

## [幹細胞イメージング]

教授  
矢内洋次<sup>1)2)</sup>, 上野博夫<sup>1)</sup>

Hirotsugu YANAI

Hiroo UENO

1) 関西医科大学医学部病理学第一講座

2) 関西医科大学医学部外科学講座

## Summary

**成** 体幹細胞は組織維持、障害時修復などの重要な役割を担っており、その異常はがん化、老化など種々の重要な生命現象の鍵となっている点で、きわめて重要な研究対象である。成体幹細胞の解析には幹細胞を純化し移植する実験が行われてきたが、技術的に移植が難しい成体幹細胞を研究するために、Cre-loxPシステムを利用した細胞系譜追跡法が開発され使用されてきた。しかし、従来の細胞系譜追跡法では、細胞の標識マーカーが単色であり、異なるクローン同士の識別が困難であることから適応に限界があった。近年、われわれの研究

を通じて多色細胞追跡法が開発されたことにより、より詳細な解析が可能となった。この方法により、生体内の正常成体幹細胞の同定とその動態解析だけでなく、がん組織の発生源およびがん組織内に存在が想定されるがん幹細胞によるがん組織維持を空間的・時間的に視覚化して、さまざまな解析を行うことが可能となっている。本稿では、正常大腸上皮幹細胞と大腸がんに関するがん幹細胞研究についての概要、多色系譜追跡法を用いたがん幹細胞同定の現状について、将来的な展望を交えて考察したい。

## Key words

➤ 大腸がん幹細胞 ➤ 大腸上皮幹細胞 ➤ 多色細胞系譜追跡法 ➤ 蛍光イメージング

## はじめに

わが国において、大腸がんは罹患率・死亡率ともに年々増加傾向にある。大腸がんには、自然に発生するもの、クローン病や潰瘍性大腸炎のように慢性の腸管炎症の背景のもと発生するもの、大腸がんのがん抑制遺伝子であるApc遺伝子に変異をもつ家族性大腸ポリポーシスから発症するものなどが存在する。ヒト大腸がんの発生の過程において、正常腸管上皮幹細胞、一過性増殖細胞に複数のがん遺伝子、がん抑制遺伝子が段階的に変異を起こし、良性の腺腫、腺がん、浸潤性がんへと変異が積み重ねられることにその性質を変えて行くとする多段階発がんモデル(後

述)が広く受け入れられている。これまでマウスモデルを用いて、主に小腸上皮幹細胞の研究が精力的に行われてきたが、ヒトでは小腸上皮がんの発症はほとんどなく大腸がんが主となるため、以下小腸上皮幹細胞研究の知見に触れつつ、大腸上皮組織の成体幹細胞、大腸がん研究について概説する。

## 正常小腸および大腸上皮幹細胞について

正常小腸上皮組織は、3-5日程度ですべての上皮細胞が新しい細胞に置き換わると考えられている。陰窩底部には、自己複製能と多分化能を合わせもつ小腸上皮幹細胞が