



Title	がんの進展における間葉系幹細胞の役割
Author(s)	飯塚, 正; 高橋, 智美; 牛島, 夏未 他
Citation	北海道歯学雑誌, 38(2), 249-251
Issue Date	2018-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68812
Type	journal article
File Information	38_02_17_Iizuka.pdf



最新の歯学

がんの進展における間葉系幹細胞の役割

The roles of mesenchymal stem cells in cancer progression

北海道大学大学院歯学研究院 ¹⁾学術支援部²⁾口腔病態学分野 口腔病理学教室飯塚 正¹⁾ 高橋 智美¹⁾ 牛島 夏未¹⁾ 北村 哲也²⁾

はじめに

間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cells, MSCs) は、骨、軟骨、脂肪組織などへの多分化能より再生医療の分野で注目されている幹細胞であり、近年ではがん細胞の増殖や転移などのがんの進展に様々な作用を有していることが明らかになってきている^{1, 2)}。そこで本稿ではがんの進展におけるMSCsの役割について主だった知見について紹介する。

1. がん組織におけるMSCsの局在

MSCsは従来より創傷部や炎症巣などの局所に集簇することが知られており、病変部の細胞反応や治癒過程において重要な役割を果たしているものと考えられている。さらに腫瘍においてもMSCsが集簇し^{3, 4)}、がん関連線維芽細胞 (Cancer Associated Fibroblast, CAF) の一部を構成し⁵⁾、腫瘍細胞との間で種々の相互作用を示すものと考えられている。実際のがん組織におけるMSCsの局在については、頭頸部扁平上皮がん症例の試料の検索においてMSCsの特異的マーカーであるCD90、CD105陽性の細胞が高頻度で認められている⁶⁾。我々の舌がん症例を対象にした病理組織学的検索においても、腫瘍胞巣に近接した間質にMSCsの特異的マーカーであるCD105、STRO-1陽性の細胞が観察された (図1)。

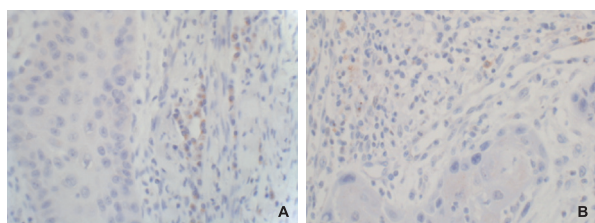


図1 舌がん免疫染色標本

腫瘍胞巣に近接して、間質にCD105 (A)、STRO-1 (B) 陽性細胞が認められる。

2. 血管形成への関わり

従来より、がん細胞の増殖、浸潤などががんの進展に不可欠な腫瘍組織における血管の形成に対してMSCsが主体的な作用を示していると考えられている^{5, 7, 8)}。MSCsと腫瘍細胞の共存培養においてMSCsによりVEGFやIL-6などの血管新生因子の産生が亢進し、その結果として腫瘍組織に多くの血管形成がみられると考えられる。

3. 上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) への関わり

がん細胞の浸潤、転移などの進展においては、がん細胞が上皮細胞の特性を減弱、喪失することすなわちEMTが生じることが大きな要因として考えられている。我々の舌がん症例の病理組織学的検索において、腫瘍浸潤部ではがん細胞は小型の胞巣を形成し増殖しており、そのような部位ではE-Cadherinの発現が減弱しており、また一部のがん細胞はvimentin陽性を示していた (図2)。乳がん細胞とMSCsとの共存培養の検索においては、乳がん細胞はMSCsによるTGF- β やIL-6の発現亢進により上皮のマーカーであるE-Cadherinの発現低下ならびに間葉のマーカーであるvimentin、N-Cadherin、snailなどの発現亢進が観察されている⁹⁾。このような事より、腫瘍間質においてMSCsはがん細胞のEMTを誘導し、がん細胞の浸潤、転移などの進展に重要な役割を果たしているものと考えられる。

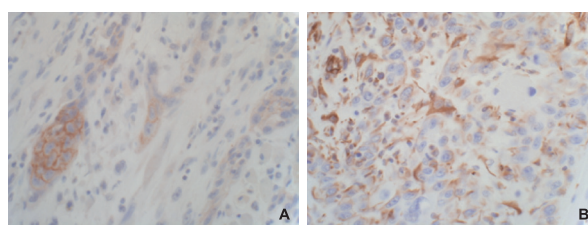


図2 舌がん免疫染色標本

腫瘍浸潤部では腫瘍細胞はE-Cadherin (A) の染色性が減弱し、一部の腫瘍細胞はvimentin (B) 陽性を示している。

4. がん幹細胞 (Cancer Stem Cell, CSC) への関わり

がん細胞の浸潤、転移能や治療抵抗性といった特性を有するCSCの形質維持に間質に存在するMSCsが大きな役割を果たしていることが示唆されている。卵巣がん細胞や乳がん細胞を用いた実験において、がん細胞とMSCsの共存培養下でMSCsからのBMP2, BMP4, IL-6などの産生が高まり、これらによりCSCと同定される細胞数の増加やCSCとしての特性 (CD44, CD133陽性) の維持に促進的に働くものと考えられている¹⁰⁻¹²⁾。また、前立腺がん細胞においては、MSCsのCCL5 (chemokine ligand 5) の発現亢進により前立腺がん細胞のアンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) の発現抑制ならびにMMP9の発現亢進を引き起こし結果的に転移能を高めるものと考えられている¹³⁾。

お わ り に

以上、がんの進展におけるMSCsの役割に関して主だった知見について紹介したが、最近の多くの研究よりMSCsはがん細胞の増殖のみならず浸潤、転移などの進展に非常に大きな役割を果たしていることが明らかになってきた。臨床的にはMSCsは再生医療のみならず、がん治療の分野においても主要な標的として考えられており、今後ますますMSCsの生物学的意義は大きくなるものと考えられる。しかしながら、生体内におけるMSCsの役割については複雑で多様であり、より詳細な細胞学的特性について今後さらに検索する必要があると考えられる。また、実際のがん症例においてのMSCsの局在やその役割については不明な点も多く、生体内での詳細な役割についてもさらなる検討が必要と思われる。

参 考 文 献

- 1) Gwendal L, Paula YL : Recent discoveries concerning the tumor - mesenchymal stem cell interactions. *Biochim Biophys Acta*, 1866 : 290-299, 2016.
- 2) Ridge SM, Sullivan FJ, Glynn SA : Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol Cancer*, 16 : 31, 2017.
- 3) Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, Richardson AL, Polyak K, Tubo R, Weinberg RA : Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*, 449 : 557-563, 2007.
- 4) Prantl L, Muehlberg F, Navone NM, Song YH, Vykoukal J, Logothetis CJ, Alt EU : Adipose tissue-derived stem cells promote prostate tumor growth. *Prostate*, 70 : 1709-1715, 2010.

- 5) Spaeth EL, Dembinski JL, Sasser AK, Watson K, Klopp A, Hall B, Andreeff M, Marini F : Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS One*, 4 : e4992, 2009.
- 6) Liotta F, Querci V, Mannelli G, Santarlaschi V, Maggi L, Capone M, Rossi MC, Mazzoni A, Cosmi L, Romagnani S, Maggi E, Gallo O, Annunziato F : Mesenchymal stem cells are enriched in head neck squamous cell carcinoma, correlates with tumour size and inhibit T-cell proliferation. *Br J Cancer*, 112 : 745-754, 2015.
- 7) Li W, Zhou Y, Yang J, Zhang X, Zhang H, Zhang T, Zhao S, Zheng P, Huo J, Wu H : Gastric cancer-derived mesenchymal stem cells prompt gastric cancer progression through secretion of interleukin-8. *J Exp Clin Cancer Res*, 34 : 52, 2015.
- 8) Beckermann BM, Kallifatidis G, Groth A, Frommhold D, Apel A, Mattern J, Salnikov AV, Moldenhauer G, Wagner W, Diehlmann A, Saffrich R, Schubert M, Ho AD, Giese N, Buchler MW, Friess H, Buchler P, Herr I : VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer*, 99 : 622-631, 2008.
- 9) Martin FT, Dwyer RM, Kelly J, Khan S, Murphy JM, Curran C, Miller N, Hennessy E, Dockery P, Barry FP, O'Brien T, Kerin MJ : Potential role of mesenchymal stem cells (MSCs) in the breast tumour microenvironment: stimulation of epithelial to mesenchymal transition (EMT). *Breast Cancer Res Treat*, 124 : 317-326, 2010.
- 10) McLean K, Gong Y, Choi Y, Deng N, Yang K, Bai S, Cabrera L, Keller E, McCauley L, Cho KR, Buckanovich RJ : Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production. *The Journal of Clinical Investigation*, 121 : 3206-3219, 2011.
- 11) Coffman LG, Choi YJ, McLean K, Allen BL, di Magliano MP, Buckanovich RJ : Human carcinoma-associated mesenchymal stem cells promote ovarian cancer chemotherapy resistance via a BMP4/HH signaling loop. *Oncotarget*, 7 : 6916-6932, 2016.
- 12) Wu XB, Liu Y, Wang GH, Xu X, Cai Y, Wang HY, Li YQ, Meng HF, Dai F, Jin JD : Mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through AMPK/mTOR-mediated NF-kappaB activation. *Sci Rep*, 6 : 21420, 2016.

- 13) Luo J, Ok Lee S, Liang L, Huang CK, Li L, Wen S, Chang C : Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells increase prostate cancer stem cell population and metastatic ability via secreting cytokines to suppress androgen receptor signaling. *Oncogene*, 33 : 2768, 2013.