

□文献紹介□

マウスの基底細胞癌は毛包幹細胞と多種の上皮前駆細胞から生じる

悪性腫瘍は、自己複製能力と増殖・分化して子孫となる細胞を作る能力の双方を有する癌幹細胞から形成されることが、多数の癌で確認されている。

基底細胞癌 (basal cell carcinoma: BCC) は、結節型、表在型などの病型を問わず共通して、Hh/Gli シグナル経路の活性化が認められることが明らかにされているが、BCC 癌幹細胞は解明されていない。筆者らは、Hh/Gli シグナル経路が活性化した BCC 癌幹細胞の origin が多数あり、origin ごとに異なる病型の BCC が形成されるのではないかと考えた。

筆者らはドキシサイクリンの投与量に応じて、毛包内に存在するケラチン 15, 5, 14 (K15, K5, K14) や Lgr5 を発現する細胞特異的に、活性型 Gli の GliΔN を発現するコンディショナルマウスを作製し仮説を検証した。まず、毛包幹細胞が存在するバルジと、二次毛芽に分布する K15 や Lgr5 発現細胞に GliΔN を強発現させたところ、結節型 BCC が形成され、バルジおよび二次毛芽が結節型 BCC の origin であることが示唆された。興味深いことに、休止期毛に GliΔN を発現させるより、成長期毛に発現させた場合のほうが

はるかに早期から腫瘍形成が確認された。

また、毛包上皮・脂腺上皮・表皮に存在する K5 や K14 発現細胞に GliΔN を強発現すると、二次毛芽の結節型 BCC に加え、表皮部に表在型 BCC の形成が確認され、表在型 BCC の origin が表皮前駆細胞であることが示された。さらに、GliΔN の発現量を低く抑えたところ、BCC ではなく、basaloid な細胞から成る過誤腫の形成が確認された。

以上より、① origin となる細胞、②増殖シグナルである Hh/Gli シグナルの発現の時期、③発現の程度が BCC の腫瘍形成や病型の決定に寄与することが示された。

Grachtchouk M, et al: Basal cell carcinomas in mice arise from hair follicle stem cells and multiple epithelial progenitor populations: J Clin Invest 121:1768-1781, 2011

(慶應義塾大学 福田桂太郎)