

疾患モデルの確立によるヒトがんの生体内での分子病理学的研究

山田 健人

慶應義塾大学医学部病理学教室

がん細胞の増殖・浸潤や転移の分子機構、特に細胞間あるいは細胞と細胞外基質間の相互作用の解析には、ヒトがんの病態を生体内で再現する疾患モデルの開発が必須である。本発表では、免疫不全マウスを用いた種々のヒトがんモデルの開発を通じて、それぞれのがんの病態病理の分子レベルにおける解析と新規の分子標的療法への応用について報告する。

ヒト白血病細胞がマウス骨髄のみならず脊髄へ臓器特異的に浸潤するモデルを確立した。本モデルでは、脊髄浸潤による下半身麻痺が一定期間で再現されるために白血病細胞浸潤の評価が容易であることから、このモデルを用いることで白血病細胞浸潤の調節分子として小 GTP 結合蛋白 Rho とその抑制因子 D4-GDI を同定した。さらに小児白血病細胞において D4-GDI の点突然変異を見出し、この変異型 D4-GDI が dominant negative 変異体として機能することで、細胞接着および細胞運動能の亢進を通じて白血病細胞浸潤が惹起されることが明らかとなった。一方、多発性骨髄腫の症例においては、腫瘍血管新生と病勢に正の相関関係があることから、その血管新生の分子機構として肝細胞増殖因子 HGF の関与を明らかにし、さらに HGF 拮抗分子 NK4 が骨髄での血管新生を抑制することで、生体内での骨髄腫の進展を阻害しうることを見出した。

固形がんでは、ヒト胃癌、肺癌細胞の卵巣特異的転移モデルの確立により、臓器特異的転移が E-カドヘリンにより制御されていることを示した。またヒト末梢神経組織を移植した免疫不全マウスへ、さらにヒト膀胱癌細胞を移入することで、膀胱癌の神経浸潤モデルを作出し、このモデルを通じて神経浸潤関連分子として CD74 を同定した。さらに新たな中皮腫細胞株の樹立を通じて、より臨床像に近いヒト中皮腫モデルを確立し、このモデルを用いることで CD26 が中皮腫細胞の浸潤・増殖に関与していることを明らかにした。そこで、ヒト化抗 CD26 モノクローナル抗体の開発を行い、本抗体が生体内で中皮腫に対して抗腫瘍効果を発揮することを示した。

一方、これまでのマウスを用いたヒトがんモデルでは、がん細胞はヒト由来であっても、腫瘍間質・血管はマウス由来であった。そこでヒト腫瘍細胞と

もにヒト骨髄由来間質細胞・間葉系幹細胞を免疫不全マウスへ移植することで、ヒト腫瘍間質の生体内での再構成に成功した。この系を用いたヒト神経芽腫モデルでは、骨髄由来の細胞が腫瘍血管のみならず神経芽腫特異的なシュワン性間質をも形成しうることを示した。

これらのヒト疾患モデルは、さまざまな生物学的特徴を有する各種のヒトがんの生体内での挙動、病態を解析する手法として有用であり、臓器・組織特異的な浸潤・転移の分子メカニズムに迫るのみならず、新たな治療法の開発や治療効果の判定にも役立つと考えられる。