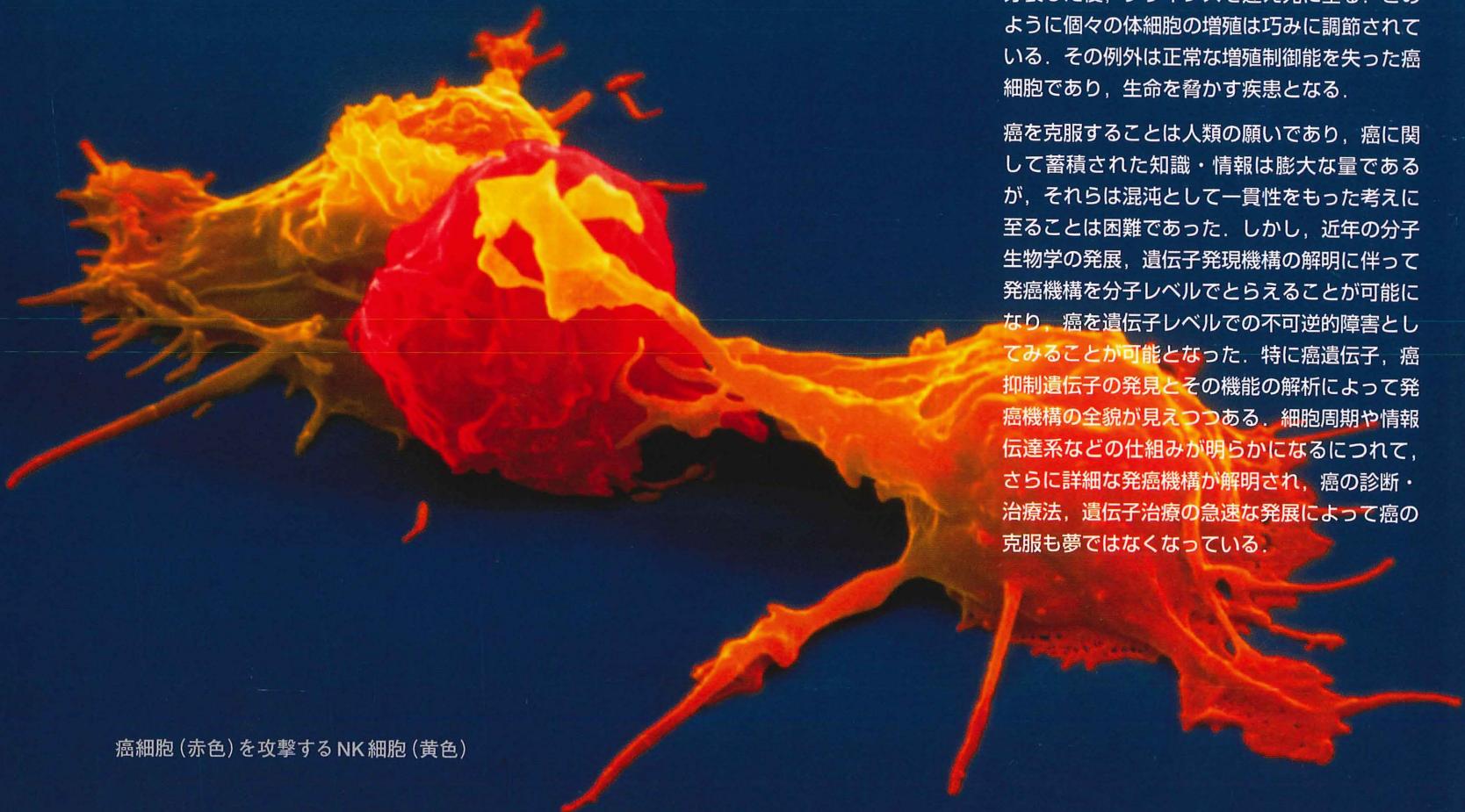


Section 7

癌



癌細胞（赤色）を攻撃するNK細胞（黄色）

高等生物の体細胞に共通する重要な特徴として、一定の寿命をもつことが知られている。たとえばヒトの正常皮膚線維芽細胞は50～60回分裂した後、クライシスを迎えるに至る。このように個々の体細胞の増殖は巧みに調節されている。その例外は正常な増殖制御能を失った癌細胞であり、生命を脅かす疾患となる。

癌を克服することは人類の願いであり、癌に関して蓄積された知識・情報は膨大な量であるが、それらは混沌として一貫性をもった考えに至ることは困難であった。しかし、近年の分子生物学の発展、遺伝子発現機構の解明に伴って発癌機構を分子レベルでとらえることが可能になり、癌を遺伝子レベルでの不可逆的障害としてみることが可能となった。特に癌遺伝子、癌抑制遺伝子の発見とその機能の解析によって発癌機構の全貌が見えつつある。細胞周期や情報伝達系などの仕組みが明らかになるにつれて、さらに詳細な発癌機構が解明され、癌の診断・治療法、遺伝子治療の急速な発展によって癌の克服も夢ではなくなっている。

癌

癌遺伝子 oncogene

1 癌遺伝子

正常細胞にも癌遺伝子と相同性をもつ遺伝子が存在する。この癌原遺伝子が発癌物質などによって変異すると、細胞の癌化を引き起こす。

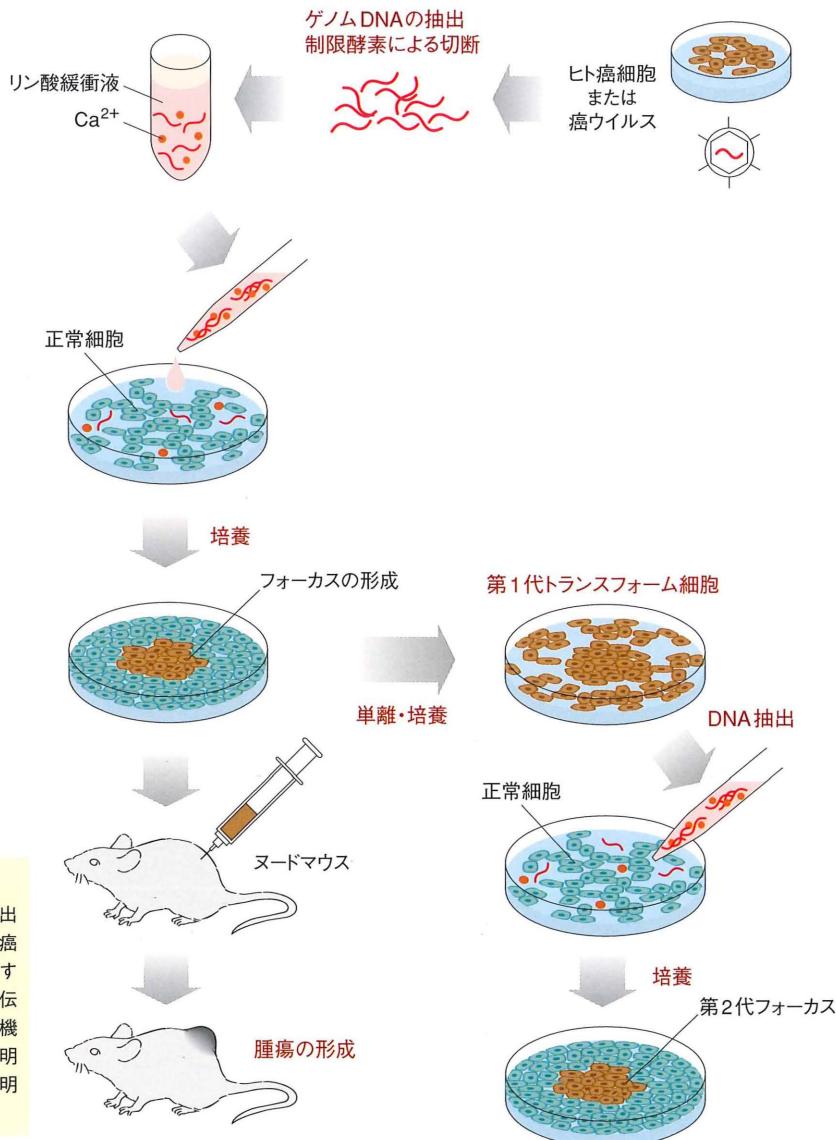
1 癌遺伝子の発見

1910年、Rousはニワトリ肉腫がRNAウイルスの感染によって発生することを報告した。その後、逆転写酵素でこのラウス肉腫ウイルス(RSV)のゲノムからcDNAが合成され、RSVゲノムは内殻タンパク質(*gag*)、逆転写酵素(*pol*)、外被タンパク質(*env*)の各遺伝子以外に、正常細胞に形質転換(トランスフォーム transform)することで腫瘍化させる遺伝子領域が確認され、*src*遺伝子と名づけられた。

種々の発癌ウイルスから次々に見出された癌遺伝子(viral oncogene; *v-onc*)は、実際の腫瘍細胞にも見出されるが、正常細胞にも相同性をもつ遺伝子、すなわち細胞性癌遺伝子(cellular oncogene; *c-onc*)が存在する。そして、本来 *c-onc* 遺伝子は正常な細胞増殖の機能発現などに重要な働きをもつことがわかり、このような *c-onc* を癌原遺伝子(proto-oncogene)と呼び、現在では癌原遺伝子が発癌物質、放射線、老化などによって変異することによって細胞の癌化を引き起こすと考えられるようになった。

② 癌遺伝子のクローニング

発癌ウイルスや腫瘍組織からDNAを抽出し、正常細胞にトランスフェクションして癌化させることで癌遺伝子をクローニングすることができる。同定・分離された癌遺伝子の構造解析、遺伝子産物の機能解析、機能発現による癌化に至るまでの役割の解明などを通じて、発癌の分子機構が次第に明らかになってきた。



2 癌遺伝子の種類と機能

癌遺伝子がコードするタンパク質の機能は、細胞増殖の制御と関連することが明らかになっており、その機能から大きく6つに分類することができる。

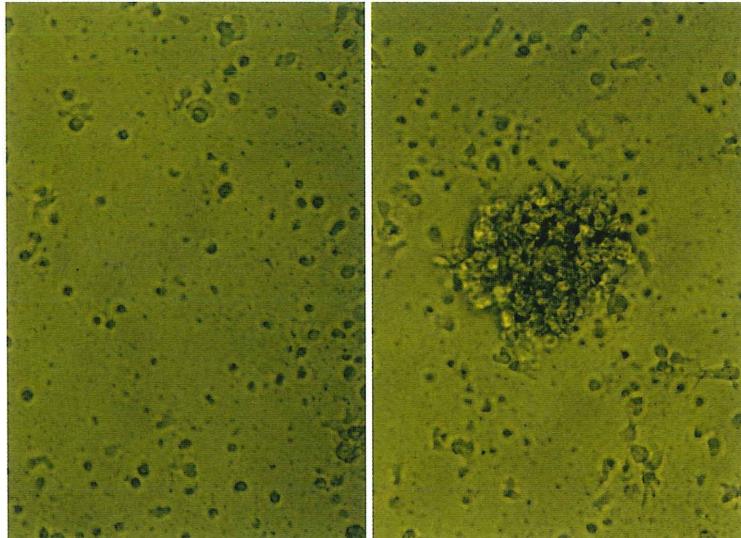
I 増殖因子型 成長因子と高い相同意をもち、オートクリン的に働いて、自律増殖を連続的に促進する。

II 増殖因子受容体型 増殖因子に対する受容体と相同意をもち、自律増殖のシグナルを出し続ける。

III チロシンキナーゼ型 チロシンキナーゼ (TyK) をコードし、増殖因子に対する受容体構造と一部変化あるいは類似した受容体型と、そうでない非受容体型がある。標的タンパク質のリン酸化を介して増殖シグナルを伝達する。

① ウィルスによる癌化

リンパ球に Epstein-Barr ウィルスを感染させると、癌化してフォーカスを作り増殖する(写真右)。左は非感染の対照。



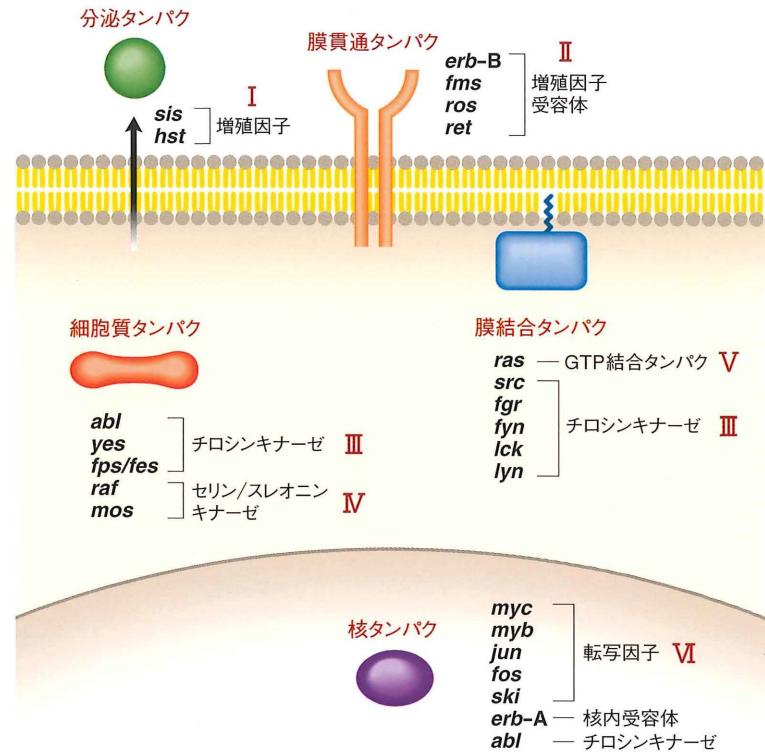
IV セリン/スレオニンキナーゼ型 セリン/スレオニンキナーゼ (Ser/Thr K) をコードし、標的タンパク質のリン酸化を介して増殖シグナルを伝達する。

V GTP 結合タンパク質型 変異した GTP 結合タンパク質をコードし、細胞内シグナル伝達に異常をもたらすことで癌化に働く。

VI 核内転写因子型 DNA に結合する転写因子をコードし、細胞核内で直接作用して細胞増殖に関与する遺伝子の転写を促進する。

② 癌遺伝子の局在

種々の癌遺伝子は細胞内の異なる部位に発現して、その機能を発揮する。



④ 癌遺伝子の種類と機能

多くの癌遺伝子が同定され、これら既知の癌遺伝子を利用して、さらにホモロジーをもつ関連遺伝子が単離された。分子クローニングされた遺伝子の構造、その染色体の局在や機能が明らかにされている。さらに、種々の前癌組織や癌組織の染色体分析により、染色体異常・欠失が癌の発生や悪性度と関連することが明らかにされつつある。

	癌遺伝子	由来/腫瘍ウイルス	遺伝子産物	局在	ヒト染色体	機能
増殖因子型	<i>sis</i>	サル肉腫ウイルス	p16	分泌	7pter-q22	PDGF-A鎖
			p14	分泌	22q12-q13	PDGF-B鎖
	<i>hst</i>	ヒト胃癌	206 アミノ酸		11q13	FGF ファミリー
チロシンキナーゼ型						
細胞膜受容体型	<i>erb-B</i>	トリ赤芽球ウイルス	gp72	細胞膜	7p13-q22	EGF受容体 TyK
	<i>fms</i>	ネコ肉腫ウイルス	gp180	細胞膜	5q3	CSF-1受容体 TyK
	<i>ros</i>	トリ肉腫ウイルス	2318 アミノ酸	細胞膜	6q22	受容体型 TyK
	<i>ret</i>	神経芽細胞腫、白血病	p150	細胞膜	10q11.2	受容体型 TyK
核内受容体型	<i>erb-A</i>	トリ赤芽球ウイルス	p80	核	17	ステロイドホルモン受容体 甲状腺ホルモン受容体
非受容体型	<i>src</i>	Rousトリ肉腫ウイルス	p60	細胞質	20q13.3	TyK
	<i>yes</i>	トリ肉腫ウイルス	p90	細胞質	18q21	TyK
	<i>abl</i>	マウス白血病ウイルス	p160	細胞質、核	9q34.1	TyK
	<i>fgr</i>	B細胞、末梢血単核細胞	p60	細胞膜内側	1p36.1	TyK
	<i>fps/fes</i>	トリ肉腫ウイルス	p92	細胞質	15q26	TyK
	<i>fyn</i>	脳、胸腺	p59	細胞膜内側	6q21	TyK
	<i>lck</i>	マウス白血病ウイルス	p56	細胞膜	1p32-35	TyK
	<i>lyn</i>	成人T細胞白血病ウイルス	p56	細胞膜	8q13-ter	TyK
セリン/スレオニンキナーゼ型	<i>mos</i>	マウス白血病	p41	細胞質	8q	Ser/Thr K
	<i>raf</i>	マウス肉腫ウイルス	p74	細胞質	3p25	Ser/Thr K
GTP結合タンパク質型	<i>H-ras</i>	ラット白血病、肉腫	p21	細胞質	11p15.5	GTP結合タンパク質
	<i>K-ras</i>	ラット白血病、肉腫	p21	細胞質	6p12-p11(ras-1) 12p12.1(ras-2)	GTP結合タンパク質
	<i>N-ras</i>	ヒト白血病、肉腫	p21	細胞質	1p22, 1p13	GTP結合タンパク質
核内転写因子型	<i>c-myc</i>	トリ白血病、肉腫	p110, ヒト p49	核	8q24	ヘリックス・ループ・ヘリックス ロイシンジッパー
	<i>N-myc</i>	神経芽細胞腫	p56-p64	核	2p23-24	ヘリックス・ループ・ヘリックス ロイシンジッパー
	<i>L-myc</i>	ヒト肺小細胞癌	p40	核	1p32	ヘリックス・ループ・ヘリックス ロイシンジッパー
	<i>myb</i>	トリ骨髄芽球症ウイルス	640 アミノ酸	核	6q22-24	ヘリックス・ターン・ヘリックス
	<i>jun</i>	トリ肉腫ウイルス	p40	核	1p31-32	AP-1ロイシンジッパー
	<i>fos</i>	マウス骨肉腫ウイルス	380 アミノ酸	核	14p21-q31	AP-1ロイシンジッパー
	<i>ski</i>	トリ白血病ウイルス	728 アミノ酸	核	1q22-q24	DNA結合

① ウィルスによる癌化機構

1 v-onc型 発癌ウイルスはそれぞれいろいろな癌遺伝子をもつが、RSVを例にとると、*src*遺伝子産物は分子量60kDaのチロシンキナーゼ(p60)であり、標的タンパク質のチロシン残基をリン酸化し、細胞増殖を誘導する。

2 シス作用型 トリ白血病ウイルスは*v-onc*癌遺伝子をもたないが、LTRにより同一DNA上(シス作用)の宿主細胞の*c-onc*である*c-myc*遺伝子を活性化することで癌化する。

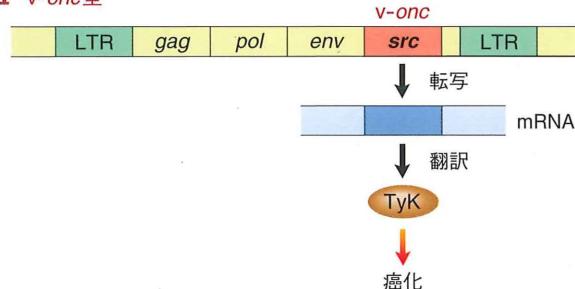
3 トランス作用型 ヒトT細胞白血病ウイルスなどは、癌遺伝子の代わりに転写活性化遺伝子をもち、この遺伝子が存在するDNA上以外の遺伝子をトランス作用で活性化し、活性化された遺伝子が癌化に働く。

MEMO

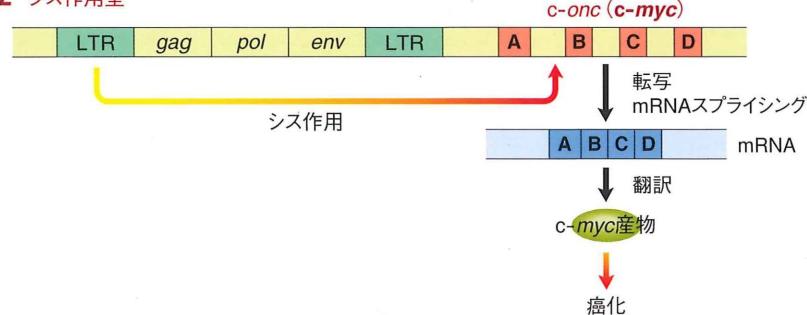
LTR ; long terminal repeat
(末端反復配列)

LTRはウイルスゲノムを宿主ゲノムに組み込むのに関与する。また、LTRは癌遺伝子のエンハンサー活性およびプロモーター活性をもち、*c-onc*発現を促進して癌化を誘導する。

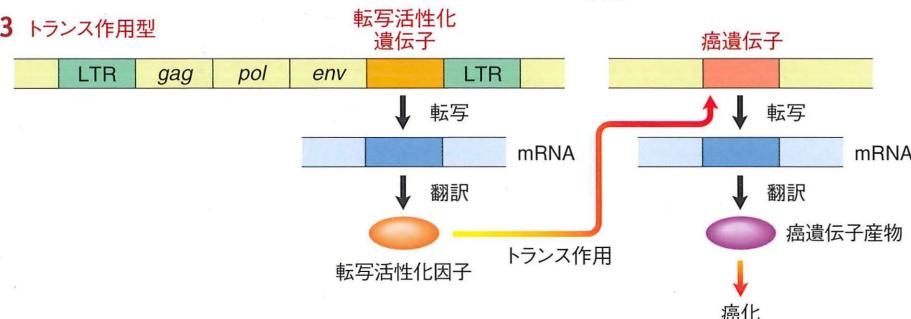
1 v-onc型



2 シス作用型



3 トランス作用型



② 細胞性癌遺伝子による癌化機構

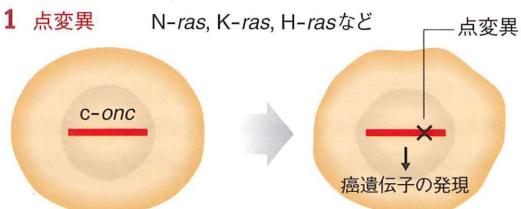
1 点変異型 癌原遺伝子*c-onc*に点変異(point mutation)が生じ、癌遺伝子が活性化される。

2 挿入・転座型 発癌ウイルス由来遺伝子の挿入や転座が*c-onc*の上流に起こり、*c-onc*のプロモーター・エンハンサー機能が強く働いたり、あるいはこれらの抑制配列が除去されて*c-onc*の遺伝子を活性化する。

3 欠失型 染色体中の癌抑制遺伝子が欠失することによって癌化や癌悪性度が促進される。

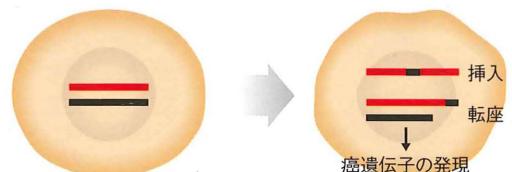
4 増幅型 癌遺伝子が増幅されて癌化や癌悪性度が促進される。

1 点変異

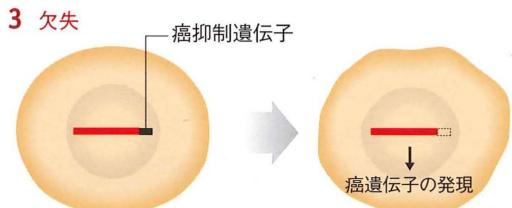


2 挿入・転座

myc, abl : 染色体の一部の転座
fos, mos, sis, ras : LTR結合の転座

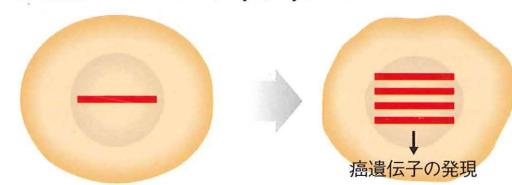


3 欠失



4 増幅

*erb-B, myc, myb*など



① 癌遺伝子点変異による腫瘍

ヒトの膀胱癌では、癌原遺伝子 *H-ras* のアミノ酸配列 12 番目をコードする GGC が GTC に点変異することで Gly が Val に変化し、*H-ras* タンパク質の GTPase 活性が失われるため細胞増殖の情報伝達が継続してしまう。

コドン	H-ras (p21) アミノ酸配列 (点変異)												GTP 結合能	GTPase 活性		
	8	9	10	11	12	13	14	15								
正常細胞	アミノ酸配列	-	Val	-	Val	-	Gly	-	Ala	-	Gly	-	Val	-	+	+
	塩基配列	GTG	GTG	GGC	GCC	GGC	CGU	GTG	GGC							
膀胱癌細胞	アミノ酸配列	-	Val	-	Val	-	Gly	-	Ala	-	Val	-	Gly	-	+	-
	塩基配列	GTG	GTG	GGC	GCC	GTC	CGU	GTG	GGC							

② 実際に種々のヒト癌組織から *ras* 遺伝子をクローニングして塩基配列を解読することにより、点変異が検出されている。

癌遺伝子	腫瘍	コドン	塩基変化	アミノ酸変化
<i>H-ras</i>	膀胱癌	12	G → T	Gly → Val
	乳腺癌肉腫	12	G → A	Gly → Asp
	肺癌	61	A → T	Gln → Leu
	黒色腫	61	A → T	Gln → Leu
<i>K-ras</i>	肺癌	12	G → T	Gly → Cys
	大腸癌	12	G → T	Gly → Cys
	乳癌	13	G → A	Gly → Asp
	肺癌	61	A → T	Gln → His
<i>N-ras</i>	急性骨髄性白血病	13	G → A	Gly → Asp
	神経芽細胞腫	61	C → A	Gln → Lys
	肺癌	61	A → G	Gln → Arg
	大腸癌	61	A → T	Gln → His

③ 腫瘍細胞の遺伝子転座・欠失の例

腫瘍	転座	欠失
骨髄性白血病	t (9 ; 22)	
リンパ性白血病	t (9 ; 22), t (11 ; 14)	
バーキットリンパ腫	t (8 ; 14)	
耳下腺混合腫瘍	t (3 ; 8)	
神経芽細胞腫		del 1q
網膜芽細胞腫		del 13q
肺小細胞癌		del 3p

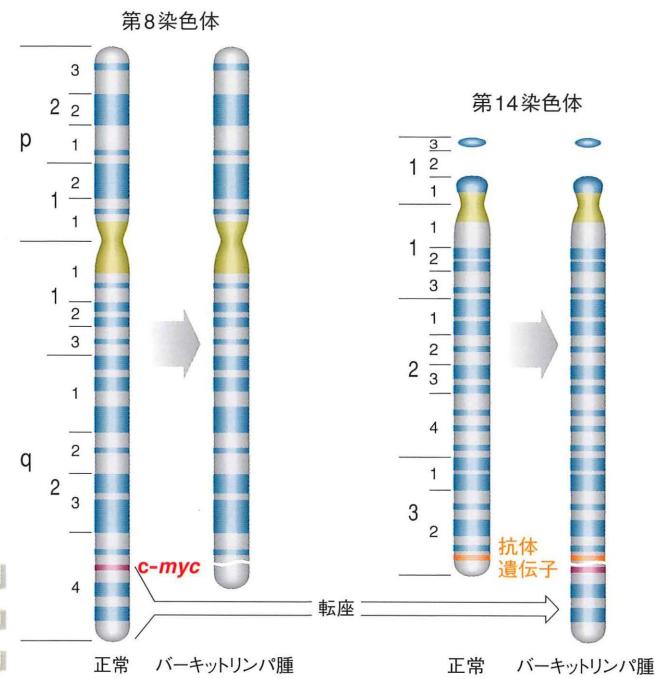
t (9 ; 22) : 第9染色体と第22染色体との転座

del 1q : 染色体 1q 部分の欠失

MEMO

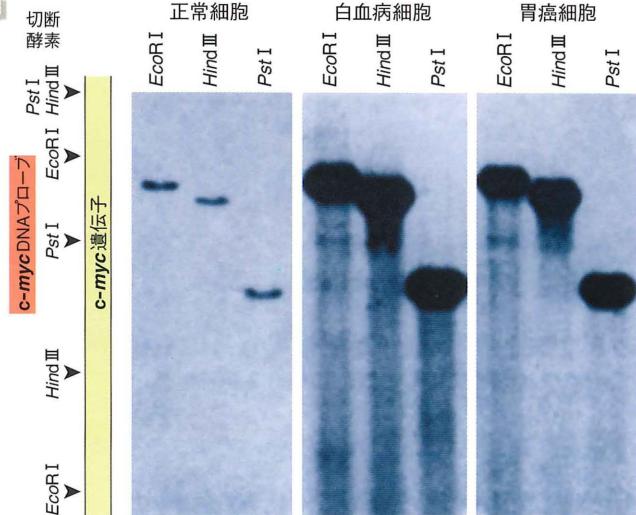
染色体の G バンド

染色体をギムザ染色することによって多数の G バンドを観察することができる。染色体の短腕を p、長腕を q で表し、各 G バンドの特徴を 1~4 の領域に分け、さらに番号をつけて認識する。たとえば 8q24 は第8染色体、長腕、領域2、バンド4を示す。



④ 遺伝子増幅による腫瘍

癌遺伝子が染色体内で増幅して機能が増大した例。腫瘍の発達する後期段階で悪性度の高いときによくみられる。胃癌細胞、白血病細胞の DNA を制限酵素で切断後、放射性標識した *c-myc* DNA プローブを用いてサンプルプロット分析したオートラジオグラム。正常細胞に比べて癌細胞では *c-myc* 遺伝子が数十倍以上増幅している。左は *c-myc* 遺伝子の制限酵素切断地図と *c-myc* DNA プローブを示す。



癌

癌抑制遺伝子 anti-oncogene

2 癌抑制遺伝子

正常細胞に存在している *c-onc* 遺伝子の変異・異常が発癌をもたらすのに対して、癌抑制遺伝子は正常では発癌を抑制しているが、その変異・欠失によって細胞の癌化を引き起こすように働くと考えられている。

1 癌抑制遺伝子の種類と機能

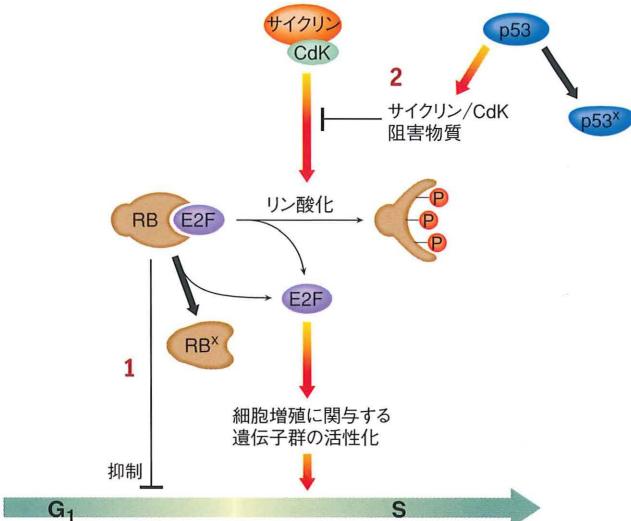
癌遺伝子は、細胞周期の開始に働く増殖因子のシグナル伝達と G₁期の初期に働く転写因子に関与するとみることができる。すなわち、細胞周期の異常な回転が癌の発生を引き起こす。これに対して癌抑制遺伝子は、G₁期から S 期への移行における制御機構、アポトーシスへの引き金として働くことで細胞増殖を抑制する。

細胞周期と癌抑制遺伝子

- RB は転写因子 E2F と結合することで G₁ 期から S 期への移行を抑制する。Rb 遺伝子に変異が起こると、RB から E2F が解離して c-myc, c-myb, DNA 合成に関与する遺伝子群の発現を促進させ、細胞周期を G₁ 期から S 期に移行させる。その結果、細胞増殖が起こる。
- p53 はサイクリン/Cdk 阻害物質である p21, Waf-1, Cip-1 などの発現を促進することで RB のリン酸化を阻害し、G₁ 期から S 期への移行を抑制する。p53 遺伝子に変異が起こると、サイクリン/Cdk による RB のリン酸化が促進し、RB から E2F が解離して、G₁ 期から S 期への移行が進行し細胞増殖が起こる。

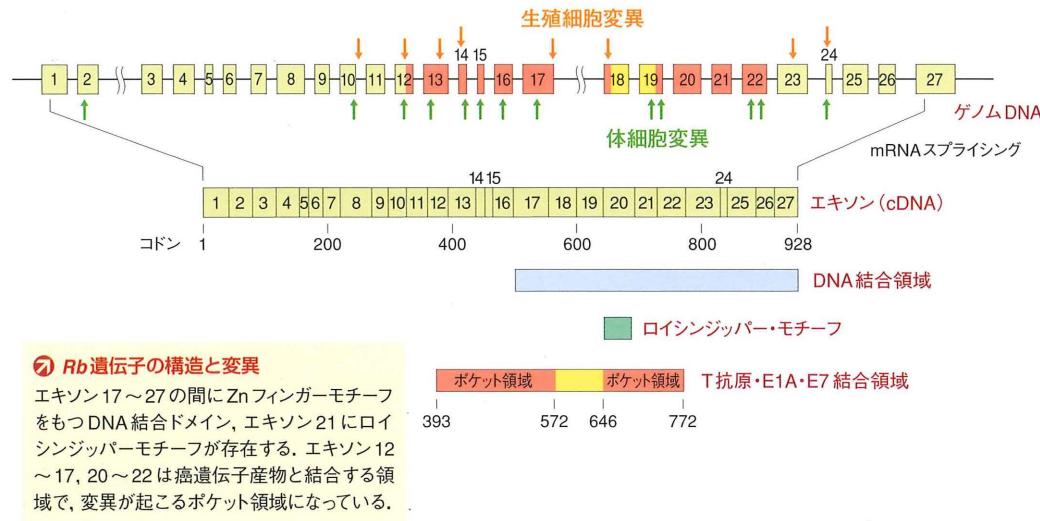
癌抑制遺伝子の種類と機能

癌抑制遺伝子	由来	遺伝子産物	局在	ヒト染色体	機能
<i>p53</i>	SV40 T 抗原結合タンパク質	p53	核	17p13.1	DNA 結合能, DNA 合成 細胞周期の制御 (G ₁ ~ S 期に発現増大)
<i>Rb</i>	ヒト網膜芽細胞腫 retinoblastoma	p110-115	核	13q14	SV40 T 抗原結合, パピローマウイルス E7 結合, アデノウイルス E1A 結合, 非特異的 DNA 結合能. 細胞周期の制御 (G ₁ 期から S 期への移行を抑制. リン酸化されると S 期へ移行)
<i>WT1</i>	ウィルムス腫瘍 Wilms tumor	p49		11p13	Zn フィンガーメインをもつ転写調節因子 増殖から分化へのシグナル
<i>NF-1</i>	neurofibromatosis type 1	p235		17	Ras の機能を抑制 (Ras の GTPase 活性を促進)
<i>Krev-1</i>	Kirsten-ras revetant-1	p21		1p13.3	Ras の機能を抑制 G タンパク質
<i>APC-1</i>	家族性大腸腺腫症, 大腸癌	2843 アミノ酸	細胞質	5q21-22	カテニンと結合 細胞接着を介した増殖阻害



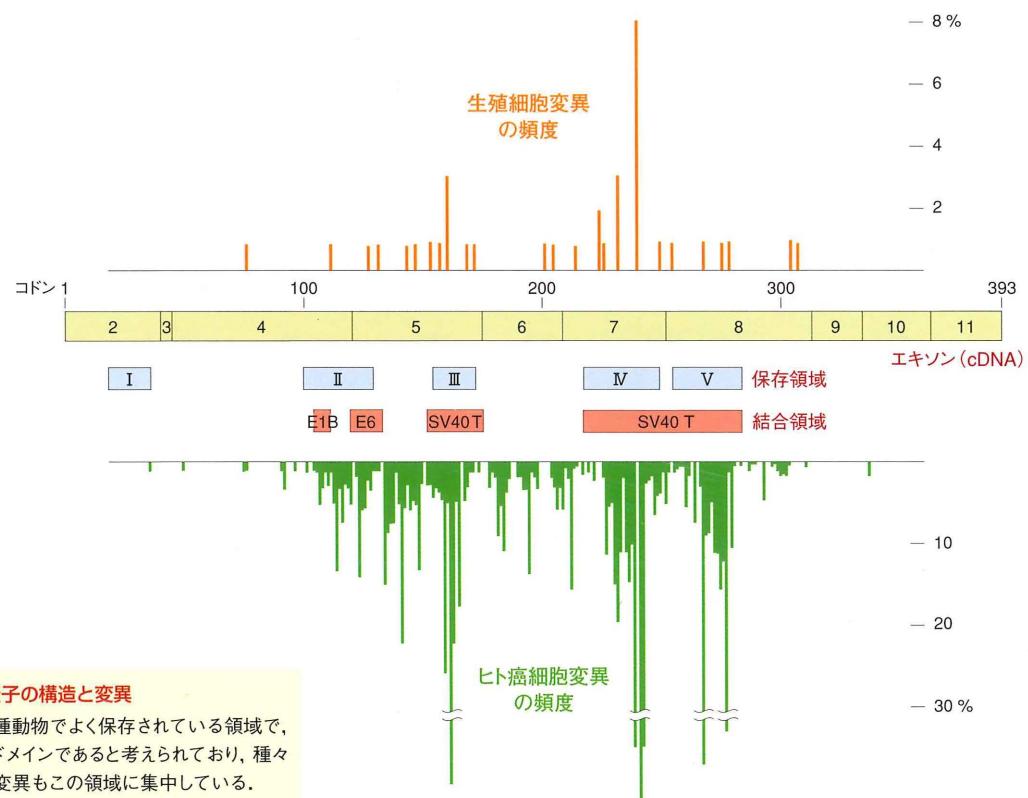
2 Rb遺伝子

網膜芽細胞腫 (retinoblastoma) で *Rb* 遺伝子が存在する染色体 13q14 近傍の欠失が認められ、また 13q14 領域から変異 *Rb* 遺伝子がクローニングされた。正常（野生型）*Rb* 遺伝子ゲノム 200 kb DNA は、27 エキソンで構成され、4.7 kb mRNA、928 アミノ酸の 110 kDa の RB タンパク質をコードする。変異のない野生型 RB タンパク質はほとんどの組織で発現しており、細胞増殖に関与する転写因子 E2F（細胞周期の項 101 ページ参照）に結合して増殖を抑制したり、細胞周期の進行に関与する癌遺伝子がコードするタンパク質である SV40 の T 抗原、アデノウイルスの E1A、パピローマウイルスの E7 などに結合してこれらを不活性化することで癌遺伝子の機能を抑制する。



3 p53 遺伝子

大腸癌で *p53* 遺伝子が存在する染色体 17p 領域の欠失や変異が認められ、以来、多くのヒト癌組織に欠失・変異 *p53* 遺伝子が検出されている。*p53* 遺伝子は 11 エキソンで構成され、2.8 kb mRNA、393 アミノ酸の 53 kDa の p53 タンパク質をコードする。野生型 p53 タンパク質は、SV40 の T 抗原、アデノウイルスの E1B、パピローマウイルスの E6 などに結合するドメインをもち、これらの癌遺伝子の機能を抑制する。事実、野生型 *p53* cDNA を癌細胞にトランسفектして多量の p53 を発現させると、癌細胞の増殖が停止する。



4 p53遺伝子変異と発癌

遺伝子変異の診断法の進歩により、ヒト癌の50%にp53遺伝子の変異が起こっていることが明らかになった。p53遺伝子は、ヒト癌で最も高頻度に変異が認められる癌抑制遺伝子といっても過言ではない。正常なp53遺伝子をもつ腫瘍細胞の多くは、p53の遺伝子発現が障害されていることも明らかになっている。これらのことから、p53遺伝子の変異が多く発癌に関与していることは明らかである。

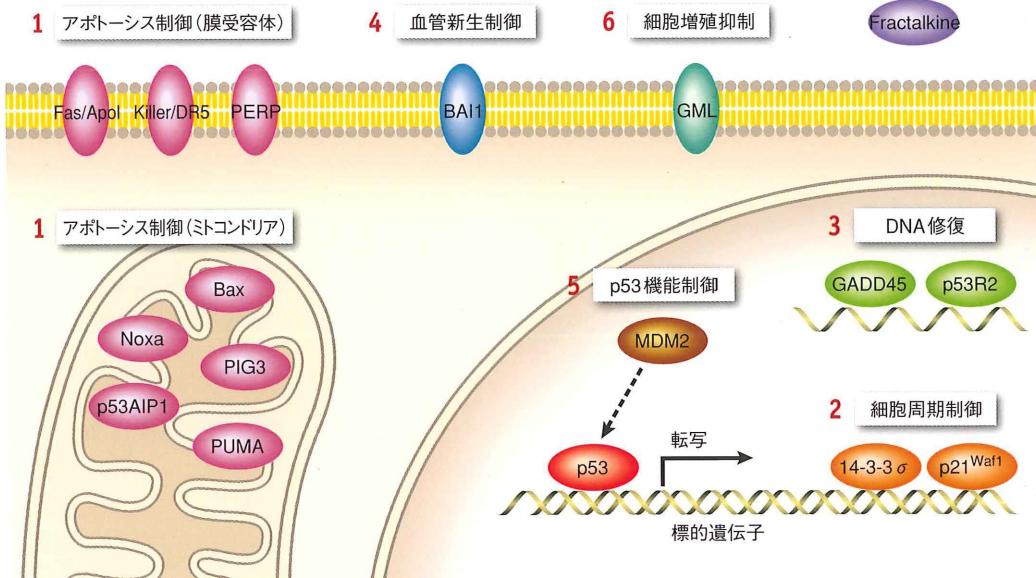
p53遺伝子は、癌遺伝子の活性化、DNA傷害、低酸素、成長因子欠乏などの生体ストレスにより活性化される。遺伝子産物であるp53は、半減期のきわめて短い核タンパク質であり、さまざまな標的遺伝子の転写活性を制御する転写因子として働く。p53による遺伝子発現調節の結果、細胞周期停止、アポトーシス、DNA修復、血管新生抑制、細胞分化など多彩な生理機能が誘導され、抗腫瘍活性を発揮するとともに、ゲノムの安定性が維持される。

④ p53の標的遺伝子

機能	標的遺伝子	コードタンパク質
アポトーシス	Bax Noxa p53AIP1 PUMA PIG3 Fas/Apol Killer/DR	ミトコンドリアタンパク質 ミトコンドリアタンパク質 ミトコンドリアタンパク質 ミトコンドリアタンパク質 ミトコンドリアタンパク質 受容体 受容体
細胞周期制御	IGF-BP3 p21 ^{Waf1} 14-3-3 σ	IGF結合タンパク質 細胞周期G _{1/S} 期の停止 細胞周期G ₂ 期の停止
DNA修復	GADD45	核タンパク質
血管新生抑制	p53R2 BAI1 VEGF	リボヌクレオチドレダクターゼ 血管新生抑制因子1 血管内皮増殖因子
p53機能制御	MDM2	p53タンパク質の量的制御
細胞増殖抑制	GML	GPIアンカータンパク質
NK細胞の遊走	Fractalkine	CX3C型ケモカイン

⑤ 略語

BAI1	brain-specific angiogenesis inhibitor-1
FADD	Fas associated death domain protein
GML	glycosyl-phosphatidylinositol-anchored molecule-like protein
p53AIP1	p53-regulated apoptosis-inducing protein 1
p53R2	p53-inducible ribonucleotide reductase small subunit 2 homolog
PIG3	p53-induced gene
PUMA	p53 up-regulated modulator of apoptosis
VEGF	vascular endothelial growth factor



⑤ p53の標的遺伝子産物の局在と機能

1 アポトーシス制御 p53はBax, PIG3, Noxa, PUMA, p53AIP1などミトコンドリアのタンパク質の発現を促進する。これらの因子は、ミトコンドリアの膜電位を低下させてチトクロムcの放出を促進する。放出されたチトクロムcはcaspase-9, caspase-3を活性化してアポトーシスを起こさせる。また、p53はTNF受容体ファミリーのFasの発現を促進し、死のシグナルであるFADDを活性化して、caspase-8, caspase-3の活性化カスケードに働いてアポトーシスを誘導する(104ページ参照)。

2 細胞周期の制御 p21^{Waf1}はG_{1/S}期, 14-3-3 σ はG₂期を停止させることで細胞周期を制御する。

3 DNA修復 p53R2はリボヌクレオチドレダクターゼをコードしており、リボヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドに変換する酵素としてDNA合成に働いている。

4 血管新生抑制 VEGFの発現を抑制したり、BAI1の発現を上昇させて血管新生を抑制する。

5 p53機能の制御 MDM2はユビキチン・プロテアソーム系を介してp53の分解に働く。ARFはMDM2に結合することで、MDM2の機能を抑制してp53の安定に働く。

6 癌細胞増殖抑制 GMLは癌細胞の抗癌剤や放射線による細胞死を促進、アポトーシスを誘導する。

7 宿主免疫制御 Fractalkineは細胞傷害性T細胞、キラーT細胞、NK細胞の遊走を促進する。

3 多段階発癌機構

発癌に至る過程は通常長時間かつ多段階的で、化学物質、環境因子、放射線などの作用によって癌原遺伝子、癌抑制遺伝子に変異や異常が積み重なって、やがて転移能をもつ悪性の癌細胞になると考えられる。癌の種類によって多段階発癌機構は異なる。

1 多段階発癌機構

実際の生体での発癌は、長期間にわたって多段階的に進行すると考えられている。正常な状態では癌原遺伝子は細胞増殖に働いており、癌抑制遺伝子は細胞増殖の抑制に働いている。ある細胞でこれらの遺伝子に変異が起こると、癌原遺伝子は過剰な細胞増殖を引き起こす癌遺伝子となり、癌抑制遺伝子の変異により細胞増殖の抑制機構が解除される。これらの遺伝子レベルでの変異が積み重なっていくに従い、変異細胞は前癌細胞になり、さらに悪性度の高い、転移能の強い癌細胞へと変化していく。この遺伝子レベルでの変異は、点変異、挿入、転座、欠失、増幅などを伴うと考えられており、これら遺伝子変異が蓄積されて段階的に発癌し、進展していくことを多段階発癌という。

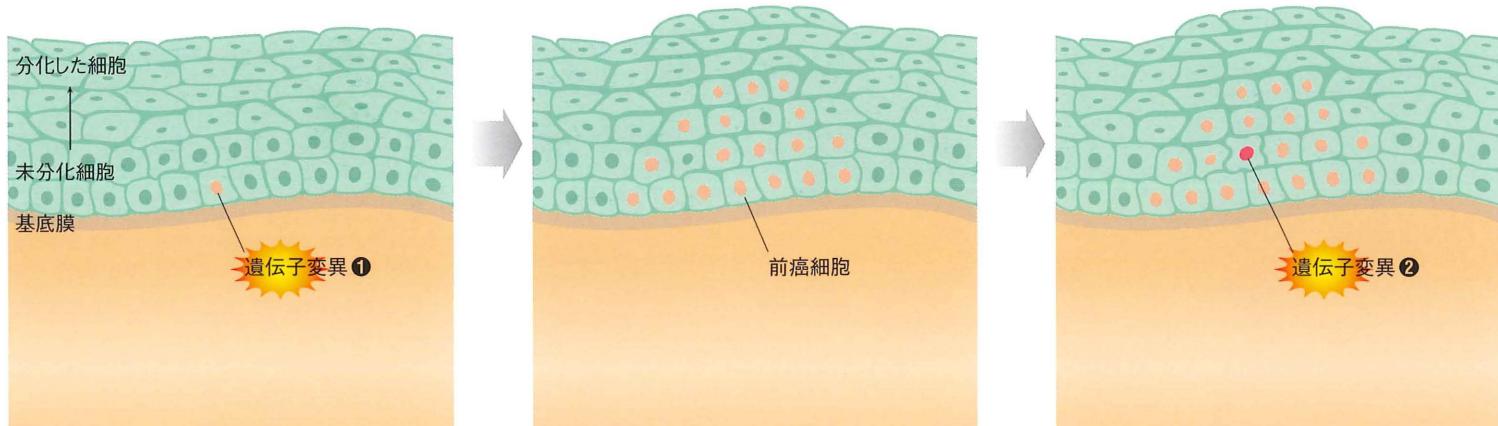
① 遺伝子変異と多段階発癌

1 正常細胞群の中に遺伝子変異を起こした細胞が出現し、正常な増殖制御機構から逸脱する。

2 変異細胞（前癌細胞）が増殖して、過形成、異形成、白斑、腺腫などの前癌病変を形成する。

正常組織

前癌病変



2 肝臓癌の発癌機構

肝臓癌は、アルコール性肝炎やB型/C型ウイルスによる肝炎の結果、慢性肝炎や肝硬変が引き起こされ、その過程で遺伝子変異や染色体欠失が誘発され、発癌すると考えられている。実際の肝癌発生の後期において第17染色体短腕(*p53*遺伝子)、第13染色体長腕(*Rb*遺伝子)の欠失が起こっており、さらに転移を起こした例では第16染色体長腕の欠失がみられ、肝癌の悪性化の癌抑制遺伝子の存在が予想される。



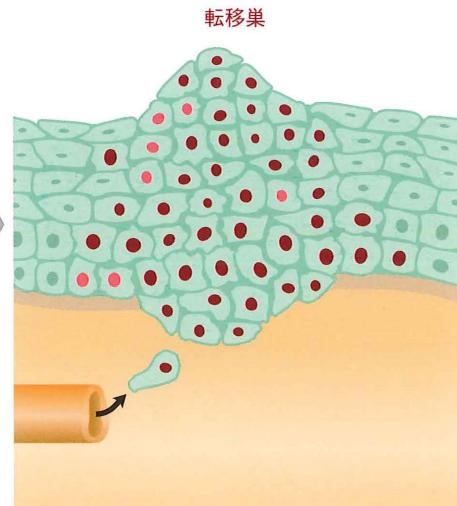
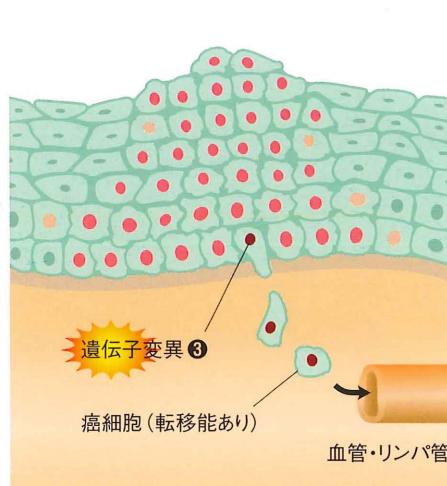
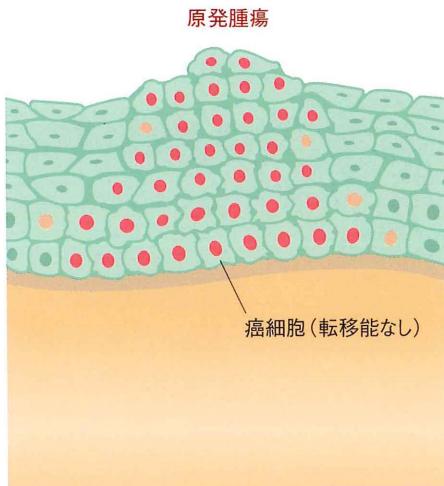
3 大腸癌の発癌機構

第5染色体長腕(*APC*遺伝子)の不活化、*ras*遺伝子の活性化により腺腫に変化し、第17染色体短腕(*p53*遺伝子)、第18染色体長腕(*DCC*遺伝子)の不活化により大腸癌が発生する。また、転移巣の遺伝子解析から、第13染色体長腕(*Rb*遺伝子)、第14染色体長腕の欠失がみられる。



3 前癌細胞に遺伝子変異が起こり、悪性度の低い癌細胞(転移能なし)に変化する。この癌細胞が増殖して原発腫瘍を形成する。

4 さらに遺伝子変異が起こり、悪性度の高い癌細胞となる。この癌細胞は転移能をもち、他部位に新たな腫瘍(転移巣)を形成する。



癌

癌の浸潤・転移

4 癌の浸潤・転移

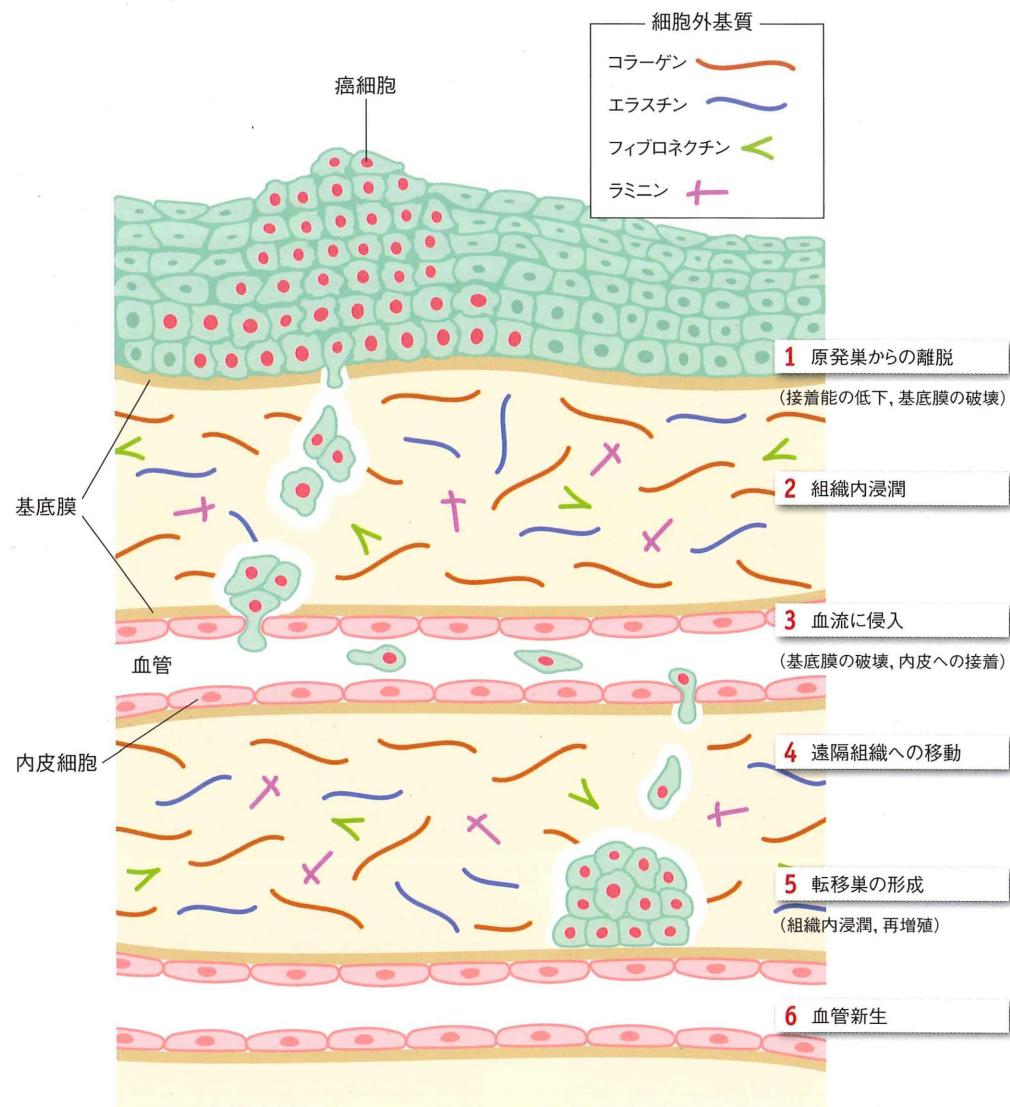
癌の悪性度は、浸潤と転移が大きく影響する。転移が各臓器の機能不全を引き起こし、直接的・間接的に患者の生命を奪う。転移のプロセスは、癌細胞の①原発巣からの離脱、②組織移動、③他組織での再増殖である。

1 浸潤・転移のプロセス

- ① 初期過程では、癌細胞は原発腫瘍から離脱する必要があり、細胞接着分子の機能低下が関与する。
- ② 周辺組織を浸潤・移動するためには、隣接組織の細胞外マトリックスの破壊が必要で、細胞外基質分解酵素 (matrix metalloprotease ; MMP) が重要な働きをする。(167ページ参照)
- ③④ 血管に侵入し循環系に送り出されて遠隔組織に移動した癌細胞の多くは、リンパ節転移を起こす。
- ⑤ 生体の免疫機構を回避した癌細胞は、遠隔組織に定着し、再増殖して腫瘍組織を形成する。
- ⑥ 癌細胞は、転移した周囲組織の細小血管から新しい血管ネットワークを形成し、増大する。

② 癌の浸潤・転移のプロセス

- 1 癌細胞は周囲の細胞との接着を低下させ、基底膜を破壊する。基底膜の主要コラーゲンはIV型で、安定かつプロテアーゼに対して耐性であるが、癌細胞の産生するMMPによって分解される。
- 2 癌細胞の周囲には細胞外基質が存在し、組織内の移動を妨げている。同時に、癌細胞は細胞外基質から細胞増殖、アポトーシス、悪性化などの制御を受けている。したがって、癌細胞は悪性化に伴って細胞外基質成分を分解しながら組織内を移動する。
- 3・4 遠隔組織に転移するためには、血管をやぶって侵入し、転移先の血管に接着して破壊する。
- 5 転移巣を形成する。
- 6 血管新生を誘導する。

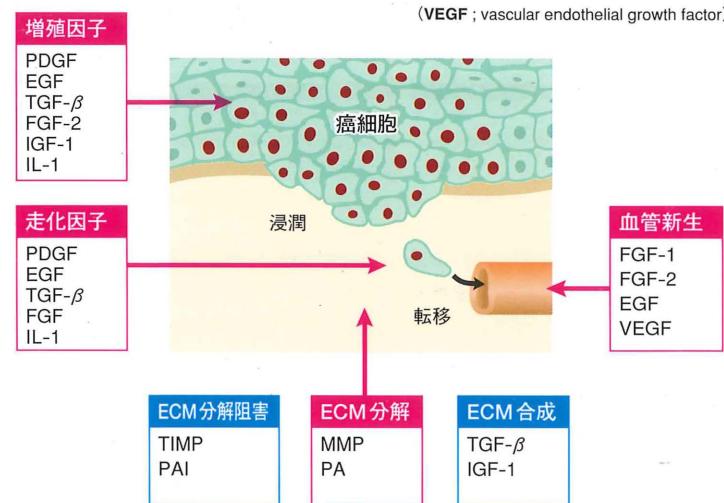


2 細胞外基質と癌の関係

癌細胞は、周囲の生体組織と複雑な関わりをもつ。特に組織の構造ネットワークを構築している細胞外基質との相互関係は、癌の浸潤・転移に大きな役割を果たしている。生体内での癌転移の過程では、癌細胞が周囲組織の細胞外基質に接着し、破壊することが必須である。

細胞外基質(extracellular matrix; ECM)は増殖因子、サイトカインによって産生が調節されており、また ECM 分解酵素や阻害剤も周囲組織から産生されている。これらの相互作用の中で、癌細胞の悪性化に伴って細胞外基質が破壊され、転移が進む。癌の浸潤・転移プロセスには ECM 代謝が密接に関与することから、これらの因子は癌の分子標的治療の標的分子になりうる。

細胞外基質の代謝に関わる因子

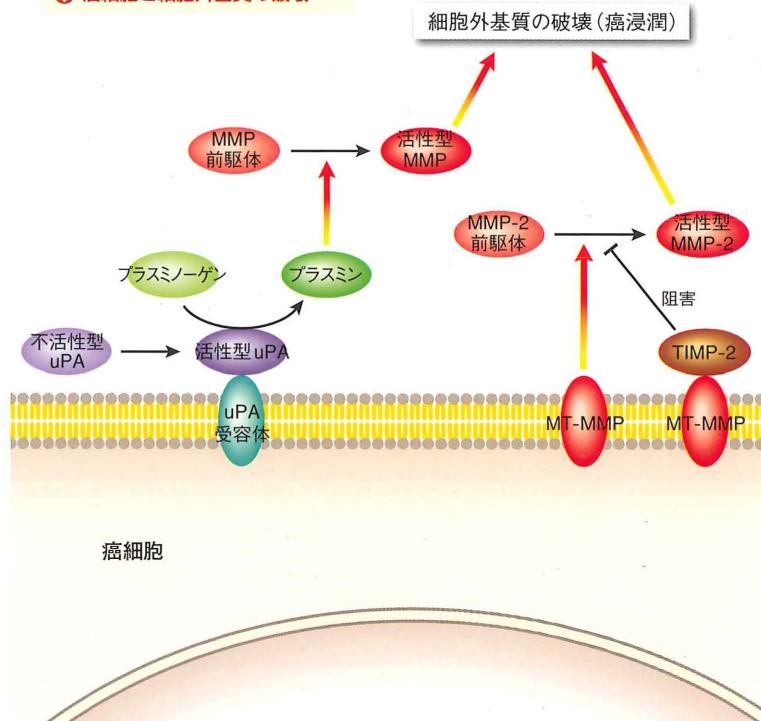


3 細胞外基質の分解系

癌細胞の転移能力を反映する細胞外基質の分解系の主要なシステムとしては、プラスミノーゲンアクチベーター・プラスミン系と MMP 系が考えられている。細胞外基質の主要構成成分はコラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、エラスチン、プロテオグリカンなどであり、これらの細胞外基質成分をそれぞれ分解する酵素群が存在する。(168ページ参照)

uPA (urotype plasminogen activator) はプラスミノーゲンを活性化してプラスミンに変換し、プラスミンは MMP (matrix metalloprotease) を活性化する。uPA 受容体は GPI (glycosylphosphatidyl inositol) アンカータンパクとして細胞膜に存在し、uPA と結合して癌細胞周囲の uPA を濃縮する。MT-MMP (membrane-type MMP) は癌細胞の膜表面に発現し、MMP-2 を活性化する。多くの MMP は潜在型で癌組織に存在するが、MMP-2 は活性型で存在し、IV 型コラーゲン分解活性が強く、浸潤との関連が強い。一方、TIMP (tissue inhibitor of metalloprotease) は、MMP に結合して MMP 活性を阻害する。

癌細胞と細胞外基質の破壊



癌

癌の治療

5 癌の分子標的治療

化学療法剤、放射線治療に加えて、発癌の分子機構の解明に伴って、癌細胞の生物学的特性を規定している標的分子に対応した分子標的治療が期待されている。

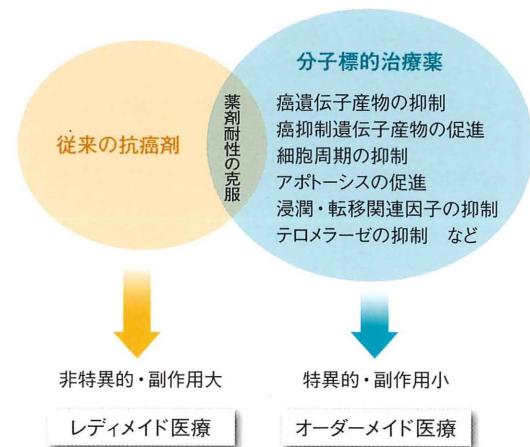
1 抗癌剤

抗癌剤(化学療法剤)の多くは、主に癌細胞の増殖抑制を指標に選択され、動物実験モデルで効果をスクリーニングして実用化されているものが多い。したがって、ほとんどの抗癌剤はDNA合成やDNA機能を阻害するものであり、各癌細胞の生物学的特性を規定している分子種を標的として開発されたものは少なく、一般的に効果は一定でなく、副作用も大きい。

抗癌剤の種類と作用

種類	作用	抗癌剤
アルキル化剤	DNAの架橋などの構造変化	シクロホスファミド、ブスルファンなど
代謝拮抗剤	DNA複製・転写・核酸合成の抑制	アメトブテリン、5-フルオロウラシル(5-FU)、6-メルカブトプリン、シシンアラビノシドなど
抗生物質	二重鎖DNAに結合して転写の抑制	アクチノマイシンD
	DNA合成の阻害	マイトマイシンC
	DNA鎖の切断	ブレオマイシン、ネオカルチノスタチン
植物アルカロイド	細胞内微小管形成の抑制	硫酸ビンプラスチン、硫酸ビンクリスチン
その他	免疫活性剤	BCG(結核菌の抗原)、インターフェロン(NK細胞活性化)
	腫瘍壊死因子	TNF- α
	ホルモン製剤	副腎皮質ステロイド、アンドロゲン、エストロゲン
	酵素製剤	L-アスパラギナーゼ

従来の抗癌剤と分子標的治療薬の違い



2 癌の分子標的治療

細胞増殖の情報伝達系に関連する遺伝子に変異が起こり増殖の制御を失うことが発癌機序であることから、それぞれの癌細胞における変異を規定する責任分子を同定して、それぞれの癌細胞に応じたオーダーメイド的な分子標的治療が実現しつつある。

1 標的分子の同定

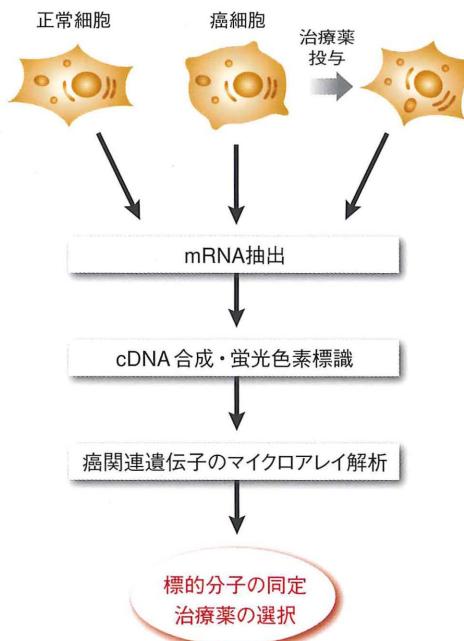
癌の発生には複数の癌関連遺伝子の異常が関与する。同じ癌種であっても、患者間の癌の進展過程では異なる遺伝子異常が蓄積している。また、薬剤感受性や副作用の個人差が存在する。

そこで、正常細胞と癌細胞から mRNA を採取し、癌関連遺伝子の発現遺伝子を DNA マイクロアレイ技術で解析することで、標的分子を同定することが可能である。また、患者の癌組織を採取して癌細胞を培養し、複数の薬剤を投与した後、培養細胞の発現遺伝子を同様にトランスクriptオーム解析することで、効果の高い薬剤を選択することが可能である。このような戦略により、オーダーメイド的かつ副作用の少ない癌治療が期待されている。

2 分子標的治療のアプローチ

標的分子の機能ドメインが同定されれば、その機能分子に応じて、機能の修飾、サイトカイン療法、遺伝子発現の制御、遺伝子治療など、種々の治療アプローチが考えられる。これらの治療アプローチに沿って、さまざまな分子標的治療薬が開発されている。

④ 標的分子の同定と治療薬のスクリーニング



④ 分子標的治療のアプローチ

方法	種類
標的分子の機能修飾	癌遺伝子産物の阻害剤 浸潤・転移関連因子の阻害剤 血管新生阻害剤 など
サイトカイン療法	TNF- α , G-CSF, IFN, IL-2 など
遺伝子発現の制御	癌遺伝子、細胞周期に対する アンチセンスオリゴヌクレオチド
遺伝子治療	癌抑制遺伝子の補充、自殺遺伝子の導入、 癌遺伝子不活性化、免疫機能遺伝子の導入

④ 分子標的治療薬

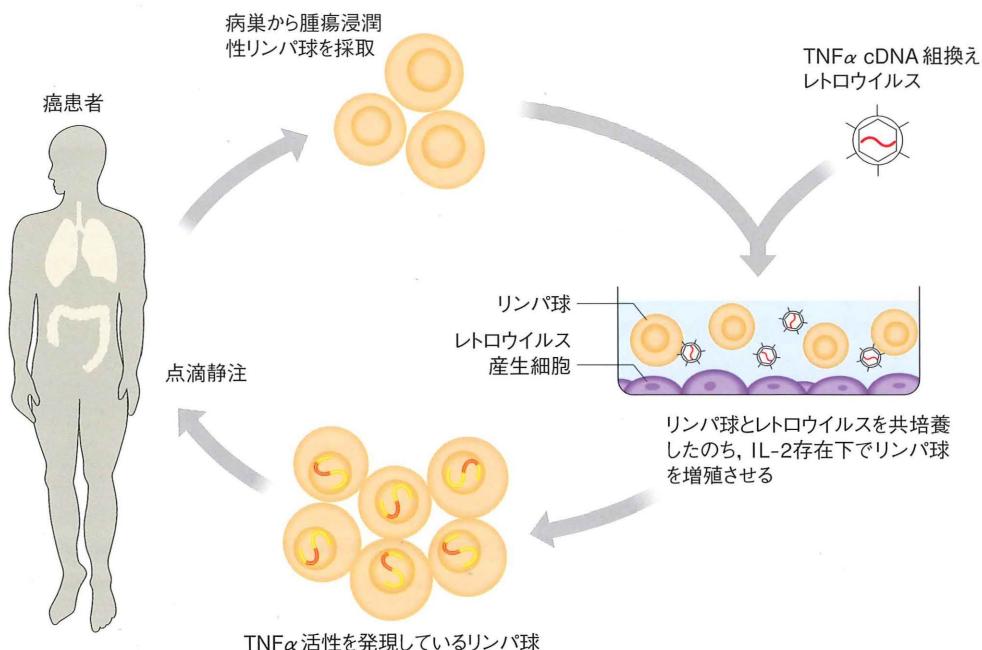
標的分子	治療薬
癌遺伝子	
成長因子	抗 Erb-B 抗体, 抗 VEGF 抗体
成長因子受容体	EGR 受容体抗体
プロテインキナーゼ	TyK, PKC 阻害剤
G タンパク質	GTP 結合タンパク質阻害剤
血管新生	抗 VEGF 抗体, アンジオスタチン, エンドスタチン
浸潤・転移	MMP 阻害剤
細胞周期	Cdk 阻害剤
アポトーシス	Bcl-2 アンチセンス p53, Rb 遺伝子治療
テロメア	テロメラーゼ阻害剤 テロメア鋲型配列のアンチセンス
薬剤耐性	薬剤排泄ポンプ阻害剤, 解毒酵素, 阻害剤

3 サイトカイン遺伝子を利用した癌の遺伝子治療

腫瘍壞死因子(tumor necrosis factor; TNF)は、腫瘍細胞MHC分子の発現やT細胞のエフェクター活性を増強するサイトカインで、腫瘍免疫能を促進する。患者の腫瘍組織から採取した腫瘍浸潤性リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte; TIL)にTNF- α 遺伝子を導入し、患者に投与する。この遺伝子治療の結果、腫瘍の部分的縮小がみられた例が報告されている。

④ TNFを用いた遺伝子治療

- ① 患者の腫瘍組織からリンパ球(TIL)を採取する。
- ② TNF- α cDNAの組換えレトロウイルス産生細胞と共に培養する。
- ③ IL-2存在下で培養して、遺伝子導入リンパ球を増殖させる。
- ④ TNF- α を発現しているリンパ球を患者に投与する。



4 自殺遺伝子を利用した脳腫瘍の遺伝子治療

細菌やウイルスが特異的にもつ代謝系の酵素遺伝子をヒトの組織に導入しておき、その後でヒトに対しては不活性型の薬剤を投与すると、遺伝子を取り込んだ細胞でのみ活性型に変換され細胞障害を起こすことから、自殺遺伝子療法と呼ばれる。

具体的には、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ(HSV-tk)遺伝子を導入したレトロウイルス産生細胞を患者病巣に移植した後、抗ウイルス剤であるガンシクロビルを患者に投与する。投与されたガンシクロビルはHSV-tkによりリン酸化されて活性化され、腫瘍細胞を破壊する。

④ 自殺遺伝子療法

- ① HSV-tk遺伝子導入レトロウイルス産生細胞を調製する。
- ② 患者の病巣部位を特定し、①を移植する。
- ③ HSV-tk遺伝子が腫瘍細胞に導入される。
- ④ ガンシクロビルを投与する。
- ⑤ ガンシクロビルがリン酸化されて活性化される。

