

PanINの早期播種(early dissemination)と 隠れ転移(stealth metastasis)

山口淳平¹⁾, 國料俊男¹⁾, 江畑智希²⁾

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学 講師¹⁾, 教授²⁾

はじめに

近年、がんの播種・転移は比較的早期がんの段階で起きることが明らかとなりつつある。この早期播種の詳細を明らかとするために、我々は遺伝子改変マウスモデルを用いて膵がん細胞の転移時期とその去就について研究を行ってきた。その結果、膵がんにおいては良性腫瘍細胞(pancreatic intraepithelial neoplasm : PanIN)の段階で全身播種が起こることが明らかとなった。驚くべきことに、他臓器に転移したPanIN細胞は宿主臓器で分化転化を起こして傍目には認識できない状態となり、またPanIN細胞は転移した後に悪性化して転移巣を形成することが示唆された。当研究グループでは、この特殊な転移形式を「隠れ転移(stealth metastasis)」と名付け、臨床診療に応用すべく現在も誠意研究中である。

転移はがんの終末イベントではない

がんの播種または転移という現象は、長らくがんの最終段階に起こる現象だと思われてきた。これはがんの進行度と転移との相関をみれば当然の推測ではあるものの、実臨床の現場ではこれだけでは説明できない現象も存在する。たとえば、原発不明がんとは原発巣が発見できないにもかかわらず全身に転移巣が出現する現象であり、またがんを外科的に切除して数年以上経ってから転移巣が出現するという日常的に遭遇する現象(tumor dormancyと呼ばれる)も、末期がん細

胞の高い悪性度を考えれば腑に落ちない点が多い。

近年では、乳がんや膵臓がんの全身への播種は比較的早期に起きるとする報告が散見され、早期播種(early dissemination)として注目されている¹⁾⁻³⁾。もともとはマウスモデルで指摘された現象ではあるが、ヒトにおいても上皮内がん患者の血液中にがん細胞が存在するという報告もある。これらの研究結果は、がんの転移は成熟した(末期の)がん細胞に限られた能力ではなく、早期がん細胞こそが転移能に優れた細胞であることを示唆している。しかしながら、こういった早期播種という現象は血中循環腫瘍細胞(circulating tumor cells : CTC)というかたちでは認識されているものの、他臓器への生着というレベルではいまだ明らかにされていない。

膵腫瘍細胞は前がん状態の 段階(PanIN)で全身に播種される

膵がん早期播種の詳細を検討するために、遺伝子改変マウスモデルであるKPCT(Pdx1-Cre/LSL-KRAS^{G12D}/LSL-p53^{R172H}/LSL-tdTomato)を準備した。詳細は割愛するが、このマウスは膵臓上皮細胞にtdTomatoと呼ばれる赤い蛍光色素が発色し、同時にがん遺伝子であるKRASとがん抑制遺伝子であるp53のmutationが導入されるマウスモデルである。結果、KRAS単独変異マウス(KCT)では膵前がん病変(PanIN)が発生するが膵がん(pancreatic ductal adenocarcinoma : PDAC)は発生せず、またKRAS/p53同時変異マウス(KPCT)では膵がんが発生した。PanINとは膵前がん病変の1つであり、長期的には膵がんへと悪性転化することが知られているが、いまだ悪性には至らない良