招請講演

1 2 3 4 5

がん幹細胞研究の進歩と治療開発

赤司 浩一

Key words がん幹細胞, 異種移植, ニッチ

はじめに

悪性腫瘍による死は、今や国民の死因の過半数を占める。がん克服へのパラダイムシフトを呼ぶものとして、「がん幹細胞」が注目を集めている。腫瘍は、生物学的に不均一な細胞集団により構成されていることが知られている。この不均一性を説明するコンセプトとして、腫瘍組織中で少数のがん幹細胞（cancer stem cell：CSC）のみが自己複製能を持ち、正常と異なる分化能を示すことにより、細胞レベルで不均一な腫瘍組織を生み出すというモデルが提唱されている。

がん幹細胞は、2006年の米国がん学会（American Association for Cancer Research：AACR）において「腫瘍内に存在し、自己複製能と腫瘍組織を構成するさまざまな系統のがん細胞を生み出す能力を併せ持つ細胞」と定義された。がん化は、正常細胞ががん幹細胞化した時点で成立し、がん幹細胞は腫瘍組織全体を供給しながら

拡大・浸潤し、宿主を滅ぼす。治療抵抗性が高いがん幹細胞を根絶することが「治癒」を意味し、一方で、残存がん幹細胞の再活性化は「再発」、がん幹細胞の移動と局所への生着は「転移」を意味する。すなわち、腫瘍の源であるがん幹細胞こそが治療の標的であると言える。

自己複製能を持たない正常細胞が、がん幹細胞に変化する過程は、がん幹細胞へのリプログラミングとみなすことができる。すなわち、複数の遺伝子変異が各組織細胞に集積することにより成立したがん幹細胞は、異なる組織から作成したiPS（induced pluripotent stem）細胞が同じ性質を持つように、臓器の枠組みを越えた共通の細胞生物学的特性を数多く有する。従って、がんというヘテロな集団に対し、がん幹細胞を標的とすることにより、より普遍性を持った病態解析と治療法開発が可能である。

九州大学大学院医学研究院病態修復内科（第一内科）

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine：Invited Lecture：1. Progress in cancer stem cell study and its therapeutic application.

Koichi Akashi：Department of Medicine and Biosystemic Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

本講演は、平成29年4月14日（金）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図1 異種移植システムによるがん幹細胞の同定.
ヒト大腸癌組織からCD44陽性細胞と陰性細胞を純化し (A), それぞれを免疫不全マウス (NOD-SCID) に移植したところ, CD44陽性細胞のみがヒト大腸癌を再構築した (B).

1. がん幹細胞とは何か

がん幹細胞は, 主に細胞表面抗原 (CD抗原) を指標にマルチカラーフローサイトメトリーで純化したがん細胞を, 免疫不全マウスに移植してその腫瘍形成能を見するという異種移植によるバイオアッセイを用いて同定されてきた¹⁾(**図1**). 1997年に, ヒト急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) 細胞中のCD34陽性CD38陰性の細胞分画を免疫不全マウスに異種移植すると, マウスがヒト白血病を発症することが初めて報告された. 他の細胞分画を移植してもヒト白血病の発症が見られないことから, この細胞分画に白血病のがん幹細胞 (白血病幹細胞) が存在することが証明された²⁾. 同様に2003年には, CD44陽性CD24陰性分画の乳がん細胞が, がん幹細胞であることが報告された³⁾. 現在までに神経膠芽腫, 大腸癌, 膵癌, 頭頸部癌, 前立腺癌等さまざまながん種でがん幹細胞が同定されている (**表**).

また, がん幹細胞は決して増殖力が旺盛な細

胞ではない. がん幹細胞自身は多くが細胞周期G0期にあり, 旺盛な分裂能力を有する未熟ながん細胞を生み出し, これらが細胞分裂を繰り返すことでがん組織を形作る. また, がん幹細胞は, 低酸素, 酸化ストレスへの高い抵抗性や, 薬剤排出機構の亢進, DNA (deoxyribonucleic acid) 修復機構の亢進, アポトーシスの抑制等の特徴を持つことが報告されており, 結果として, 抗がん薬, 放射線療法に対して抵抗性が高い.

がん幹細胞コンセプトを中心に据えると, がんの多彩な臨床像を理解しやすい. 例えば, 手術後5年以上の長期に亘る寛解を得た後, 突如再発を来す症例がしばしばあるが, これはがん幹細胞が休眠状態で潜伏し, その後, 再活性化したと考えられる. 以上のように, 「耐性」, 「再発」, 「転移」等のがんの生物学的特性は, がん幹細胞の活動変化として捉えることができる.

2. がん幹細胞はどこからくるのか

次世代シーケンサー等網羅的解析技術の進

表 ヒトがん幹細胞純化に使われる表面抗原の発現パターン

腫瘍タイプ	癌幹細胞 マーカー	マーカー 陽性率 (%)	最小 細胞数	移植部位 (s.c.: 皮下)	マウス系統	文献
乳癌	CD44 ⁺ /CD24 ^{-/low}	11~35	200	乳腺脂肪織/s.c.	NOD/SCID	PNAS (2003)
	CD44 ⁺ /CD24 ⁻	未同定	2,000	乳腺脂肪織/s.c.	NOD/SCID	Cell (2007)
	ALDH1 ⁺	3~10	500	乳腺脂肪織/s.c.	NOD/SCID	Cell Stem Cell (2007)
脳腫瘍 (神経膠腫)	CD133 ⁺	19~29	100	脳/s.c.	NOD/SCID	Nature (2004)
脳腫瘍 (髄芽細胞腫)	CD133 ⁺	6~21	100	脳/s.c.	NOD/SCID	Nature (2004)
	CD44 ⁺	9~40	1,000	脳	NOD/SCID	Cancer Cell (2010)
	CD133 ⁺	2~3	500	脳/s.c.	nu/nu	Nature (2006)
大腸癌	CD133 ⁺	1.8~25	200	腎被膜/s.c.	NOD/SCID	Nature (2007)
	CD133 ⁺	0.7~6	3,000	s.c.	SCID	Nature (2007)
	EpCAM ^{hi} /CD44 ⁺	0.03~38	200	s.c.	NOD/SCID	PNAS (2007)
	LGR5 ⁺	1.9~11.1	100	s.c.	BALB/C-nu/nu	Stem Cells (2012)
頭頸部癌	CD44 ⁺	0.1~42	5,000	s.c.	Rag2/γC DKO, NOD/SCID	PNAS (2007)
	CD44 ⁺ /CD24 ⁺ / ESA ⁺	0.2~0.8	100	脾臓/s.c.	NOD/SCID	Cancer Res (2007)
	CD133 ⁺	1~3	500	脾臓/s.c.	NMRI-nu/nu	Cell Stem Cell (2007)
胃癌	C-Met ⁺ CD44 ⁺	0.5~5	100	脾臓/s.c.	NOD/SCID	Gastroenterology (2011)
	CD44 ⁺	5~94	300	胃	NOD/SCID	Stem Cells (2009)
	CD44v8-10 ⁺	3~17	200	s.c.	NSG	Cancer Res (2014)
肺癌	CD133 ⁺	0.32~22	104	s.c.	SCID	Cell Death Diff (2008)
腎臓癌	CD105 ⁺	4.8~11.3	100	s.c.	SCID	FASEB J (2008)
肝臓癌	CD90 ⁺ (CD44 ⁺)	0.74~6.2	5,000	肝臓/s.c.	BALB/c-nu/nu, SCID/Beige	Cancer Cell (2008)
	CD133 ⁺ CD13 ⁺	2.0~15.4	100	s.c.	NOD/SCID	JCI (2010)
悪性黒色腫	ABC85 ⁺	1.6~20	100	s.c.	NOD/SCID	Nature (2008)
	CD271 ⁺	2.5~41	10	s.c.	Rag2/γC DKO	Nature (2010)
	CD133 ⁺	0.2~76.3	200,000	s.c.	SCID	Cancer Res (2012)
	CD20 ⁺	3~41	200,000	s.c.	SCID	Cancer Res (2005)
子宮癌	CD133 ⁺	1.3~62.6	900,000	s.c.	NOD/SCID	Clin Cancer Res (2009)
卵巣癌	CD44 ⁺ CD117 ⁺	0.14~0.2	100	s.c.	BALB/c-nu/nu	Cancer Res (2008)
	CD133 ⁺	0.3~35	100	s.c.	NOD/SCID	Stem Cells (2009)
	CD24 ⁺	10~40	5,000	s.c.	Nude mice	Oncogene (2010)
膀胱癌	CD44 ⁺ (CK5 ⁺ CK20 ⁻)	6.0~34.5	100	s.c.	Rag2/γC DKO	PNAS (2009)
前立腺癌	TRA-1-60 ⁺ / CD151 ⁺ /CD166 ⁺	0.1~2.7	5,000	s.c.	Nude mice	Nat Commun (2011)
急性骨髄性白血病	CD34 ⁺ CD38 ⁻	2~10	10,000	尾静脈	NOD/SCID	Nature Med (1997)

図2 急性骨髄性白血病幹細胞の成立までの模式図

遺伝子異常を集積した造血幹細胞は、その遺伝子異常により異なる自己再生能を示し、結果としてより自己再生能が強い造血幹細胞が優位になる (a+b+c)。これらの造血幹細胞が同じ遺伝子異常を持った多数の前駆細胞を生み出し、これらのなかからさらにクリティカルな遺伝子異常 (d) を獲得したクローンががん幹細胞になる。

歩により、がん化に関するさまざまなメカニズムが明らかになりつつある。細胞が、がん化するためには、異なる変異やエピゲノム異常が集積することによるクローン進化 (clonal evolution) が必要である。ここで言う「クローン」とは、遺伝子学的に (ゲノムレベルで) 同一の細胞集団のことである。例えば、造血器腫瘍においては、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) の患者が急性白血病を発症するまで経時的に臨床検体を採取し、ゲノム変異を追跡すると、経過中に新たな変異を獲得し、そのなかでもより増殖力が高いクローンに置き換わっていく様子が見られる (図2)。つまり、生体内において、より異常なクローンが生存競争に勝ち抜き、未分化で自己複製能を持つがん幹細胞へと変化すると考えられる。

細胞に変異を惹起する原因となり得るイベントとしては、加齢、電離放射線、紫外線、炎症等のストレスが考えられる。そのようなストレ

スを持続的に受け、変異を獲得し、さらにそれを集積していくためには、その細胞が長い時間生体内に存在することが必要である。この条件を最も満たす細胞は、自己再生 (self-renewal) ができる「幹細胞」であるため、造血においては造血幹細胞、腸管においては腸管幹細胞等の組織幹細胞が、がん幹細胞化の主な標的であると考えられる。例えば、白血病幹細胞は、骨髄において正常造血幹細胞と同じ場所 (ニッチ) に存在していることが知られており、白血病幹細胞が同じニッチのなかで正常造血幹細胞と競合しながら、優勢になっていく過程が推察できる。

もう1つのがん幹細胞化のメカニズムとして、不完全なリプログラミングが考えられる。例えば、iPS細胞化の過程は、正常の組織細胞に複数のkeyとなる遺伝子を強制発現することにより、自己再生能と多分化能を持つ多能性幹細胞へとリプログラムすることで得られる。同様に、組織に比較的長く存在する成熟した組織細

図3 がん幹細胞の進化と臨床経過との関係 (1)

さまざまなストレスにより遺伝子変異を蓄積した結果、同一起源ながらゲノムレベルで付加的な異なる異常を持つ複数のクローンが生じる。これらクローンのそれぞれに特有のがん幹細胞分画（色の濃い細胞）が存在する。従って、がんの不均一性はクローンレベルでの不均一性、さらに同一クローン内ではがん幹細胞及び非がん幹細胞群（色の薄い細胞）から構成されるという不均一性の2つの側面を有している。

胞が、リプログラムに関連する遺伝子変化の一部を獲得し、不完全なリプログラミングによりがん幹細胞化する過程も想定し得る。このようながん幹細胞化が起こり得ることが実験的には知られており、例えば、造血においては、造血幹細胞より成熟した自己再生能を持たない造血前駆細胞にMLL-AF9等のヒト白血病関連キメラ遺伝子を強制発現すると、自己再生能を前駆細胞の段階で獲得し、白血病幹細胞化することが実験的に証明されている。

3. がん幹細胞はがんの不均一性の源である

がん幹細胞の成立とそれによる腫瘍が不均一性を獲得する一連の流れを図3に示す。次世代シーケンサーを用いた最近の解析で明らかになってきたことは、ほとんどの腫瘍組織が複数

のクローンから構成されているという事実である。それぞれのクローンを維持し、その拡大の源となっている細胞が、そのクローン特有のがん幹細胞である。がん幹細胞は自己複製によってがん幹細胞分画を増加させるだけでなく、自己複製能を持たない「非がん幹細胞」を産生する。すなわち、それぞれのクローンはゲノムレベルでは均一であるが、少数のがん幹細胞と多数の非がん幹細胞より構成されるという点で細胞生物学的には不均一な細胞群である。以上より、いわゆる「がんの不均一性 (tumor heterogeneity)」という概念には、1) 多数のクローンから構成されるという不均一性、2) クローンにがん幹細胞分画と非がん幹細胞分画で構成されるという不均一性、の2つの意味が含まれる(図4)。

それぞれのクローンのがん幹細胞は、さらな

図4 がん幹細胞の進化と臨床経過との関係 (2)
 がんが転移するためには、転移先の臓器でがん幹細胞が存在することが必須である。この過程にはEMTとMETが役割を果たしている。

る加齢、放射線、炎症によるゲノム異常の獲得、酸化ストレスや、低酸素刺激をはじめとする微小環境の変化、それによってもたらされるエピジェネティックな変化等により、生物学的特性の異なる、さらに多様ながん細胞に変化する。さらに、非がん幹細胞集団の一部には、がん幹細胞にリプログラムされ得るという、いわゆる「可塑性」を持つ細胞も見られる。以上のがん幹細胞システムの不均一性と可塑性は、ある治療に対してがん細胞集団が異なる治療反応性を示し、治療抵抗性のがん細胞分画が選択され残存し、腫瘍の再発・転移の原因となるという臨床的事実に合致する。

4. がん幹細胞とがんの転移・再発

転移 (metastasis) とは、腫瘍細胞が原発病変とは異なる場所に到達し、そこで再び増殖し、

腫瘍を二次的に生じることを言う。二次的に形成された腫瘍組織も、がん幹細胞から生じるという原則を考えると、転移は「がん幹細胞の他の組織への移動」と言い換えることができる。転移が成立するためには、がん幹細胞が血中もしくはリンパ液中に進出する必要がある。

がん幹細胞がその形質を変化させながら浸潤、転移能や治療抵抗性を高めている可能性が報告されている。この現象の重要なメカニズムとして、上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) が挙げられる (図4)。EMTは、正常発生において外胚葉から一部が離脱して未分化性を獲得した後、中胚葉を構成する過程等に用いられるプログラムであり、上皮細胞が分化した特性を失い、間葉系の形質を獲得する過程を言う。EMTにより浸潤性を獲得して、血中もしくはリンパ管中に入った細胞は、逆の過程である間葉上皮転換 (mesenchymal-epithe-

図5 上皮間葉転換（EMT）と間葉上皮転換（MET）

lial transition : MET) を通じて、今度は血管から二次組織に侵入する。この過程でがん幹細胞の特性を持つことができた細胞が転移巣を形成する (図5)。

また、EMTは、上皮がんの性質に基づいた抗腫瘍薬治療への抵抗性の一因となっている。肺癌において、EMTを介して間葉系形質を持った細胞の方が、抗EGFR (epidermal growth factor receptor) 薬に対する抵抗性がより高いとの報告もあり、EMTを介してがん幹細胞が治療抵抗性を得ていることも示唆されている。EMTを惹起する因子として、TGF- β 添加やE-cadherinの転写抑制因子Snail等の遺伝子導入が知られているが、これらの操作により非がん幹細胞が薬剤抵抗性を含めたがん幹細胞様の形質を獲得するという報告もなされている。以上の事実は、がん幹細胞の可塑性にEMTを利用した形質転換能が深く関わっていることを示唆している。

5. 静止期にとどまるがん幹細胞に適した微小環境（がん幹細胞ニッチ）

正常組織幹細胞は、さまざまな支持細胞群からなる微小環境のなかで維持されており、これを「幹細胞ニッチ」と呼ぶ。ニッチのなかで組織幹細胞は静止期にとどまり、ニッチからのシグナルにより自己複製あるいは分化を開始する。同様に、がん幹細胞もニッチからのシグナルにより、自己再生や増殖分化の制御を受けていると考えられる。多くの抗腫瘍薬は細胞周期依存性であり、代謝拮抗薬やトポイソメラーゼ阻害薬はDNA合成が行われるS期に、ビンカアルカロイドやタキサン等の微小管阻害薬は細胞分裂の行われるM期に作用する。一方で、がん幹細胞は細胞周期静止期にとどまっていることが、これらの薬剤に対する治療抵抗性の一因になっている。

骨髓性白血病幹細胞においても、内骨膜領域をニッチとしてG0期にある事実⁴⁾が報告され

図6 がん幹細胞の標的分子候補例
がん幹細胞の維持・増殖に関する分子に加え、ニッチ構成細胞関連分子も将来の標的候補である。

ており、グリオーマではがん幹細胞が血管領域に観察されている。また、がんの間質に存在するがん関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblast：CAF）がニッチとして機能していること等が報告されている。炎症性発がんにおいては腫瘍関連マクロファージ（tumor-associated macrophage：TAM）由来のサイトカインが、がん幹細胞を制御している例も知られている。従って、がん幹細胞の制御を目指すためには、ニッチを形成する細胞が果たす役割についての研究も進めていく必要がある。

6. がん幹細胞を標的とした新規治療法開発

がん幹細胞を特異的に殺す、もしくは制御する治療が開発されれば、正常組織に障害を与えず、腫瘍のみを根絶できるはずである。図6に造血器腫瘍のがん幹細胞における標的分子候補

の例を示す。治療標的候補は、がん幹細胞側、ニッチ側の両方に存在する。ここでは、がん幹細胞の機能維持に役割を果たしている代表的表面分子について触れる。

CD44は乳癌、大腸癌、胃癌等におけるがん幹細胞マーカーである。ヒアルロン酸レセプターであるCD44には標準アイソフォームのCD44sに加え、複数のバリエーションアイソフォームが存在し、多くの腫瘍においてCD44v6が発現している。がん幹細胞に発現するCD44v6は、シスチントランスポーターサブユニットxCTを介したシスチンの細胞内取り込みを促進し、細胞内のグルタチオン濃度を上昇させることで酸化ストレスに対する抵抗性を高めていることが報告されている⁵⁾。つまり、CD44v6は単なるがん幹細胞の表面マーカーではなく、がん幹細胞の治療抵抗性をもたらす機能的な分子である。このxCTによるシスチンの細胞内取り込みを抑制す

るスルファサラジンを投与すると、CD44陽性細胞の免疫不全マウスにおける造腫瘍性が抑制され、化学療法に対する感受性が上昇する。これらの結果をもとに、進行胃癌においてスルファサラジンをを用いた臨床試験が行われている。

T cell immunoglobulin mucin-3 (TIM-3) は、網羅的遺伝子発現解析により白血病幹細胞に特異的に高発現する細胞表面抗原として同定された。正常造血幹細胞には全く発現せず、急性前骨髄性白血病 (FAB分類M3) を除く9割以上のAML症例において、その染色体異常や遺伝子異常にかかわらず、TIM-3の発現が認められ、TIM-3陽性分画のみが免疫不全マウスに異種移植後ヒトAMLを発症させる。ヒトAML移植後のマウスに、抗ヒトTIM-3抗体を投与するとAML細胞は急速に減少し、AML幹細胞は消失する⁶⁾。さらに、TIM-3陽性AML白血病幹細胞はTIM-3のリガンドであるgalectin-9を自身で産生し、それが自らのTIM-3と結合することにより、NF- κ B及び β -catenin系が同時に活性化し、細胞の自己複製を誘導する⁷⁾。MDSや慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia : CML) 等の他の骨髄性腫瘍においても、病期進展の際に同様のメカニズムを用いてTIM-3陽性幹細胞が拡大していくことが明らかになった。以上より、TIM-3/Galectin-9による自律性シグナル及びその構成因子は、多くの骨髄系のがん幹細胞根絶のための標的になると考えられており、抗ヒトTIM-3抗体の開発が進んでいる。

これらは、がん幹細胞特異的マーカーとして同定された分子ががん幹細胞の維持・複製に重要な役割を果たしている例である。このような機能分子を標的とした治療法の開発は、がん幹細胞の根絶に直結すると考えられる。

7. ヒトがん幹細胞アッセイ系の開発

ヒトがん幹細胞の純化・同定や、薬剤のがん幹細胞に対する効果を判定するためのバイオ

アッセイ系として免疫不全マウスを用いた異種移植モデルが広く使われている。ヒトからマウスへの異種移植効率を上げるためには、マウスの免疫力を落としていくことが必要である (図7)。異種移植の歴史は古いが、1980年代にSCIDマウス (T細胞及びB細胞が完全欠除) を用いて、ヒトの免疫系がマウス内で初めて構築され、さらに、SCIDマウスのなかでも、自己免疫性糖尿病発症モデルであるNODマウスの形質を有するNOD-SCIDマウスにおいてヒト細胞の異種移植効率が良いことが判明した。その後、このラインを標準として、さらにT細胞、B細胞の欠損に加えてNK細胞活性を著しく低下させたNOD-SCID-IL2rg^{null} (NOG/NSG) マウスや、NOD-RAG^{null}-IL2rg^{null} (NRG) が開発された。これらのマウスでは、IL (interleukin)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 受容体に共通して用いられているcommon cytokine γ 鎖 (IL-2R γ 鎖) がノックアウトされているため、T, Bリンパ球に加えてNK細胞が完全欠損しており、NOD-SCIDマウスよりさらに良好なヒト造血細胞の生着が得られる。

我々は、NODラインの特有の異種移植片寛容の原因が、SIRPA遺伝子におけるNOD特有の変異にあること⁸⁾、すなわち、NODラインにおいては、マウスマクロファージ上のNOD型SIRPAがヒト幹細胞上のCD47と効率よく結合することにより、マクロファージの血液細胞に対する貪食による拒絶が抑制され、異種移植効率が上がっていることを証明した⁹⁾。さらに、標準ラインであるB6マウスにRAG2遺伝子とcommon cytokine γ 鎖をノックアウトし、ヒトSIRPAをノックインしたBRGhSマウスを樹立し、ヒトがん幹細胞の移植効率を飛躍的に上げることに成功している (投稿準備中)。がん幹細胞根絶を目指す治療法の開発のためには、今後も上記異種移植や消化器がんにおけるオルガノイド形成法等、ヒトがん幹細胞アッセイ法を改良していく必要がある。

図7 免疫不全マウス開発の歴史

おわりに

現在、ゲノム解析、トランスクリプトーム解析等の遺伝子解析の進歩によって明らかになった事実に基づいて疾患病態の骨格を描くことにより、さまざまな分子が治療標的候補として抽出されている。しかし、稀少細胞分画であるが故に、がん幹細胞を対象とした網羅的オミクス解析は、未だ発展途上にある。今後、異種移植技術の改良等による効率の高いがん幹細胞のバイオアッセイや、それらを対象とする高感度オミクス解析技術の開発により、標的細胞としてのがん幹細胞の根絶を目指した新規治療法の開

発が進むと考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：赤司浩一；講演料（旭化成ファーマ、協和発酵キリン、セルジーン、中外製薬、ファイザー、プリストル・マイヤーズスクイブ）、研究費・助成金（協和発酵キリン、ノバルティスファーマ）、寄附金（旭化成ファーマ、アステラス製薬、アストラゼネカ、アレクシオンファーマ、エーザイ、MSD、大塚製薬、大塚製薬工場、小野薬品工業、協和発酵キリン、CSLベーリング、塩野義製薬、第一三共、大正富山医薬品、大日本住友製薬、大鵬薬品工業、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、帝人ファーマ、富山化学工業、日本イーライリリー、日本化薬、日本血液製剤機構、日本新薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ、バイエル薬品、ファイザー、プリストル・マイヤーズスクイブ、メルクセロノ、ヤクルト）

文献

- 1) 竹中克斗, 赤司浩一: 異種移植システム. 医学のあゆみ 250 : 76–82, 2014.
- 2) Bonnet D, Dick JE : Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med 3 : 730–737, 1997.
- 3) Al-Haji M, et al : Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA 100 : 3982–3988, 2003.
- 4) Ishikawa F, et al : Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region. Nat Biotechnol 25 : 1315–1321, 2007.
- 5) Ishimoto T, et al : CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc (–) and thereby promotes tumor growth. Cancer Cell 19 : 387–400, 2011.
- 6) Kikushige Y, et al : TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. Cell Stem Cell 7 : 708–717, 2010.
- 7) Kikushige Y, et al : A TIM-3/Gal-9 Autocrine Stimulatory Loop Drives Self-Renewal of Human Myeloid Leukemia Stem Cells and Leukemic Progression. Cell Stem Cell 17 : 341–352, 2015.
- 8) Takenaka K, et al : Polymorphism in Sirpa modulates engraftment of human hematopoietic stem cells. Nat Immunol 8 : 1313–1323, 2007.
- 9) Yamauchi T, et al : Polymorphic Sirpa is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment. Blood 121 : 1316–1325, 2013.