

癌転移：最近の発見、新しい治療戦略

Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies

The Lancet, vol369, No.9574, May 19-25, 2007, Suzanne A Eccles 他

西伊豆早朝カンファランス 仲田

1 . Introduction

癌転移が、いかに、いつ、どこへ起こるのかの分子メカニズムについて概説する。

基底膜を突破して浸潤するのが癌の特徴であるがすべての癌が invasive とは限らない。

例えば乳癌の ductal carcinoma in situ や、prostatic intraepithelial neoplasia などはおとなしい。たいへん転移しやすい癌（肺小細胞癌、黒色腫、膵癌）もあればめったに転移せず局所浸潤で終わる癌（皮膚基底細胞腫、glioblastoma multiforme）もある。

転移は普通、血行性転移を起すがリンパ性転移や腹腔内散布（卵巣癌はめったに血行性転移せず腹腔内散布で転移する）が主なものもある。膵癌のように内皮細胞と基底膜の間や neuron に沿って広がるものもある。

2 . 転移の基本メカニズム

a. invasive phenotype への進化

癌細胞が実際に転移する前に、転移のプロセスは始まっている。癌細胞の初期の特徴は、遺伝的 (genetic) ,表現型 (phenotypic) の不安定性である。癌細胞は正常細胞に比べ変異 (mutation) や phenotypic drift を起こしやすい。遺伝子的不安定性 (genetic instability) とダーウィンの選択、すなわち適者生存 (survival of the fittest) により癌細胞は妨害をはねのけて成長していく。同じ癌の中でも細胞によって転移できるものと、そうでない subpopulation があり転移癌中のすべての細胞が転移できるわけではない。

最近の研究により癌は転移前にすでに転移の最適位置 (pre-metastatic niche) を準備していることが分かった。何らかの因子が haematopoietic stem cell を動員して、マトリックスをリモデリングし間質細胞 (stromal cell) を整え腫瘍の成長環境を準備しているのである。

b. epithelial-mesenchymal transition

癌細胞は脱分化して、より遊走性 (motile) の mesenchymal cell の表現型を獲得し転移が可能となる。これを epithelial-mesenchymal transition (EMT) という。一旦、転移すると今度は TGF などが関与して逆に転移しない表現型を獲得しそこへ住み着く。これを mesenchymal-epithelial transition という。

EMT (epithelial-mesenchymal transition) を起した細胞は遊走性が高まるだけでなく apoptosis にも抵抗性となり、これは転移が成功する為のキーとなる。

ただし EMT はメタや invasion と同義ではないことを強調しておきたい。

c. Apoptosis や anoikis に対する抵抗性

正常では表皮細胞は間質細胞との接着に失敗すると apoptosis(programmed cell death)を起す。Anoikis は特殊な apoptosis で、これは正常細胞を浮遊液に入れると起こる細胞死であり、組織をごろつき (rogue) の細胞から守る為の機構である。癌細胞が転移する為には anoikis にも apoptosis にも打ち勝たなければならない。多くの研究により転移の際には apoptosis の調節機構が抑制されていることが分かった。

ラットの腸管表皮細胞は剥離するとすぐ anoikis を起すが neurotropic receptor TRKB を加えることにより anoikis は妨害され容易に血行性、リンパ性転移を起すようになった。ヒトの癌でも TRKB はしばしば過剰産出されている。

3 . 血管新生、リンパ管新生

癌では血管新生が起こらないと腫瘍の成長は制限されてしまう。

低酸素状態と腫瘍遺伝子の活性化により angiogenic cytokines が作られ、またその阻害因子を抑制することで、血管新生、腫瘍成長が促される。また低酸素は直接腫瘍細胞の遊走能、転移に関係し、そのキーになっているのは LOX(H1 regulated lysyl oxidase)と最近確認された。LOX は乳癌、口腔癌などでの予後不良因子とされている。

並行して lymphangiogenesis もリンパ行性転移を促進し、lymphangiogenic cytokines(VEGF-C と VEGF-D)がリンパ節転移と関係するようである。最近、腫瘍のリンパ管内皮細胞に「郵便番号 (zip codes)」が確認されこれをブロックすることによりリンパ転移が阻止される。興味ある二つの疑問がある。果たしてリンパ行性メタが腫瘍の遺伝子表現型 (gene expression signatures) により予測がつくのか、またリンパ転移はさらに遠位の転移のきっかけとなるのかである。リンパ節転移が更なる転移の橋頭堡 (bridge head) となるのは明らかであるが他の癌では直接血行性転移が起こる。

a. 癌散布と転移部での増殖

腫瘍 1 g あたり毎日 700 万細胞が血流あるいはリンパ流に散布されている。血行に入ったほとんどの細胞は転移できない。では他の組織で増殖するのに必要な条件は何だろうか？転移は clonal な増殖であるから、癌細胞 1 個の中にすでにこれを満たす条件がなければならない。これには腫瘍細胞は chemokine 勾配 (gradients) や preteainase を使用する。最近、コラーゲンマトリックス内に浸潤した癌は各種 proteinase の存在下でも浸潤可能だったという study がある。これら proteinase は癌から産生されるのではなく間質細胞 (stromal cell) から由来するものであった。

癌は転移した場所に接着しなければならないが血行性転移では移動時間はわずか数秒であ

る。この間に原発部位で接着分子の transscription を中止して、転移部位で再開するのは不可能である。癌細胞は他の接着分子か、なんらかの DNA 翻訳後の修正を行っているのかもしれない。

4 . いつ、どのように転移能力は決まるのか？

予後不良のマーカーとなる gene が 70 ほど知られており、これによりある程度予後を予測でき、chemotherapy を行うかどうか決めることができる。予後不良の gene が既に primary tumor で見つかることがあり、これは転移能力が初期の段階で組み込まれている (hardwired) ことを意味する。これは転移が腫瘍進展の晩期に特殊な subclone が出現して起こるという仮説と矛盾する。

癌は均一性ではないからその癌の一部に転移能力が存在するのかもしれない。

最近、新たな仮説が提唱された。散布された癌細胞が再び元の primary tumor に戻り転移能力のある gene を持つ細胞に置き換わっていくというものである。

しかしある癌では primary tumor と比し骨髄に転移した癌細胞はかなり遺伝子が異なり、早い時期に転移して並行して各々進化したとも考えられる。この場合、primary tumor を生検した場合とその転移巣を生検した場合では gene profile が異なる可能性がある。転移癌で見つかった gene の幾つかは癌細胞由来でなく間質細胞由来であった。これは宿主が癌に貢献していることを示す。これらの多くの genes が癌の細胞外マトリックス、浸潤、移動性に役立っている。

5 . 何が転移臓器を決めるのか？

癌転移には臓器選択性がある。結腸直腸癌の肝転移、前立腺癌の脊椎転移はその血流により説明できよう。しかしブドウ膜の melanoma の肝転移、乳癌の長管骨転移などは血流では説明できない。Paget は「癌細胞の種 (seed) はそれが適した土壌 (soil) でのみ発育する」と述べたが、これは多くの研究により実証された。

癌細胞はある臓器の内皮細胞や基底膜に選択的に結合する。

乳癌のうち ERB-B 腫瘍遺伝子を発現する乳癌細胞は中枢神経に転移しやすいが、この ligand は brain growth factor でもあることで説明できる。また結腸癌、膵癌で EGFR、MET を過剰発現するものはそれぞれ肝内の TGF β 、hepatocyte growth factor に反応する。それぞれの場所への転移には gene 1 分子では不十分で複数の genes が必要である。

骨転移では腫瘍細胞が分泌した PTH related peptide などが骨芽細胞や破骨細胞を活性化して cytokine(RANKL など)を産出し、osteoprotegerin を抑制すると骨破壊の悪循環を起していく。骨破壊により TGF β や IGF が放出されるとさらに腫瘍成長が促され、

PTHrelated peptide が更に産生されていく。分子のプロファイリングが出来れば bisphosphonate が有効かどうか分かるであろう。

リンパ転移が腫瘍の active なものなのか passive なものなのかはよく分かっていない。

6 . 転移を決める遺伝子は何か？

約 20 ほどの転移抑制遺伝子 (metastasis suppressor gene) が確認されており腫瘍成長を止めることなく転移を抑制する。

最近、転移抑制遺伝子 CD82/KAI1 が内皮細胞の蛋白 (DARC : Duffy antigen receptor for chemokines) と反応し腫瘍細胞の老化を起し転移を抑制することがわかった。

これらの転移抑制遺伝子はある場所への転移のみ抑制し、他の場所ではそうでないのかもしれない。

7 . 微小環境：細胞の背景、腫瘍・宿主の関係

転移能力は癌細胞本来備わっているのではなく微小環境により修正されるのは明らかである。悪性乳癌であっても間質細胞によって正常の表現型に変えられる。また放射線照射された組織で悪性化することもある。骨のような細胞外マトリックスで転移前立腺癌や乳癌が生存を助長されることもある。悪性黒色腫は embryonic morphogen(Nodal)を分泌して隣接細胞の表現型を再プログラムし自らの生存に適するようにしてしまう。

原発腫瘍が放出する因子により VEGFR1 陽性の骨髄造血幹細胞を腫瘍へ引き寄せ、更に遠隔組織で細胞塊を作りだし腫瘍細胞が転移しやすいように前もって準備する。

我々は腫瘍とその周囲環境との間でクロストーク (cross talk) している言語を解読しつつあり最終的にはこれを中断できるかもしれない。また宿主の遺伝子自体が腫瘍の転移傾向を促している例もある。我々の遺伝子自体に転移を予測する特徴 (signature) が隠されているかもしれない。

「種と土壌 (seed and soil)」は癌転移の古典的な考えであるが、それに加え宿主の性質 (climate) も癌転移を決める重要な因子であることが認識されつつある。

8 . 癌細胞の散布と転移は違うのではないか？

末梢循環、リンパ節、骨髄に癌細胞があるのは予後不良因子ではあるが、癌細胞が末梢にあることと、転移とは同じではない。しかしその区別は困難で、癌治療で必要以上の細胞毒性薬剤を投与されている可能性がある。

9 . 分子標的治療

従来の放射線治療、化学療法は癌細胞の DNA 複製を阻止することにより細胞増殖を抑えるものであった。今や癌の分子を標的とした治療の時代に入りつつある。

多くの腫瘍受容体での tyrosine kinase に対する抗体や inhibitor が開発されている。

抗血管新生因子の bevacizumab(抗 VEGF 抗体)や、vascular disrupting

agents(combretastatin A4), angiogenic growth factor receptor に対する抗体やおとり (decoy) などがある。初期の matrix metalloproteinase inhibitor の結果は期待はずれであったが多くの教訓を得ることができた。失敗した原因としては、末期の大きな腫瘍を治療していたり、mettaloproteinase もいろいろあって、腫瘍促進的、あるいは抗腫瘍的な作用があったりしたからである。

10 . 幹細胞：我々は本当に正確なターゲットを狙っているのか？

転移癌の完全な治癒は稀である。幹細胞 (stem cell) のあるものが primary cancer も secondary cancer も産み出し、これらの細胞が最初から治療抵抗性なのではないかという考えがある。

血液幹細胞の悪性化については多くの記述があるものの、表皮細胞やそれから生ずる癌の stem cell の研究は難しい。多くの癌は自己再生産 (self renewal) が不可欠な組織 (腸管、皮膚、骨髄) で発生する。これらの組織では少数の stem cell がその数を維持するとともに先駆細胞 (progenitor cell) を作り、更にこれが分化していく。このわずかな stem cell のみが長命であり、これは遺伝子損傷の蓄積を避けるためと思われる。原則として細胞の分化と死を繰返すがこれが破綻した時が癌である。多くの癌での不均質性は先駆細胞に由来すると思われる、薬剤感受性の違いや転移能力の差を起す。化学療法では先駆細胞は叩くことができるが大本の stem cell は叩けず、従ってめったに治癒に至らない。

最近、結腸癌で癌浸潤の前線で遊走している stem cell が epithelial-mesenchymal transition を起こし Wnt 経路が活性化され転移を起すことがわかった。興味深いことにこの遊走細胞は増殖していない (non-proliferating) 従って、この危険な細胞を叩くには新しい治療法が必要である。腫瘍の stem cell を叩くことが、正常細胞の stem cell を叩くことになるのかは未解決である。

まとめ

- 1 . 卵巣癌はめったに血行性転移を起さず腹腔内散布で転移する。
- 2 . 癌は転移前にすでに転移最適位置 (pre-metastatic niche) を準備している。
- 3 . 癌は転移前に EMT (epithelial-mesenchymal transition) を起こし、転移すると逆に MET(mesenchymal-epithelial transition)を起して住み着く。
- 4 . Anoikis : 細胞を浮遊液に入れると起こる apoptosis のこと。
- 5 . 転移するには癌細胞は apoptosis や anoikis を抑制して打ち勝つ。
- 6 . 癌は低酸素状態で血管新生を起こし、そのキーになるのは LOX である。
- 7 . リンパ管内皮細胞の zip code (郵便番号) ブロックでリンパ転移が阻止される。

- 8 . 転移能力は癌の初期の段階で既に遺伝子に組み込まれている可能性がある。
- 9 . 転移癌細胞が元の primary tumor に戻ってきて転移能力のある癌に置き換わるかも。
- 10 . 転移癌の遺伝子が癌細胞由来でなく間質細胞由来のことがある（宿主が貢献）。

- 11 . 結腸癌の肝転移、前立腺癌の脊椎転移は血流で説明できる。
- 12 . ブドウ膜 melanoma の肝転移や乳癌の骨転移は血流で説明できない。
- 13 . 癌はある臓器の内皮細胞や基底膜に選択的に結合する。（乳癌の脳転移）
- 14 . 骨転移は腫瘍が PTHrP など分泌 骨芽・破骨細胞活性 骨破壊
- 15 . 転移抑制遺伝子は腫瘍成長を止めることなく転移を抑制する。

- 16 . 黒色腫は Nodal を分泌し隣接細胞 gene を再プログラムして自分用に利用する。
- 17 . 宿主の遺伝子自体が癌転移を助長する場合がある。
- 18 . 癌転移には種（seed）と土壌（soil）に加え宿主の性質（climate）も重要。
- 19 . 癌の散布と転移とは違うが区別は困難。
- 20 . 幹細胞（stem cell）が先駆細胞（progenitor cell）を作りこれが分化して癌化。

- 21 . 幹細胞は長命で分裂しにくく化学療法で叩けず従って根治困難。
- 22 . 結腸癌の転移の原因となる遊走 stem cell は分裂せず化学療法で叩けない。