

招請講演

癌細胞の発生とプログレッション

京都府立医科大学病理学教授 藤 田 哲 也

ヒトの癌細胞の動態と癌組織の成長に関する最近の分析的な研究によつて、ヒトの癌腫は平均25年にも及ぶ長い自然史をもつことが明らかにされてきた。しかもこの2/3以上が潜在的な前臨床期であると推定されている。

この長い潜在的成長の最初の時点で癌はどのような姿で発生し、前臨床期を通じてどのような様相で進行してくるのであろうか。この姿を明らかにするのには癌の初発像を求めて、ヒト癌や実験動物癌の、できるだけ初期と思われる病変に遡つていくアプローチが正攻法となるだろう。このような試みを繰り返すうちに、私たちは組織や細胞の異型性を指標にして初期へ辿つて行くだけではほとんど常に初期像を見失つてしまうことに気がついた。どうもヒト癌の本当の初発像は正常と区別しにくい、きわめておとなしい形態を示している可能性が高いのである。ヒト癌の初発期像を考えるかぎり、そのイメージは、これまでの病理学で、末期の癌からの経験によつて作り上げられた異型性の概念から外れているらしい、ということである。これまで病理組織学的にきわめて多数の症例が細心の注意を払つて検索されてきたにもかかわらず、細胞数が数千個あるいはそれ以下の初発癌病巣が、末期癌の数から予想されるような頻度では決して見出されないのは、ここに推定されたようにごく初期の癌細胞には末期癌のような高度の細胞異型性が欠けているためではないかということ強く示唆していると考えられる。癌のDNA量をマーカーとする研究や染色体分析の結果もこの予想を裏書きするものであつた。ヒト癌のスタートがこのような細胞からであると考ええると、自然史の経過の間にDNAの高度の変化が集積し高度な異型細胞が出現してくるような異常な

プログレッションを引き起こす状況が存在すると考えなければならない。しかも、このプログレッションで起こってくる突然変異の頻度はヒトの体細胞の突然変異率などと比べると、桁外れに高いものでなければならないのである。

このメカニズムを考えるうえで興味のあるのは、癌に関連した増殖細胞集団の中に、ほとんど常に、時にはきわめて少数のこともあるが、多倍体細胞が出現することである。このメカニズムを考えながら癌・非癌の細胞分裂像を観察しているうちに、このような染色体変化はDNA二重鎖間に何らかのクロスリンケージが生じ、染色体分裂にさいして、完全ないし不完全な不分離が起こる結果ではないかという着想をえた。生体における多倍体細胞の出現とこのクロスリンケージの存在を示す若干の実験的証拠もえられた。

癌性細胞というものの特性を、それら細胞にはDNA二重鎖間のクロスリンケージが潜在的に保有されているという背景病変に求め、ヒト癌の発生とプログレッションが時間的にどのような経過を辿るか、また環境因子によつてどのように修飾を受けるか、この機会に総合的に論じることを試みよう。ヒトの癌のように慢性の経過を辿り、その初期と末期では全くと言つていいほど生物学的性質の違う疾患について、その対策を考えるには、その全経過の正しい理解がなによりも必要である。そこで、この考え方を取り入れてヒト癌の前癌病変・dysplasia・carcinoma in situ から完成した癌へのプログレッションについて、その全貌を再構築することを試み、これらの考え方から第一次・第二次予防の戦略がこれから新しい世紀へむけてどうあるべきか、若干の示唆を述べてみたい。