

癌微小環境に基づいた 乳癌治療

伊藤研一

信州大学医学部外科学教室乳腺内分泌外科教授

はじめに

乳癌は、女性の癌のなかで世界では2番目に死亡の多い癌である。サブタイプに基づいた周術期薬物療法の進歩に伴い予後は改善してきているが、現在でも約30%の患者が再発しており、再発後の治療戦略は重要な課題である。通常、再発した癌は、それまでに用いた抗腫瘍薬に耐性を獲得していると考えられ、再発後の治療では、耐性を考慮した治療戦略が必要になる。

抗腫瘍薬に対する耐性は、腫瘍細胞の薬物の細胞内濃度や代謝に関与する分子や薬剤の標的分子などの、腫瘍細胞における発現や機能の変化を中心に、その克服を目指したさまざまな解析が行われてきたが、依然として大きな課題である¹⁾。

乳癌組織では、線維芽細胞、免疫細胞、炎症細胞、血管内皮細胞、間葉系細胞、脂肪細胞や骨髄由来の幹細胞などを含む、不均一な間質細胞の集団が細胞外基質とともに腫瘍細胞を取り囲み、腫瘍微小環境を形成し、血管網により栄養されている。腫瘍微小環境が腫瘍細胞の浸潤や転移に重要な役割を果たすことが知られているが、最近の研究では、腫瘍微小環境が抗腫瘍薬に対する反応や抵抗性にも関与することが示されている。

本稿では、乳癌細胞とその微小環境との相互作用や、乳癌組織の間質成分が介在する抗腫瘍薬耐性に関する知見と微小環境を標的とする治療戦略について紹介する。

乳癌の微小環境を構成する 細胞や組織と治療戦略

腫瘍の微小環境は足場として腫瘍細胞を支持すると同時に、多様なサイトカインや増殖因子をさまざまな細胞に供給する²⁾。さらに、腫瘍細胞自身も周囲の微小環境を生存しやすいように変化させようことが知られている³⁾。近年では、変異は腫瘍細胞にのみ生じており、変異を起こした腫瘍細胞が周囲の細胞にエピジェネティックな変化を誘導し、さらに変化を誘導された周囲の細胞による腫瘍細胞に対するエピジェネティックな相互作用により腫瘍組織が形成されていくと考えられており⁴⁾、癌の治療戦略のなかでの微小環境の意義はさらに高まっている。

以下に、乳癌の腫瘍微小環境を構成する主な細胞または組織と治療戦略の視点からの意義について示す。

1. 線維芽細胞

線維芽細胞は、乳癌組織の微小環境において最も豊富に存在し、間質の構造的枠組みを形成する。正常な状態では、線維芽細胞は静止状態にあるが、組織リモデリングが起こると高活性な状態になる。癌微小環境の癌関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblasts : CAF)は、 α -平滑筋アクチンを産生する活性化された線維芽細胞で、起源を異にするさまざまなCAFがある。CAFは肝細胞増殖因子(HGF)やケモカインリガンド2(CCL2)などのさまざまなサイトカインを分泌し、乳癌細胞の浸潤、転移や抗腫瘍薬耐性に関与している。例を挙げると、CAF由来のHGFは腫瘍細胞のMAPKとPI3K-AKTシグナル伝達経路を活性化し、