

幹細胞とがん、新たな治療法への期待

西村尚子（サイエンスライター）

体を構成するさまざまな細胞に分化できる幹細胞。幹細胞を用いた再生医療研究が進展しているなか、最近、がん組織にも幹細胞があることが明らかになっている。がん幹細胞をねらった新たな治療法の開発をめざす研究現場取材した。

加速しつづける幹細胞研究

幹細胞を用いた再生医療研究の進展が著しい。ヒト胚性幹細胞が株として樹立されたことに加え、脳や筋肉、肝臓、消化管、皮膚上皮といったさまざまな臓器や組織で、これまで存在が否定的だった幹細胞様の細胞（体性幹細胞）が見つかったことが、研究の推進力となっている。

「胚性幹細胞（ES細胞：embryonic stem cell）」は、受精卵が数十回程度分裂した胚（胚盤胞）に含まれ、体を構成するあらゆる細胞に分化できる多分化能と自己複製能をあわせもつ。対する「体性幹細胞（somatic stem cell）」は、成人の体内で自己複製しつづ、一定の多分化能を保つ幹細胞である。こうした幹細胞の特殊な性質を、疾患や事故によって失われたさまざまな生体機能を再生するために利用しようとするのが、幹細胞を用いた再生医療だ。すでに臨床において実用化されているものに、白血病の治療に用いられる造

血幹細胞移植がある。そのほか、幹細胞を用いた歯牙再生や、インスリン産生細胞への分化誘導など、さまざまな基礎研究が続けられているところだ。

がん組織にも幹細胞があった

「未分化な状態を保ちつづ、高い増殖能をもつ」といえば、がん細胞も同じ定義にあてはまる。実は最近になって、がん細胞のごく一部が、正常な幹細胞と同じような自己複製機構をもつことが明らかにされた。

「1960年代の初めごろ、がんをもたらず細胞（tumor-initiating cell:T-IC）の存在が提唱されたが、これこそががん幹細胞に近い概念だった」。横浜市立大学大学院医学研究科教授の谷口英樹博士は、そう話す。

では、具体的にがん幹細胞のどのような点が、正常幹細胞と同じなのか。正常な幹細胞は、高い増殖能をもつにもかかわらず、通常は静止期に入った状態にとどまっている。たとえば造血

幹細胞は、静止期に入ったままじっとしているが、約3週間に1度の割合で細胞周期に入り、自分自身を複製するとともに造血前駆細胞を産生する。白血球や赤血球などの造血細胞は絶えず供給されているが、それは3週間ごとに作りだされる造血前駆細胞がさかんに分裂するため、造血幹細胞自体は手厚く保護されているのだ。

同様の現象が、白血病患者のがん細胞にもみられることがわかった。ある特殊な方法で白血病細胞を分画し、それぞれをマウスに移植したところ、白血病を発症させることができるのは、ある特定のわずかな細胞集団だけだったのだ。その後、乳がんや悪性脳腫瘍、肺がんなどでも、同じ現象が相次いで報告された。

「がん幹細胞は、寿命の長い組織幹細胞の遺伝子に多段階的な変異が蓄積した結果として生じ、がん幹細胞が同一組織内のさまざまな分化度、形質をもつ種類のがん細胞になることでがんが発症すると考えられる」と谷口博士は話す。が

んに至る遺伝子変異の蓄積には膨大な時間が必要で、確率論に従うと、最初の変異は胎児期にまでさかのぼるといふ。

肝がんの幹細胞

「現在の抗がん剤治療では、分裂の速い普通のがん細胞はたたくが、静止期にとどまっているがん幹細胞は殺せない。治まったと思われたがんがしばしば再発したり、転移するのは、がん幹細胞が生き残っているためではないか」。谷口博士は、そう考えている。

谷口博士は造血幹細胞の研究からスタートし、現在は、脾臓や肝臓の幹細胞を多角的に扱っている。そのうち、脾幹細胞や腸上皮幹細胞をインスリン分泌細胞に分化させる研究には、脾臓移植や脾島移植に代わる治療に発展する可能性があるとの期待がかかっている¹。一方で、正常な肝臓組織中に存在する肝幹細胞に、過剰な自己複製を生じる遺伝子変異を引き起こし、組織幹細胞の異常が発がんにつながるかどうかを調べはじめている²。「組織幹細胞からがんが生じた場合に、その細胞ががん幹細胞として機能するののかという点も検討する必要がある」と谷口博士。

さらに谷口博士は、肝がんの中に存在するがん幹細胞を分離し、同定する研究も進めている。遺伝子発現のようすをみることによって肝幹細胞と肝がん幹細胞を比較し、両者の相違点を明らかにするための。「組織幹細胞とがん幹細胞とでちがいがみられる物質が、再発や転移の抑制、さらには発がんの予防といった、がん治療の重要な標的分子になる可能性がある」。谷口博士は、そうコメントする。

悪性脳腫瘍の幹細胞

脳にできるがん、すなわち悪性脳腫瘍においても、がん幹細胞を同定して、その性質を見極めようとの研究が進んでいる。この分野の日本における第一人者は、理化学研究所発生・再生科学総合研究センター分化転換研究チームの近藤亨博士だ。近藤博士は、2001年

4月まで在職していたロンドン大学で、偶然にも、オリゴデンドロサイトの前駆細胞（OPC）が、特殊な条件下で神経幹細胞と同様の能力を獲得することを見いだした³。オリゴデンドロサイトは中枢神経系に存在するグリア細胞の一種で、シグナル伝達等の神経細胞の機能をサポートする。

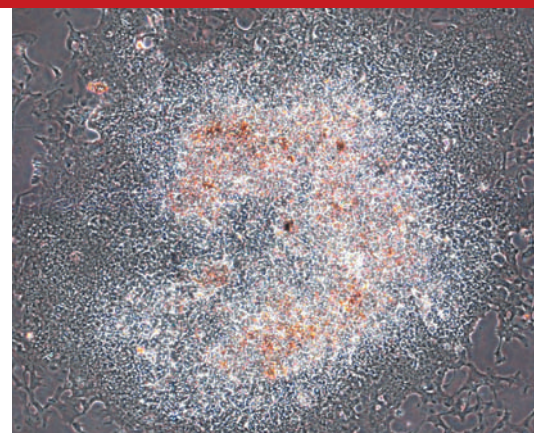
さらに近藤博士は、2005年7月まで在職していたケンブリッジ大学で、正常な脳ではOPCから神経幹細胞様細胞への脱分化（分化した形質を失うこと）が阻害されていることを突き止め、OPC脱分化の分子基盤の手がかりを得た⁴⁻⁵。一方で、悪性脳腫瘍の1つであるグリオーマのあるタイプが、OPCを由来とすることが示唆されており、グリオーマ発生の過程において、OPCが脱分化していることが予想されていた。「この仮説を検討するために、グリオーマ内に幹細胞様の細胞が存在するかを調べはじめ、がん幹細胞の研究も行うようになった」と近藤博士はいう。

現在、近藤博士はラットグリオーマ細胞、ヒトグリオーマ細胞、ヒト乳がん細胞を用いて、がん幹細胞と非がん幹細胞の遺伝子発現を比較し、がん幹細胞に特異的な遺伝子の単離を試みている。「すでに、ラットのグリオーマ細胞をモデルに、自己複製能、多分化能、生体内腫瘍形成能をあわせもつ少数の細胞、すなわち、がん幹細胞を見つけだしている⁶」と近藤博士。現在は、グリオーマ細胞株に加えて、ヒト乳がん細胞株のがん幹細胞様の細胞に特異的な因子を探索しているという。

がんを完治させ、機能も再生可能な医療へ

「私たちの研究の最終目標は、がん幹細胞を特異的に殺す治療法の開発だ」と話す近藤博士。とくに中枢神経系の悪性脳腫瘍は、現体の抗がん剤、放射線、手術による治療などでは抑えきれず、再発に至ることが多々ある。なんとかして、がん幹細胞そのものをたたき必要がある。

アメリカのMDアンダーソンがん研究所は、白血病の患者に対し、細胞分



異常に増殖する、肝幹細胞のコロニー。この幹細胞は、自己複製や細胞極性の制御に異常をきたしており、重層化したクローン性コロニーを形成する。この細胞を免疫不全マウスに移植すると、腫瘍を形成することが確認されている。

裂を活性化する因子（GCSF）を与えてがん幹細胞の細胞周期を回し、そのうえで抗がん剤を投与するという、新たな臨床試験を開始した。抗がん剤は増殖のさかんな細胞を選択的に殺すので、がん幹細胞の細胞周期を強制的に回してやれば、がん幹細胞が標的になるだろうと考えられるからだ。具体的な治療効果のデータはまだ出されていないが、世界中のがん臨床医が熱い視線を注いでいる。

がん幹細胞を標的にした治療の確立は、あらゆるがんにおいて急務となっており、そのためには「いかに、がん幹細胞を同定するか」が最重要課題になっている。失われた機能を再生するための切り札となりえる幹細胞と、生体機能や生命を危機に追いやるがんは、まさに紙一重の関係にあるといえる。研究においても、再生医療とがん治療の幹細胞研究は、相補的に進められるべきだろう。がんも完治し、組織や臓器の機能も再生される、夢のような医療が実現する日は来るのだろうか。 ■

1. Suzuki, A., Nakauchi, H. and Taniguchi, H., *Proc Natl Acad Sci USA* **100**(9), 5034-5039 (2003)
2. Suzuki, A., Zhen, Y.W., Kaneko, S., Onodera, M., Fukao, K., Nakauchi, H. and Taniguchi, H., *The Journal of Cell Biology* **156**(1), 173-184 (2002)
3. Kondo, T., & Raff, M., *Science* **289**, 1754-1757 (2000)
4. Kondo, T., & Raff, M.C., *Dev. Biol.* **267**, 242-251 (2004a)
5. Kondo, T., & Raff, M.C., *Genes Dev.* **18**, 2963-2972 (2004b)
6. Kondo, T. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 781-786 (2004)