

# — 総説 —

## 細胞内細胞構造 “Cell-in-cell structures” の多様性と生物学的意義

山崎 学

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野

### Diverse mechanisms and biological significance of “Cell-in-cell structures”

Manabu Yamazaki

Division of Oral Pathology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

令和5年10月2日受付 令和5年10月2日受理

キーワード：細胞内細胞構造 Cell-in-cell structures Efferocytosis

#### 【はじめに】

多細胞生物は多種多様な細胞から構成され、個体発生および恒常性維持には、細胞接着や液性因子などによる細胞間コミュニケーションが不可欠である。多細胞間の相互作用のなかでも、形態学的に極めて特徴的なものとして、「細胞内細胞構造」“Cell-in-cell structures(CIC)”が古くから認識されていた。CICとは、ある1つの細胞内に他の細胞が取り込まれた形態学的所見と定義され、白血球系細胞による貪食を除いては高頻度に認められるものではない。1864年のEberthによる腸管上皮細胞内のリンパ球に関する報告がCICの初めての記述とされており<sup>1)</sup>、CICは古くから形態学研究者や病理医によって注目されてきた。とくに細胞診断学および病理診断学においては、CICは悪性腫瘍の指標とも考えられている。しかしながら、CICの形成機序および生物学的意義には未解明な点が多い。本稿では、正常組織および病的組織に出現するCICの形成機序および意義について概説する。また、我々がこれまで行ってきた、口腔がん組織におけるCICの研究結果についても併せて紹介する。

#### 【CICの多様性と形成機序】

CICは、複数の異なった機序によってもたらされる形態像の総称であり、多様な細胞種において認められる。CICの外側の細胞は宿主細胞 (host cells)、内側の細胞は標的細胞 (target cells) と呼ばれている。CICはその形成機序から、宿主細胞が標的細胞を能動的に取り込むEndocytic CICと、標的細胞が宿主細胞に侵入する

Invasive CICに大別される。CICの分類に関しては、これまで個々の研究者によって様々な名称・定義で報告されてきた経緯から用語上の混乱があるが、ここではBorensztejnらの総説<sup>2)</sup>を基に、我々が考える分類を表1に示す。

表1 細胞内細胞構造 “Cell-in-cell structures(CIC)” の分類

|   | 形成機序             | 宿主細胞                      | 標的細胞          |
|---|------------------|---------------------------|---------------|
|  | Efferocytosis    | マクロファージ<br>樹状細胞<br>がん細胞など | 死細胞           |
|   | Cell cannibalism | がん細胞など                    | 好中球<br>リンパ球など |
|   | Enclysis         | 肝細胞                       | CD4 陽性 T 細胞   |
|  | Entosis          | がん細胞など                    | がん細胞など        |
|   | Emperipolesis    | 巨核球<br>胸腺上皮細胞など           | 好中球<br>リンパ球など |

またCICには、宿主細胞および標的細胞ともに同一種類の細胞からなるHomotypic CICと、それぞれが異なる種類の細胞からなるHeterotypic CICとがある。Heterotypic CICの宿主細胞としては、上皮細胞や線維芽細胞、内皮細胞、神経系細胞、血球系細胞など多岐にわたるのに対して、標的細胞は血球系細胞、とくに白血球系細胞であることが多い。以下に、各CIC形成機序および意義について概説する。

#### 1) Efferocytosis

Efferocytosisとは、アポトーシスなどによって細胞死に至った細胞をマクロファージなどの貪食細胞が能動的