

がん抑制因子のがんニッチ細胞における機能

Non-cell autonomous roles of tumor suppressors in tumor-associated niche cells

弓本 佳苗¹ / 中山 敬一²

Kanae Yumimoto Keiichi I. Nakayama

九州大学生体防御医学研究所分子医科学分野特任助教¹ / 主幹教授²

SUMMARY

がん抑制因子は古典的には細胞の増殖を抑制したりアポトーシスを誘導する因子群を指すが、その研究のほとんどはがん細胞内における細胞自律的なメカニズムに焦点が当たっていた。しかし近年、がん組織ではがん細胞を取り巻く周辺ニッチ細胞ががんの進展を助長していることが明らかになり、これらのがんニッチ細胞は遺伝学的あるいはエピジェネティックに変化していることが示唆されはじめている。本

稿では長らくがん抑制因子として研究されてきた分子群が、がんニッチ細胞においても腫瘍の抑制に関わっているという新たな機能を概説する。驚くべきことにこれらはいずれも炎症性応答を抑制する機能をもつことが明らかになってきた。あわせて、がんニッチ細胞が腫瘍の生存や増殖を促進する形質を獲得するメカニズムおよび治療への応用についても議論したい。

KEY WORDS

- ◆がん抑制因子
tumor suppressors
- ◆がんニッチ細胞
tumor-associated
niche cells
- ◆炎症性応答
inflammatory re-
sponses

Tumor suppressors have been thought to classically act as cell growth inhibitors or apoptosis inducers. The majority of previous studies on tumor suppressors focused on cell-autonomous mechanisms in cancer cells. Recently, however, tumor-associated stromal cells have become recognized as a major factor influencing cancer malignancies associated with genetic and epigenetic alterations. In this review, the focus is on the new functions of classical tumor suppressors in cancer stromal cells. Surprisingly, all of these factors act as suppressors of inflammatory responses. Mechanisms by which cancer stromal cells promote tumor survival and growth, as well as clinical applications, are also discussed.

はじめに

がん組織はがん細胞単独で存在せず、その周囲をさまざまな細胞群(がんニッチ細胞)が取り巻く。がんニッチ細胞は骨髄由来細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、細胞外基質などによって構成される。がんニッチ内のマクロファージ(腫瘍関連マクロファージ(tumor associated macrophage; TAM))や骨髄由来抑制細胞(myeloid-derived suppressor cell; MDSC)のような骨髄由来細胞は、がん組織からのサイトカイン、ケモカインなどの液性因子に誘引されて腫瘍内に浸潤し、がんの発生や進行を促進したり、がん免疫を抑制するサブセットに分化する¹⁾²⁾。がん組織内の線維芽細胞はがん関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast; CAF)と呼ばれているが、これは線維芽細胞や血管内皮細胞、骨髄由来間葉系幹細胞などの細胞を起源にもち、がん組織に取り込まれてサイトカインなどの影響を受けCAFに分化する³⁾。CAFは非がん部の線維芽細胞と比較して、がん細胞の増殖や血管新生を亢進させる能力が高い。また、

がん組織からは大量の血管新生促進因子も分泌されており、壁細胞を伴わない脆弱かつ無秩序な腫瘍血管網が構築されている⁴⁾。

このように、がん細胞とともにがんニッチ細胞もまた「異常」な性質をもっているが、この異常性獲得のキーワードは「炎症性応答」であろう。本来、「異物」を認識し排除するためのシステムを、「異物」であるがん細胞自身が自己に有利な環境を構築するために逆に利用しているのである。この炎症性応答はがん細胞に起因するが、その応答の大きさはがん細胞だけではなくTAMやCAFなどのがんニッチ細胞の性質に依るところが大きい。つまり、がんの悪性化は「がんニッチ細胞の悪質化」にも依存している。

これまで、がん抑制因子はがん細胞自身の増殖抑制機能やアポトーシス誘導機能に注目が集まっていた。本稿では、がん細胞自身ではなく、がんニッチ細胞におけるがん抑制因子の機能に焦点を当てる。本稿で紹介する分子はいずれもがん細胞で高頻度に変異がみられ⁵⁾、異なる分子経路に携わるものの、そのいずれもが炎症性応答を抑制する機能をもつことが明らかになった。これらのがん抑制因子の機