

## がん細胞の親玉を狙う

島山 慶一

日本人の死亡原因の1位は悪性腫瘍いわゆる“がん”であり、今でも1/3の患者ががんと診断されてから5年以内に亡くなっている。なぜがんの根治が困難なのだろうか。近年、この理由の1つが、がん細胞中に存在する“親玉”によるものではないかと考えられるようになってきた。この親玉は、がん幹細胞 (cancer stem cell) と呼ばれ、特定のがんにおいてはこの細胞を狙った治療戦略がきわめて有効である可能性が示されている。本稿では、がん幹細胞についての最近の理解と、それを標的とした治療戦略について紹介する。

がん細胞は表現型や機能的に多様な細胞集団であり、治療に抵抗するような細胞が存在するという認識は古くからあった。1997年にBonnetらによって、ヒト急性骨髄性白血病に幹細胞様の細胞集団が存在し、その細胞集団を分離できることが初めて報告された<sup>1)</sup>。彼らは、正常ヒト造血幹細胞のマーカーといわれている表面抗原 (CD34<sup>+</sup> CD38<sup>-</sup>) を発現している白血病細胞のみが、免疫不全マウスにヒト白血病を再構築できることを示した。その後、乳がん、脳腫瘍、皮膚扁平上皮がんおよび大腸がんなどの固形腫瘍においても、幹細胞様細胞の存在が次々と報告された。これらパラダイムシフトをもたらす発見によって、不均一ながん細胞集団中に存在するがん幹細胞が、治療に抵抗しうる分画ではないかと考えられるようになってきた。がん幹細胞の概念には、まだ議論すべき余地は残されているが、少なくとも一部のがんにおいては、がん幹細胞を頂点としたヒエラルキーが観察される。まさに子分を束ねる親玉である。

この親玉、がん幹細胞はどのように治療抵抗性を獲得しているのだろうか。これまでの研究から、がん幹細胞は自己複製能と多分化能の他にも、正常幹細胞と生物学的性質が類似している点が多いことが明らかになってきた<sup>2)</sup>。これらの類似点の1つは、がん幹細胞が正常幹細胞と同様に静止期 (G0期) に留まっていることであり、これは治療抵抗性の一因になっていると考えられている。通常の抗がん剤はDNA合成を阻害するものが多く、DNA合成が活発でない静止期にあるがん幹細胞には効きにくい。そのため、抗がん剤治療で生き残ったがん幹細胞が、再発を引き起こすと考えられている (図1)。以上のことから、がんの再発を防ぐためにはがん幹細胞に対するDNA合成阻害剤に頼らないアプローチが必要になってくる。

仲らは、分子標的薬イマチニブを用いて、このアプローチの有効性を示した<sup>3)</sup>。イマチニブは従来の抗がん剤とは違い、特定分子の機能を阻害する薬剤である。慢性骨

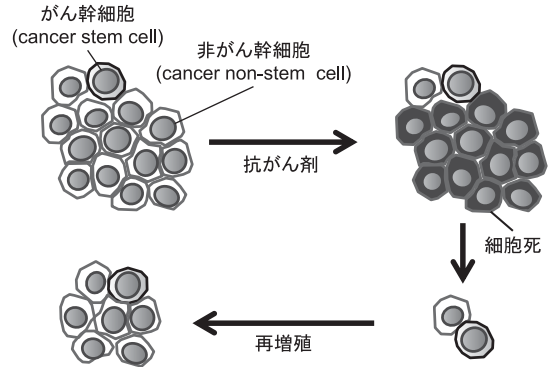


図1. がん幹細胞の治療抵抗性と再発モデル。抗がん剤によってほとんどの非がん幹細胞を死滅させることができるが、生き残ったがん幹細胞によって腫瘍が再形成する。

髄性白血病に有効であるが、薬剤投与中止後の再発が問題になっていた。彼らは、イマチニブ耐性を有するがん幹細胞が再発の主要因であることを突き止め、さらにながん幹細胞機能維持と薬剤耐性に必要なシグナル経路を阻害することでイマチニブの治療効果が向上することを見いだした。このような親玉を標的とする治療戦略は、白血病のような造血器腫瘍において一定の成果を上げている。

一方、固形がんにおいては造血器腫瘍と異なり、がん幹細胞研究を治療に応用するまでにはいたっていない。これは固形がんでは、がん幹細胞を頂点とした明確な階層構造をとらない場合や<sup>4)</sup>、がん幹細胞以外にも再発転移に密接に関わる細胞集団の存在が示されており<sup>5)</sup>、がん幹細胞のみを標的としただけでは不十分だと考えられているからである。それでも親玉が重要な役割を果たしていることには変わりはない。

がん幹細胞の概念は、がん細胞の多様性や治療抵抗性を説明するのに足りる十分な仮説を我々に与えてくれる。一部のがんにおいては、その仮説を基に大きな成果をあげているが、いくつかのがんでは概念から逸脱している部分もみられる。そのため今後、がん幹細胞研究を治療に応用するには、基礎的知識のさらなる集積が必要であると考えられる。

- 1) Bonnet, D. and Dick, J. E.: *Nat. Med.*, **3**, 730 (1997).
- 2) Clevers, H.: *Nat. Med.*, **17**, 313 (2011).
- 3) Naka, K. *et al.*: *Nature*, **463**, 676 (2010).
- 4) Roesch, A. *et al.*: *Cell*, **141**, 583 (2010).
- 5) Yae, T. *et al.*: *Nat. Commun*, **3**, 883 (2012).