

がん間質の線維芽細胞の本態理解と治療への応用

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍病理学・准教授・榎本 篤

線維芽細胞 (fibroblast) は炎症や物理的損傷に反応して増生する細胞で、その主要な機能は組織の修復と線維化である。線維芽細胞は組織の修復を目的として局所に集積する一方、時間とともに平滑筋アクチン陽性の筋線維芽細胞 (myofibroblast) に形質転換する。筋線維芽細胞は組織の線維化や硬化を引き起こし、このことが肺線維症、心不全、肝硬変、腎不全等に伴う臓器機能低下の原因の一つとなる。また、多くのがんでも間質に線維芽細胞の増生を伴うことが知られており、「がん関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast; CAF)」と呼ばれている。CAF は多くの増殖因子、ケモカイン等を産生してがん細胞の増殖や遊走を促進する他、細胞外基質を産生することでがん組織を硬くし、このことによるメカニカルストレスがさらにがん細胞を悪性化させる。一方、CAF の増生を様々な方法で阻害あるいは抑制するとがんがむしろ進行するという報告も 2014 年頃から散見され、CAF は多様性に富む細胞集団であること、すなわちがん促進性 CAF とがん抑制性 CAF の両者が存在する可能性が最近の研究で明らかになった (1, 2)。

このように線維芽細胞の機能には生体の恒常性維持あるいは疾患の進行に関して良い側面と悪い側面があることは示唆されていたが、前者のいわゆる「良い線維芽細胞」あるいはがん抑制性 CAF の本態や特異的マーカー分子については不明の点が多い。私達は 2016 年に間葉系幹細胞 (MSC) の一亜群の特異的なマーカー分子として GPI アンカー型膜分子 Meflin を同定し (3)、以来その機能を解析してきた。Meflin は MSC の未分化状態の維持に重要であり、その結合タンパク質群の解析から抗線維化機能を有する分子であることが明らかとなった。MSC は CAF の起源細胞であることが知られているが、このことに一致して、ヒトおよびマウスの膵がんの組織を調べると CAF の亜群に Meflin が発現していた。Meflin 欠損マウスに膵がんを発症させると、野生型マウスに比して高度な間質形成を伴う悪性度の高いがんが形成された。ヒト膵がんの病理組織標本の解析では、CAF における Meflin の発現率は良好な患者の予後と相関していた。以上の観察結果は、Meflin 陽性 MSC/CAF が抗腫瘍効果を有する細胞である可能性を示している (4)。さらに、細胞系譜追跡実験を行うと、腫瘍の進行に伴って Meflin 陽性 MSC/CAF が平滑筋アクチン陽性 CAF に形質変化し、この時 Meflin は陰性化することが明らかとなった。Meflin を陰性化させる因子としては TGF- β 、基質の硬さ、低酸素、加齢が重要であることが明らかとなった (5)。また、免疫チェックポイント阻害薬で治療された非小細胞肺がんの患者の病理組織を検証したところ、Meflin 陽性 CAF が多い (CAF 全体の 20%以上) 群では、少ない群に比べて同阻害薬に対する高い奏効率を示すことも判明した (論文未発表)。

以上の結果は、Meflin 陽性 MSC はいわゆる「がん抑制性 CAF」の実態である可能性を示唆し

ている (2)。しかしながら、本仮説はこれまで多くの論文で提唱されてきた MSC の機能とは異なる点も多く、さらなる検証や追跡実験が必要である。またこのような MSC・線維芽細胞は正常組織ではどこに存在しているのか、そもそも線維芽細胞とはどのような細胞なのか、という点も興味深い未解決の問題である。最後に、「がん抑制性 CAF」の数を増やす、あるいはその機能を増強することができれば、がんの新規治療法の開発にもつながる可能性がある。本講演ではこれらの疑問や課題に対する私達の最近の取り組みをご紹介します、参加の先生方からの厳しいご批判を頂きたい。

文献

- 1) Kobayashi et al., Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16:282-295, 2019.
- 2) Miyai et al. Cancer-associated fibroblasts that restrain cancer progression (rCAFs): hypotheses and perspectives. *Cancer Sci*, doi: 10.1111/cas.14346. [Epub ahead of print]
- 3) Maeda et al., Identification of Meflin as a Potential Marker for Mesenchymal Stromal Cells. *Sci Rep*, 6:22288, 2016.
- 4) Mizutani et al., Meflin-positive cancer-associated fibroblasts inhibit pancreatic carcinogenesis. *Cancer Res*, 79:5367-5381, 2019.
- 5) Hara et al., Roles of the mesenchymal stromal/stem cell marker Meflin in cardiac tissue repair and the development of diastolic dysfunction. *Circ Res*, 125:414-430, 2019.

略歴

1998年 名古屋大学医学部卒業

1998-2000年 大垣市民病院研修医

2000-2003年 名古屋大学大学院医学系研究科予防医療部 (旧分院腎臓内科・博士課程)

2003-2006年 学術振興会特別研究員 (名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍病理学)

2006-2011年 名古屋大学高等研究院テニユアトラックポジション 特任講師

2012年 名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍病理学 准教授

所属学会：日本癌学会、日本細胞生物学会、日本病理学会、日本メカノバイオロジー学会、日本分子生物学会

メールアドレス：enomoto@iar.nagoya-u.ac.jp