因子）が関与することを解明すること、さらには骨髄由来細胞を標的とした癌幹細胞に特異的な治療を開発することを目指しています。

われわれがまず最初に行ったのは、実際のがん患者において治療抵抗性を示す癌の周囲に骨髄由来細胞が存在するかどうかを検証することです。術前化学療法を行った後外科切除を行った食道癌サンプルを用いて、骨髄由来細胞のマーカーと考えられる CD11b, VEGFR-1, c-Kit, CD45 の免疫組織染色を行いました。その結果、化学療法に効果を示した食道癌では CD11b 陽性細胞がほとんど見られないのに対して、化学療法に効果を示さなかった食道癌の先進部には CD11b 陽性細胞が多く浸潤していることが確認されました。また CD11b 陽性細胞周囲の食道癌細胞は Ki-67 陰性であり、癌幹細胞の一つの指標である細胞周期停止状態を示していることがわかりました。これらはわれわ

れの仮説に合致する結果であり、次の実験へのステップとなりました。

患者の骨髄から骨髄由来細胞が癌局所に動員されるためには、何らかのシグナル（おそらく癌細胞が産生する）が必要であると考えられます。そこで次にわれわれは、術前化学療法を行った食道癌患者の化学療法前後の血清サンプルを用いて網羅的サイトカイン解析を行い、化学療法に抵抗性を示す食道癌患者において特異的に上昇するサイトカインを見出しました。このサイトカインにより化学療法中に骨髄由来細胞が癌局所に動員され、癌が治療抵抗性を獲得する可能性があると考えています。今後はこれらの臨床サンプルを用いた研究で得られた結果をマウスを用いた動物実験で検証したいと考えています。

最後になりましたが、本研究の遂行に当たり、大阪癌研究会より一般学術研究助成を賜りましたことを深く感謝致しますとともに、貴財団のより一層の御発展をお祈り申し上げます。

*大阪大学大学院医学系研究科消化器外科
平成 21 年度一般学術研究助成金交付者