

がん幹細胞の生態学的適所である血管ニッチの形成

高倉 伸幸

(大阪大学微生物病研究所、情報伝達分野)

近年、がん組織のがん幹細胞が自己複製を営み、がん細胞を産生して、がん組織を構築するという概念が提唱されてきている。この概念は、がんの再発、薬剤耐性の根拠を説明するうえで有用であり、がん幹細胞の発生や局在および細胞分裂を解析する基礎医学の必要性が提起されてきている。正常組織における幹細胞のニッチは、幹細胞の静止期状態を維持する領域と、自己複製を誘導する領域に大別できる。我々は、盛んに自己複製するがん幹細胞ニッチが、がんの増大および転移に大いに貢献すると考えてきた。そこで、がん幹細胞をマークする様々な分子を利用してがん幹細胞の可視化を試みたところ、一般的にがん幹細胞はがんの周辺領域の、特に血管近傍に局在し、このようなニッチとなる血管はがんの中心部に存在する未熟な血管ではなく、壁細胞化を十分に伴った成熟血管であることが判明してきた。腫瘍血管新生抑制の治療においては、正常血管に障害を与える危険性から、副作用の発現を押さえた治療を行わざるをえないが、このような治療では、腫瘍内の成熟血管の破綻をきたすことは不可能である。我々は、腫瘍周辺の血管ニッチを破綻させる治療法開発のため、既存の血管から新しい血管が形成される血管新生の分子機序を十分に理解する必要があると考え、そのメカニズムの解析を行っている。発芽的血管新生のメカニズムにおいては、壁細胞が離脱して運動能を獲得した内皮細胞が、血管が必要とされる領域に血管の分枝を伸長していくという単純な解剖学的観察に始まり、近年、伸長する血管の最も先端部分で、tip 細胞が血管分枝の移動方向を決定し、その後方から stalk 細胞が盛んに増殖して内皮細胞を供給するということが明らかにされてきた。一方、このような stalk 細胞に関しては、どの内皮細胞も stalk 細胞になれる活性を有するのではなく、既存血管の特定の細胞中に stalk 細胞としての潜在能力を有している細胞が存在するのではないかと考えられる。我々は、最近、既存の血管内に、血管内皮幹細胞様の細胞を見だし、stalk 細胞として分化する能力を有することを解明してきた。本セッションでは、このような血管新生過程において、内皮細胞に発現するレセプター型チロシンキナーゼ Tie2 の機能を中心に発表したい。