

## イマチニブ耐性の原因 その1 2016.10.06 by Sunny NC

### (がん細胞増殖の数値的経過)

RESET 治験広告の「多くの患者においては、イマチニブを使用し続けることにより c-kit 遺伝子が更に変異を起こし」の文章に抗議し、「多くの患者においては、イマチニブを使用し続ける間に c-kit 遺伝子が更に変異を起こし」と変更されて、それ以後イマチニブいや、多くの抗癌剤耐性、また第二次的変異について晩酌後にネットで調べています。出来る限りのネットサイトを探し、読んで、総括編と思ったのですが、あまりにも長くなりすぎますので、詳細を部分的なポストへと切り替えました。できれば「イマチニブ耐性の原因」に関するシリーズにできたらと思っています。

イマチニブ耐性の理由は色々の説を読んでいます。今回は数値的に調べました。最初の間は「1g の腫瘍にどれだけの腫瘍細胞が入っているの」です。答えは 1g の腫瘍には約 $10^8$ から $10^9$ 個存在する。1 から 10 億個だそうです<sup>(1)</sup>。

何が原因かは解りませんが、たった一個の変異を起こした細胞が 1g の腫瘍に発展するには、何回（何世代）細胞分裂しているの？ になりますが、この計算は簡単です。分裂するたびに細胞数が 2 倍になりますから  $\log_{10}10^8/\log_2$  または  $\log_{10}10^9/\log_2$  で計算できます。結果は 26.6、30.0 ですから、約 30 回の細胞分裂でこれだけの細胞数になります。腫瘍径が 2 倍になる事は腫瘍体積が 8 倍になる事ですから、細胞内の全細胞が 3 回分裂したことになります。

ちなみに、腫瘍の密度はほとんど水と同じですから、1g の球状腫瘍の直径は 1.24cm です。最終分裂の 1 回前の腫瘍径はちょうど 1.0cm になります。これはマイクロ GIST 定義の最大直径と同じです。殆どの腫瘍は球状でなく楕円体に近く、長径で腫瘍径が示されます。球状の体積は  $V = \frac{4}{3}\pi r^3$  ですが、

楕円体の体積は  $V = \frac{4}{3}\pi abc$  ですから、 $\frac{r^3}{abc}$  次第で数回前の分裂世代で同じ長径に至るでしょう。（球の直径は  $2r$ 、楕円体の 3 方向の直径は  $2a, 2b, 2c$  です。腫瘍の場合は一番長い径で表されます。）

正常の細胞分裂サイクルの完結時間は臓器など場所しだいで相当時間差があ

るようですが、24 時間ほどでサイクルは終わるようです<sup>(2)</sup>。がん細胞もあまり変わらないようです。通常はある細胞が必要になれば細胞外からの刺激（情報）により細胞は分裂するのですが、GIST は細胞外からの刺激なしで増殖しますが、分裂サイクル直後にまた分裂が始まるようではないようです。私の再発した GIST が良い実例でしょう。マージンなしの食道 GIST の胸腔鏡手術での摘出なので、GIST 腫瘍細胞は取り残された可能性は殆ど 100% です。それが長径 3cm に発展するのに 7 年掛かりました。16 個の GIST 細胞が残ったと仮定すると、長径 3cm に発展するのに 28 回ほど細胞分裂がおきた事になります。単純計算すると 3 ヶ月間に全腫瘍細胞が一回分裂したことになります。

この腫瘍細胞分裂の頻度は、ゲノム変異の悪性度、細胞の環境そしてまだ解っていない因子などで相当影響されるでしょう。私の GIST の増殖度は低いと思っています。

添付したのは Excel で計算した腫瘍細胞分裂回数にたいしての腫瘍径の変化を示すグラフです。

次は「もし第二次的変異が起こったらその密度は？」を書きたいと思っています。

(1) Does the cell number  $10^9$  still really fit one gram of tumor tissue?

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cc.8.3.7608>

(2) How Long does It Take for Cells to Divide?

<http://www.wisegeek.org/how-long-does-it-take-for-cells-to-divide.htm#diyoudknowout>

|    | A   | B                               | C            | D              | E                     | F | G                                    | H | I | J | K | L | M | N | O | P | Q | R | S | T | U |
|----|---|---------------------------------|--------------|----------------|-----------------------|---|--------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1  | Cell Division and Resultant Number of Cells |                                 |              |                |                       |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2  |   | Sphere $V = \frac{4}{3}\pi r^3$ |              |                |                       |   | Ellipsoid $V = \frac{4}{3}\pi abc$   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 3  |   |                                 |              |                | Diameter              |   | For my case $3 \times 2 \times 1$ cm |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 4  | No. of                                      |                                 | 1 cc         |                | 1.241 cm              |   | Dimension a = r x 1.5                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 5  | Division                                    | Number of Cells                 | Tumor Weight | Tumor Diameter | Ellipsoid a Dimension |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 6  | 0   | 1                               | 0.000000 g   | 0.001 cm       | 0.002 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 7  | 1   | 2                               | 0.000000 g   | 0.002 cm       | 0.002 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 8  | 2   | 4                               | 0.000000 g   | 0.002 cm       | 0.003 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 9  | 3   | 8                               | 0.000000 g   | 0.002 cm       | 0.004 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 10 | 4   | 16                              | 0.000000 g   | 0.003 cm       | 0.005 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 11 | 5   | 32                              | 0.000000 g   | 0.004 cm       | 0.006 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 12 | 6   | 64                              | 0.000000 g   | 0.005 cm       | 0.007 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 13 | 7   | 128                             | 0.000000 g   | 0.006 cm       | 0.009 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 14 | 8   | 256                             | 0.000000 g   | 0.008 cm       | 0.012 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 15 | 9   | 512                             | 0.000000 g   | 0.010 cm       | 0.015 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 16 | 10  | 1,024                           | 0.000001 g   | 0.012 cm       | 0.018 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 17 | 11  | 2,048                           | 0.000002 g   | 0.015 cm       | 0.023 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 18 | 12  | 4,096                           | 0.000004 g   | 0.019 cm       | 0.029 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 19 | 13  | 8,192                           | 0.000008 g   | 0.024 cm       | 0.037 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 20 | 14  | 16,384                          | 0.000015 g   | 0.031 cm       | 0.046 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 21 | 15  | 32,768                          | 0.000031 g   | 0.039 cm       | 0.058 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 22 | 16  | 65,536                          | 0.000061 g   | 0.049 cm       | 0.073 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 23 | 17  | 131,072                         | 0.000122 g   | 0.062 cm       | 0.092 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 24 | 18  | 262,144                         | 0.000244 g   | 0.078 cm       | 0.116 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 25 | 19  | 524,288                         | 0.000488 g   | 0.098 cm       | 0.147 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 26 | 20  | 1,048,576                       | 0.000977 g   | 0.123 cm       | 0.185 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 27 | 21  | 2,097,152                       | 0.001953 g   | 0.155 cm       | 0.233 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 28 | 22  | 4,194,304                       | 0.003906 g   | 0.195 cm       | 0.293 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 29 | 23  | 8,388,608                       | 0.007813 g   | 0.246 cm       | 0.369 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 30 | 24  | 16,777,216                      | 0.015625 g   | 0.310 cm       | 0.465 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 31 | 25  | 33,554,432                      | 0.031250 g   | 0.391 cm       | 0.586 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 32 | 26  | 67,108,864                      | 0.062500 g   | 0.492 cm       | 0.739 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 33 | 27  | 134,217,728                     | 0.125000 g   | 0.620 cm       | 0.931 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 34 | 28  | 268,435,456                     | 0.250000 g   | 0.782 cm       | 1.172 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 35 | 29  | 536,870,912                     | 0.500000 g   | 0.985 cm       | 1.477 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 36 | 30  | 1,073,741,824                   | 1.000000 g   | 1.241 cm       | 1.861 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 37 | 31  | 2,147,483,648                   | 2.000000 g   | 1.563 cm       | 2.345 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 38 | 32  | 4,294,967,296                   | 4.000000 g   | 1.969 cm       | 2.954 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 39 | 33  | 8,589,934,592                   | 8.000000 g   | 2.481 cm       | 3.722 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 40 | 34  | 17,179,869,184                  | 16.000000 g  | 3.126 cm       | 4.690 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 41 | 35  | 34,359,738,368                  | 32.000000 g  | 3.939 cm       | 5.908 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 42 | 36  | 68,719,476,736                  | 64.000000 g  | 4.963 cm       | 7.444 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 43 | 37  | 137,438,953,472                 | 128.000000 g | 6.253 cm       | 9.379 cm              |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 44 | 38  | 274,877,906,944                 | 256.000000 g | 7.876 cm       | 11.817 cm             |   |                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

