

1. はじめに

従来、欧米において高い発生頻度を示す大腸癌が、近年の食習慣の変化により日本においても増加傾向を示すようになり、癌死の主要原因となってきた。大腸癌の増加は今後も続き、近い将来に胃癌の発症率を上回ると予測されており、国民の健康に多大な脅威となっている。そのため大腸癌の発生・発育を出来る限り抑止することは急務であり、その第一歩として腫瘍組織の発育形態を研究する事は大いに意義があると考えられる。大腸癌組織の発育に関してはこれまで、人体のみならず動物モデルや細胞を使用した様々な角度からの研究、実験や考察がなされているが、いずれも個体における腫瘍組織の発育動向を経時的に観察する事はきわめて困難であり、癌組織発育の実態を今一つ把握できないでいる。

本研究ではこの点を克服する手段として、多段階発現仮説(図1)に基づいて腫瘍が発生するプロセスを

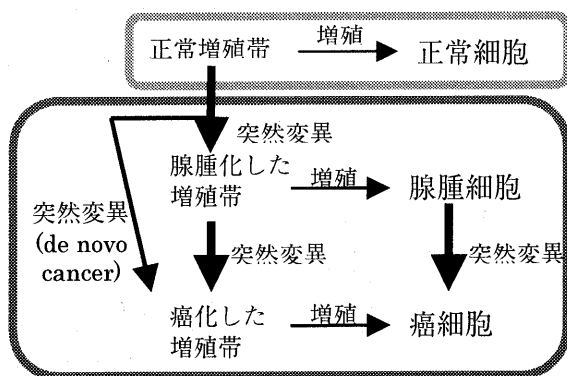


図1 癌の多段階発現

取り入れた大腸腫瘍の成長シミュレーションモデルを構築し、様々な条件の下に癌細胞が作り出す癌クラスターの成長形態を描出し、ヒトにおける実際の癌組織のパターンと比較することにより、このシミュレーションが実像をどの程度反映しうるかを検討する。また、得られた結果を用いて、大腸癌形態形成にとりどのような要因が重要であるか、癌の分化度を決定する因子は何か、分化度の指標として何が考えられ得るかな等を考察する。

2. 大腸腫瘍組織の成長シミュレーションモデル

正常大腸表面の切断面は、単一管状構造の集合による多数の陰窩構造(深さ0.5~0.7mm程度の凹部)を形成していることが知られている(図2参照)。

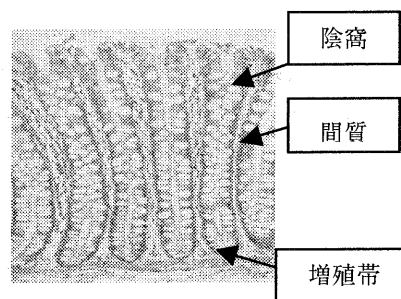


図2 正常大腸表面

陰窩の底部に存在する増殖帯は、新たな正常細胞を作り出している器官であり、その増殖帯で作られた正常細胞は、基底膜(大腸上皮細胞と間質とを分けている厚さ約40nmの薄膜)に沿って陰窩の底から上方向へ移動する性質を持っている。本シミュレーションでは、図2のような管状構造を持った初期表面を作り出し、その陰窩の底部には増殖帯を配置する。そして、大腸腫瘍の発生は、主に細胞分裂時における癌抑制遺伝子の誤動作や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、細胞が活発に分裂を繰り返している増殖帯から発生し易いと考えられる。そ

Construction of Growth Model for Neoplastic Tissue in Human Colon.

Tomomasa NAGAMINE¹, Kenzo ONO², Masaki SASAI¹ and Sasuke MIYAZIMA³

[1]Graduate School of Human Informatics, Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, JAPAN

[2]Department of Pathology, Tosei General Hospital, Seto, Aichi 489-8642, JAPAN.

[3]Department of Engineering Physics, Chubu University, Kasugai, Aichi 487-8501, JAPAN

れゆえ、本シミュレーションでは、各増殖帯のうち、1つの増殖帯がすでに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、本シミュレーションでは突然変異が生じる確率を0.000005と大きく設定する。また、大腸ポリープのような腺腫細胞の隆起物の形成確率は実際の形成条件を考慮に入れて0.3と設定する。そして、各種細胞の成長方向は、正常細胞と腺腫細胞が基底膜に沿った移動しかできないのに対して、癌細胞はその基底膜を無視して増殖可能だから自由な方向に増殖できるとする。

また、腫瘍細胞の有する増殖能力は、出現した場所における局所的な環境に影響を受け、さらに突然変異により変化するため同器官内でも増殖速度の異なる腫瘍細胞が発生することがすでに知られている。本シミュレーションでは、異なる増殖速度を持つ腫瘍細胞のために、各腫瘍細胞に倍加時間を与えた。この時間が短いほど増殖速度が速い腫瘍細胞となる。さらに、腫瘍細胞がある格子に増殖しようとした時、その格子と接触している他の腫瘍細胞から何らかの影響を受け、その格子に子供を作らせることを抑制する腫瘍細胞同士の競合抑制も今回のモデルには導入されている。

また、癌の転移や浸潤現象等を引き起こす最要因として考えられているのは、細胞の腫瘍化による細胞間接着能力の喪失である。従って、今回の研究では、癌細胞の細胞間接着能力に関連のあると思われる細胞間接着面に注目し、その接着面数をいろいろと変えてシミュレートしてみた。

3. 結果

今回の結果は接着可能面の数が0と6の場合に代表される(図3と4)。両図において、黒点が癌細胞、赤点が腺腫細胞、紫点が腺腫化した増殖帯、橙色の部分の間質を指す。そして、図3の癌パターンには、癌クラスター内にいくつかの空白部がランダムに存在し、癌に特徴的な所見のひとつである篩状

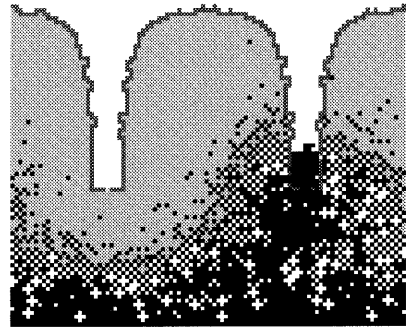


図3 接着面数が0面の場合

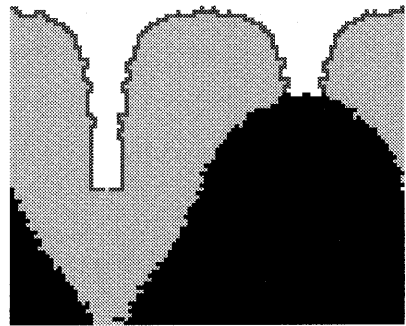


図4 接着面数が6面の場合

構造と呼ばれるパターンと類似しているように見える。その篩状構造は図5の写真の中央部に見られる高分化型の癌が示す特徴的な構造である。そして、図4の癌パターンは、すべての癌細胞が密集したようなコンパクトな癌クラスターを形成している。このようなコンパクトなクラスターを癌細胞が形成した時、その癌は低分化型の癌に属すると判断される。このような結果から腫瘍の形態形成には腫瘍細胞における接着面の数が重要な要因のひとつである可能性が高いと考えられる。



図5 大腸癌の篩状構造

参考文献

- [1]西村肇：『見えてきたガンの正体』(筑摩書房, 1999).
- [2]B.C. Morson, in collaboration with L.H. Sobin and pathologists in seventeen countries : "Histological Typing of Intestinal Tumors", International histological classification of tumors, 15 (World Health Organization, Geneva, 1976).