

大腸癌の成長シミュレーションシステムの開発

Development of a Simulation System of a Growth Process of Colon Cancer

武内 利憲^{*1}

岡崎 明彦^{*1}

長嶺 共全^{*2}

小野 謙三^{*3}

Toshinori Takeuchi

Akihiko Okazaki

Tomomasa Nagamine

Kenzou Ono

1. はじめに

平成 22 年度の厚生労働省の統計によれば、日本人の死因の約 3 割が癌などの悪性新生物である⁽¹⁾。そのなかで大腸癌による死亡者の占める割合は 3 割から 4 割にも上り、癌の死亡率は年々増加傾向にある。

ところで、大腸癌は進行度が比較的遅いため、早期に発見し治療すれば、完治する可能性が高い⁽²⁾⁽³⁾。本研究では、大腸癌の早期発見を目的として、大腸癌の成長プロセスを視覚的にとらえ、大腸癌の成長パターンを直接的に観察でき、研究できるような大腸癌の成長シミュレーションシステムを開発する。

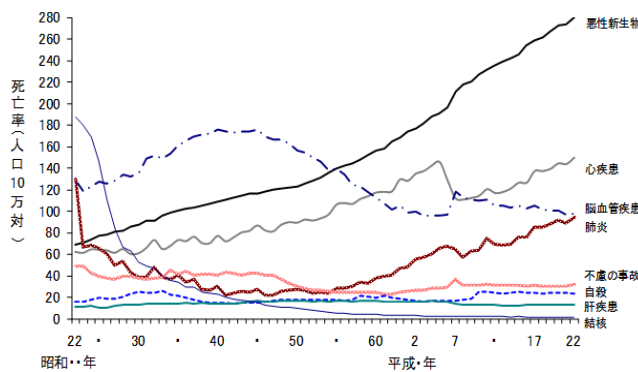


図 1 主な死因別にみた死亡率の年次推移

2. 大腸腫瘍組織の成長プロセス

大腸癌の発現プロセスには大腸腫瘍の発生と悪化が複数の癌抑制遺伝子の不活性化と癌遺伝子の活性化によって進行する下記のような多段階発現プロセス⁽²⁾を採用した。

1. 正常の大腸粘膜細胞において APC 遺伝子の不活性化がおこると、正常な増殖制御システムに破綻が生じ、増殖速度が速くなるとともに、形態学的にも腺腫細胞に変化する。しかし、遺伝異常が APC 遺伝子だけに限られている場合は、これらの細胞は形態学的に正常により近く、腺腫そのものもあまり大きくならない。
2. この APC 遺伝子に異常を持つ腺腫細胞に点変異による K-ras 遺伝子の活性化が加わると、形態学的にも異型度が高くなり、腺

腫の大きさも増すが、まだ周辺に浸潤をしたり転移する性質はまったくなく、良性の腫瘍にとどまっている。

3. この腺腫細胞にもう一つ P53 遺伝子の不活性化が加わると、悪性の癌細胞へと転換し、周辺の組織への浸潤が始まる。
4. この癌細胞に DCC や NF2 などの遺伝子異常が加わると癌細胞はとても浸潤しやすく転移しやすい性質のものへと変化する。

また大腸表面における不規則で不可逆的な成長のプロセスはイーデンモデル⁽⁵⁾によって表現した。図 2 は管状構造をした大腸表面、図 3 は管状構造を初期表面としたシミュレーションモデルである。

シミュレーションの開始時に増殖帯のひとつの細胞を腺腫化しておくこととし、腫瘍細胞の成長過程において以下の因子を考慮した。

- ・ 倍加時間
- ・ 競合抑制
- ・ 腺腫細胞が基底膜に沿って移動する確率
- ・ 腫瘍細胞の成長範囲
- ・ 腫瘍細胞の自己増殖可能性
- ・ 腫瘍細胞のポリープ形成確率
- ・ ポリープ形成時の細胞補充許容範囲
- ・ 成長因子のみで倍加時間を決める確率
- ・ 腺腫細胞から癌細胞に突然変異する確率
- ・ 癌細胞の接着面数
- ・ はがれおちた癌細胞の最大移動距離

ここで、倍加時間は腫瘍細胞が 2 つに分列するまでの時間でありその決定要因には、

- (1) 本来、腫瘍細胞が持つ増殖能力の継承（クローニング効果）
 m_{AG} ：腺腫細胞が元来有する倍加時間
 m_{CG} ：癌細胞が元来有する倍加時間
- (2) 増殖した後に別の腫瘍細胞と接触することによる細胞増殖能力の変化（接触抑止効果）
 c ：新しい腫瘍細胞が接触している腫瘍細胞の数による抑制率

*1 中部大学 Chubu University

*2 びわこ学院大学 Biwako-Gakuin University

*3 公立陶生病院 Tosei General Hospital 4-903

(3) 増殖した腫瘍細胞の位置に依存する細胞増殖能力の変化

(血管に近いほど増殖が活発)

z : 血管からの距離により決定される促進率

があり、腺腫細胞の倍加時間 t_{AG} と癌細胞の倍加時間 t_{CG} は次式によって定めることができる。

$$t_{AG} = m_{AG} \times c \times z \quad (1)$$

$$t_{CG} = m_{CG} \times c \times z \quad (2)$$

競合抑制は、腫瘍細胞がある格子(セル)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影響を受け、その格子に子供を作らせることを抑制する作用である。

増殖可能性については、腺腫細胞、癌細胞いずれも自己増殖可能とするが、前者は基底膜上を移動するのに対し、後者は基底膜を無視して増殖するものと仮定する。

癌細胞の接着面は格子の形態に依存する。本研究では 3 次元イデデンモデルを用い、個々の細胞を立方体のセルで仮定するため、癌細胞は 6 つの面を持つことになる。シミュレーションでは、その中からいくつかの面が接着面としてランダムに選択され、選択された面がほかの正常細胞、腺腫細胞、癌細胞と接着していなければ、その癌細胞ははがれおちをを起こすことになる。

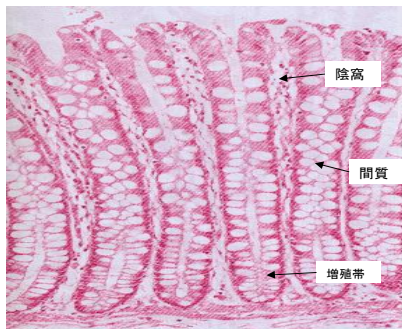


図2 管状構造をした大腸表面

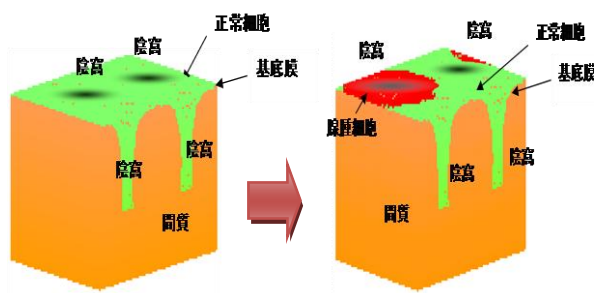


図3 シミュレーションモデル

3. シミュレーションシステム

ネットワーク環境下での利用を念頭において、システム開発は Java 言語を用いて行った。システムはデータ作成システムと描画システムとの 2 つのシステムで構成されている。

前者のシステムでは成長モデルに基づきステップごとの細胞の状態を計算し、セルの座標と細胞の種類がファイルに出力される。

一方描画システムではデータ作成システムによって作られたデータを読み込み、大腸表面を表示している。その際表示した画像を自由に動かし、視点を変えて観察を行うことができるようにした。

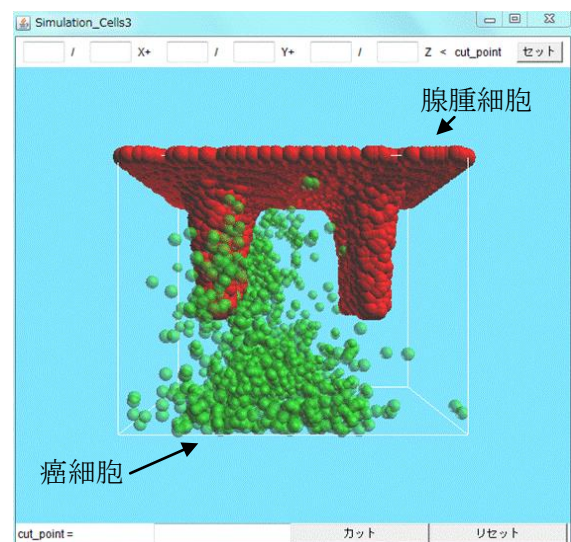


図4 腺腫細胞描画画像

参考文献

- (1) 厚生労働省「統計調査結果・報道発表資料 平成 22 年度人口動態統計の年間推計」
- (2) 熊谷勝男 “癌転移のメカニズムの解析と治療” 日経サイエンス Vol.23 No.9 20(1993)
- (3) J.レニー、R. ラスティング「特集 癌を知る：ガン克服への道」 Vol26, No.12,12(1996)
- (4) 岡崎明彦他 “大腸癌の成長シミュレーションシステムの開発と大腸癌細胞のフラクタル性” 情報科学リサーチジャーナル Vol.13、3(2006)
- (5) 松下貢、フラクタルの物理 (I) 基礎編、(裳華房、2002)