

## 肝発癌モデルを通して生体内に癌が発生するメカニズムを解明する

旭川医大名誉教授 小川 勝洋



私たちは動物の肝発癌モデルを通して生体内に癌が発生するメカニズムを研究しています。肝癌ができるときには、最初にまれな頻度で正常肝細胞が前癌肝細胞に変化します。このような細胞は発癌のプロセスの最初の細胞という意味でイニシエーテッド細胞と呼ばれます。前癌肝細胞は正常では肝組織内ではじっとしていますが、肝臓が慢性的に障害を受けると選択的に増殖して前癌病変を形成します。前癌肝細胞が増殖を繰り返すと、またまれな頻度で一步癌細胞に近づいた細胞に変わり、そのようなプロセスを重ねることによって多段階的に肝癌細胞が誕生します。

### ● はじめに

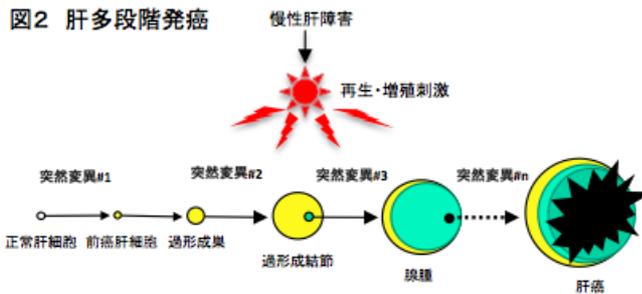
生体内に癌が発生するには 10 年から数十年の年月を要し、癌が症状を現すのは発癌のプロセスの最後の 5-10%の期間に相当すると考えられています。すなわち、ある日癌が見つかったとしますとそのプロセスは気づかれないうちに、はるか前から始まっているわけです。もし発癌のプロセスを早期に阻止することができるならば癌を大幅に抑制することができます。

### ● 肝発癌モデル

癌の発生に長期間がかかることはラットやマウスのような実験動物でも同じで、寿命の半分以上の時間を要します。しかし、ヒトに比べると実験動物では癌ができるまでの時間は数十分の 1 ですし、臓器の体積は 1/100-1/1000 ですので、発癌のプロセスを時間的・空間的に絞り込んで研究することができます。また、動物の癌細胞は培養しやすいですので、癌細胞を体外に取り出して試験管内で研究することが容易です。肝発癌モデルは吉田・佐々木により世界で初めて人工的に内臓癌を誘発することに成功したことで有名です。肝癌を誘発するにはいろいろな方法がありますが、大きく分けると発癌物質を投与方法、肝発癌に関わる遺伝子を改変した動物を使う方法、さらにそれらを組み合わせる方法などです。

### ● 肝癌の組織発生

肝発癌の処理を開始してから肝癌が発生するまでには 1-2 年の期間を要しますが、この間に肝臓内では複雑な変化が起ります。それらは動物の種類や発癌の方法によって異なりますが、肝発癌に関わる最初の変化は過形成巣と呼ばれる顕微鏡で見られる微小な病変で、これはイニシエーテッド細胞が集団をなした状態と考えられます。前癌肝細胞は初期から異常な蛋白を発現しているためにそれらに対する抗体を用いて免疫染色により染め出すことができます（図 1）。過形成巣は発癌処理を続けると肉眼的に観察できる過形成結節に成長し、さらに少数のものは自立的に増殖する腺腫に進展します。ごく初期の肝癌は腺腫の中に見つかりますので、そのことは肝癌が腺腫を母地にして発生することを示しています。このように生体内で癌ができるときには正常細胞が直接癌細胞に変わるわけではなく、まず前癌細胞に変化してそれらが増殖を繰り返すうちに、新たな突然変異が起こって、より癌細胞に近づいた細胞に変化し、そのような過程を繰り返しながら一歩ずつ階段を上るように癌細胞に進展するわけです（図 2）。



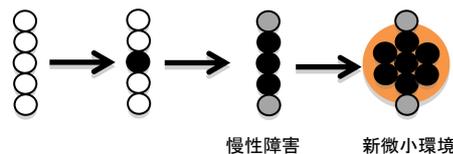
● 前癌肝細胞の特性

前癌肝細胞の特徴はストレスに強いために肝臓が障害を受けた環境下でも生き延びて増殖できる点です。肝臓はもともと高い再生能力を有しているので一時的に障害を受けたときには残存する正常肝細胞によって再生が行われます。しかし、慢性肝障害の場合には肝細胞の再生能力が低下しますが、前癌細胞は障害を受けにくいために正常肝細胞よりも増殖しやすくなります。また慢性肝障害では再生に時間がかかるために前癌肝細胞は長い間再生反応に伴う増殖刺激を受けつづけることになり、その結果前癌肝細胞の増殖が繰り返されて発癌プロセスが進みます(図2)。前癌肝細胞のもう一つの特徴は、遺伝子発現が正常肝細胞と大きく異なっている点で、その多くは肝癌細胞にも共通しています。このような遺伝子発現には前癌肝細胞の生存・増殖を有利にするものが含まれ、ストレス環境下で高い生存・増殖能を発揮する要因になります。

● 肝発癌のメカニズム(図3)

肝発癌には、ストレス下で高い増殖能・生存能を発揮できる前癌肝細胞が発生することが必要です(変質)。そして、前癌肝細胞が肝癌細胞に進展するためには慢性肝障害下で選択的に増殖を繰り返すことが重要です(選択)。また、前癌肝細胞が集団を形成すると前癌肝細胞が産生する様々な因子によって新たな微小環境が形成されて前癌肝細胞の生存・増殖を有利にします(隔離)。従って、肝発癌のプロセスでは変質・選択・隔離の3つの要素の重なりが重要です。

図3 肝発癌のメカニズム 1. 変質 2. 選択 3. 隔離



● これから

私たちの体の中に癌ができるときは、上記のように長い年月をかけて段階的に進みます。したがって、癌に罹患しないためには、前癌細胞の発生と癌への進展を阻止することが重要で、そのためには発癌因子を可能な限り避けることと、体の中で気づかないままに進んでいるかもしれない発癌プロセスの有無を常にチェックすることが重要です。癌は高齢者の病気と思われがちですが、将来癌の罹患率を低下させるためには、若いうちから癌にならないための生活習慣を身につけることが大事で、発癌について知識を学校教育に取り入れて指導することも必要と思います。