

癌症幹細胞的研究進展

羅正汎（國立陽明大學口腔生物研究所副教授）

癌症幹細胞（cancer stem cells; CSCs）是近年來癌症生物學研究極為重要之課題，癌症幹細胞被認為是腫瘤組織中存在極少量且具有自我更新能力（self-renewal）與分化潛能（differentiation potency）之細胞¹。癌症幹細胞所具備之放射線抗性（radioresistance）與化學抗性（chemoresistance）亦可解釋腫瘤在接受放射線治療或化學治療後，呈現阻抗性之臨床現象¹。許多研究已發現癌症幹細胞對於癌症起始、形成、轉移及復發都扮演關鍵角色¹。

「惡性腫瘤來自幹細胞」這個想法是150年前已有的一種假設，病理學家發現癌細胞與幹細胞在組織學型態上有許多相似之處²。1994年，癌症幹細胞首次在急性骨髓白血病（acute myeloid leukaemia; AML）中成功地被發現³。目前，在各種實體腫瘤（solid tumors）中亦可成功分離出癌症幹細胞，顯示出癌症幹細胞為癌症之共通生物現象，並非特定癌症所有¹。

成功的實體腫瘤幹細胞分離，最早見於乳腺癌研究⁴。學者利用細胞表面標記（cell surface markers）分離出ESA⁺/CD44⁺/CD24^{-/low}細胞並發現，將100顆表現ESA⁺/CD44⁺/CD24^{-/low}細胞標記之乳腺癌幹細胞打入免疫不全之小鼠（NOD/SCID）內即可形成腫瘤；而10,000顆ESA⁺/CD44⁺/CD24^{-/low}非乳癌幹細胞在相同時間內並未形成腫瘤⁴。Singh等學者亦利用無血清培養基添加生長因子（如EGF及bFGF）從多種腦腫瘤，包括星型細胞瘤（astrocytoma）、髓質母細胞瘤（medulloblastoma）及膠質母細胞瘤（glioblastoma）中，培養出幹細胞球體（spheres）並成功分離出腫瘤幹細胞⁵。在培養過程中，這些細胞具有與正常神經幹細胞具備相

似的特點，並高度表現細胞表面標記CD133⁵。研究結果顯示，只需要接種100顆CD133⁺腦瘤腫瘤幹細胞，即可在NOD/SCID小鼠腦中形成腫瘤⁶。以上實驗結果證實，高度腫瘤形成能力是癌症幹細胞極為重要之生物特性。目前為止，各種實體腫瘤幹細胞可表現不同幹細胞表面標記，而CD44與CD133是目前最常被用於鑑定癌症幹細胞之標記；每種實體幹細胞存在於腫瘤比例也不盡相同，因此未來必須找出更多的標記才可更精確鑑定癌症幹細胞的存在¹。

目前已被證實與癌症幹細胞密切相關的信號傳導途徑有：Wnt/ β -catenin、notch和sonic hedgehog（Shh）、PTEN/Akt及BMI-1¹。在正常發育中，Wnt/ β -catenin已被證實胚胎形成、成體形態維持中具非常關鍵的作用。Notch信號傳遞在決定乳腺組織幹細胞命運中也發揮重要作用。Hedgehog從果蠅到人類的各種物種進化中亦扮演非常重要的訊號通路。而且這些訊號通路大多與腫瘤的發生和發展，甚至癌症幹細胞的自我更新過程中扮演重要作用⁷。Chen等學者在乳腺癌細胞驗證Wnt/ β -catenin訊號能調節乳腺癌幹細胞對於放射線之敏感性⁸。Wang等學者發現，Shh信號傳導通路能調節鼻咽癌幹細胞對放射線之敏感性，經cyclopamine處理，進而抑制Shh訊號，可提高鼻咽癌幹細胞對放射線敏感性⁹。幹細胞信號轉遞路徑的研究仍在初步，對於正常幹細胞和癌症幹細胞中訊號途徑的異同及其功能性調控機制值得進一步深入探討，因為這些問題的解決能幫助了解臨床治療腫瘤產生之阻抗性現象，以及對設計針對癌症幹細胞的抗癌藥物提供重要參考依據¹⁰。

儘管學者目前對癌症幹細胞的起源有不同觀點、各種腫瘤也不盡相同、認識也還有待深入，

但皆有一點共識—癌症幹細胞在腫瘤的發生、發展、轉移復發及預後中扮演極重要的角色。

癌症幹細胞是一個新興的領域，故仍有很多細節尚未明瞭；今後癌症幹細胞研究仍需著重解決幾個關鍵問題：（1）癌症幹細胞特異性分子標誌物的確定；（2）癌症幹細胞niche的本質及niche和癌細胞的相互作用與分子機轉；（3）正常幹細胞惡性轉化之分子機制；（4）癌症幹細胞產生抗藥性機制的進一步驗證及闡明；（5）針對癌症幹細胞的治療措施的研發。相信隨著研究技術的進步、國內外學者對癌症幹細胞特異性標誌物及相關信號轉導通路深入了解，將對於腫瘤預防、早期診斷、標靶藥物治療（targeted therapy）、轉移復發預防及預後判斷等將具有重要幫助。

引用文獻

1. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008;8:755-768.
2. Huntly BJ, Gilliland DG. Leukaemia stem cells and the evolution of cancer-stem-cell research. *Nat Rev Cancer* 2005;5:311-321.
3. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994;367:645-648.
4. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:3983-3988.
5. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer research* 2003;63:5821-5828.
6. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004;432:396-401.
7. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer stem cells: models and concepts. *Annu Rev Med* 2007;58:267-284.
8. Chen MS, Woodward WA, Behbod F, Peddibhotla S, Alfaro MP, Buchholz TA, Rosen JM. Wnt/beta-catenin mediates radiation resistance of Sca1+ progenitors in an immortalized mammary gland cell line. *Journal of cell science* 2007;120:468-477.
9. Wang J, Guo LP, Chen LZ, Zeng YX, Lu SH. Identification of cancer stem cell-like side population cells in human nasopharyngeal carcinoma cell line. *Cancer research* 2007;67:3716-3724.
10. Baumann M, Krause M, Hill R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nat Rev Cancer* 2008;8:545-554.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL