

腫瘍外科に関わる分子生物学の基礎

中嶋幸生

(大久保動物病院 動物医療センター・群馬大学大学院医学系研究科 整形外科 骨軟部腫瘍)

1. はじめに

臨床研究と表裏一体として、基礎研究は治療のエビデンスを根底から支え、また新しい医療を提起する存在として不可欠である。現在のところ、腫瘍に関する基礎研究は分子生物学を中心として、特に医学領域において、生体に影響の少ない特異的治療を目指してさまざまな解析が試みられている。今後将来、獣医学領域においても腫瘍性疾患の治療を考える上で分子生物学は必須の学問であると考えられる。そうした中、膨大な数の分子種が認識され、さまざまな分子間の相互作用が論じられている。さらに、新しい概念が提唱されることにより、病態の詳細な理解が進み、それと同時に複雑性を増している。そこで今回のセミナーでは、現在のところ多くの研究者にコンセンサスの得られている基本的な概念や分子種を取り上げて解説する。特に局所再発、遠隔転移、サージカルマージン、癒着などの腫瘍外科に関する臨床的事項と密接に関係がある因子を対象として、分子生物学の理解を深めることを目的とする。

2. 臨床から基礎的視点への移行

獣医学領域において、悪性度が高く、予後が不良とされる腫瘍として、血管肉腫、骨肉腫、悪性黒色腫、前立腺癌などがある。扁平上皮癌や軟部組織肉腫、肥満細胞腫、肺腺癌、胃腺癌、膀胱移行上皮癌などもその攻撃的な挙動により治療が困難となることがしばしばある。いわゆる悪性度の高い腫瘍とは、腫瘍の挙動を決定する基本的性質が優れている。その基本的性質とは、(1)増殖能、(2)浸潤能、(3)転移能、(4)炎症の誘起などである。これらの基本的性質を構成する因子はさらに、(a)増殖シグナルの自立性、(b)増殖抑制シグナルの回避、(c)アポトーシスの回避、(d)無制限増殖、(e)細胞運動、(f)細胞外基質の溶解、(g)腫瘍周囲の微小環境との相互作用、(h)血管新生、などの因子に分けて考えることができる¹⁻³。

3. 腫瘍性疾患の分子生物学による理解

(1) 増殖能

腫瘍の倍加時間、体積の増加とそれに伴う周囲組織への圧迫などの程度を決定する最も基本的な性質である。関与する分子種として、増殖シグナルを構成するEGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)、KITなどのチロシンキナーゼ型受容体やRas、がん抑制遺伝子であるp53やRb (Retinoblastoma gene)、細胞周期の調節因子であるcyclinとCDK (Cyclin Dependent Kinase)、アポトーシスの回避に関わるcaspase、bcl-2 family、無制限増殖に関わるtelomerase、などが知られている¹⁻³。

(2) 浸潤能

肥満細胞腫や軟部組織肉腫、扁平上皮癌、移行上皮癌などで問題となる基本的性質である。腫瘍細胞の運動能に関わる分子としてRho、cdc42、Rac、細胞骨格であるactin fiber、また概念としてEMT (Epithelial-Mesenchymal Transition: 上皮間葉転換) が知られている。細胞外基質の溶解に関わる分子としてMT1-MMP (Membrane Type1-Matrix Metalloprotease)、TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloprotease-2)がある。腫瘍周囲の微小環境との相互作用に関わる因子として、TAM (Tumor-Associated Macrophage)、CAF (Cancer-Associated Fibroblast) などが知られている¹⁻³。

(3) 転移能

骨肉腫、血管肉腫、悪性黒色腫などで問題となる基本的因子である。転移という現象は多段階のステップを経て成立すると考えられている。具体的には、①原発巣での増殖と血管新生、②組織内/血管内浸潤、③血中移動、④腫瘍塞栓の形成と血管壁への接着、⑤血管内から組織内への移動、⑥微小環境の確立、⑦転移巣での増殖と血管新生、によって構成されている⁴。血管新生に関わる因子としてVEGF/VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor/Receptor)、HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1)、標的臓器への接着に関する因子としてintegrin、selectin、CD44などの細胞接着因子がある¹⁻³。また、最近話題となっている転移に関する概念としてpre-metastatic nicheなどが知られている⁵。

(4) 炎症の誘起

肥満細胞腫や炎症性乳癌、大顆粒性リンパ腫 (LGL) で問題となる基本的因子である。多くの炎症性物質の転写因子として機能する NF- κ B、液性因子として TGF- β 、TNF- α 、IL-6、chemokine、histamine、perforin などが知られている¹⁻³。腫瘍性疾患における炎症とは、周囲組織に対して障害を引き起こすだけでなく、腫瘍自身の進行や浸潤にも関与する⁶。

以上、代表的な分子を挙げたが、それぞれの分子が効果的に作用するためには各々の発現機序があり、受容体、細胞内でのシグナル伝達、遺伝子発現のための転写因子、mRNA の形成、タンパク合成、翻訳後修飾などの機序はその分子種ごとにそれぞれ異なっている。また、発現を増強させる因子だけでなく、逆に発現量や分子の活性を抑制的に調節する因子も存在する。それに加えて、cross talk (細胞内でシグナルを受け渡ししながら他の経路とも影響しあう現象) や cascade (発現機序の下流になるにつれて反応の連鎖に関与する分子が増大する現象) がさらに分子生物学を理解する上で複雑化させている。最近では miRNA などの分子間の相互作用に関与する新しい因子も見出され、現在も多くの研究によって議論されている。

4. 人医学と獣医学の translation

臨床上では骨肉腫やリンパ腫、乳癌などを代表として人と動物で挙動が類似する腫瘍性疾患が知られている。一方で、分子生物学上では対象とする遺伝子の塩基配列 (ひいてはタンパク質のアミノ酸配列) に種差があることに注意しなければならない。そうした背景は存在するが、c-kit などのように人と犬で高い相同性が確認されている遺伝子もあり、腫瘍や分子の種類によっては、人と動物の腫瘍性疾患を論じる上で相互の外挿が可能であるとの報告がある⁷⁻¹²。また、医学領域では基礎研究が活発に行われており、研究者自体の数も多いことから、本セミナーではこのような前提の上で、これまでに蓄積された基礎医学領域における研究成果を踏まえて論じることとする。

5. さいごに

腫瘍性疾患における分子生物学の概念は、基礎医学の研究者や病理医、あるいは腫瘍内科医で対象とすべきなのかもしれない。しかし、外科的治療が主体となる腫瘍は多く、マージンの決定、癒着など腫瘍切除に関わる操作、切除後の再発や転移を経験した外科医、あるいは治療に関して飼い主に相談を受けるなどした外科医にしか見出せない視点もある。今後の分子生物学的アプローチは我々若手獣医師の果たすべき役割は大きく、このような領域に興味をもつ契機にしていいただければ幸いである。分子生物学的な理解がさらに進展することにより、確定診断と共に長期的予後不良として臨床上対応しなければならない腫瘍性疾患に対しても何らかの希望が見いだせることを期待したい。

参考文献

1. Weinberg, R. A. 2007. The biology of cancer. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.
ワインバーグ がんの生物学. 2008. 武藤誠 訳. 南江堂.
2. Pecorino, L. 2008. Molecular biology of cancer. Mechanisms, targets, and therapeutics. 2nd edition. Oxford University Press, Inc.
ペコリーノ がんの分子生物学. メカニズム・分子標的・治療. 2010. 日合弘 訳. メディカル・サイエンス・インターナショナル.
3. Tannock, I. F., Hill, R. P., Bristow, R. G., Harrington, L. 2005. The basic science of oncology. 4th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.
がんのベーシックサイエンス. 日本語版 第3版. 2006. 谷口直行 訳. メディカル・サイエンス・インターナショナル.
4. Fidler, I. J. 2003. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. Nat Rev Cancer. 3:453-458.
5. Peinado, H., Lavotshkin, S. and Lyden, D. 2011. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: Old saying and new thoughts. Semin Cancer Biol. 21:139-146.

6. Coussens, L. M. and Werb, Z. 2002. Inflammation and cancer. *Nature*. 420:860-867.
7. Paoloni, M. and Khanna, C. 2008. Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nat Rev Cancer*. 8:147-156.
8. Leroy, B. E., and Northrup, N. 2009. Prostate cancer in dogs: comparative and clinical aspects. *Vet J*. 180:149-162.
9. Antuofermo, E., Miller, M. A., Pirino, S., et al. 2007. Spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs --a model of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16:2247-2256.
10. Rankin, K. S., Starkey, M., Lunec, J., et al. 2012. Of dogs and men: comparative biology as a tool for the discovery of novel biomarkers and drug development targets in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 58:327-333. doi: 10.1002/pbc.23341.
11. Tannehill-Gregg, S. H., Levine, A. L., and Rosol, T. J. 2006. Feline head and neck squamous cell carcinoma: a natural model for the human disease and development of a mouse model. *Vet Comp Oncol*. 4:84-97.
12. Marconato, L., Gelain, M. E., and Comazzi, S. 2012. The dog as a possible animal model for human non-Hodgkin lymphoma: a review. *Hematol Oncol*. doi: 10.1002/hon.2017.