

# 学術俯瞰講義 2009-06-10(水)

医学部 宮園 浩平  
(miyazono@m.u-tokyo.ac.jp)

「細胞情報システム」  
がんのバイオロジーー がんの広がりと転移

「※:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。」

著作権の都合により、  
ここに挿入されていた  
書籍の表紙画像を削除しました。

ブルース・アルバーツ『細胞の分子生物学』(第4版)  
中村 桂子、松原 謙一 訳  
ニュートンプレス(2004年)

著作権の都合により、  
ここに挿入されていた  
書籍の表紙画像を削除しました。

Bruce Alberts,  
*Molecular Biology of the Cell, 5<sup>th</sup> edition,*  
Garland Science, 2008

著作権の都合により、  
ここに挿入されていた  
書籍の表紙画像を削除しました。

Robert A. Weinberg, *The Biology of Cancer*,  
Garland Science, 2006



<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Yamagiwa.JPG>



⚠ 画像提供： 東京大学医学部標本室

山極勝三郎

コールドタールの中に発がん物質が入っていた。

発がん物質によって遺伝子に傷がついた。

### がんとは...

遺伝子の病気である。

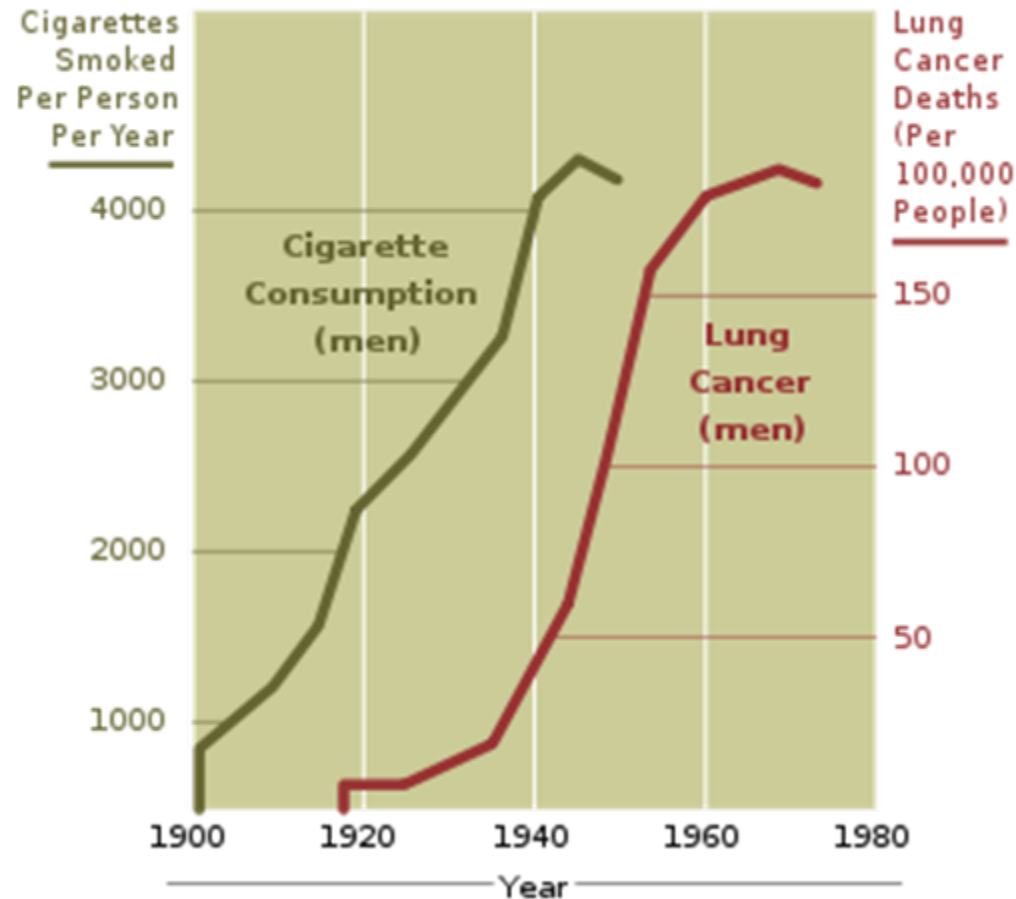
遺伝子に傷がつくとがんになる。

# がんの原因

- 物理的原因 放射線や紫外線  
アスベストも？
- 化学的原因 発がん物質 → タバコと肺がん
- ウイルスや細菌感染 → ピロリ菌と胃がん
- 多くは原因不明

# タバコの消費の増加とともに、数十年遅れて 肺がんが急増

20-Year Lag Time Between Smoking and Lung Cancer



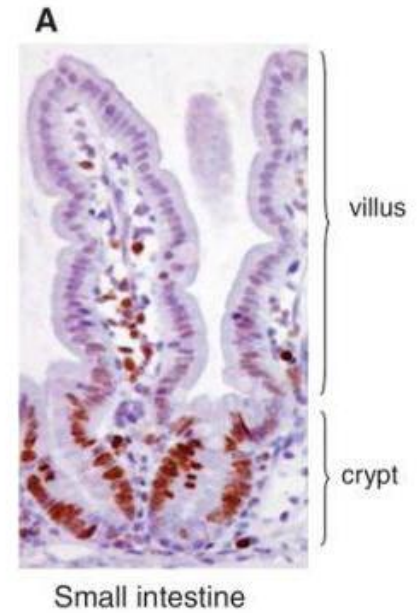
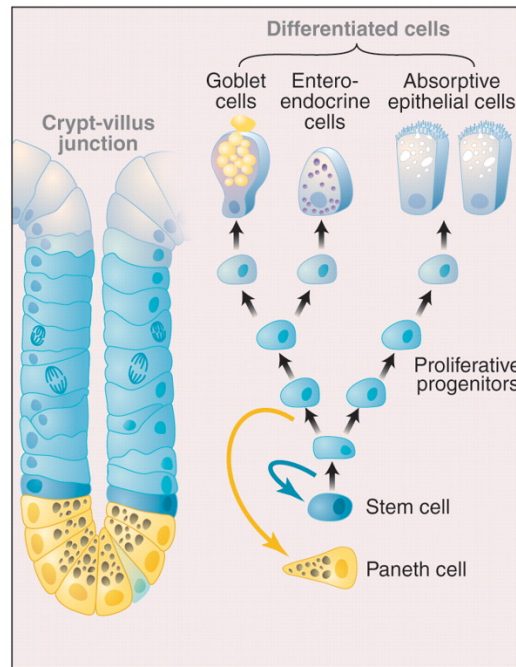
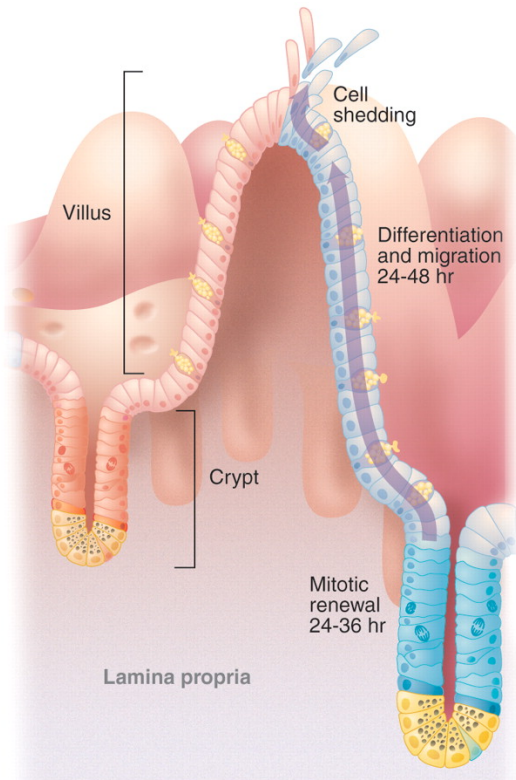
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cancer\\_smoking\\_lung\\_cancer\\_correlation\\_from\\_NIH.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cancer_smoking_lung_cancer_correlation_from_NIH.svg)

# 「がん」の大きくなり方



1. がん細胞は増殖を続けて局所に大きなかたまり(腫瘍)を作る
2. がん細胞は体の中の他の部分に移動して新たに増殖を始める(転移)
3. 体中にごん細胞が増えた結果、患者は栄養を奪われ衰弱する(悪液質)

# 腸の上皮細胞の一生

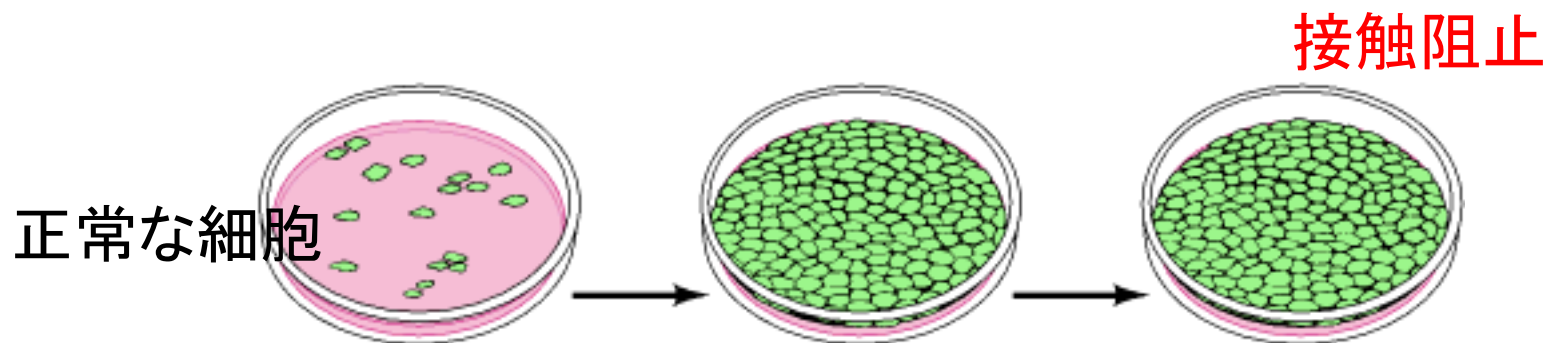


≠

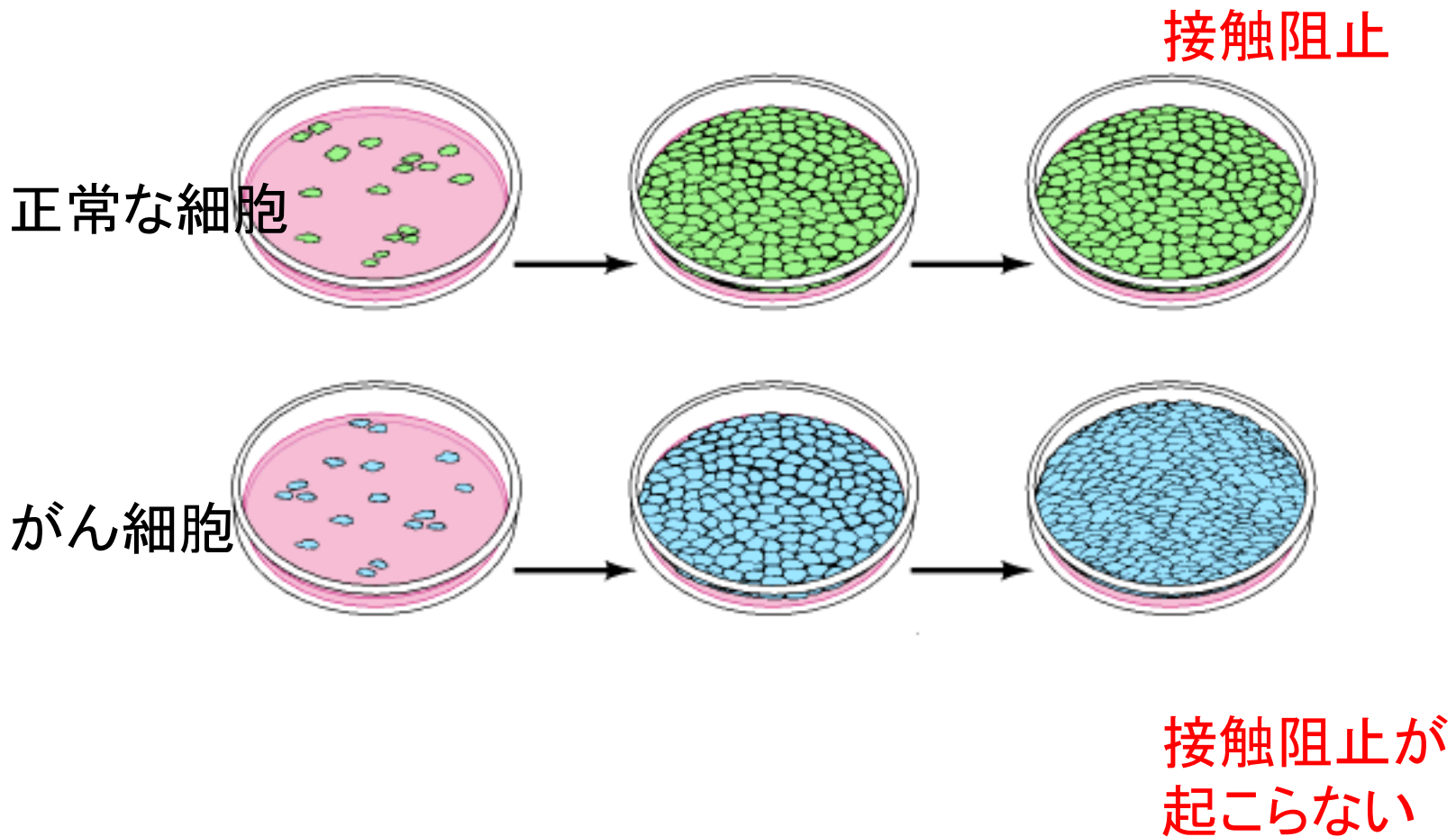
≠

From *Science*, vol.307, no.5717, pp.1904 - 1909. Reprinted with permission from AAAS.

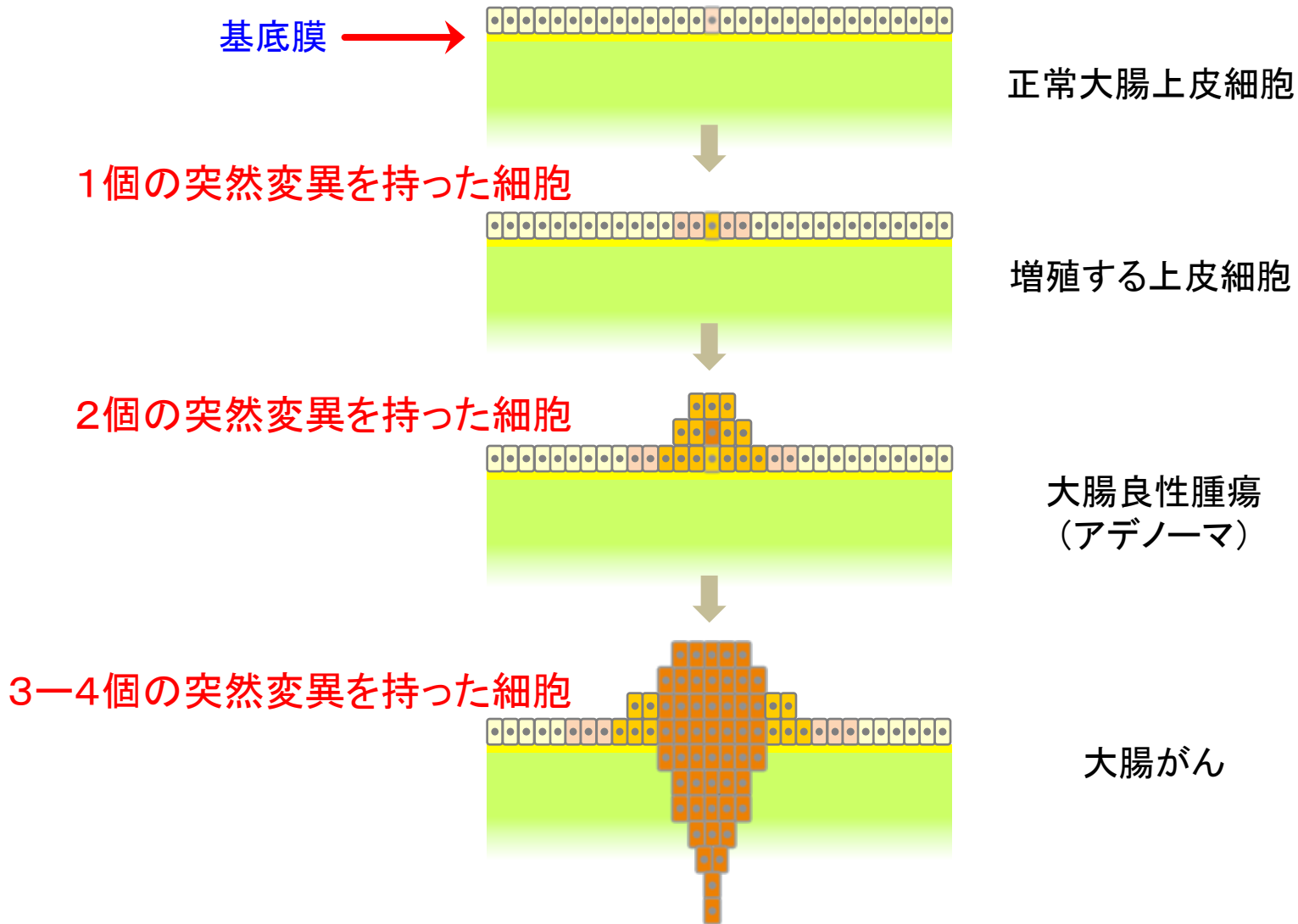
がん細胞は、いっぱいになっても  
増殖をつづける



# がん細胞は、いっぱいになっても 増殖をつづける



# がんは「進化」する: クローン進化

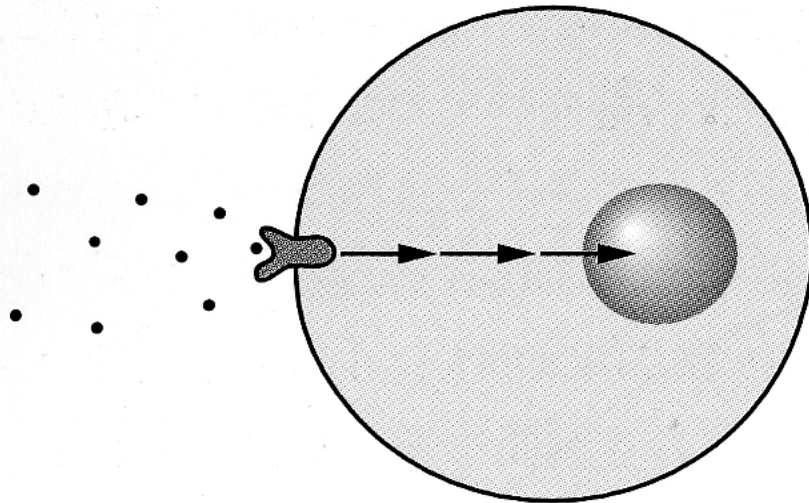


# 増殖因子のシグナル伝達とがん

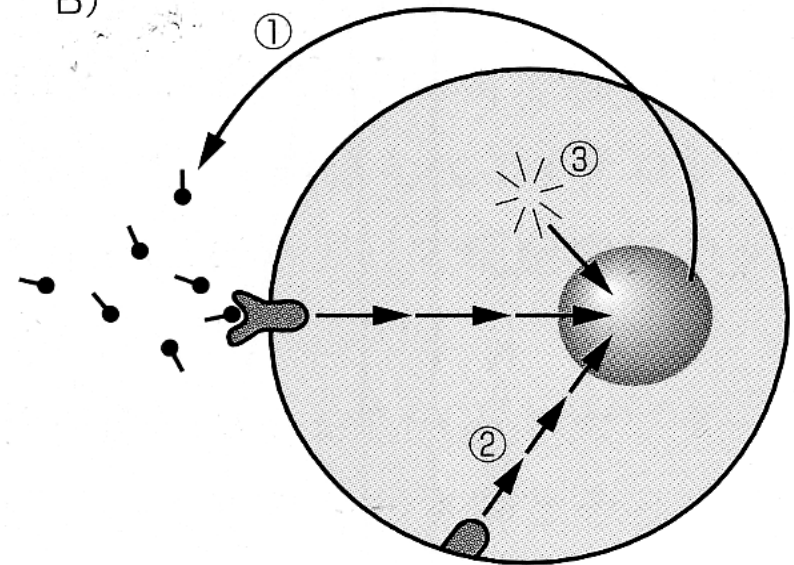
正常の細胞

がん細胞

A)



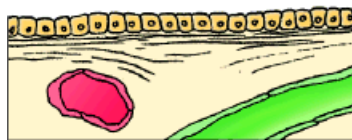
B)



がん細胞では増殖因子のシグナルが過剰に伝達される。  
→ アクセルが踏みっぱなしの状態

# 大腸がんの悪性化と遺伝子異常

正常大腸上皮細胞



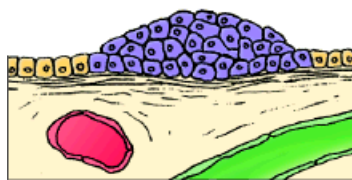
増殖する上皮細胞



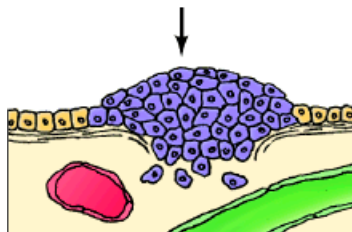
初期大腸良性腫瘍  
(アデノーマ)



後期大腸良性腫瘍  
(アデノーマ)



大腸がん



APC = がん抑制遺伝子

K-Ras = がん遺伝子

Smad4 = がん抑制遺伝子

p53 = がん抑制遺伝子

その他のがん遺伝子や  
がん抑制遺伝子

がん = Cancer

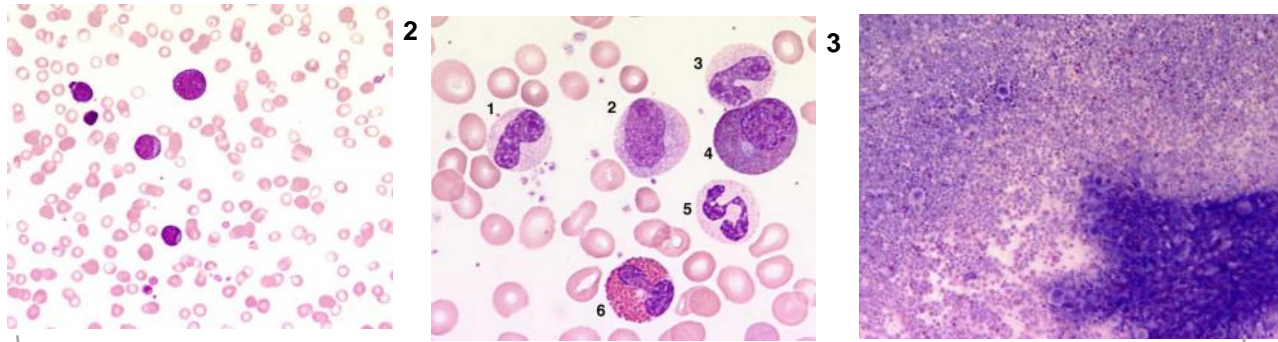
# 慢性骨髄性白血病

## Chronic Myelogenous Leukemia (CML)

- 白血球が著明に増加（ときに血小板や赤血球も増加）
- 急性白血病と異なり、幼弱な白血球から分化した白血球まで見られる。
- フィラデルフィア染色体（Ph<sup>1</sup>）の出現が特徴
- 3～10年で急性白血病に転化する。急性転化すると抗がん剤の治療がほとんど効かない。

# CML

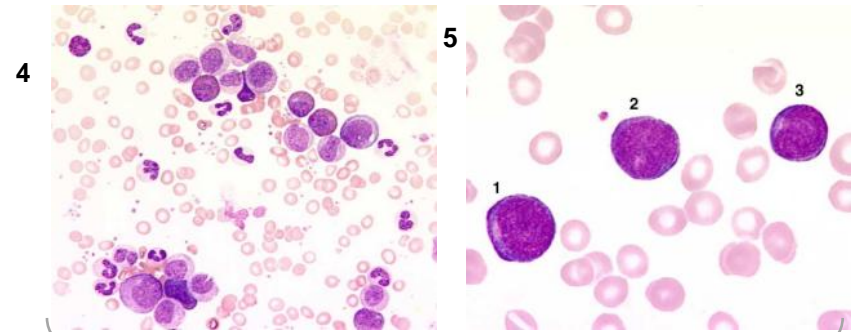
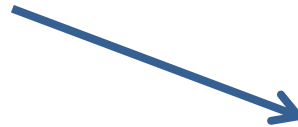
## 慢性期から増悪期、急性転化への移行



慢性期 **chronic phase**



増悪期 **accelerated phase**



急性転化 **blast crisis**

All images on this page are taken from HemoSurf - An Interactive Atlas of Hematology [http://e-learning.studmed.unibe.ch/hemosurf\\_demo/](http://e-learning.studmed.unibe.ch/hemosurf_demo/).  
Courtesy of U. Woermann, MD, Education and Media Unit, Institute for Medical Education, University of Bern, Switzerland.

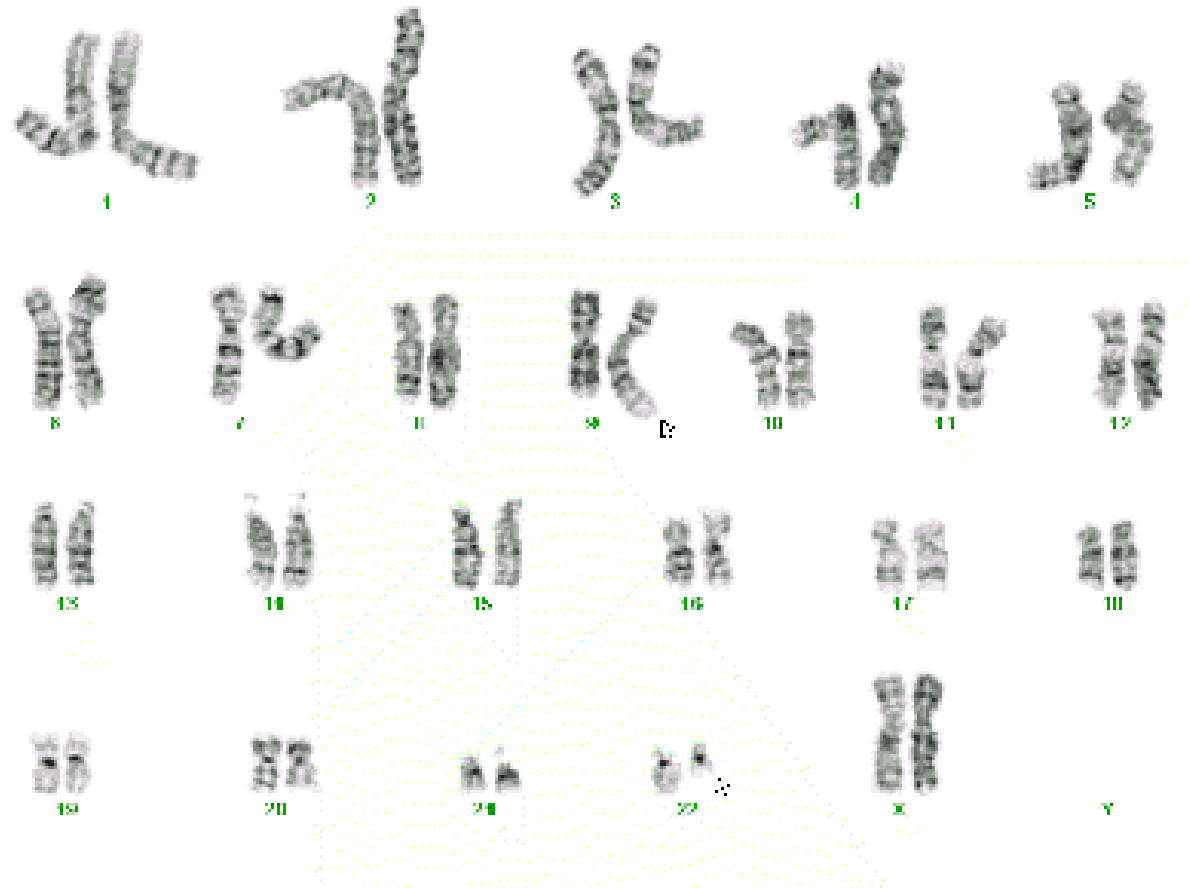
<Chronic phase of Chronic Myelogenous Leukemia (CML) >

1. Blood smear at 400x magnification showing increased number of leukocytes with many progenitor cells of the myeloid lineage as well as basophils and neutrophils with pseudo Pelger. Increased number of thrombocytes.
2. Blood smear at 1000x magnification showing a metamyelocyte (1), a myelocyte (2), a band neutrophil (3), a promyelocyte(4), a segmented neutrophil (5) and an eosinophil (6).
3. Bone marrow smear at 400x magnification showing of clear hypercellularity and increased number of megakaryocytes.

<Blast crisis Chronic Myelogenous Leukemia (CML) >

4. Blood smear at 400x magnification showing monomorphic progenitor cells of the myeloid lineage.
5. Blood smear at 1000x magnification showing three leukemic blasts.

# フィラデルフィア染色体



⊠ Karyotype showing the Philadelphia chromosome.  
46,XX,t(9;22)(q34.1;q11.2)  
<http://www.lhsc.on.ca/lab/cytogen/cml.htm>  
Courtesy of Dr. Janice Little.

慢性白血病はなぜ急性白血病になるのか？

白血病細胞は常に増殖を続けている。

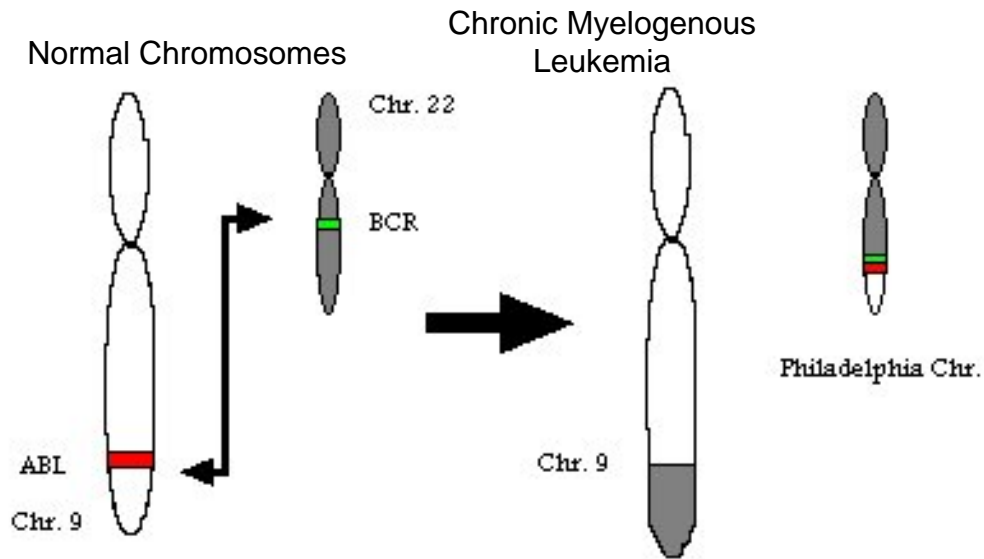
増殖を続けているうちに別の遺伝子の異常が加わる？

# 急性白血病になった症例の染色体

著作権の都合により、  
ここに挿入されていた  
画像を削除しました。

Vinay Kumar et al., 2010,  
*Robbins and Cotran pathologic basis of disease 8th Edition*,  
Saunders/Elsevier,  
Image6, Case 4, Systemic Pathology, Hematopathology  
(in CD-ROM)

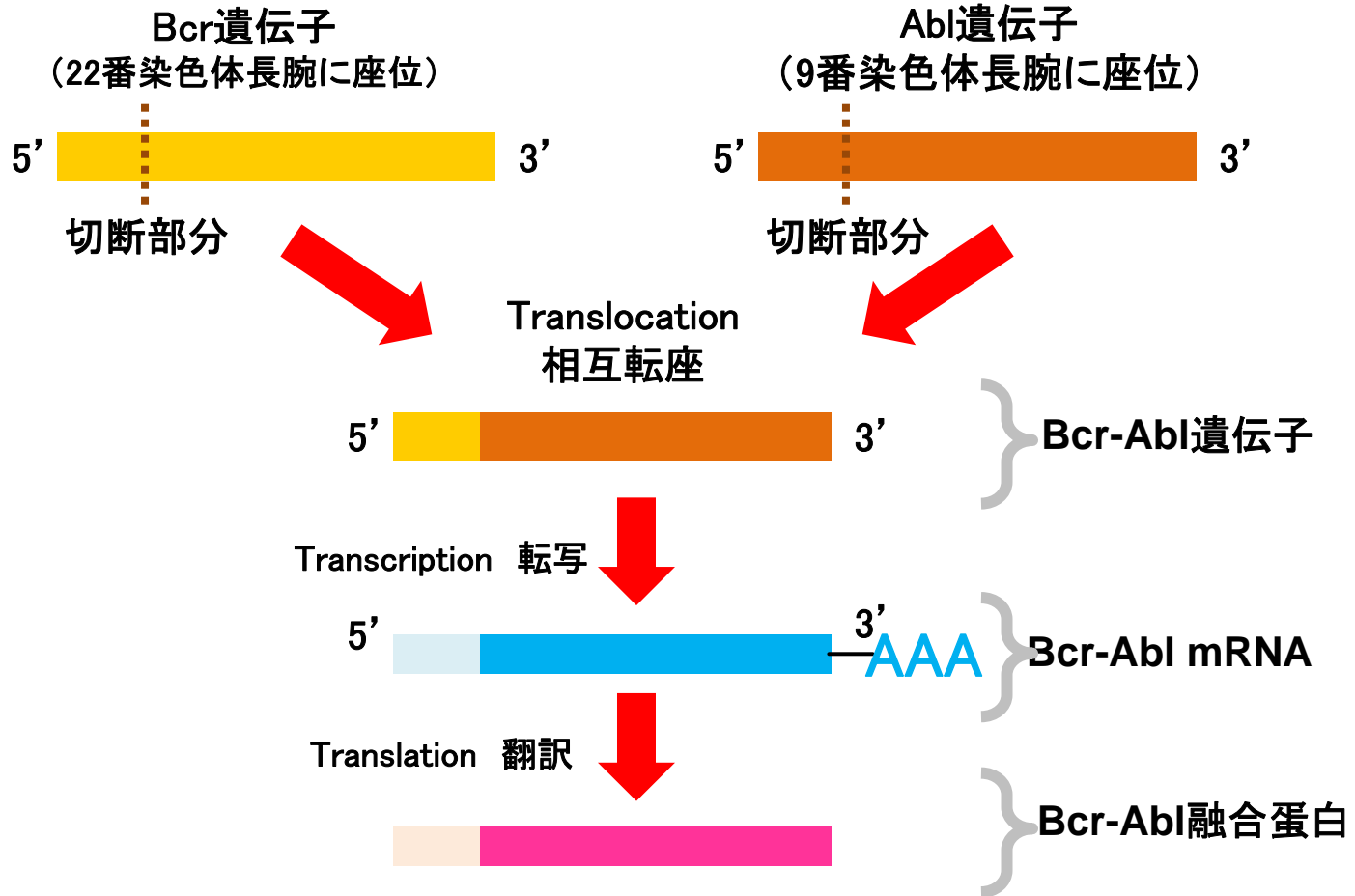
# フィラデルフィア染色体の本態



[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Philadelphia\\_chromosome.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Philadelphia_chromosome.jpg)

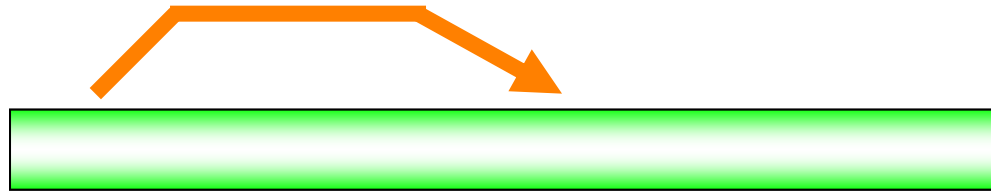
9番と22番の染色体の転座 (translocation)

# Bcr-Abl融合遺伝子の形成



# Bcr-Abl融合遺伝子の機能

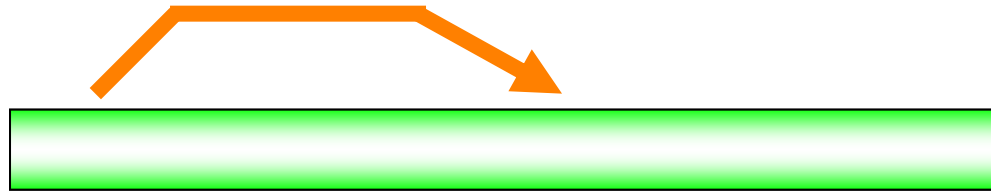
正常のAbl遺伝子によって作られるタンパク質



チロシンキナーゼ活性

# Bcr-Abl融合遺伝子の機能

正常のAbl遺伝子によって作られるタンパク質



チロシンキナーゼ活性

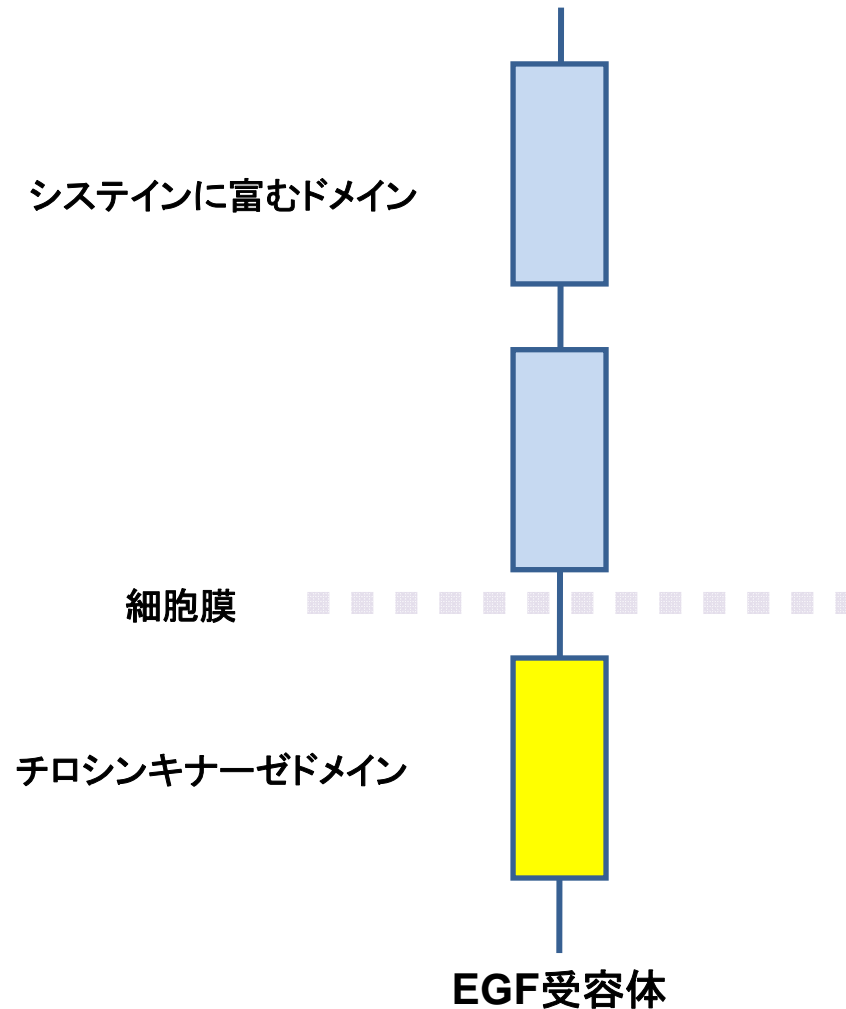
Bcr-Abl融合遺伝子によって作られるタンパク質



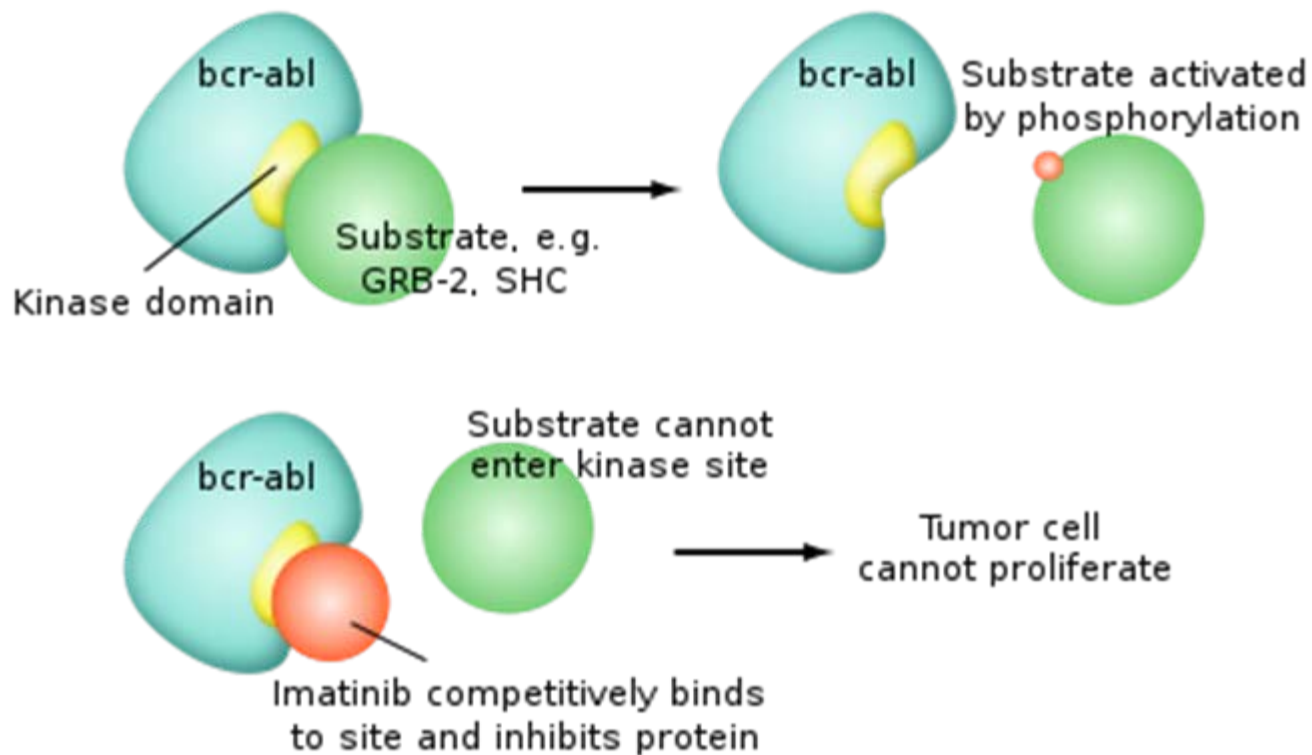
チロシンキナーゼ活性

# 上皮増殖因子EGF (epidermal growth factor) の受容体 (receptor)

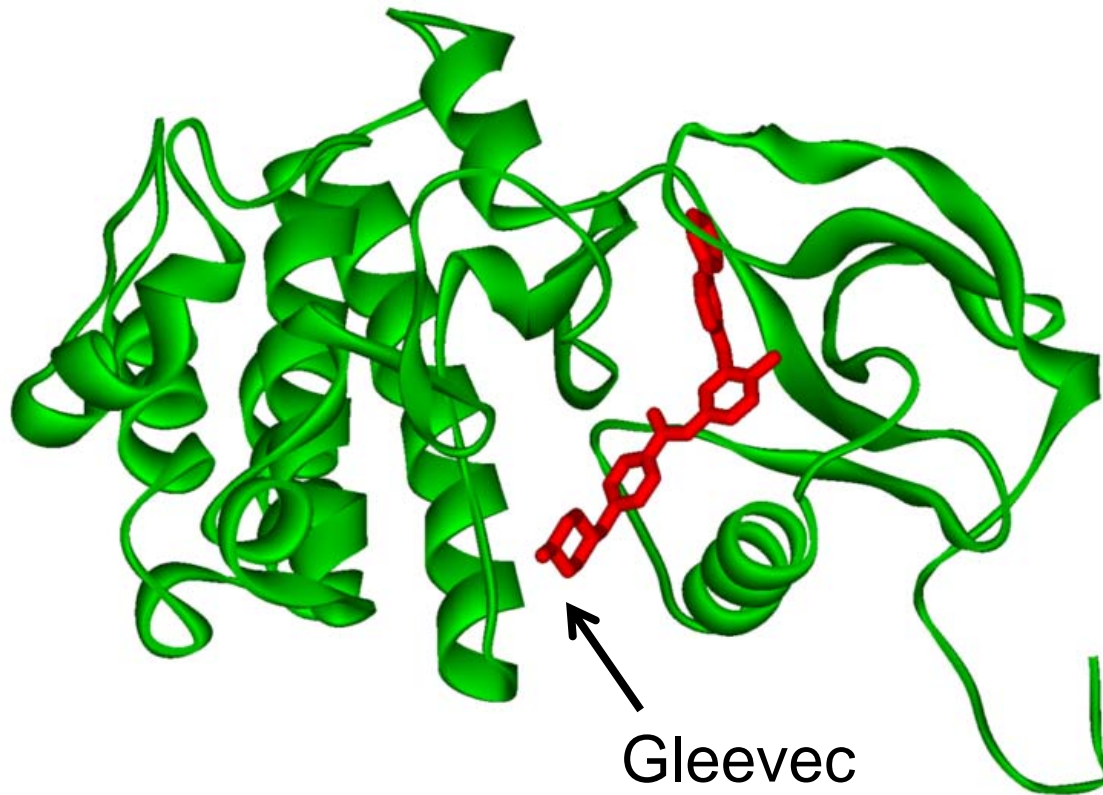
- 細胞内にチロシン残基をリン酸化するチロシンキナーゼがあることが特徴。
- がん遺伝子Srcもチロシンキナーゼ活性を持つ。



# グリベックによるBcr-Ablタンパク質の制御



# グリベックによるBcr-Ablタンパク質の制御

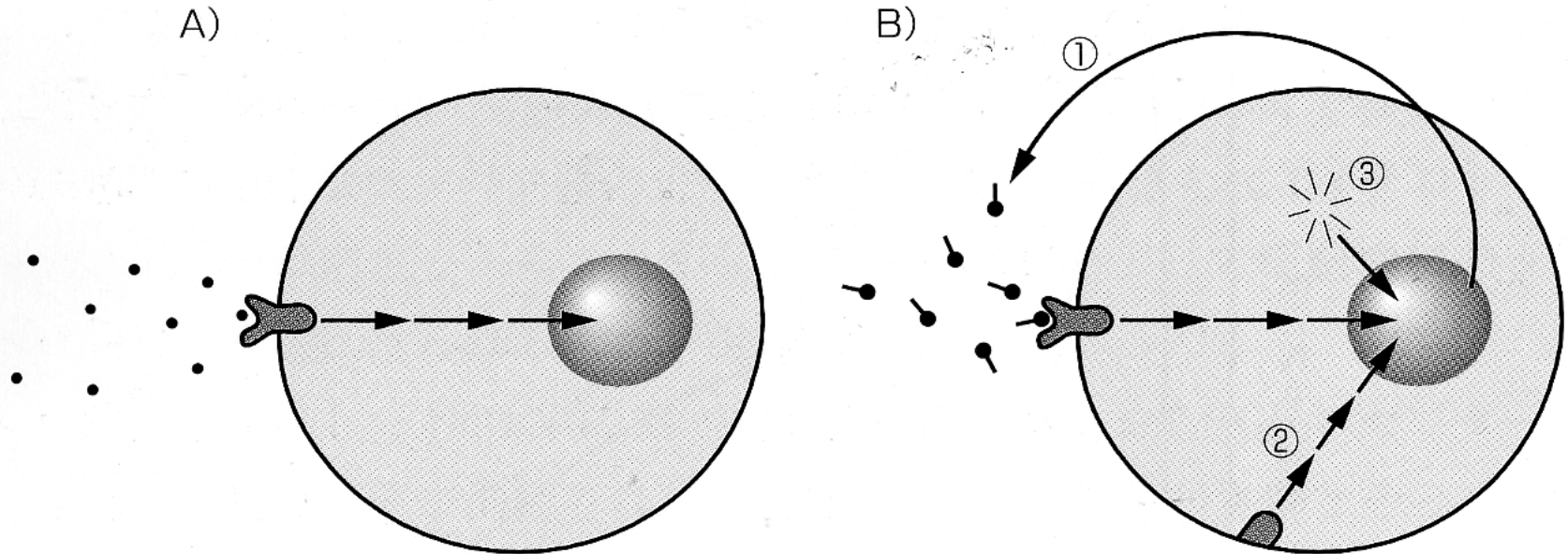


[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Bcr\\_abl\\_STI\\_1IEP.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Bcr_abl_STI_1IEP.png)

# 増殖因子のシグナル伝達とがん

正常の細胞

がん細胞



がん細胞では増殖因子のシグナルが過剰に伝達される。

→ アクセルが踏みっぱなしの状態

※

# 増殖因子とがん遺伝子

---

がん遺伝子

増殖因子

ヒトのがん

---

sis

PDGF-B鎖

脳腫瘍、骨肉腫

erb-B1

EGF receptor

肺がん

ras

シグナル伝達  
分子

肺、膵臓、大腸  
がんなど

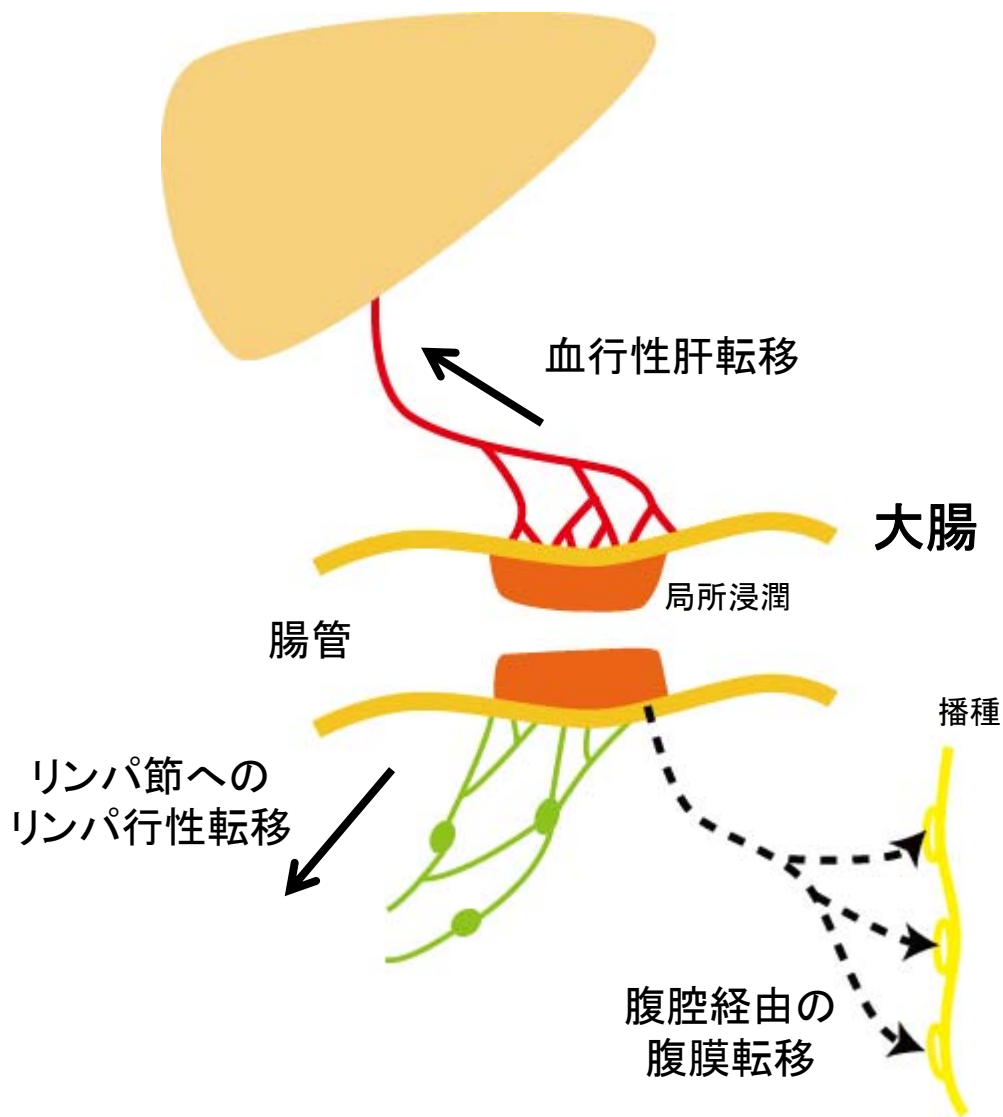
abl

シグナル伝達  
分子

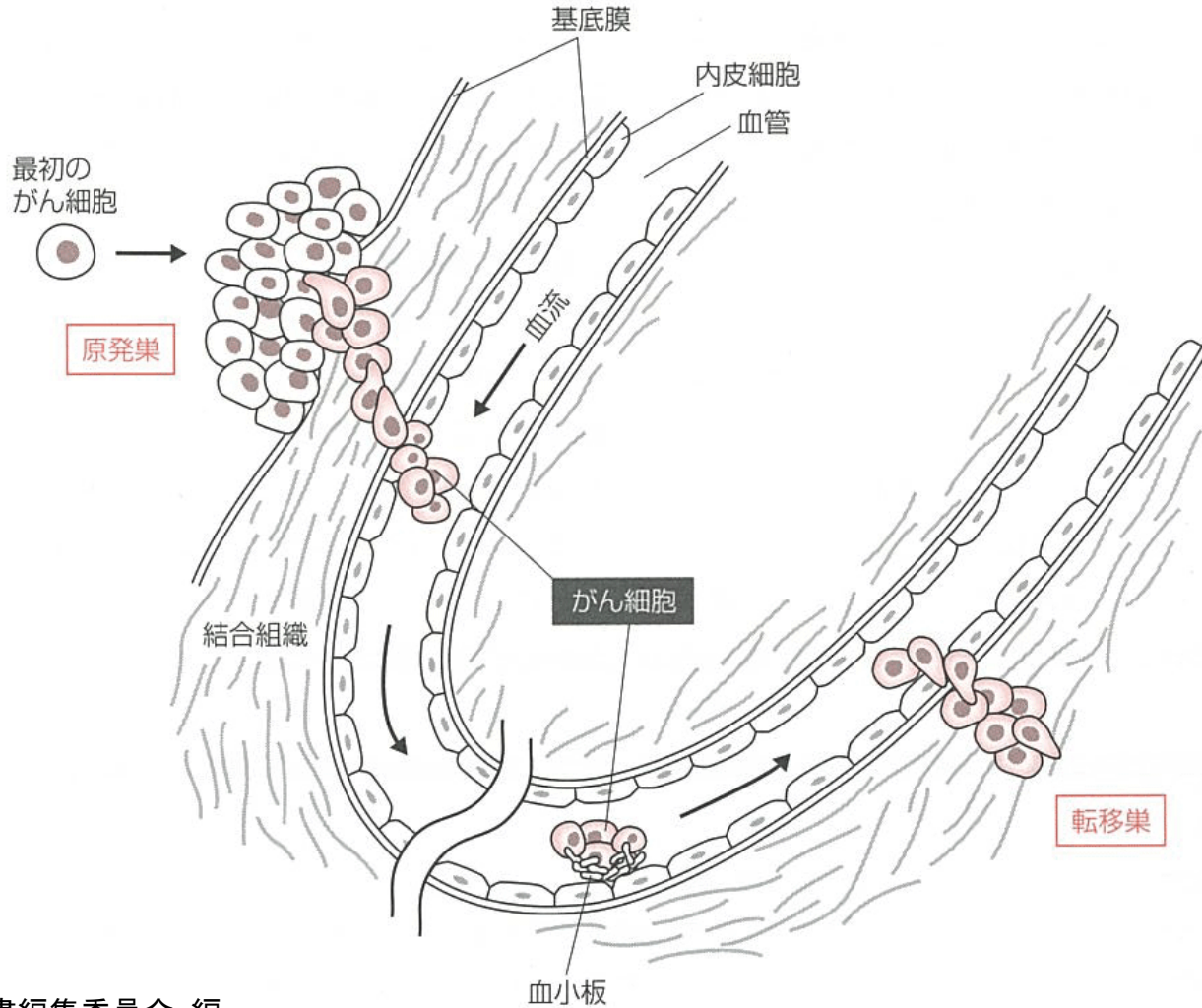
慢性骨髄性白血病

---

# がんの広がり

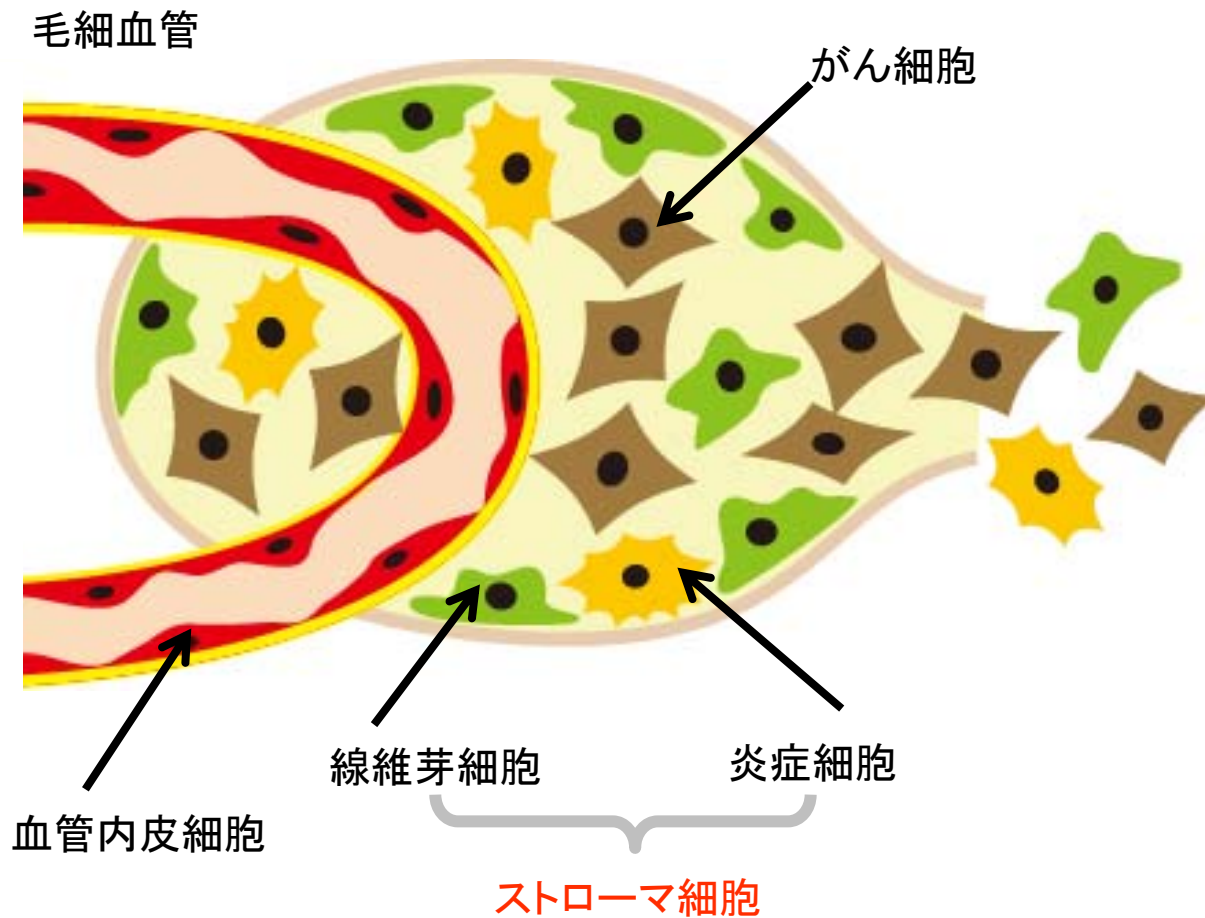


# がん細胞は転移をする



# がんの微小環境

がんはそれぞれの特有の環境の中にある

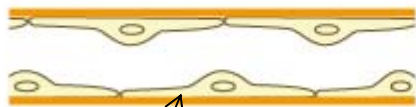


がん細胞は栄養や酸素が足りない  
→ がん細胞は血管を呼び寄せる

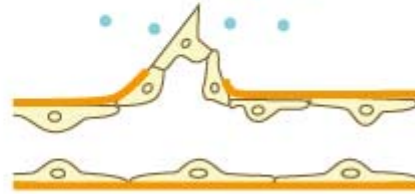
初期のがん細胞



血管を作る因子を  
産生するがん細胞



血管内皮細胞



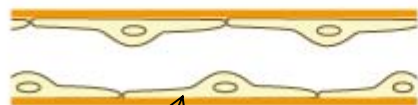
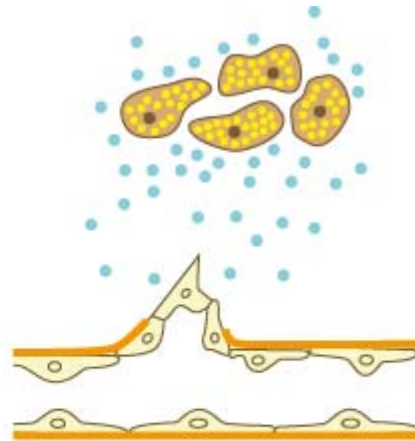
VEGF, vascular endothelial growth factor  
血管内皮増殖因子

# がん細胞は栄養や酸素が足りない → がん細胞は血管を呼び寄せる

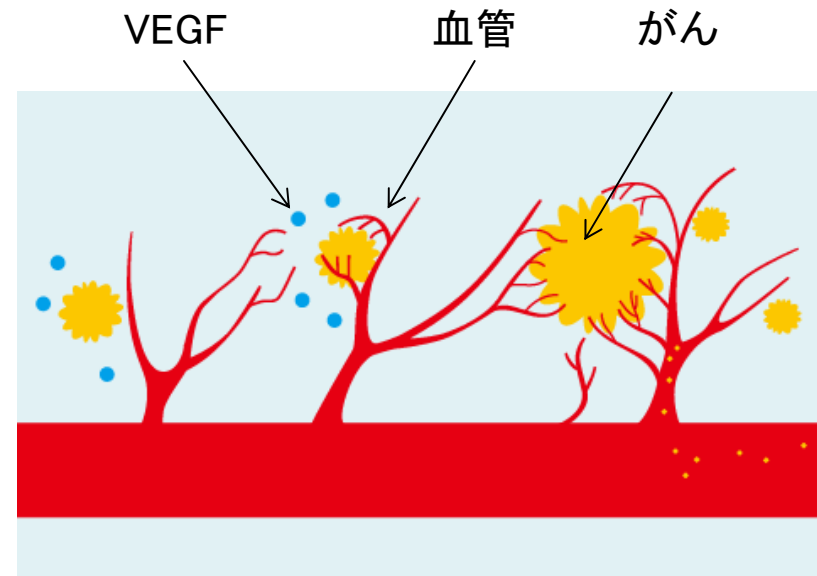
初期のがん細胞



血管を作る因子を  
産生するがん細胞

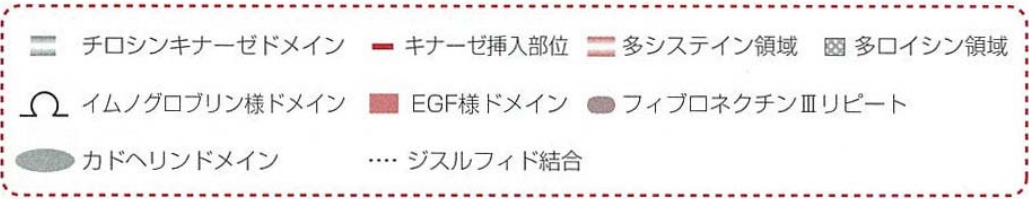
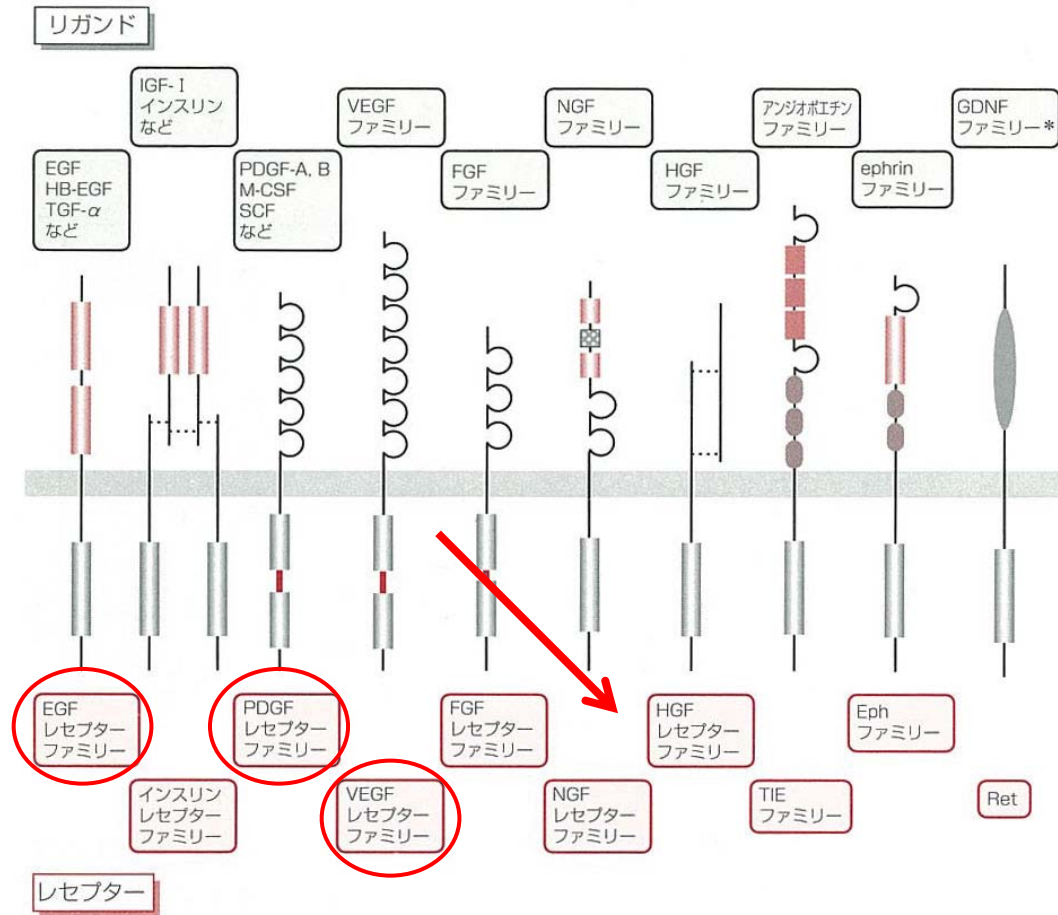


血管内皮細胞



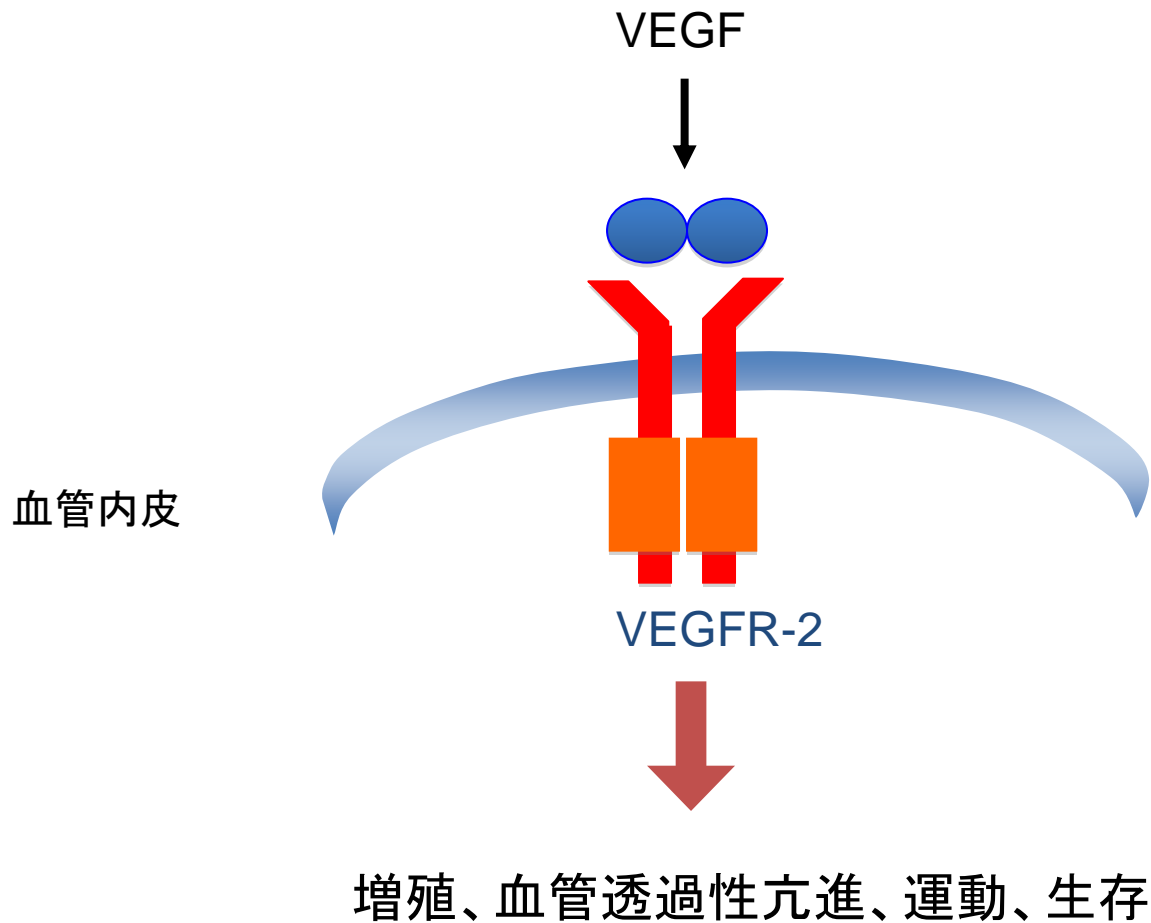
VEGF, vascular endothelial growth factor  
血管内皮増殖因子

# 主なチロシンキナーゼ型レセプターとそのリガンド



※ 宮澤恵二, 横手幸太郎, 宮園浩平著 『新細胞増殖因子のバイオロジー』 実験医学バイオサイエンス 34 羊土社 (2000)

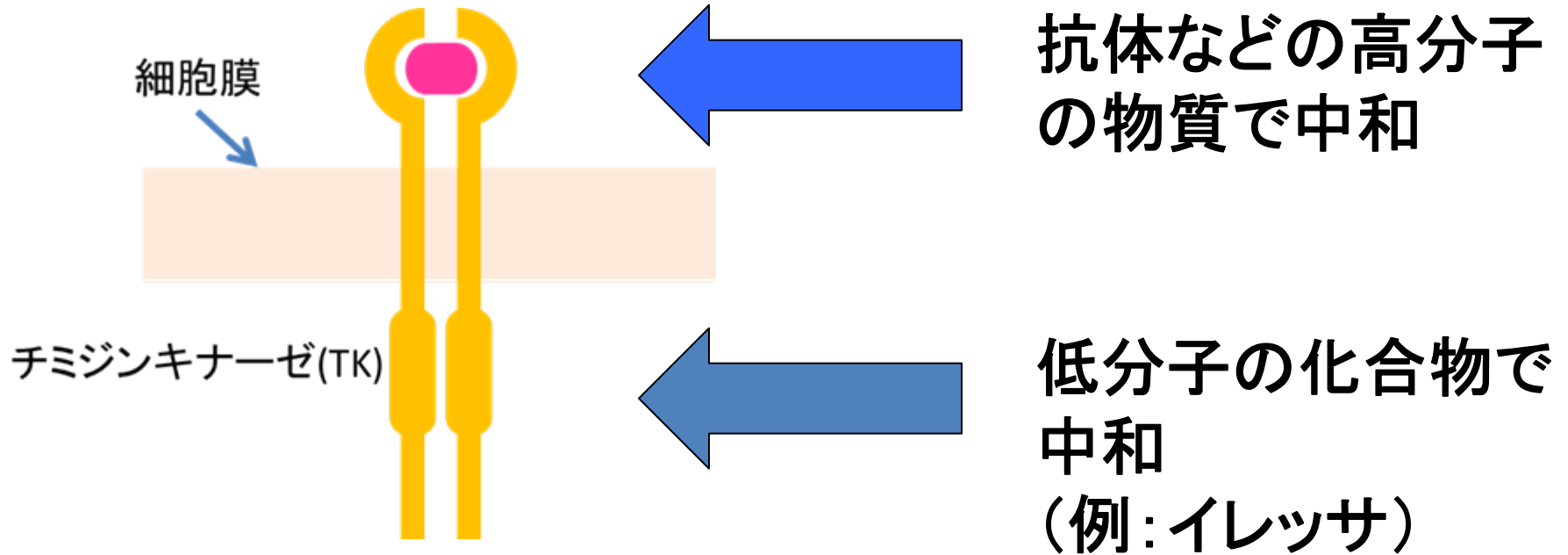
# 血管内皮増殖因子(VEGF)レセプターのシグナル



VEGF, vascular endothelial growth factor

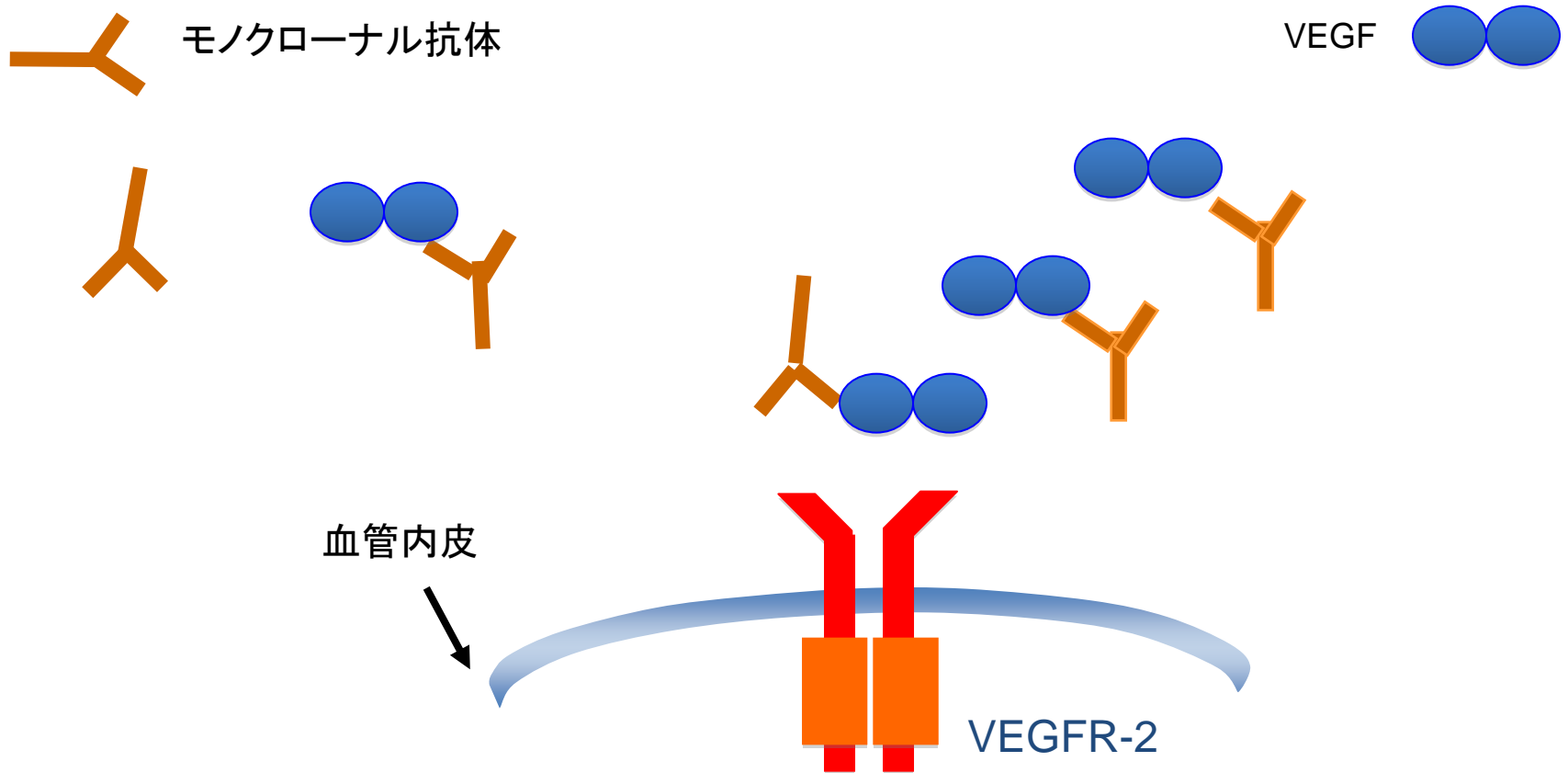
VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor

# 増殖因子のシグナルを遮断するには？



# 血管内皮増殖因子(VEGF)レセプターのシグナルの抑制法

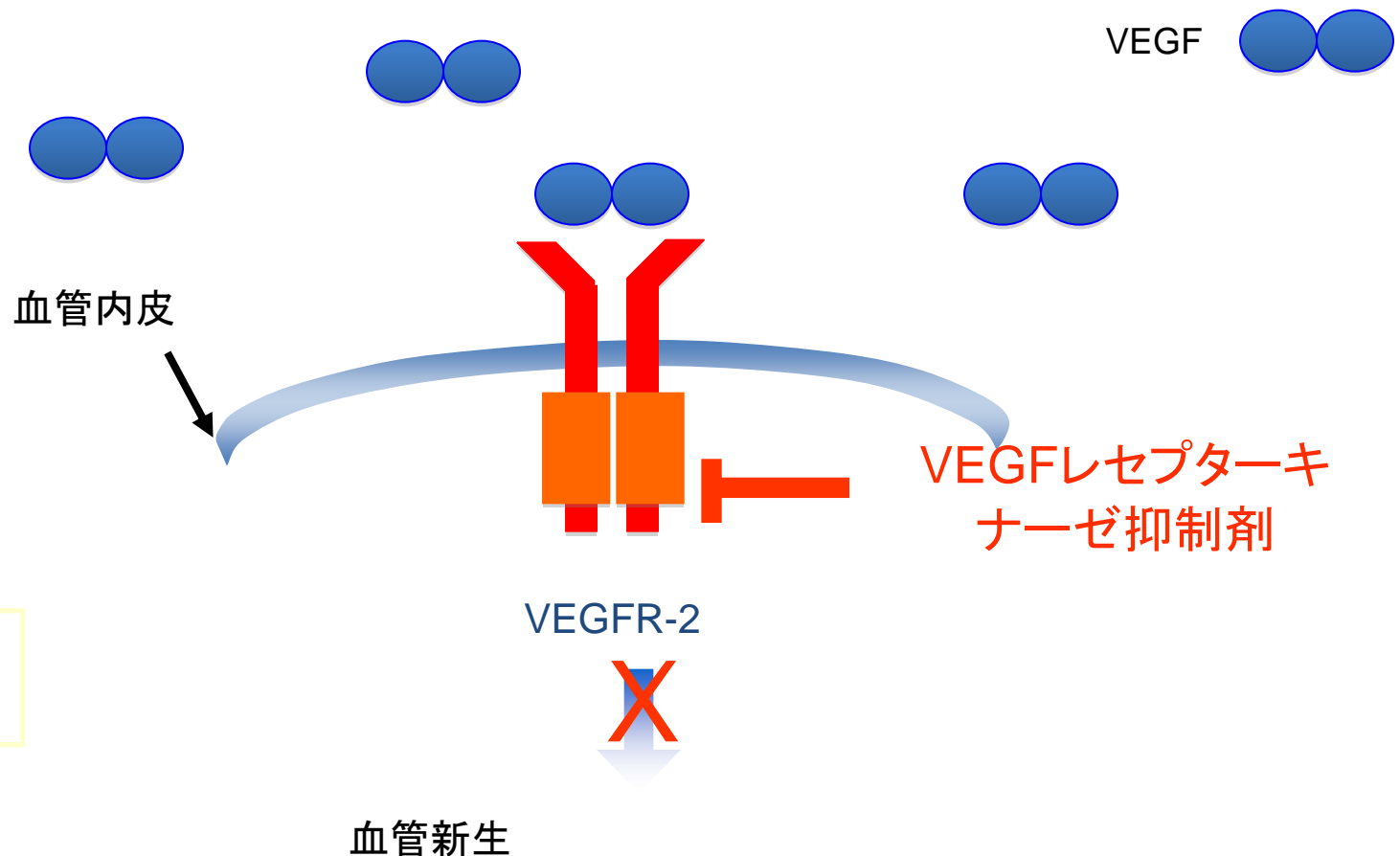
## Anti-VEGF 抗体



VEGFに対するモノクローナル抗体: Avastin

# 血管内皮増殖因子(VEGF)レセプターのシグナルの抑制法

VEGFRレセプター-キナーゼ抑制剤

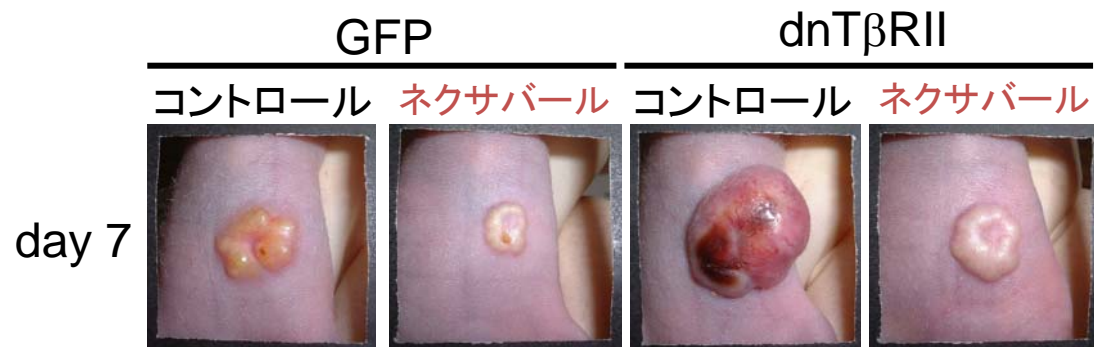
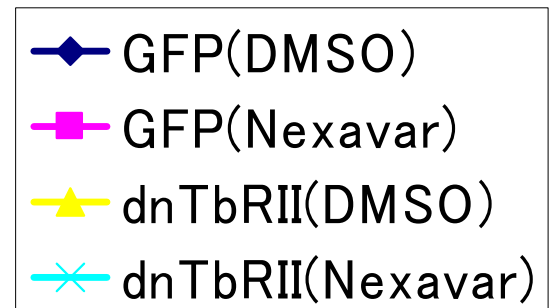
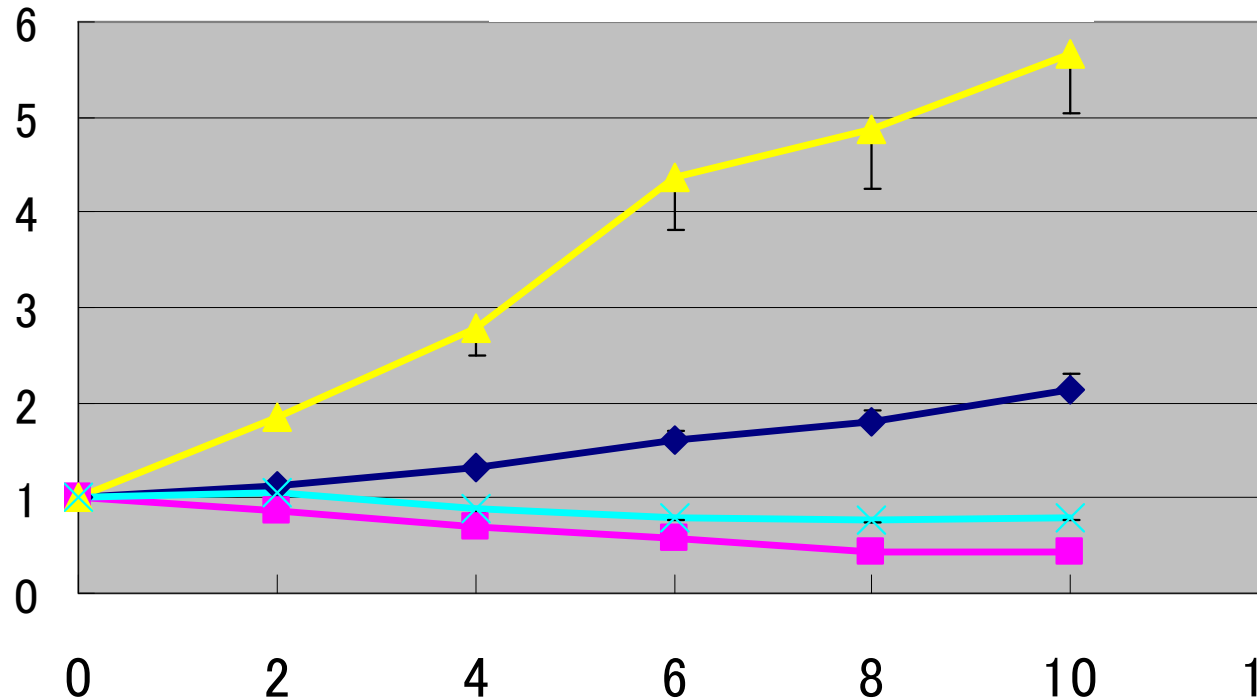


VEGF受容体キナーゼに対する抑制剤: Sorafenibなど

# 胃がん細胞に対する血管新生抑制剤の治療効果

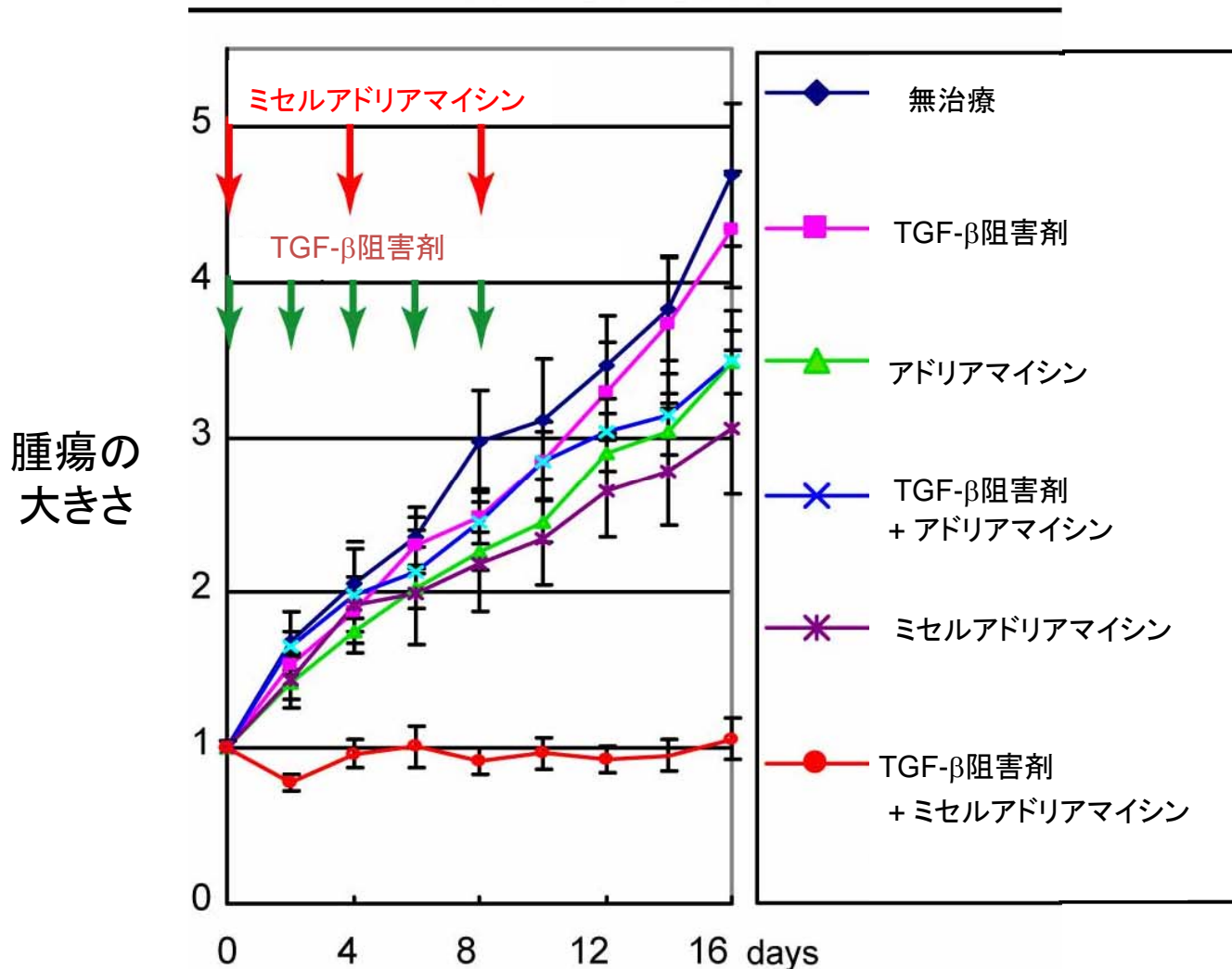
## ソラフェニブ(Nexavar)による血管新生の抑制

(fold)



# ミセルアドリアマイシン (micelle-ADR) と TGF- $\beta$ 阻害剤の併用療法 (膵臓がんBxPC3 移植モデル)

腫瘍の増殖曲線



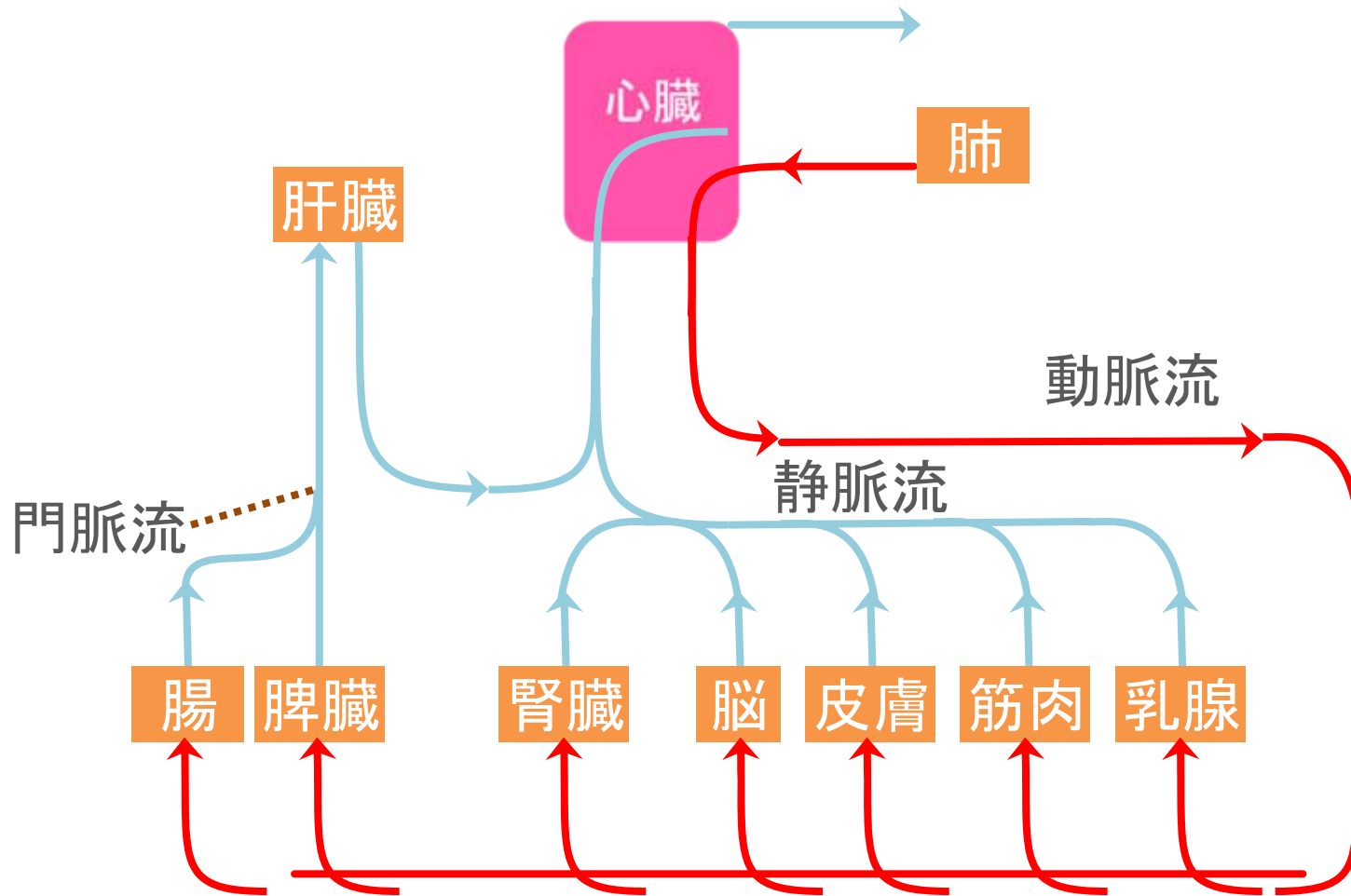
がんはどこに転移するか  
→ がんの転移に関する2つの古典的概念

---

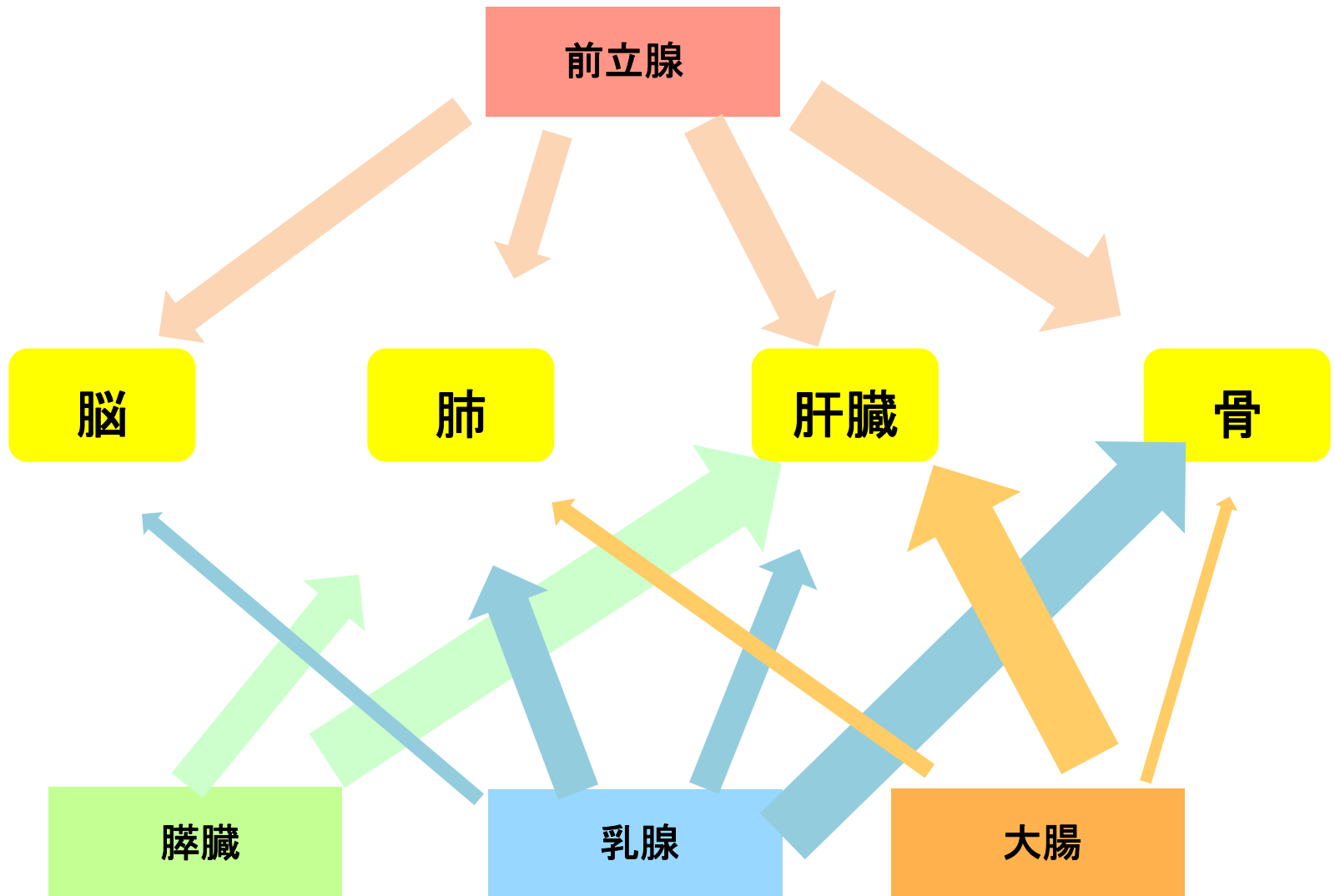
血流動態説  
(hemodynamic theory)

環境適応説  
(seed and soil theory)

# がんの転移と血流との関係



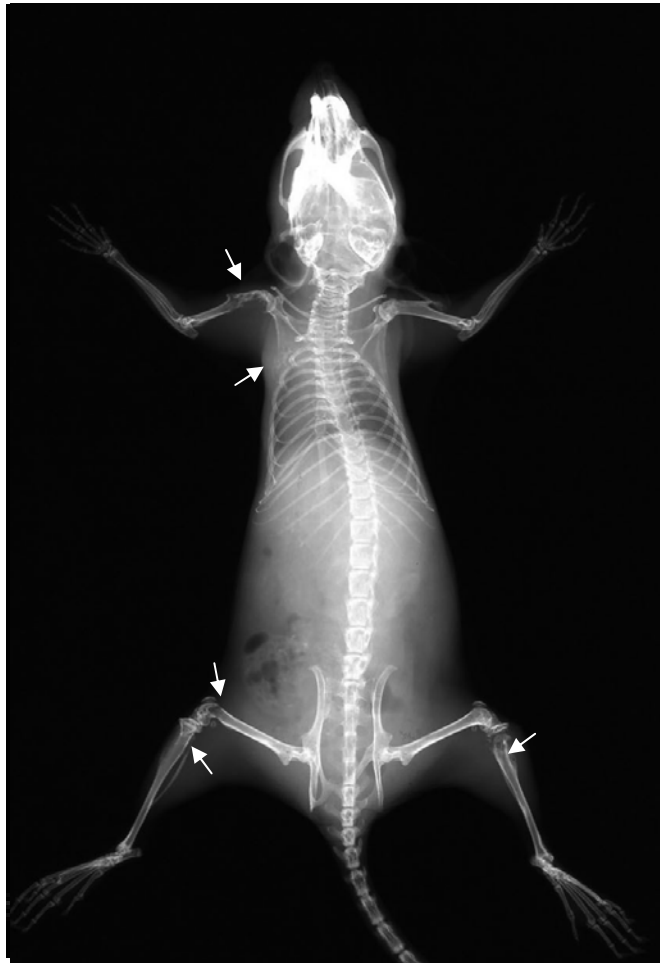
# がんの転移しやすい臓器は癌の種類によって異なる



# ヒトの乳癌細胞をマウスの心臓に注射 → やがてがんの骨転移がおこる

4週目

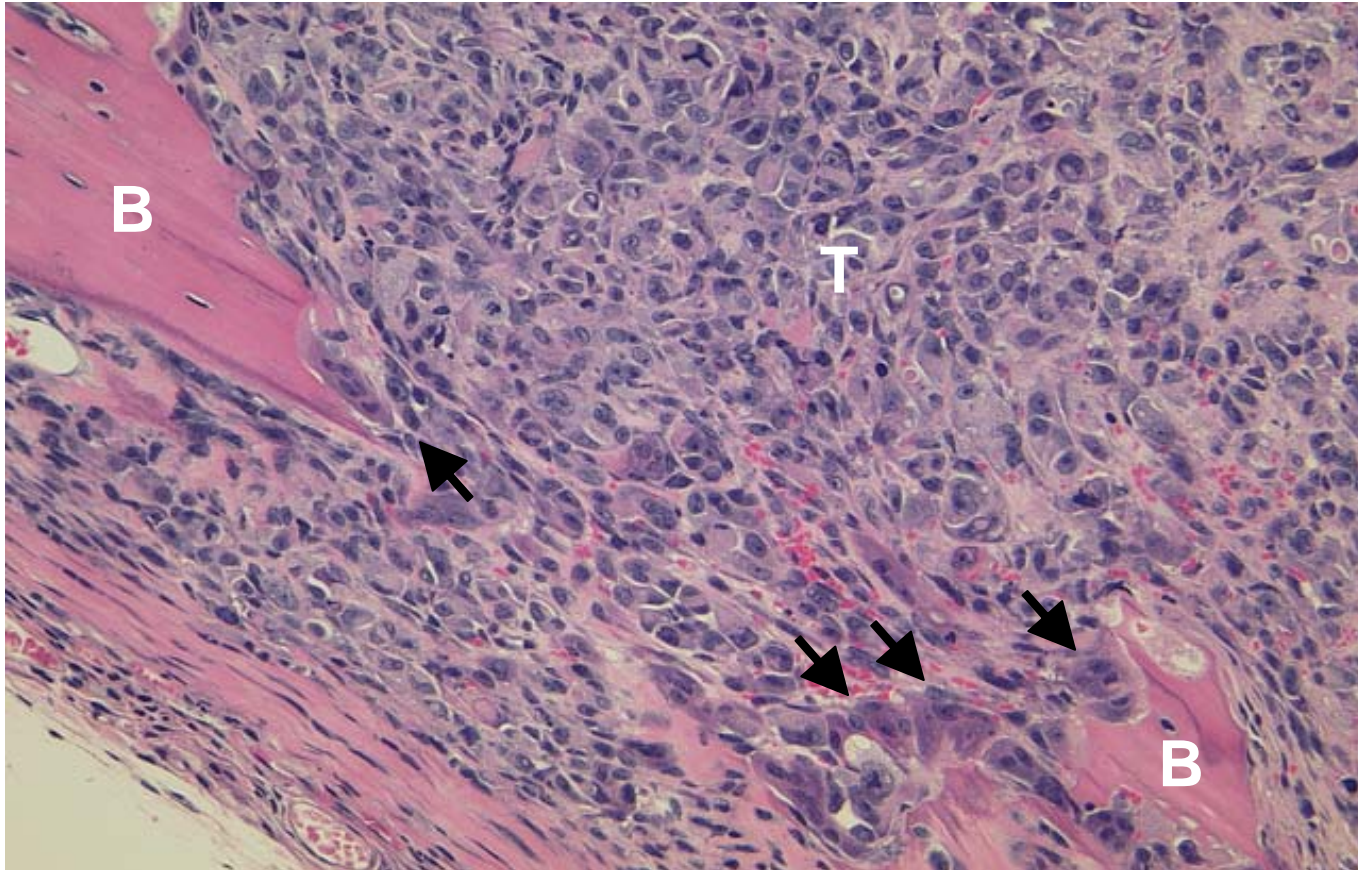
5週目



6週目

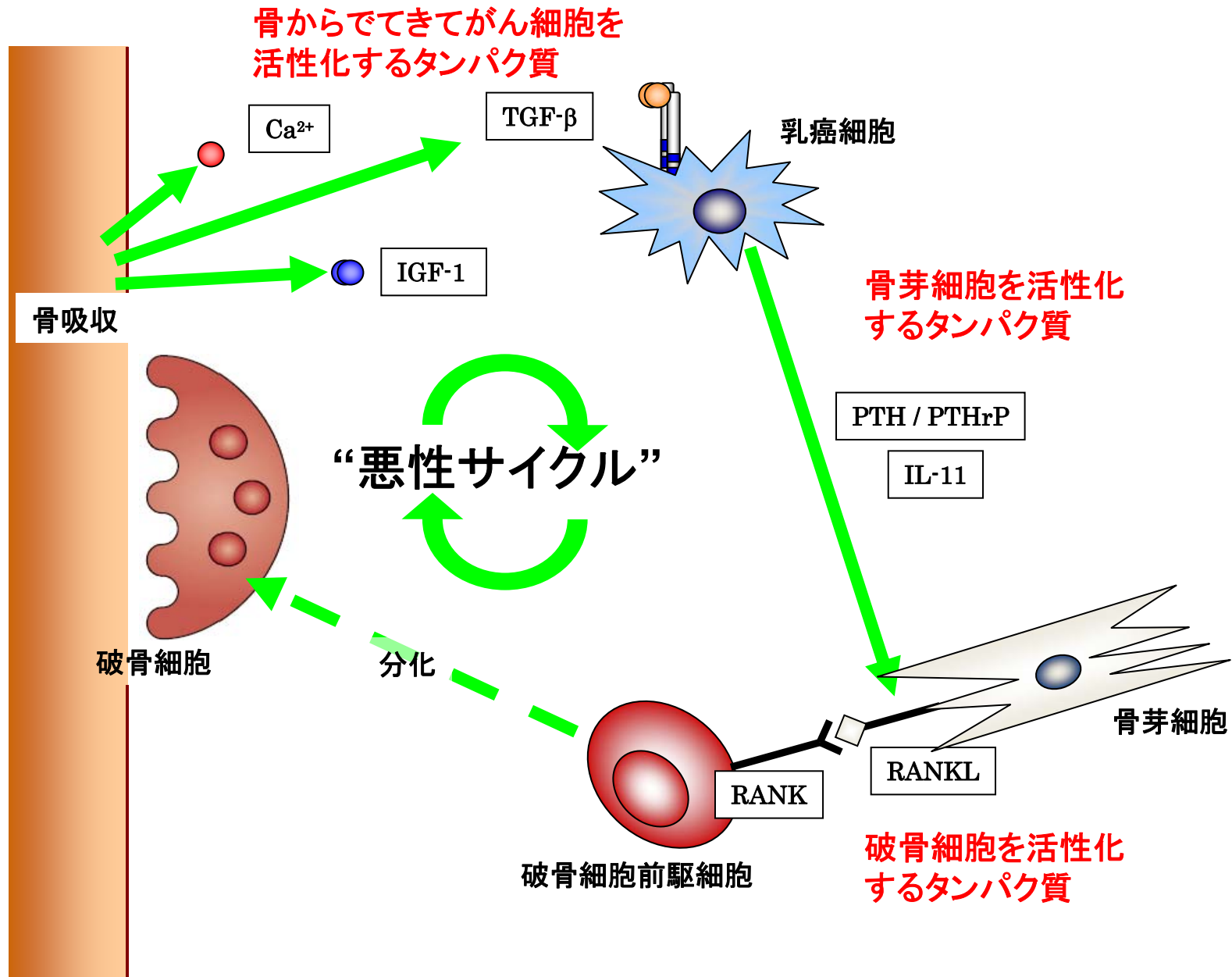


# 乳癌骨転移における腫瘍細胞と破骨細胞



T, がん細胞; B, 骨; 矢印, 破骨細胞

# 乳癌骨転移における悪性サイクル



# 骨転移は薬で治療できるようになる

---

## 悪性サイクルを断つ！

がん細胞に作用する薬である必要はない

悪性サイクルの一部を遮断するような薬

破骨細胞に取り込まれて細胞を死なせるような薬

(ビスフォスフォネートなど)

## 今日のまとめ

- がんは局所浸潤、リンパ行性転移、血行性転移、播種を起こすことによって広がって行く。
- 多くの遺伝子の異常が積み重なることで悪性度の高い癌ができあがる。
- がんの微小環境はがんの形成に重要な役割を果たしている。
- 血管新生を標的とした治療など、新たながん治療戦略が期待される。