

乳癌治療効果と微小環境

笹野公伸

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理診断学分野教授

Key Words

1. Treg : CD4+のTリンパ球の一部にいわゆる effector T リンパ球の作用を抑制する細胞群が明らかになってきており, Foxp3 の発現によって臨床検体で同定可能である。
2. Vasohibin-1 : Satoらによって同定された増殖している血管内皮細胞の negative feedback の制御因子であり, 通常の臨床検体でも Vasohibin-1 の発現は Ki67, CD31 double positive の血管内皮細胞とよく一致するので新生血管を同定する優れたマーカーとなる。

緒言

乳癌を含むほとんどの固形癌 (carcinoma) は, 癌細胞とそれを支持する間質細胞から構成されている。病理学的に間質は細胞外マトリックス (extracellular matrix : ECM), 線維芽細胞, 血管, リンパ球, マクロファージなどを中心とする炎症性細胞などから構成されており, 従来は単に癌細胞を納める家屋か精々支持組織くらいの位置づけしかなかった。しかし, 近年この間質細胞と腫瘍細胞との相互作用 (tumor-stromal interactions) は癌化, 癌の進展, 浸潤, 転移などほとんどの癌細胞の生物学的特性に密接にしかも活発に関わっていることが再認識され, 大きな関心を集めている^{1)~6)}。特に悪性腫瘍局所の組織環境では, たとえば創傷治癒の過程でみられるような炎症性細胞浸潤, 血管増殖, 巨細胞による壊死に陥った細胞群の生体内からの除去のような一連の間質反応の過程が秩序立って進むことはむしろ例外的で, 病理学的にはこれらの反応が調和が取れないで進む現象が, 癌細胞そのものの生物学的動態に大きな影響を与えることから近年非常に注目を集めている。

加えて悪性腫瘍に対する薬物治療, 放射線照射などの治療効果を考えるに際しても, 現在ではこの間質細胞と腫瘍細胞との相互作用を中心とする微小環境の果たす役割を無視しては成り立たない。たとえば乳癌の薬物治療の場合, アロマターゼ阻害薬 (aromatase inhibitor : AI), タモキシフェンなどを主体とする内分泌療法と化学療法では癌細胞に対しての治療効果ばかりでなく, 癌細胞に対しての生物学的影響も全く異なる。そしてこれら癌組織での間質細胞に対しての影響も全く異なることが予想される。しかしこれらの薬物治療が間質細胞に与える影響に関しては必ずしも十分検討されている訳ではない。なかでも上述の間質細胞と腫瘍細胞との相互作用が治療効果を促進させるのか? あるいは治療抵抗性に関係するのか? といったことは乳癌においてはほとんど知られていないのが現況である。

そこで本章では, われわれが乳癌の術前治療前後での腫瘍微小環境を内分泌療法と化学療法で比較検討し, これらの薬物治療における tumor-stromal interaction の関与を明らかにしてきたこと⁷⁾⁸⁾を中心に解説する。