

多段階仮説に基づく発がん数理モデル

大瀧 慈

広島大学・原爆放射能医学研究所、環境情報計量生物分野

遺伝的不安定仮説に基づき、また、細胞死の発生の効果をもとり入れて、発がんの数理モデルの構築を試みた。このモデル化はポアソン過程に基づいたものであり、得られるモデルは、Armitage-Doll モデルの一つの拡張版とみなせうる。モデル化において、下記のような仮定を設定した。

- A1. 腫瘍形成能力を持つに至る変異の発生は、腫瘍抑制遺伝子の対立遺伝子の両方とも機能不全となっていることが前提となる。
- A2. 遺伝的不安定性は、ある世話役遺伝子の対立遺伝子の両方が損傷あるいは機能不全に陥った状況で顕在化する。
- A3. 各細胞における遺伝的不安定性や発がんに関連する変異は、互いに独立に発生する。

細胞のがん化に関するステージとは別に、上記の A2 で記した状況に対応して、2種類の細胞の状態（相）の存在を仮定する。すなわち、細胞死の標的に全く損傷を受けていない状態および細胞死に関するどこかの標的に損傷が存在するが致死的不是な状態の存在を想定した。

そして、正常細胞から有腫瘍形成能の悪性細胞に至るまでに、2個の異なる経路が発がん過程に存在しうることが導かれる、そのうちの一つは、遺伝的不安定状態を経る経路であり、他の一つは、それを経由しない経路である。

いま、 $\theta(t)$ を発がんや細胞死に関する事象の発生強度とし、 $\Theta(t) = \int_0^t \theta(u) du$ は、その年齢 t までの累積値であるとし、さらに、発生強度 $\theta(t)$ は下記の様な構造を持っていることを想定した。

$$\theta(t) = \eta_{\tau}(t)\omega(t),$$

ただし、 τ は宿主の出生年次、 $\eta_{\tau}(\cdot)$ は年齢 t における外部曝露強度、 $\omega(\cdot)$ は年齢 t での曝露による細胞の変異発生に関する感受性である。

このとき、最初の腫瘍形成能を持つに至る細胞の変異に関する密度関数は、年齢 t の関数として次式で表現できることを導いた。

$$\begin{aligned}
f(t|\theta) \cong & 8n_I n_S \rho_I^2 \rho_{IS} \varepsilon \theta(t) \left[\sum_{i=1}^5 \frac{e^{-\sigma_{a5.0i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{a5.0j} - \sigma_{a5.0i})} + 2m\mu \sum_{\ell=1}^2 \sum_{i=1}^6 \frac{e^{-\sigma_{a5.\ell i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{a5.\ell j} - \sigma_{a5.\ell i})} \right. \\
& + 2m\rho_I \mu \sum_{\ell=3}^4 \sum_{i=1}^6 \frac{e^{-\sigma_{a5.\ell i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{a5.\ell j} - \sigma_{a5.\ell i})} + 2m\rho_{IS} \mu \sum_{i=1}^6 \frac{e^{-\sigma_{a5.5i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{a5.5j} - \sigma_{a5.5i})} \\
& + \frac{\rho_S^2}{\rho_I^2 \rho_{IS}} \sum_{i=1}^4 \frac{e^{-\sigma_{b4.0i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{b4.0j} - \sigma_{b4.0i})} + 2m\mu \frac{\rho_S^2}{\rho_I^2 \rho_{IS}} \sum_{\ell=1}^2 \sum_{i=1}^5 \frac{e^{-\sigma_{b4.\ell i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{b4.\ell j} - \sigma_{b4.\ell i})} \\
& + 2m\mu \frac{\rho_S^3}{\rho_I^2 \rho_{IS}} \sum_{\ell=3}^4 \sum_{i=1}^5 \frac{e^{-\sigma_{b4.4i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{b4.4j} - \sigma_{b4.4i})} + \frac{\rho_S}{2n_I \rho_I^2 \rho_{IS}} \sum_{i=1}^3 \frac{e^{-\sigma_{b3.0i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{b3.0j} - \sigma_{b3.0i})} \\
& \left. + m\mu \frac{\rho_S}{\rho_I^2 \rho_{IS}} \sum_{\ell=1}^2 \sum_{i=1}^4 \frac{e^{-\sigma_{b3.\ell i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{b3.\ell j} - \sigma_{b3.\ell i})} + m\mu \frac{\rho_S^2}{\rho_I^2 \rho_{IS}} \sum_{i=1}^4 \frac{e^{-\sigma_{b3.3i} \varepsilon \Theta(t)}}{\prod_{j \neq i} (\sigma_{b3.3j} - \sigma_{b3.3i})} \right],
\end{aligned}$$

ここで、 $\sigma_{a5.\ell j}$, $\sigma_{b4.\ell j}$, および $\sigma_{b3.\ell j}$ は、母数により規定される定数である。

さらに我々は、放射線の細胞へ影響に関して下記を想定し、放射線による遺伝的不安定性誘発仮説に基づいて、一点曝露の状況下での発がん危険度を定式化した。

- A5. 放射線は、被曝した細胞において遺伝的不安定性や発がん関連および細胞死に関わる事象を確率的に引き起こす。その超過危険度は線量に比例して増大する。
- A6. 放射線曝露による細胞における損傷や変化などの事象は、背景的状况の下で起こるそれらの事象と独立に発生する。

本モデルを使用することで、がんの年齢・線量依存性に関して大まかな説明を行えることが分かった。しかし、この細胞ごとの事象は独立に生ずるものと仮定しており、各細胞間で交わされている可能性のあるコミュニケーション機能については無視されており、その効果により発がん危険度は幾分低減されている可能性がある。また、本モデルでは、がん罹患の年齢を直接事象発生時そのものでなく、仮想的な最初の腫瘍形成能を持つ悪性細胞の出現年齢を対象として定式化している。そして、腫瘍の生长期間や2段階モデルで論じられているような中間細胞の増殖優位性についても考慮していない。よって、我々のモデルは、がんの年齢依存性を実際よりも低く見積もっている可能性がある。より厳密には、診断の対象となりうる程度の大きさの腫瘍に生長するまでに要するいわゆる潜在がんの期間を考慮に入れるべきであろう。このような理由により、実際のがんの罹患や死亡データを解析する場合には、さらなるモデルの修正が必要となる。