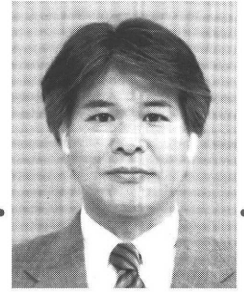


胃癌におけるさまざまな Heterogeneous な因子に直面して



.....
獨協医科大学 第一外科 宮地 和人
.....

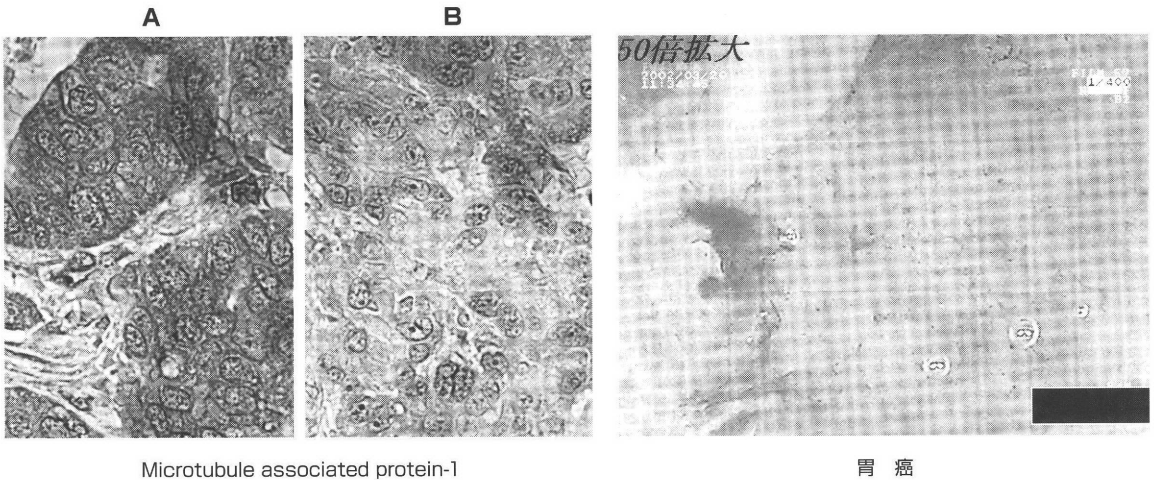
Heterogeneous な胃癌

胃癌切除標本を対象として、全国の施設で、遺伝子や蛋白などに関してさまざまな検討が行われています。私どもで検討した特異的なものとして、微小管関連蛋白などの細胞骨格に対する検討や細胞接着分子などの免疫組織化学的研究があります。

Microtubule associated protein-1 (MAP-1) は、Tubulin が細胞分裂に伴う細胞周期に伴って微小管を形成するために重合・脱重合を繰り返す際に必要なものです。正常の細胞では、MAP-1 の分布が静止期では細胞質の中心体へ集中し、分裂前期から分裂期では微小管に沿って細胞質および核内に分布し、細胞周期とくに細胞分裂に伴う細胞内のダイナミックな活動を反映しています。このため、核内での MAP-1 の分布は細胞分裂期にある細胞を示し、正常胃粘膜での免疫組織学的な研究では、胃粘膜の増殖帯の細胞核にのみ局在を認めました。一方、癌細胞での MAP-1 核内分布は、細胞周期に伴う局在傾向が弱まり恒常的に分布していることが判明しました。胃癌での免疫組織学的な検討で高率に核内陽性所見を認め、胃癌の高い増殖活性が示唆されました（最近、化学療法の一つとして応用されているタキサン系の薬剤はこの微小管重合に着目した薬剤で、細胞の分裂障害を誘導し増殖を抑制する薬剤です）。さらに核内局在所見を細かく観察すると、MAP-1 の局在形式は微細な網状を示すものから顆粒状を示すものまで、さまざまなものがありました。また、一つの組織切片上で、

MAP-1 の核内局在所見が均一な場合と不均一な場合とがありました。これは、組織内の癌細胞がほぼ均一な細胞周期で分裂している細胞で構成されている場合と、さまざまな細胞周期を有する細胞で構成されている場合があることを示しています。胃癌の組織を構成する細胞における、増殖制御での heterogeneous な状態を示すものでした。この傾向は、胃癌の組織型とは無関係に認められ、形態的に heterogeneous な所見とは異なり、機能的に heterogeneous なことを示していました。

他の細胞骨格を形成する因子として、アクチンもストレスファイバーを形成し細胞の運動や形態維持、細胞接着に関与していますが、これも正常細胞では細胞膜上のカドヘリンなどの裏打ちとして存在していますが、癌細胞では細胞質だけに過剰に分布している細胞や細胞膜と細胞質の両方に局在を認める細胞などがみられました。この局在の異常は癌細胞の多くに認められましたが、癌組織のなかで heterogeneous に異常を認めました。この局在の異常も組織学的分類と関係なく、機能的（細胞運動能や接着性）に heterogeneous なことを示していると考えられました。他方、細胞接着因子の一つであるフィブロネクチンの分画に対する免疫組織学的研究では、癌細胞ではその局在が本来の細胞膜上には存在しないで細胞質に瀰漫性に存在していることが判明しました。このフィブロネクチン局在の変化は、ほぼすべての胃癌症例で認められました。これは、細胞の癌化に伴った共通した変化のようで、組織型や転移など



とは関連がありませんでした。

これらの臨床で得られた胃癌組織を対象とした研究結果を発表する際に、まず比較する事柄として胃癌の組織型との比較があります。この際、最も問題となるのが胃癌は組織学的にも heterogeneous なことです。胃癌取扱い規約では、胃癌を構成する種々の組織型の中で腫瘍中の最も多く占める組織型を用いてその症例の組織診断としています。しかし、この判定基準は、最も予後に関連する転移を発生させるような細胞活性を対象としたものではありません。このため、実際の癌の性状を反映していない場合もあり、研究結果は組織型別に示されている特性に合致した結果が出ない場合があります。学会発表の場で、同じような研究を培養細胞で行っている先生からは「培養細胞では良い結果が出ていますよ。」と慰められます。時には、「胃癌は組織が複雑だから、この研究方法そのままで大腸癌を対象にすればうまくいくと思いますよ。」と貴重なコメントを頂いたこともあります。これは、胃癌組織が heterogeneous であることが通常の検鏡で明白に認められるために、このように指摘されたり批判されたりするのだと思います。

しかし、実際には、このような腫瘍を構成する組織が heterogeneous なことは、胃癌だけに限ったことではありません。最近の肺癌の p53 による

遺伝子治療においても、早期には mutant な p53 遺伝子を有する癌細胞に対して治療効果が認められるのですが、wild な p53 を持つ癌細胞が混在しているため治療効果の持続時間は短く、短期間で腫瘍が増大することが認められています。癌の研究が形態所見だけでなく、分子生物学的な検討が進むにつれ、このような細胞ごとの所見の違いがさらに明らかになると思われます。

もちろん、胃癌においても前述した MAP-1 以外の分子生物学的な多様性も存在します。当科で検討しているテロメラーゼ活性は約 90% の胃癌症例で活性を認めることから、癌細胞に共通して発生する異常であると考えられます。この発現においても、術前の生検組織ではテロメラーゼ活性が認められているのに、摘出材料から採取した組織片からは活性を認めない場合があります。また、p53 に対する免疫組織所見でも、一つの組織切片上の観察で p53 局在を認める細胞で構成される細胞巣と、局在を認めない細胞巣が混在している場合があります。これらの場合も、癌を構成する細胞群が同一の組織型を示しているにもかかわらず、部位によって癌細胞の生物学的特性が異なる heterogeneous な所見を反映していると思われます。このように、胃癌は形態だけでなく機能的にも heterogeneous なものであり、発癌経路の解明や治療法の確立が困難な病態であり、今後も多くの検討が必要であ

ると思われます。

オーダーメイド治療に関して

同一の組織で同一の組織型を示す癌でも症例ごとに生物学的特性が異なり、そのため抗癌剤に対する感受性が異なっていることに対応するために、個々の症例にオーダーメイドな治療を行うことに注目が置かれています。これを実施するために、各症例での抗癌剤の感受性を測定することが必要で、当科においても術後補助化学療法を行う基準として、抗癌剤の感受性試験を行っています。

この感受性試験を行う際は、進行癌症例が対象であり、その腫瘍組織の一部を用いて検査を施行しています。この際に、感受性の確実な決定を行うために、同一薬剤に対して4系列の培養を行っています。この各系列の感受性の平均値を用いて、50%以上の抑制効果がある場合に感受性があると判定しています。しかしながら、この小さな組織をさらに分割した四つの細胞系列でも時々、感受性がない細胞系と感受性が高い細胞系が混在し、その培養結果が大きく異なる場合が存在します。この感受性検査を臨床に応用する場合には、一つの系列で大きな効果があれば腫瘍の増殖速度が抑制される可能性があり、根治療法としてではなくDormant therapyとしての薬剤を決定する材料の一つとして利用できる価値があると思います。

このように抗癌剤の感受性にも heterogeneous なため、抗癌剤中の5FUに対する癌細胞に対する効果の目安として注目されているTSやDPD、OPRTなどの薬物代謝酵素の活性も、抗癌剤感受性試験での結果となかなか一致していません。制癌剤適応研究会の集計でも、抗癌剤感受性が41.9%に認められ、この症例での抗癌剤の臨床効果は46.6%、感受性がない58.1%での臨床効果は7.0%であったとされています。この抗癌剤感受性試験の結果は、抗癌剤感受性が実際の化学療法を決定する上で有効であることを示していると思います。感受性がないと判定された症例でも明らかに臨床効果が認められることもあり、この乖離を解明す

ることも重要であると思います。この抗癌剤使用の判定基準となりうる感受性検査をより高い基準とするために付加すべき因子があるはずですが、現時点では明らかになっていません。

今後の展望

このような多形性・多形質を示す胃癌は、どのように発生してくるのでしょうか。胃癌の発癌経路としては、大腸癌の研究結果ほど明確にはされていませんが、分化型胃癌と未分化型胃癌では異なった経路があると報告されています。しかし、実際の胃癌症例では、早期癌の時期から組織型が混在している場合が認められます。また、浅層では分化型を呈し、深層では未分化型を呈している場合もあります。これらの事柄は、胃癌が増殖に伴ってさまざまな形質に変化していく素因を保有していることを示していると思います。もともと、胃の粘膜を発生母地とするものですから、何か共通する因子が必ずあるはずで、前述したように、テロメラーゼ活性の発現は多くの癌で認められていることから、この共通因子の一つとしてテロメラーゼ活性が挙げられ、このテロメラーゼを形成するために必須のものであるTERT（テロメラーゼ逆転写酵素）に対する薬剤による治療も考えられてきています。しかし、このテロメラーゼ活性やTERTの発現は正常組織でも認められ、時には正常組織のほうが高い発現を示す場合もあり、癌細胞にのみ認められる異常ではありません。

胃癌の発癌にヘリコバクターピロリが関連していることも、砂ネズミでの研究で明らかになりました。この発癌モデルがヒトの発癌過程やその後の多形性の解明に役立つようになるかもしれません。さらに今後、日本癌病態治療研究会の会員の方々をはじめとする日本各地の施設で、DNAチップなどを用いた研究がさらに進むことは確実です。これにより、胃癌の発癌に関与する遺伝子異常がさらに多く発見され、根本的な治療に役立つ情報が発見されることを希望しています。