

長嶺共全, *小野謙三, 宮島佐介

中部大学工学部工業物理学科, *公立陶生病院病理部

1. はじめに

日本人の食生活が欧米化してきたため、現在日本では大腸腫瘍の発生率が急激に増加しており、あと数年後には胃癌や肺癌を追い抜くと予想されている。しかしながら、その大腸腫瘍の成長プロセスの研究を視覚的に行っている研究は非常に少ない。

本研究では、大腸腫瘍細胞の成長増殖プロセスを考慮に入れ、その成長現象をシミュレートし、腫瘍の形成過程を観察する。その結果得られる腫瘍パターンと実際の大腸腫瘍細胞が形成するパターンとを比較検討する。将来的には、癌判定者の個人的主観や経験の違い等に左右されないような癌の異型度や分化度のものさしの作成や、進行癌の予想される広がりや範囲予測等の研究に本シミュレーションを役立てていきたいと考えている。

2. シミュレーション

大腸粘膜を構成する正常上皮細胞は図1のような管状構造を形成しており、各腺管の底部には新たな細胞を生み出す増殖帯が存在している。それゆえ、本シミュレーションの初期表面には管状構造と各腺管の底部に増殖帯を配置した。

大腸腫瘍の発生は、細胞分裂時における癌抑制遺伝子の異常やDNAの複製時における致命的なエラー等により引き起こされる突然変異に起因するものと考えられているので、腫瘍細胞は細胞分裂をする増殖帯から発生し易いと考えられる。本シミュレーションは、各増殖帯のうち、一つの増殖帯細胞を腺腫化した状態からスタートする。実際には1つの細胞が1回の分裂で突然変異を起こす確率は1000兆分の1と推定[1]されていて非常に小さいが、計算時間の関係上、今回は突然変異が生じる確率を大きく設定した。正常上皮細胞の腺腫化並びに腺腫細胞の癌化の確率はともに0.01である。

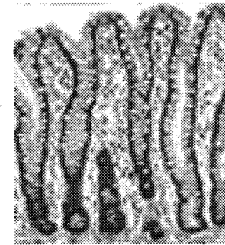


図1 大腸の正常上皮細胞により構成される管状構造

実際、腺腫化した増殖帯が腺腫細胞を作り出す確率 ($P=0.5$) は、正常上皮細胞の増殖確率 ($P=0.01$) より遥かに大きいので、正常細胞の生成時間は無視し、シミュレーションの成長時間には加えなかった。ここで、 P は、選択された細胞が分裂し増殖しうる確率を意味し、その差が各種細胞間の増殖能力の関係を示している。

Construction of the Growth Simulation for Neoplasms of the Colon

Tomomasa Nagamine and Sasuke Miyazima

Department of Engineering Physics, Chubu University, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan

Kenzo Ono

Department of Pathology, Tosei General Hospital, Seto, Aichi 489-8642, Japan

また、増殖帯以外の腺腫細胞が分裂増殖能力を有していることもシミュレーションには取り入れている。そして、腺腫化した増殖帯から生まれる腺腫細胞の増加と腺腫細胞自身の分裂増殖に伴い大腸表面は腺腫細胞により占有されていく。また、腺腫細胞の分裂時に突然変異が生じた時には、その細胞は癌細胞となり、その増殖確率 ($P=1.0$) は腺腫細胞よりさらに大きくなることもシミュレートされている。次に、各種細胞の成長方向について、正常上皮細胞と腺腫細胞は基底膜に縛られながら成長増殖を行うが、一方、癌細胞は自由な方向に成長増殖が可能である。つまり、癌細胞はイーデン的な成長プロセス[2]を行うのである。イーデン的な成長とは、親細胞の周りにある最近接格子のうちの一つをランダムに選び、それが空の格子ならばそこに子細胞を作るという成長プロセスを意味する。このイーデンモデルは1961年に癌細胞の成長モデルとして導入されたのが始まりで、その図形は非常にコンパクトな内部構造と凹凸のある表面を形成する特性を持つ[2]。図2は一つの種細胞からイーデン成長プロセスにより形成されたイーデン成長パターンの一例である。また、腺腫細胞の増殖確率はかなり大きいので、大腸粘膜の細胞数が正常表面形成のための許容細胞数を超過してしまい、腺腫細胞を有する大腸粘膜に小さな隆起物を形成することがある。そのため、本シミュレーションには増加した腺腫細胞が粘膜上にポリープのような隆起物を作り出す確率 ($P_{proc}=0.3$) を導入した。

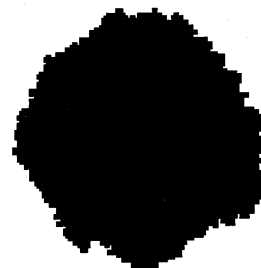


図2 イーデン成長パターン

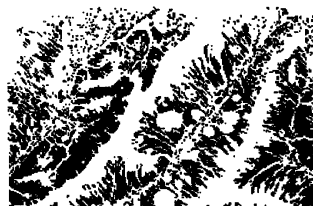


図3 不規則な小管腔構造[3]

また、癌細胞が作り出す図3のような不規則な小管腔構造[3]や図4のような不規則な篩状構造[4]は腺癌の形態パターンとしての有力な所見の一つである。このような構造を示す要因の一つとして、各癌細胞の分裂回数が制限されていることを考慮した。その結果、癌細胞に囲まれた腺腔等が形成されやすくなった。今回のシミュレーションでは、その分裂回数を1回とした。



図4 不規則な篩状構造[4]

コンピュータシミュレーションでは、成長過程の指標が計算時間で正確に得られることから、大腸腫瘍の進行度を数値化できると考えている。腫瘍細胞が1個増えたら、時間を1単位進める。

本シミュレーションを行った結果、図2のようなクラスター形成や図3のような不規則な小管腔構造は比較的に多く発見されたが、図4のような不規則な篩状構造を示す成長パターンは数が少なかった。

<参考文献>

- [1] 西村肇著『見えてきたガンの正体』（筑摩書房, 1999）
- [2] Tamas Vicsek: "Fractal Growth Phenomena"(World Scientific Publishing Co., Singapore, 1989). 宮島佐介訳『フラクタル成長現象』（朝倉書店, 1990）
- [3] 北川知行編『癌の病理組織アトラス』（南江堂, 1995）
- [4] B. C. Morson, in collaboration with L. H. Sobin and pathologists in seventeen countries: "Histological Typing of Intestinal Tumours", International histological classification of tumours, 15 (World Health Organization, Geneva, 1976)