

# 腫瘍総論

# がん関連遺伝子

## (1) がん遺伝子

細胞増殖

増幅、変異、再構成

## (2) がん抑制遺伝子

細胞増殖、アポトーシス

欠失、変異

Gatekeeper genes

## (3) ミューテーター遺伝子

自然突然変異の制御

ミスマッチ修復、除去修復

Caretaker genes

## 例題

1. がん関連遺伝子は通常2種類に分類されており、さらにそれらは以下のように分類される。括弧内に最適な語句を入れなさい。

(1) Gatekeeper genesには大きく2種類に分けられる。

(a. 遺伝子群の総称:

(それに属する遺伝子名とその異常が関係する腫瘍 名:

)

(b. 遺伝子群の総称:

(それに属する遺伝子名とその異常が関係する腫瘍 名:

)

(2) Caretaker genesの遺伝子の例を略号で1種類とその機能とrには関連する疾患(癌)を記載しなさい。

(a. 遺伝子群の総称:

(それに属する遺伝子名とその異常が関係する腫瘍

名:

)

山口大学医学部病理

## 主ながん関連遺伝子と関係する腫瘍

---

### Cancer related genes

---

### Associated Neoplasms

---

ERB-B2

Breast and ovarian carcinomas

RAS

Many carcinomas and leukemias

SIS

Gliomas

ABL

Chronic myelogenous leukemia,  
Acute lymphocytic leukemia

c-MYC

Lymphomas

BRCA-1

Breast and ovarian carcinomas

APC

Colonic adenocarcinomas

NF-1

Neurofibromas and neurofibrosarcomas

Rb

Retinoblastomas, osteosarcomas,  
Small cell lung carcinomas

p53

Many carcinomas

BCL-2

Chronic lymphocytic leukemia, lymphomas

---

Chronic myelocytic leukemia (CML)症例で先ず検査すべき遺伝子はどれか？

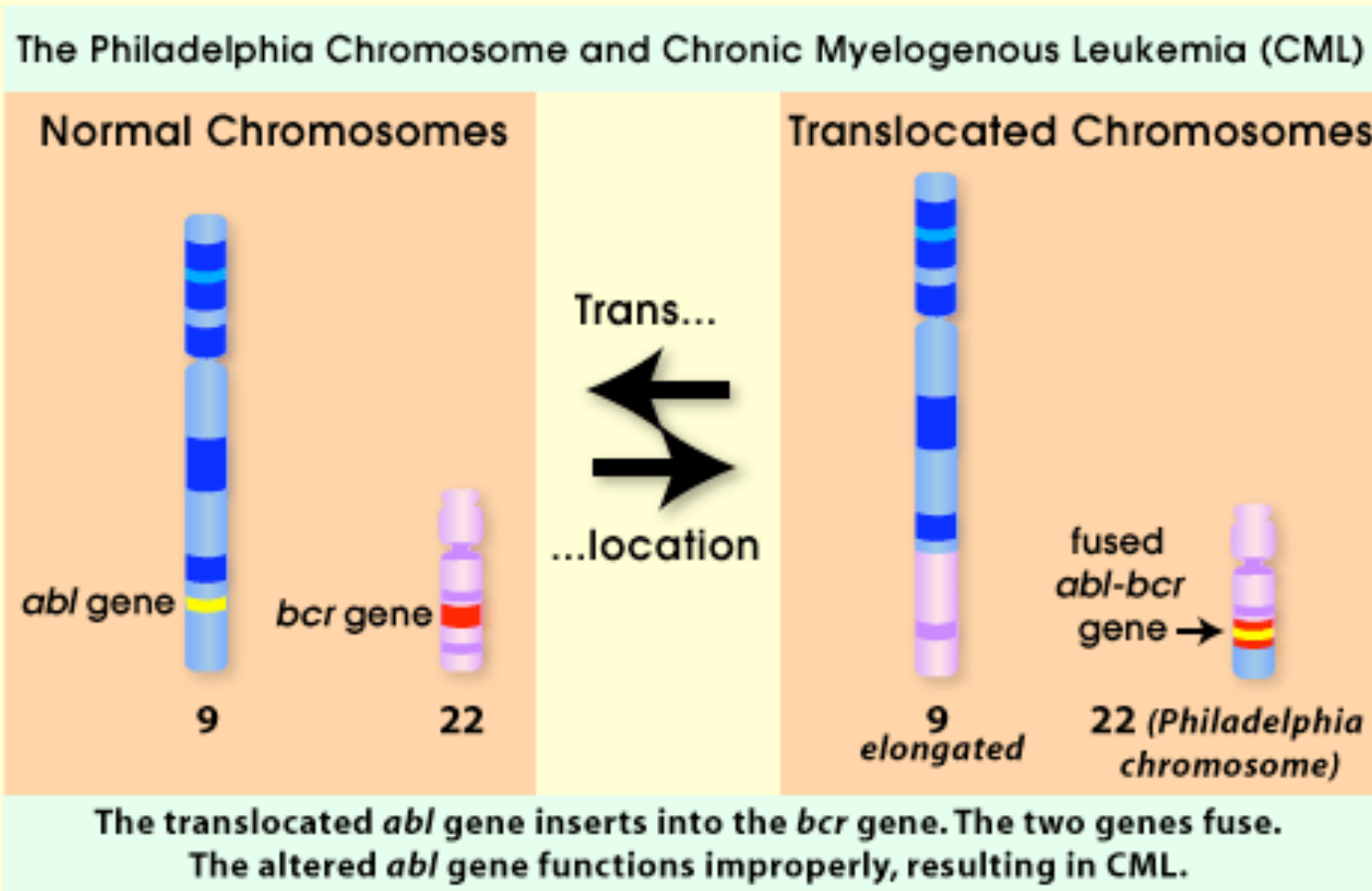
- A. p53
- B. myc
- C. abl
- D. ras
- E. src

通常その異常は

- A. 染色体転座
- B. 遺伝子増幅
- C. 遺伝子欠失
- D. 遺伝子多型
- E. 遺伝子点変異

として認められる。

# Philadelphia chromosome



P210<sup>bcr-abl</sup>

Cell proliferation  
Decreased apoptosis

# がん関連遺伝子

## (1) がん遺伝子

細胞増殖

増幅、変異、再構成

## (2) がん抑制遺伝子

細胞増殖、アポトーシス

欠失、変異

Gatekeeper genes

## (3) ミューテーター遺伝子

自然突然変異の制御

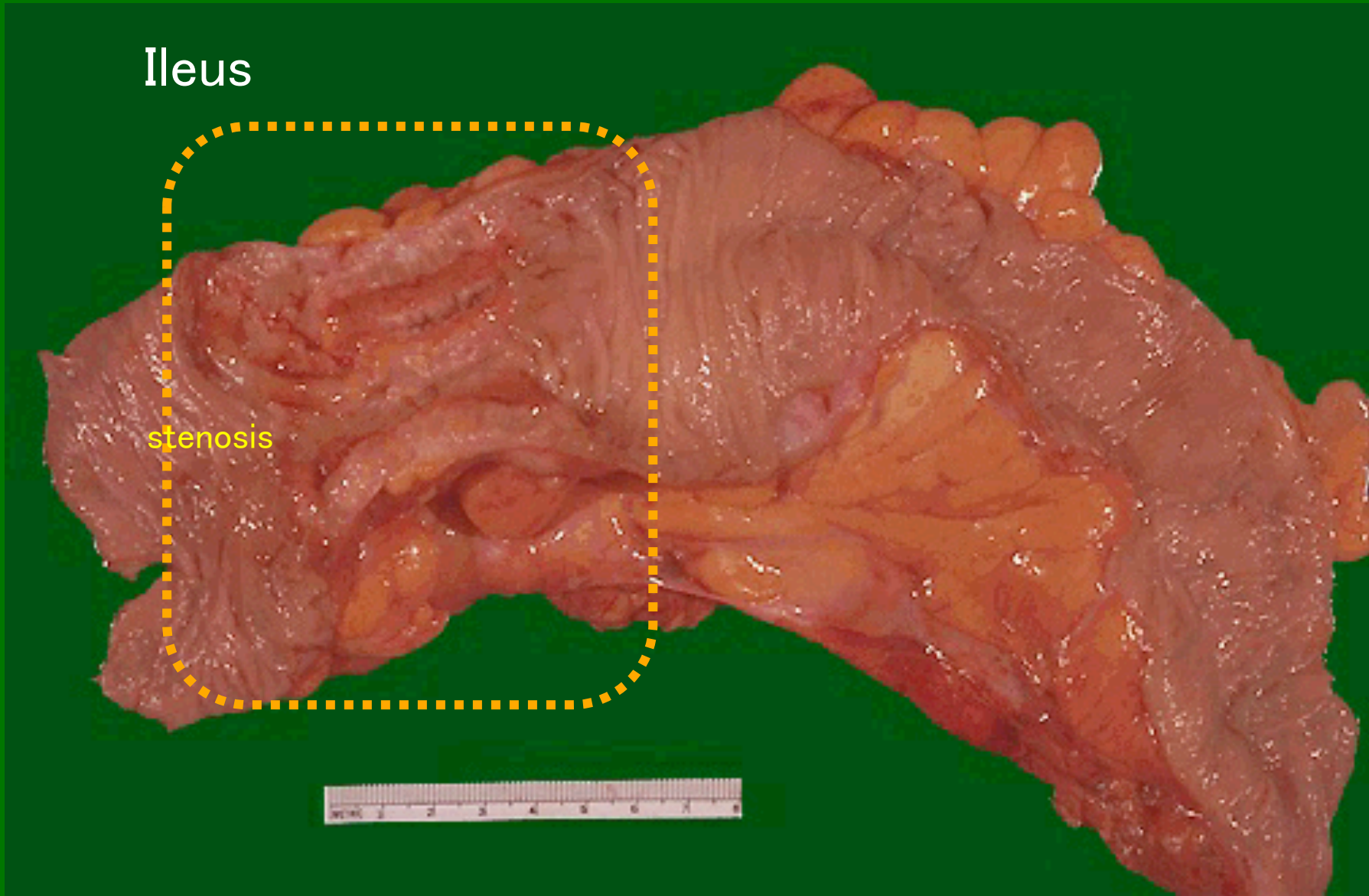
ミスマッチ修復、除去修復

Caretaker genes

# 大腸癌

Ileus

stenosis





# 大腸ポリポース

HNPCCは家族性大腸ポリポースとは違う



# HNPCC: 家族性非ポリポーシス大腸がん Lynch syndrome (1971)

- Patients with HNPCC display a heterozygous germline mutation in at least 1 of 4 DNA mismatch repair genes

大腸がん, 子宮内膜がん, 卵巣がん, 胃がん等が家族性に見られる (1966)

- hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2  
(ミスマッチ修復遺伝子異常)
- 50% of HNPCC patients have germline mutations in hMSH2

HNPCC: Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer

# Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC)

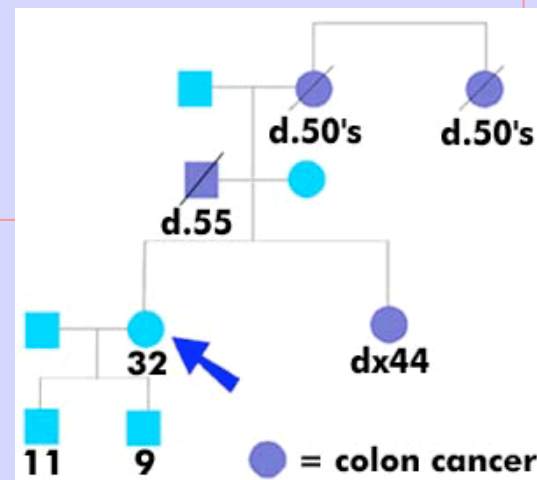
## 家族性非ポリポーシス大腸がん

### HNPCCの臨床診断のためのアムステルダム基準II

- HNPCC関連腫瘍を有する家族が3名以上あり, そのうちの1名は他の2名の 一度近親者である  
大腸がん, 子宮内膜がん, 卵巣がん, 胃がん等
- 連続する2世代で罹患している
- 50歳以前にHNPCC関連腫瘍と診断された者が1名以上いる
- 家族性大腸ポリポーシスが否定されている

家族性ということ！

山口大学医学部病理



## Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC)

家族性非ポリポージス大腸がん(HNPCC)はマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI)に特徴づけられるミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異に起因する疾患で、**大腸がんや、子宮内膜、卵巣、胃、小腸、肝胆道、上部尿路、脳、皮膚などのがんの発症リスクが高まる疾患**である。

HNPCC患者では**約80%**で生涯の間に**大腸がん**を発症する。これら大腸がんの**2/3は右側大腸**に発生する。

## Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC)

HNPCC女性の20-60%は生涯の間に**子宮内膜がん** (**子宮体がん**)を発症する。子宮内膜がんと診断される平均年齢は46-62歳である。

**大腸がん**と**子宮内膜がん**の両方を発症するHNPCC女性の約50%では子宮がんを先に発症する。HNPCC患者では**胃がん**と診断される平均年齢は56歳で、病理学的には腸型腺がんがもっとも多い(分化型腺癌)。

HNPCC関連卵巣がんは平均42.5歳で診断されるが、約30%は40歳以前に診断される。

# HNPCC: 家族性非ポリポーシス大腸がん Lynch syndrome (1971)

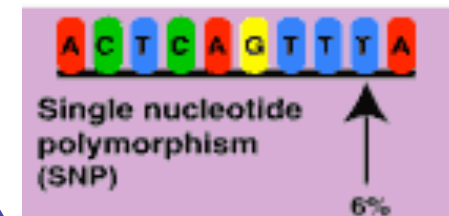
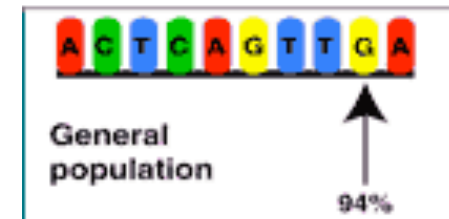
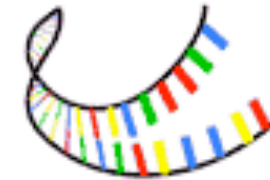
- Patients with HNPCC display a heterozygous germline mutation in at least 1 of 4 DNA mismatch repair genes
- hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2: Caretaker genes  
(ミスマッチ修復遺伝子異常) 患者の70%
- 50% of HNPCC patients have germline mutations in MSH2

# DNA多様性の分類

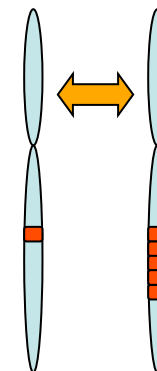
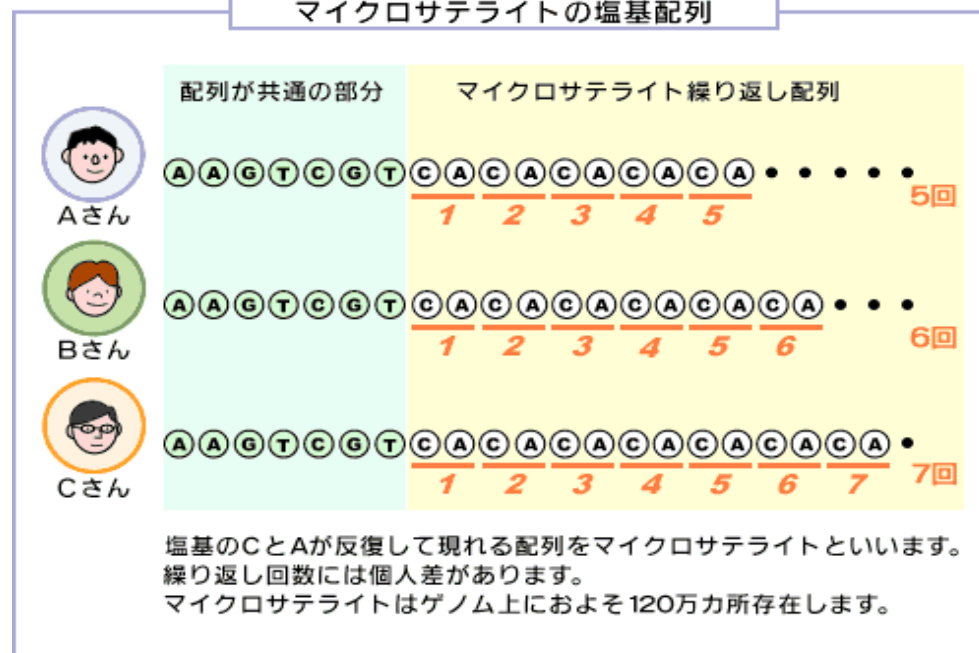
- ・ 一塩基多型 (SNP)
- ・ マイクロサテライト多型
- ・ ミニサテライト多型
- ・ ラージスケールコピー数多型 (CNP)

## Polymorphism

"Poly" *many* "morph" *form*



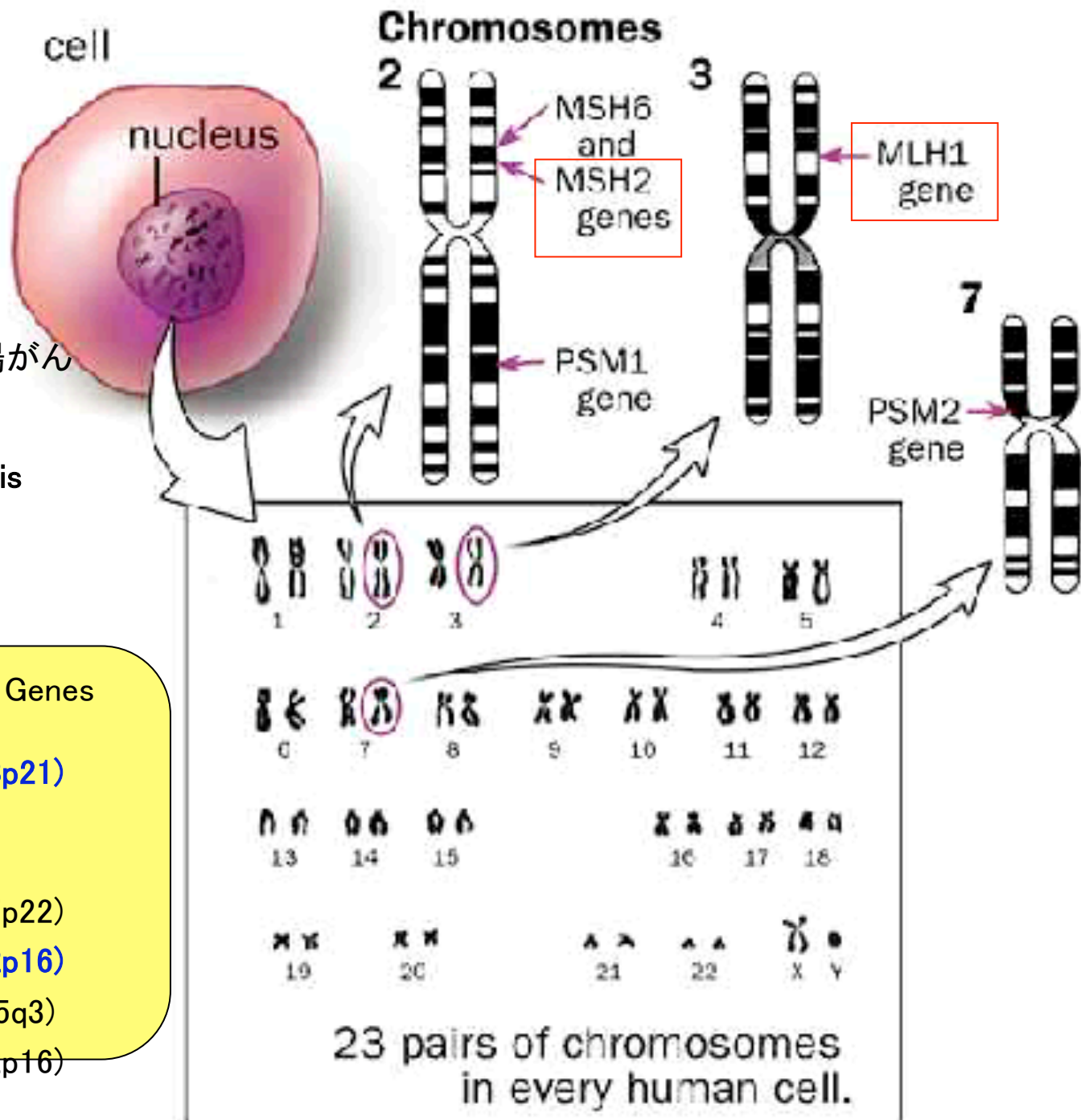
### マイクロサテライトの塩基配列



# Mismatch repair genes

家族性非ポリポーシス大腸がん  
HNPCC:

Hereditary  
Non-polyposis  
Colorectal  
Cancer



## Human Mismatch Repair Genes

|      |           |
|------|-----------|
| MLH1 | (3p21)    |
| PMS1 | (2q31-33) |
| PMS2 | (7p22)    |
| MSH2 | (2p16)    |
| MSH3 | (5q3)     |
| MSH6 | (2p16)    |



# Microsatellite Instability (MSI)

DNA量としては大きな変化はなく、通常はdiploid cancer

Rf: CIN

**-C-A-C-A-C-A-C-A-**

**-G-T-G-T-G-T-G-T-**

CA skipped

**-C-A-C-A-C-A-**

**-G-T-G-T G-T-**

**G-T**  
G-Tの欠落

heteroduplex  
results

shortened repeat

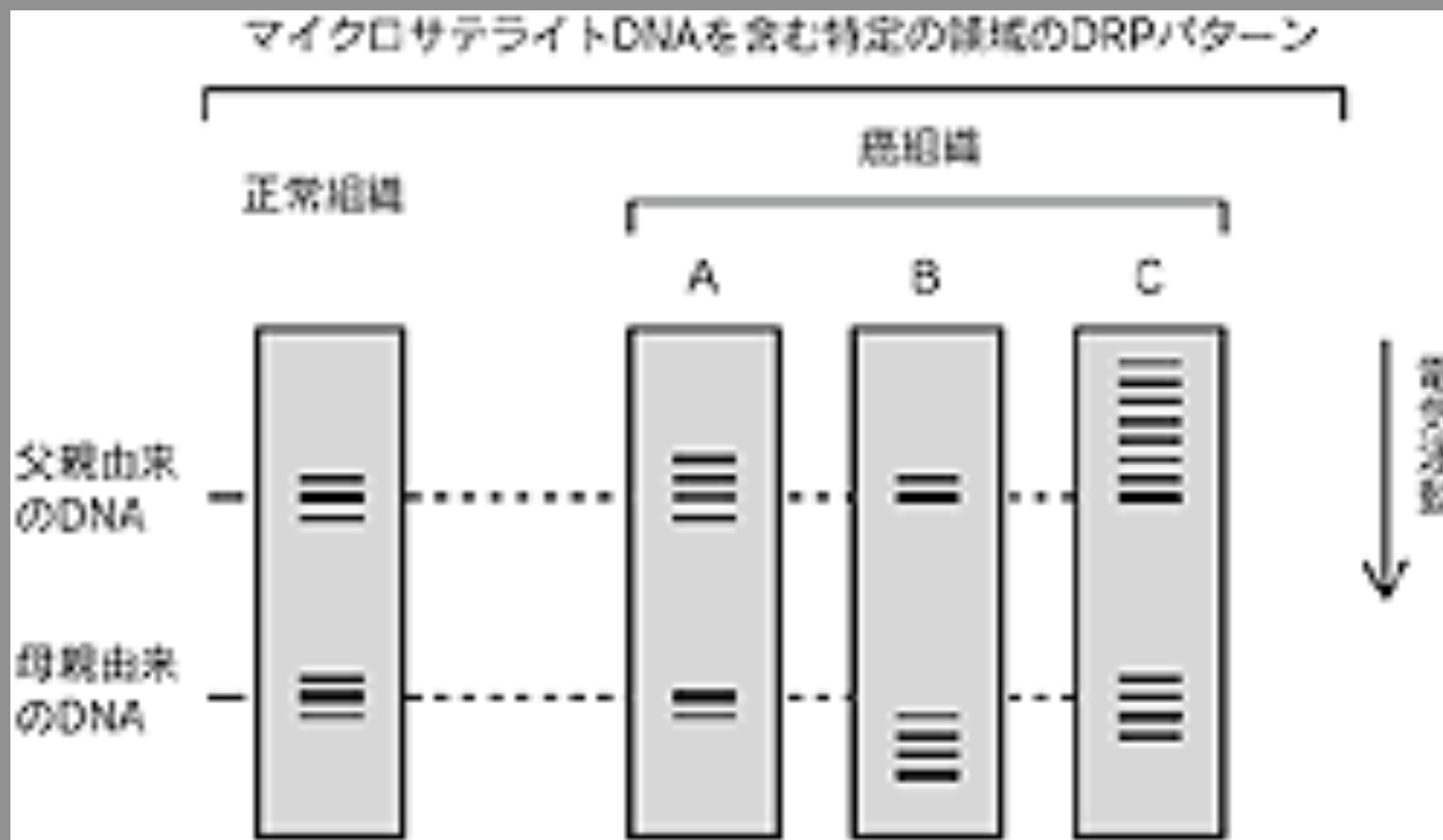
**-C-A-C-A-C-A-**

**-G-T-G-T-G-T**

**-C-A-C-A-C-A-C-A**

**-G-T-G-T-G-T-G-T**

# Microsatellite Instability (MSI)



バンドの増減

Replication error (RER +)

# Defects in MMR Genes

Mismatch repair genes

- Premature stop codon ⇨ Truncated protein
- Point mutations ⇨ Altered sequence
- Insertions/Deletions ⇨ Frameshift effects

Mutator Genes – Genetic instability

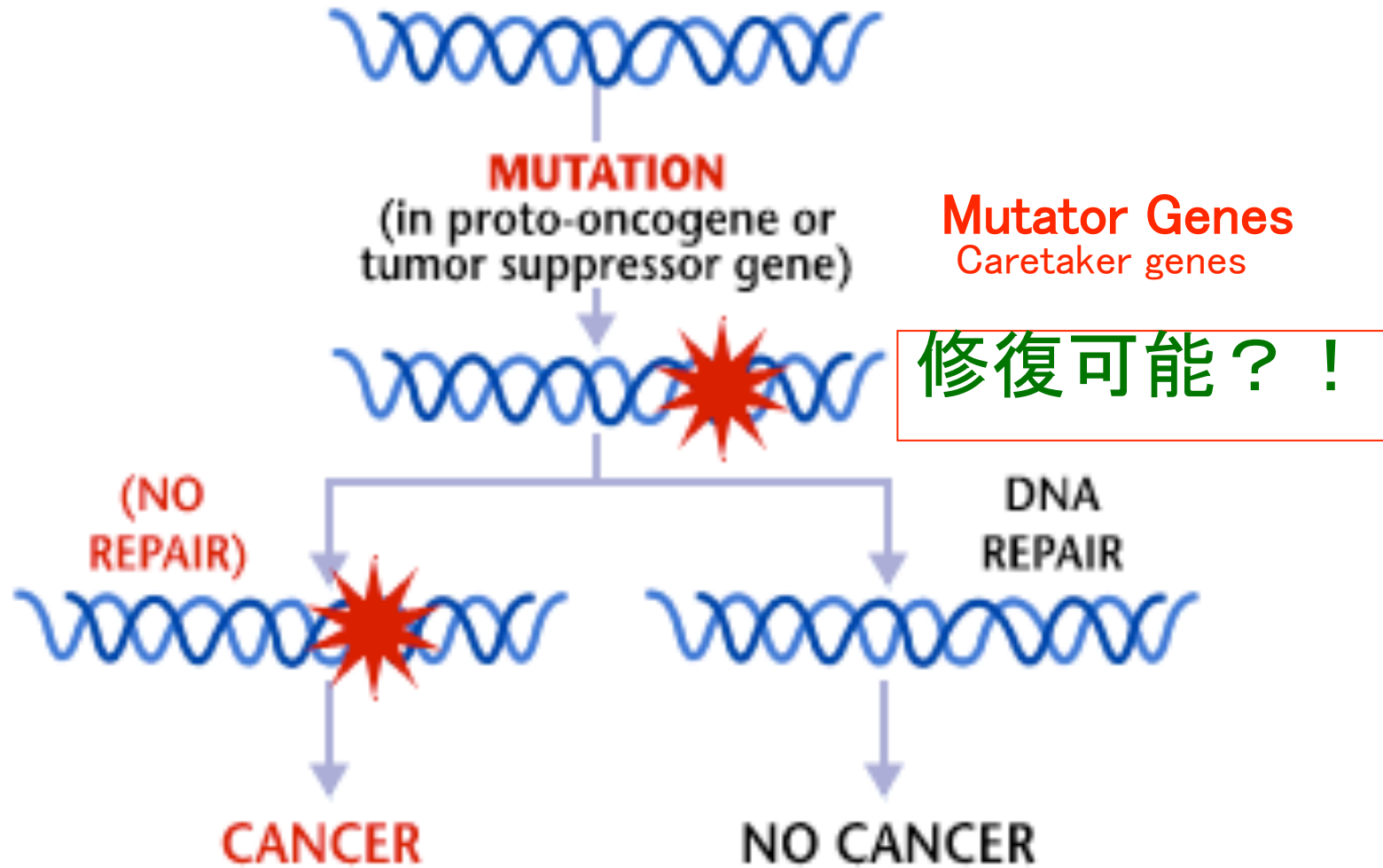


正常と異なった遺伝子発現をもたらす

▪ がん関連遺伝子の変化 → 「がん」

高癌感受性！

癌遺伝子、癌抑制遺伝子の変異 ⇒ 修復できるか



## DNA修復遺伝子

- DNA損傷は日常茶飯事
  - 日光紫外線, 放射線, 食品発癌物質, たばこ
  - DNA複製エラー
- Hereditary nonpolyposis colon carcinoma syndrome (HNPCC)
  - DNA mismatch repair genes: human *Msh-2*
- Xeroderma pigmentosum 色素性乾皮症

色素性乾皮症

Xeroderma  
pigmentosum



Excision repairs  
除去修復機構の異常

# Xeroderma Pigmentosa (色素性乾皮症)

チミン2量体 (thymine dimer)



Nuclease cuts out large damaged DNA section. (assisted by DNA helicase)



DNA polymerase fills in bases.



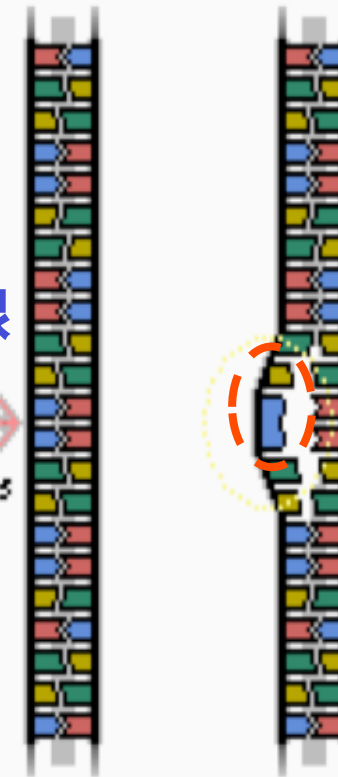
DNA ligase fills in backbone.



Excision repairs  
除去修復

紫外線

uv light causes  
DNA to react  
with itself.



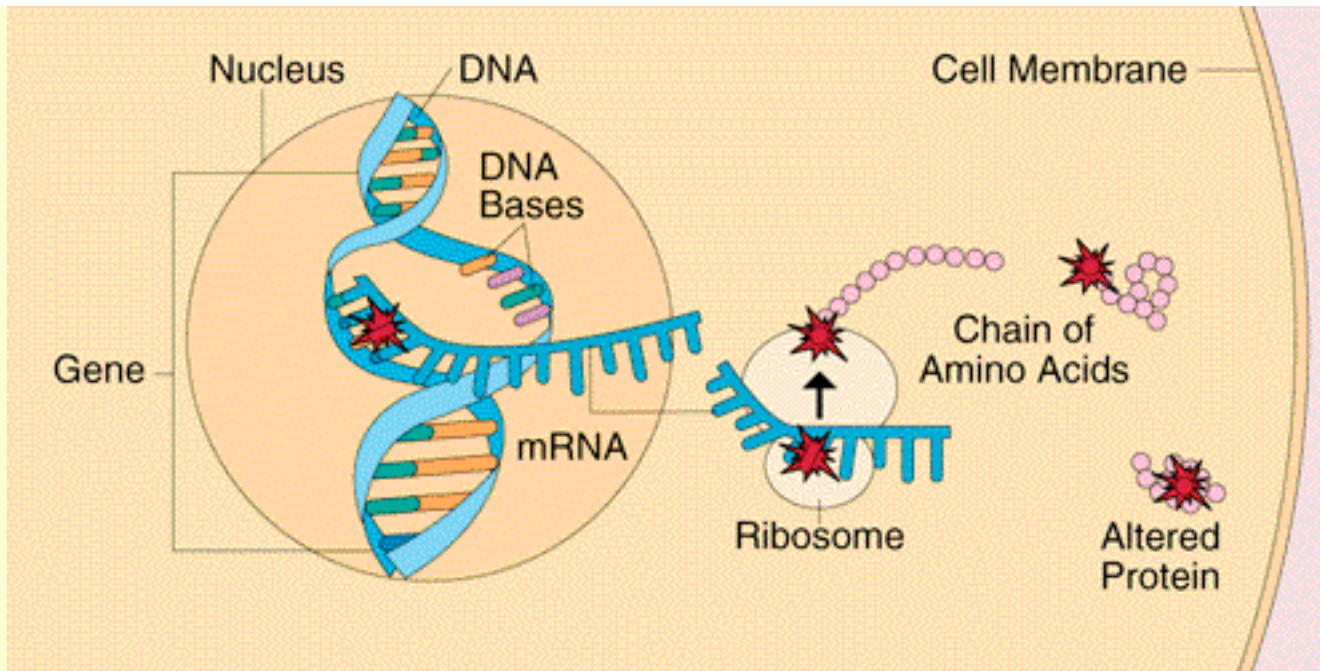
チミン2量体

DNA has become disrupted by  
formation of bulky group.

# Genetic instability (ゲノム不安定性)

- Microsatellite instability (MSI)  
塩基レベルでの変異
- Chromosomal instability (CIN)  
染色体レベルでの異常



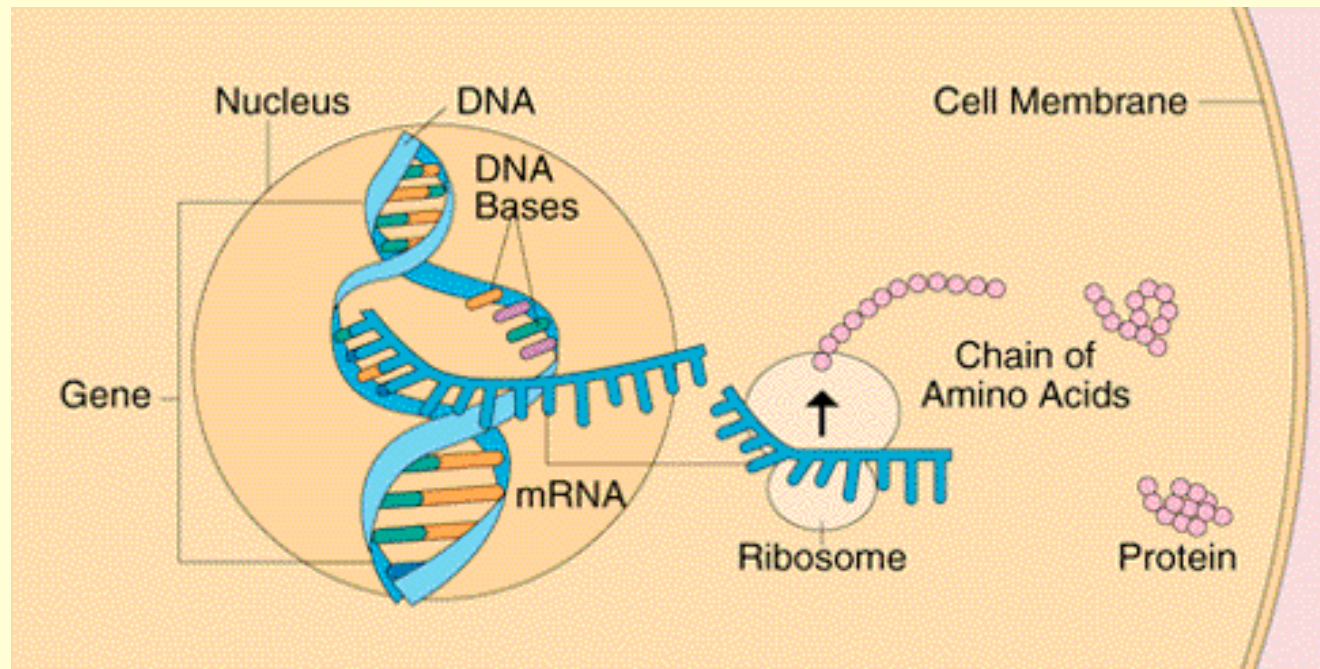


## 発現分子の 質と量！

アミノ酸構成が変わる!  
蛋白質が変わる

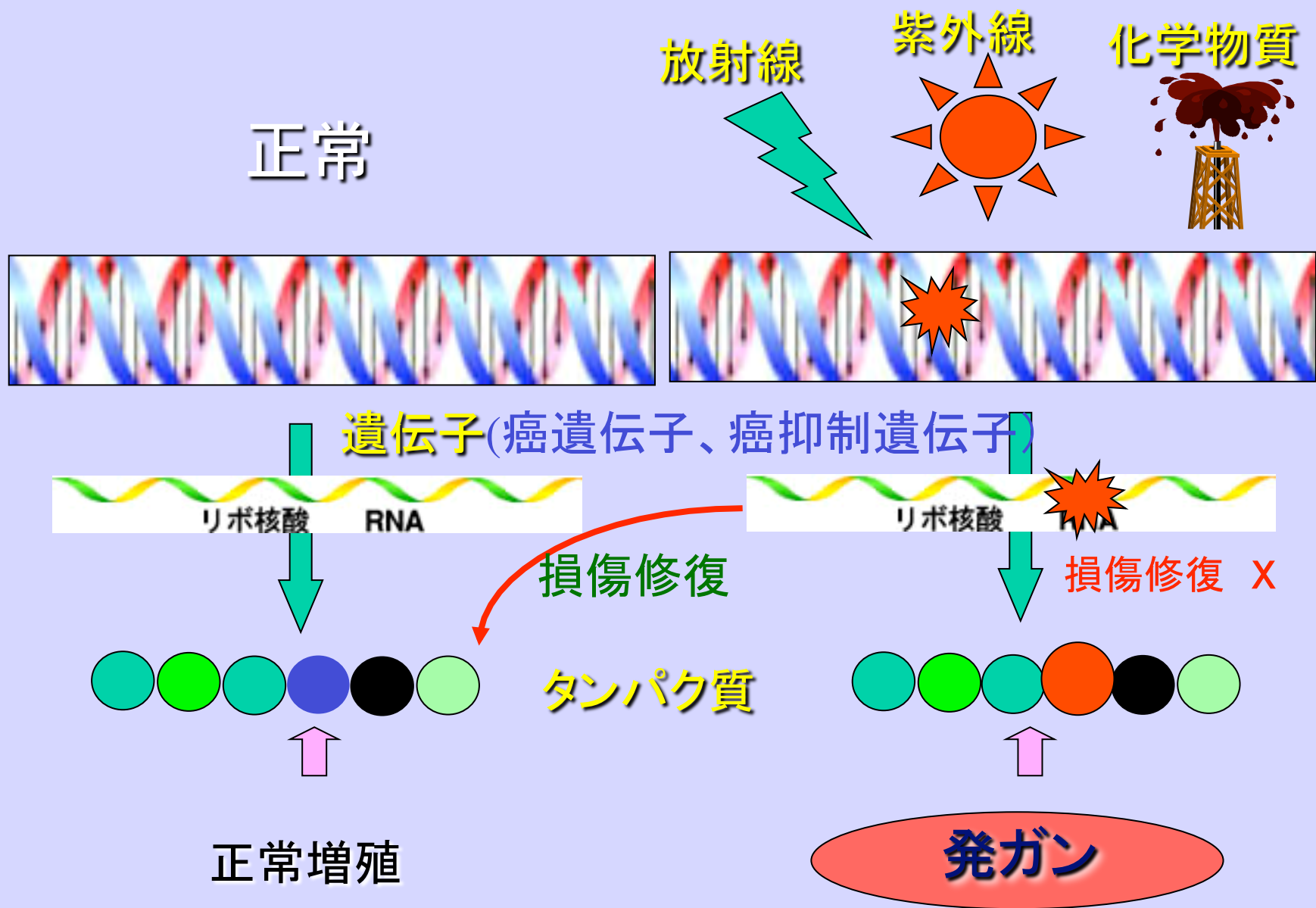
## 遺伝子と病気との関係

基本事項;  
遺伝子異常は  
疾患発生につながる



量が変わる  
減少、増加

# 遺伝子(癌遺伝子、癌抑制遺伝子)の傷ががんを発生させる



# 腫瘍の原因 (外因)

- Cause → Genetic damage → Cancer
- 化学物質
- 放射能
- 腫瘍ウイルス

## 第3回 腫瘍総論

この時間での履修範囲

### 3. 発がん遺伝子

#### 2) 遺伝子変異を修復する遺伝子の異常による発がん

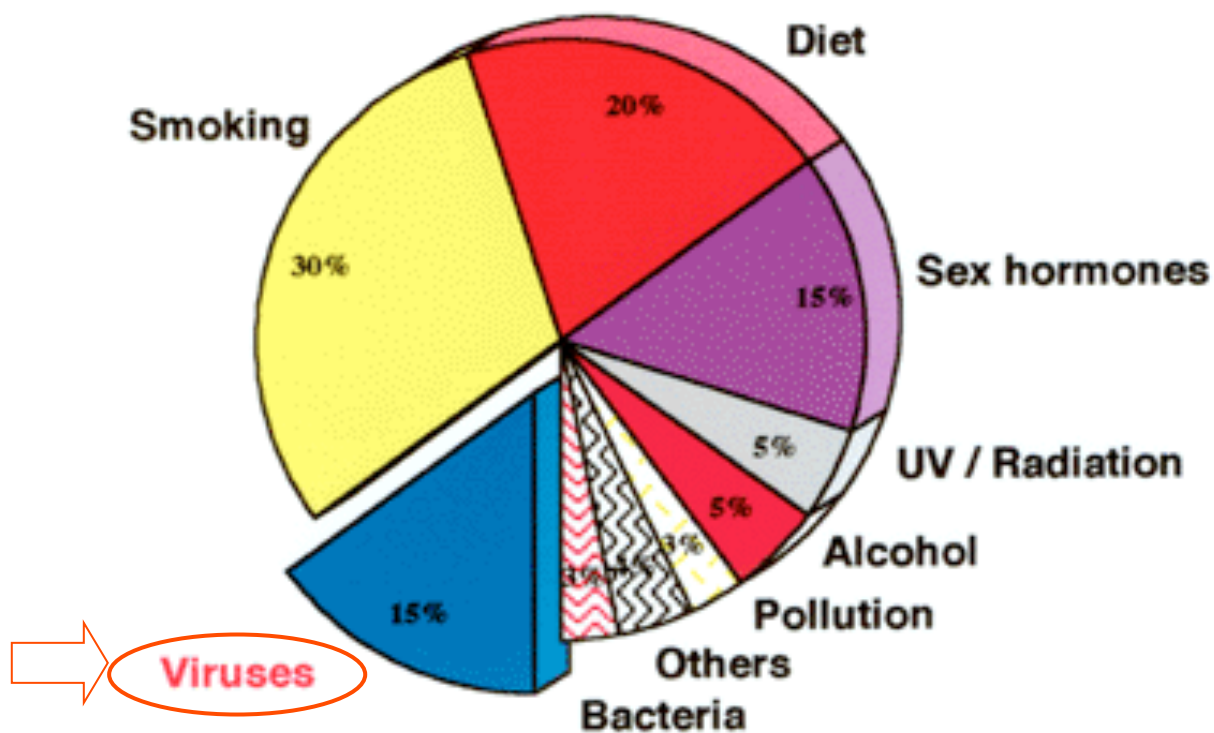
- ・ ミューテーター遺伝子 (Caretaker genes)  
自然突然変異の制御

ミスマッチ修復、除去修復

### 4. ウイルス発癌

## 4. ウイルス発がん (Oncovirus)

ヒトがんの原因に占めるウイルス感染。  
全ヒトがんの約15%がウイルス感染と関連がある。



EBV; Lymphoma  
NPC, Gastric cancer  
HPV; Uterine cervix cancer  
HHV8; Kaposi's sarcoma  
HTLV-I; ATL  
HCV, HBV; Liver cancer

(Doll, R., *Eur. J. Cancer*, 1999)

# ウイルス発がん

- ウイルス感染によって腫瘍が発生
- 腫瘍ウイルス
- RNA oncogenic viruses
  - human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)
- DNA oncogenic viruses
  - human papilloma virus (HPV)
  - Epstein-Barr virus (EBV)
  - hepatitis B virus (HBV, cf. HCV)

# 1) DNAウイルス



# Epstein–Barr Virus (EBV)

- A human herpesvirus
- Large double-stranded DNA genome –  
over  $1.7 \times 10^5$  base pairs
- Over 90% of adults in U.S. and western  
Europe、Japan have antibodies

Infectious mononucleosis (伝染性単核症)

# EBV – involvement in human tumors

- African Burkitt lymphoma
- B-cell lymphomas of immunosuppressed patients
- Some cases of Hodgkin disease
- Nasopharyngeal carcinomas (鼻咽頭がん)

# Endemic form of Burkitt lymphoma (African Burkitt)

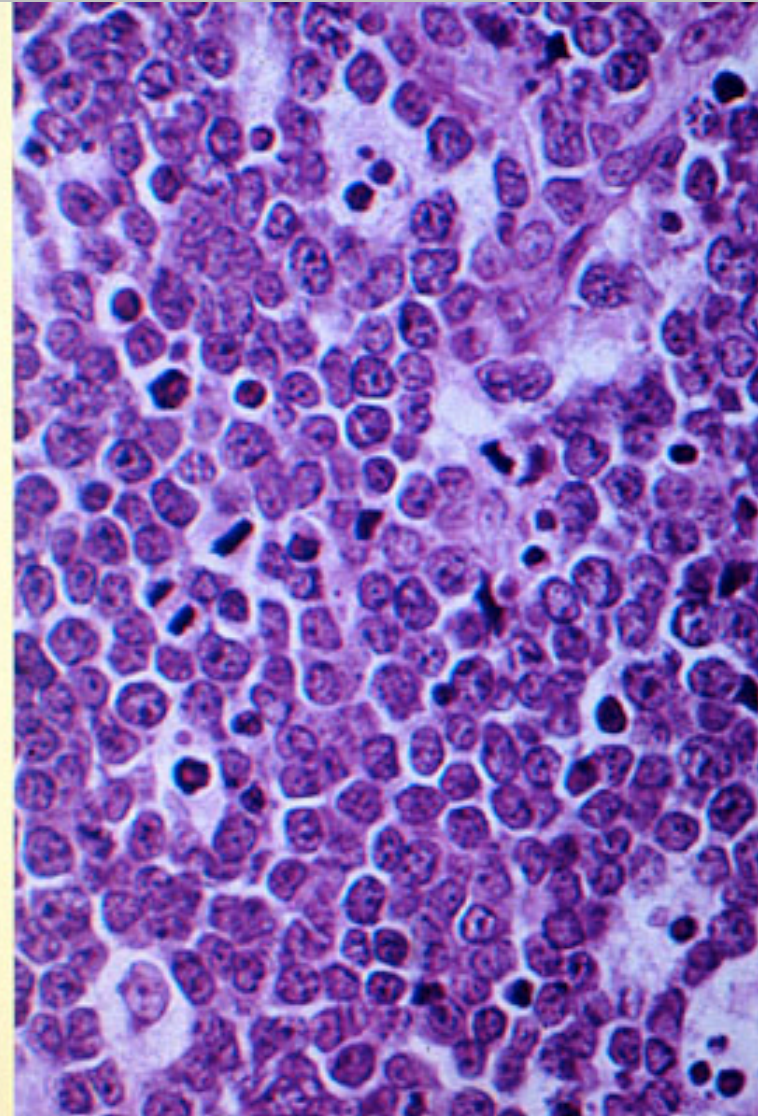
- B-cell tumor originally described by Denis Burkitt
- Africa, New Guinea, occurring coincidentally with *Plasmodium falciparum* (malaria マラリア)
- Majority of tumors contain EBV DNA sequences, neoplastic B cells express EBNA<sup>\*</sup>  
(*EB virus-determined nuclear antigen*)

# Sporadic Burkitt lymphoma

- Worldwide incidence is 20–100x lower than endemic form
- Occurs independently of malaria
- Rarely (20%) contains EBV DNA

# Burkitt Lymphoma

Starry sky



# EBV

- First associated with Burkitt lymphoma  
(ヒト癌ウイルスとしては最初)
- Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma  
(鼻咽頭癌: 未分化がん)
- Almost 50% of Hodgkin disease in northern hemisphere contain EBV DNA
- EBV DNA present in 30% of AIDS-associated lymphomas  
(AIDS関連リンパ腫)
- Gastric cancer (胃癌の10%)

# Human papilloma virus (HPV)

- Over 140 subtypes, classified by DNA sequence
- DNA virus with small double-stranded circular genome
- Subtypes possess varying degrees of low risk and high risk

子宮頸部癌とHPV types 16 & 18

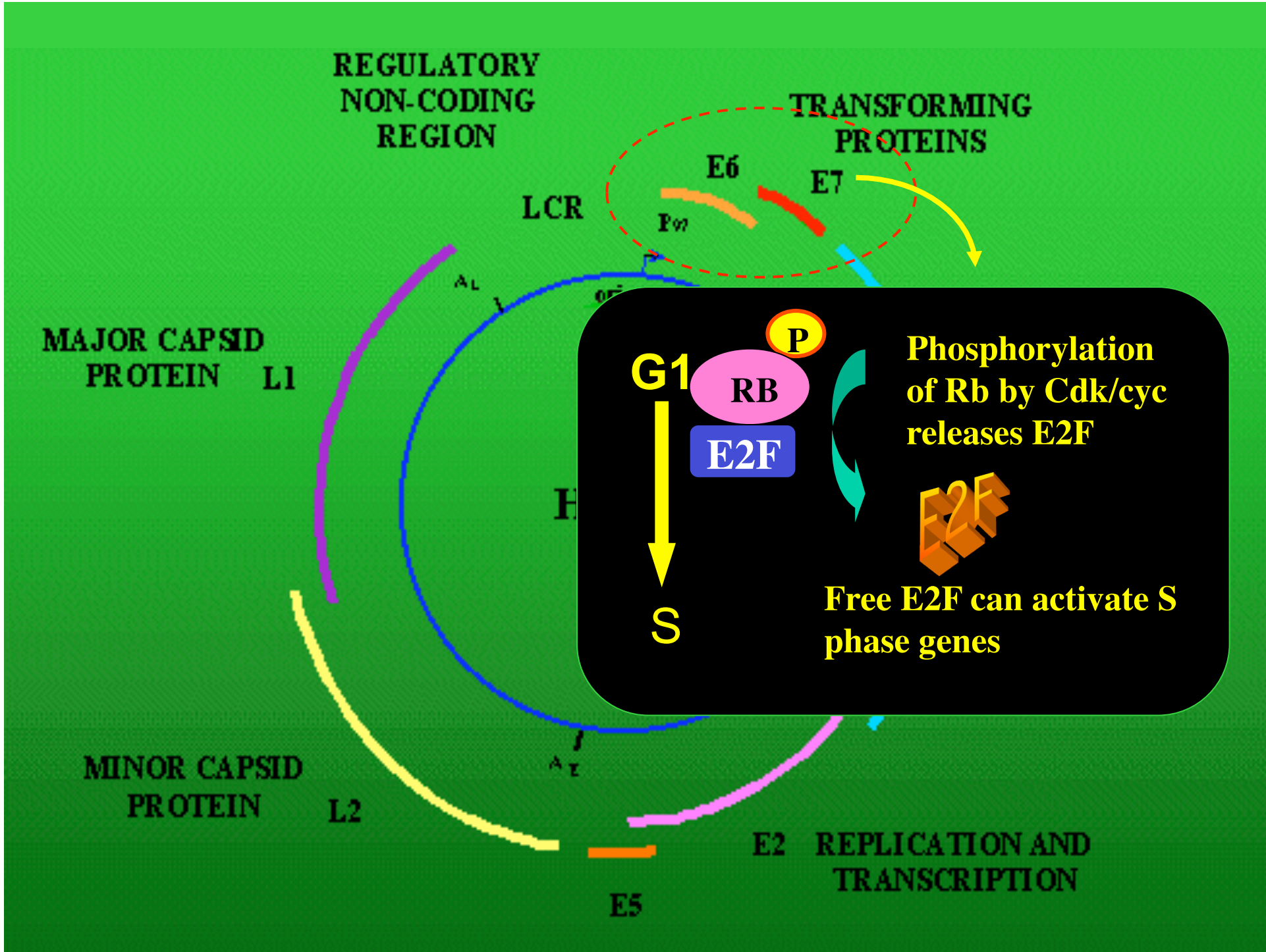
# HPV causes benign lesions of squamous epithelium

- Warts (benign papillomas of epithelium)

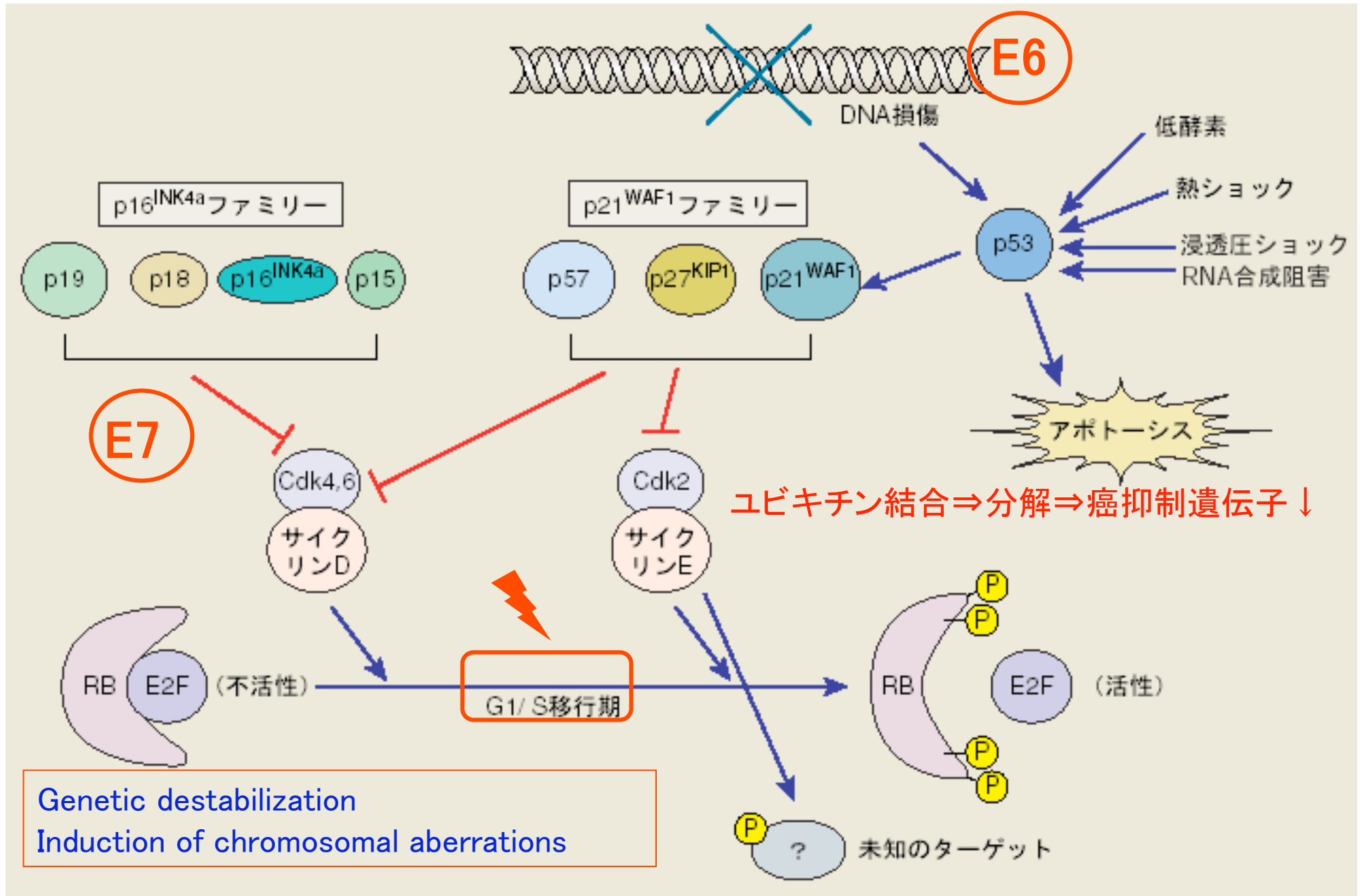
**types 2 & 4**

- Laryngeal papillomas
- Condylomata acuminata (genital warts) of the vulva, penis, perianal region: **types 6 & 11**
- Occasionally condylomata acuminata and laryngeal papillomas undergo malignant transformation to SCC, but this is rare
- Squamous intraepithelial lesion: **types 16 & 18**

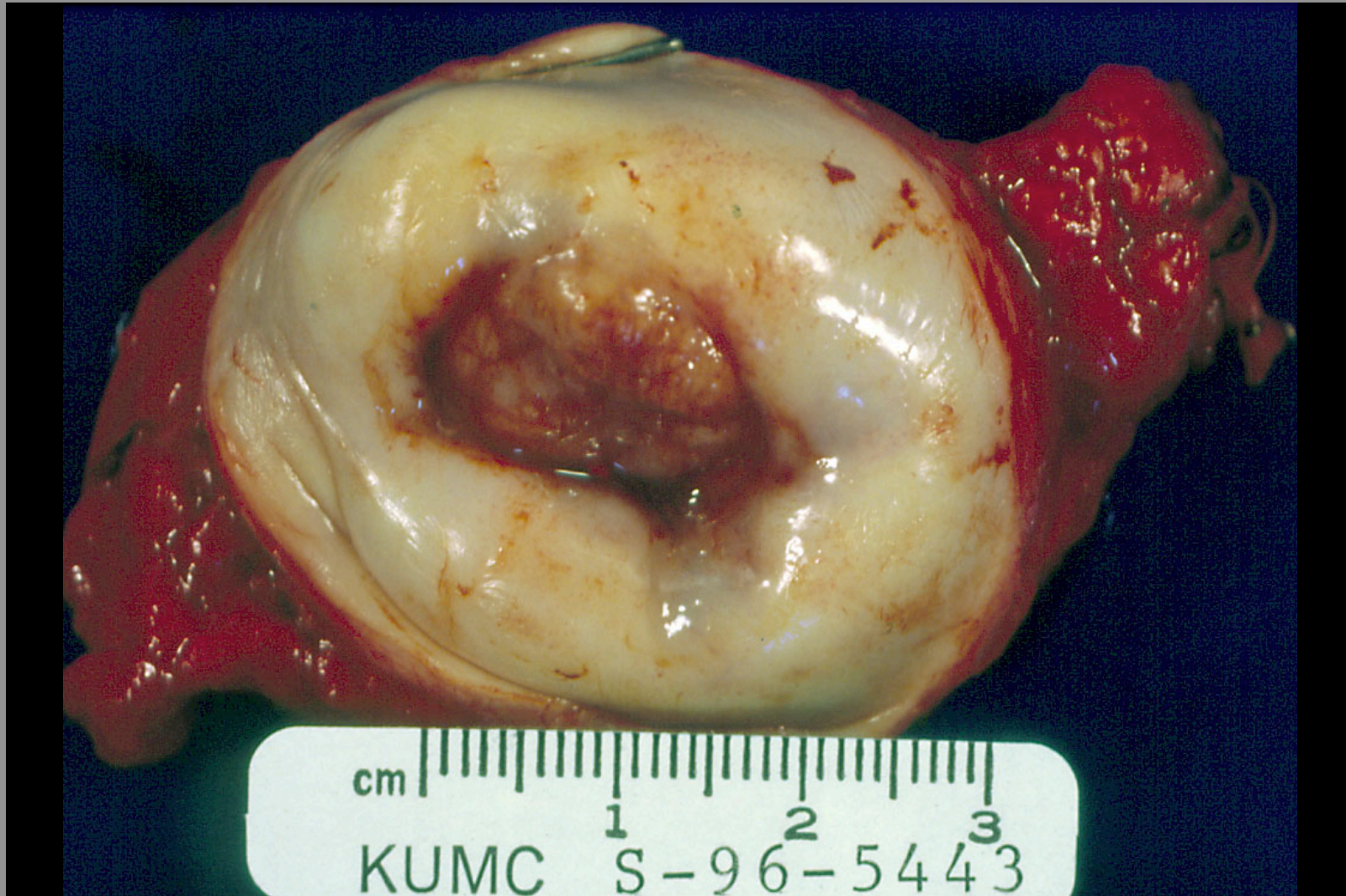




# HPV16遺伝子コード蛋白質と癌抑制遺伝子抑制との関係



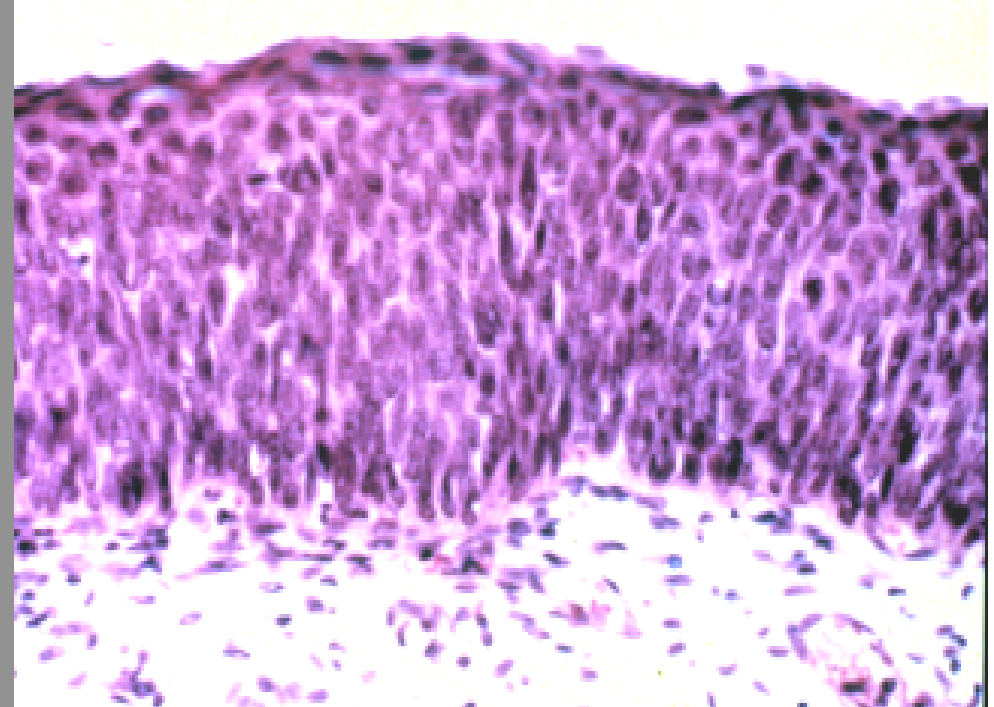
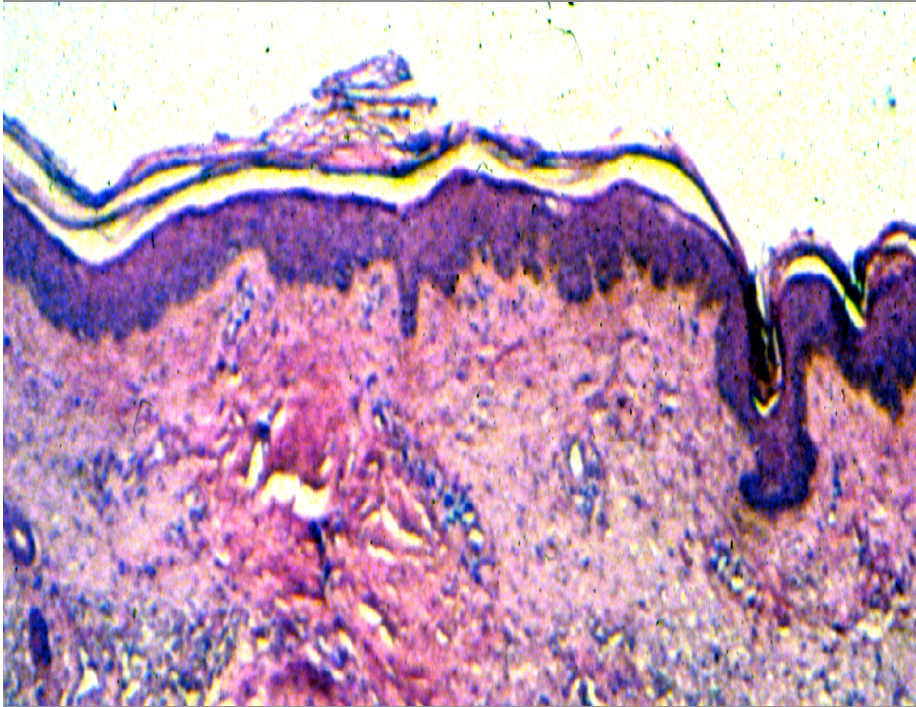
# 子宮頸部扁平上皮癌



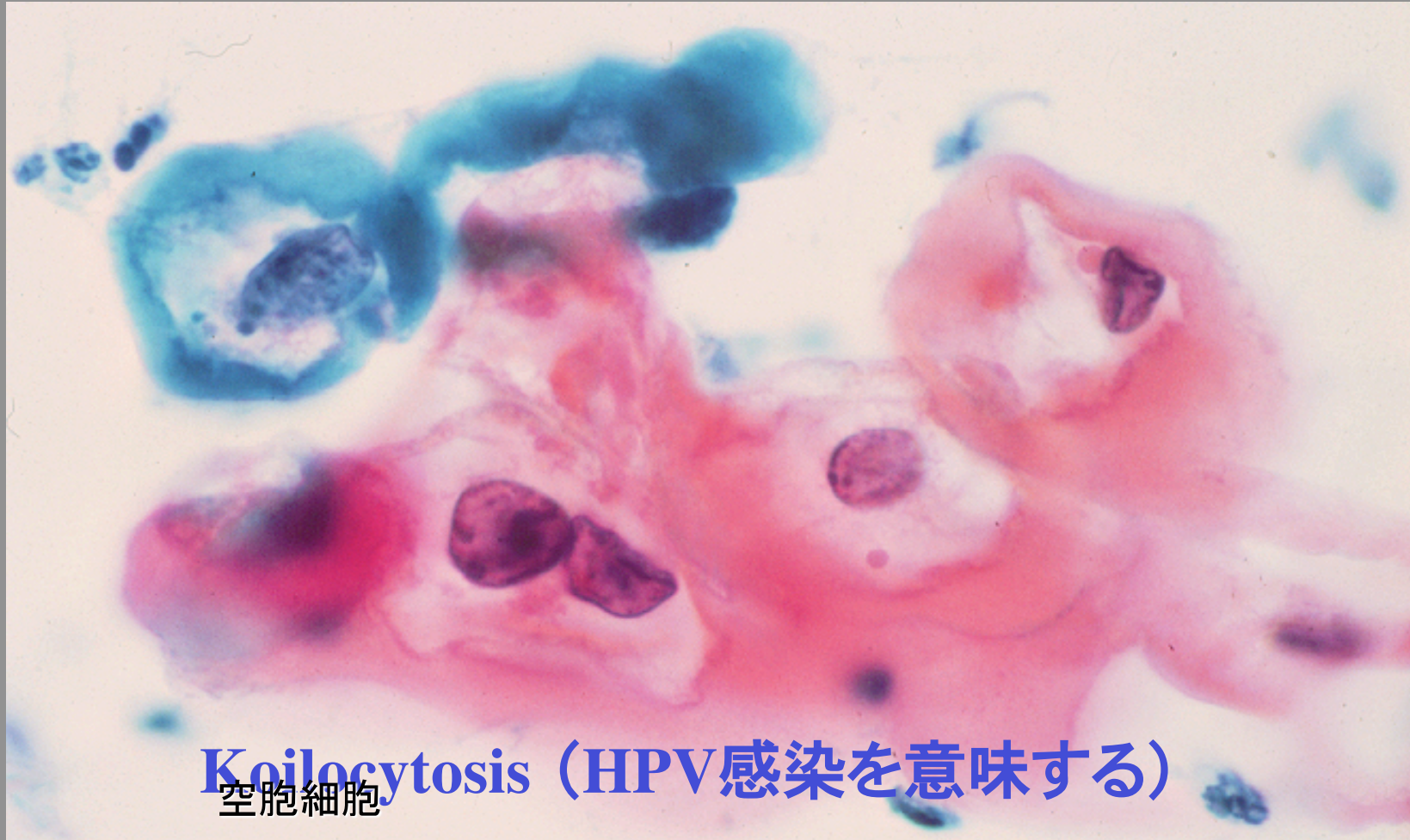
山口大学医学部病理

# Dysplasia

**An abnormality in cell size, appearance, with or without a disorganized growth pattern**



# HPV



**Koilocytosis (HPV感染を意味する)**  
空胞細胞

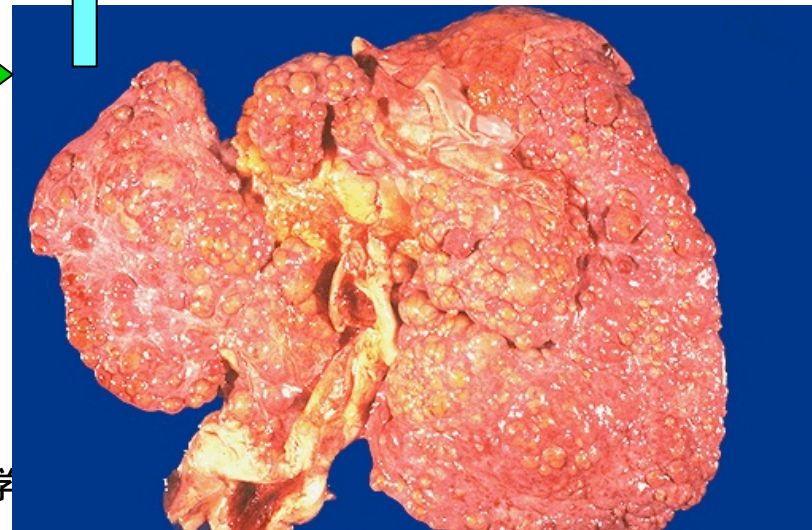
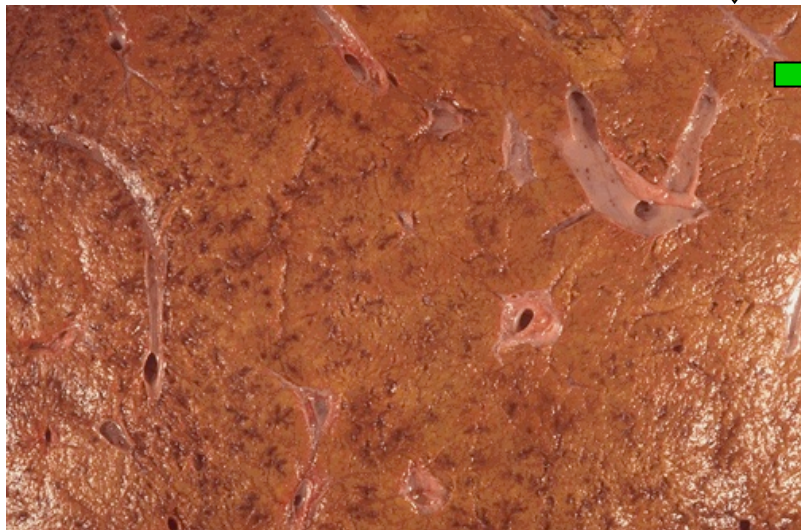
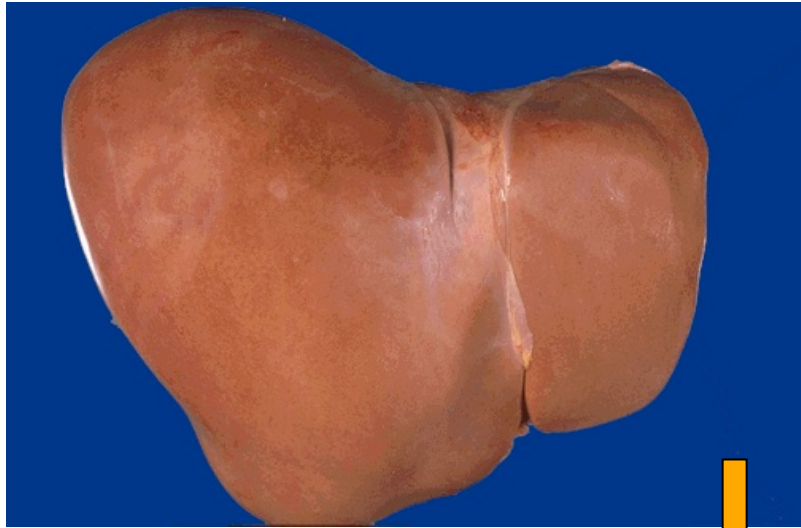
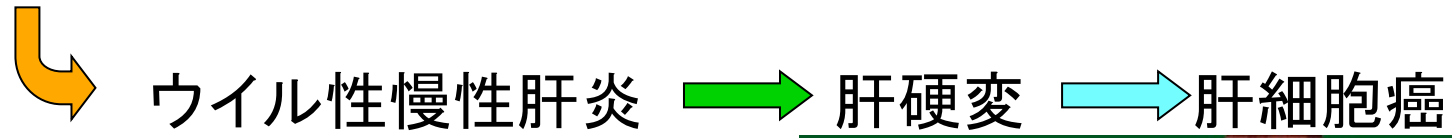
# HPV

HPV 6,11 – low risk viruses

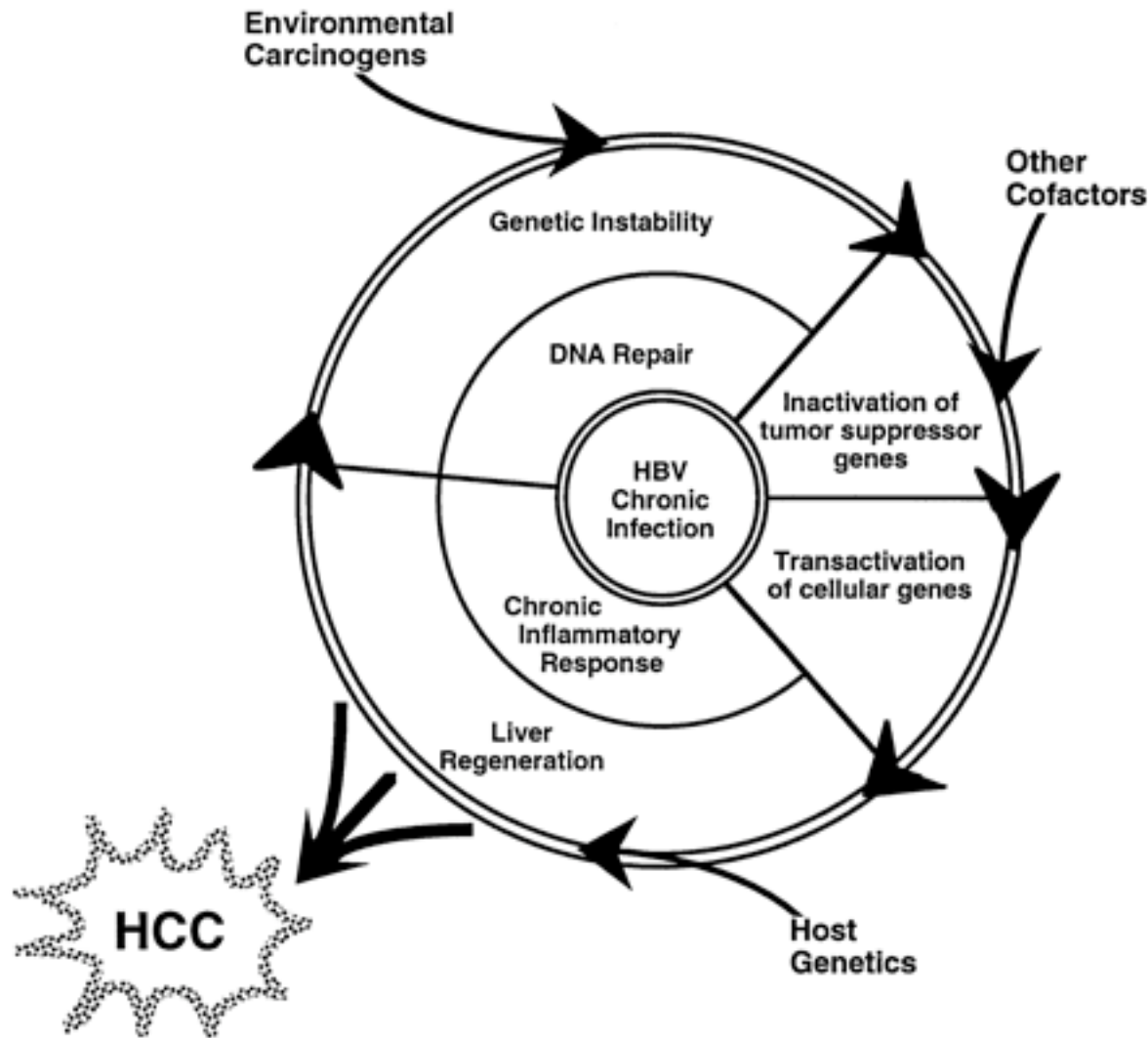
HPV – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45  
– High risk viruses

85% of cervical carcinomas that are HPV–  
positive contain a high risk HPV (70% have  
HPV 16 or 18)

# 肝炎ウイルス(HBV)の感染



# 肝細胞癌とHBV(B型肝炎ウイルス)

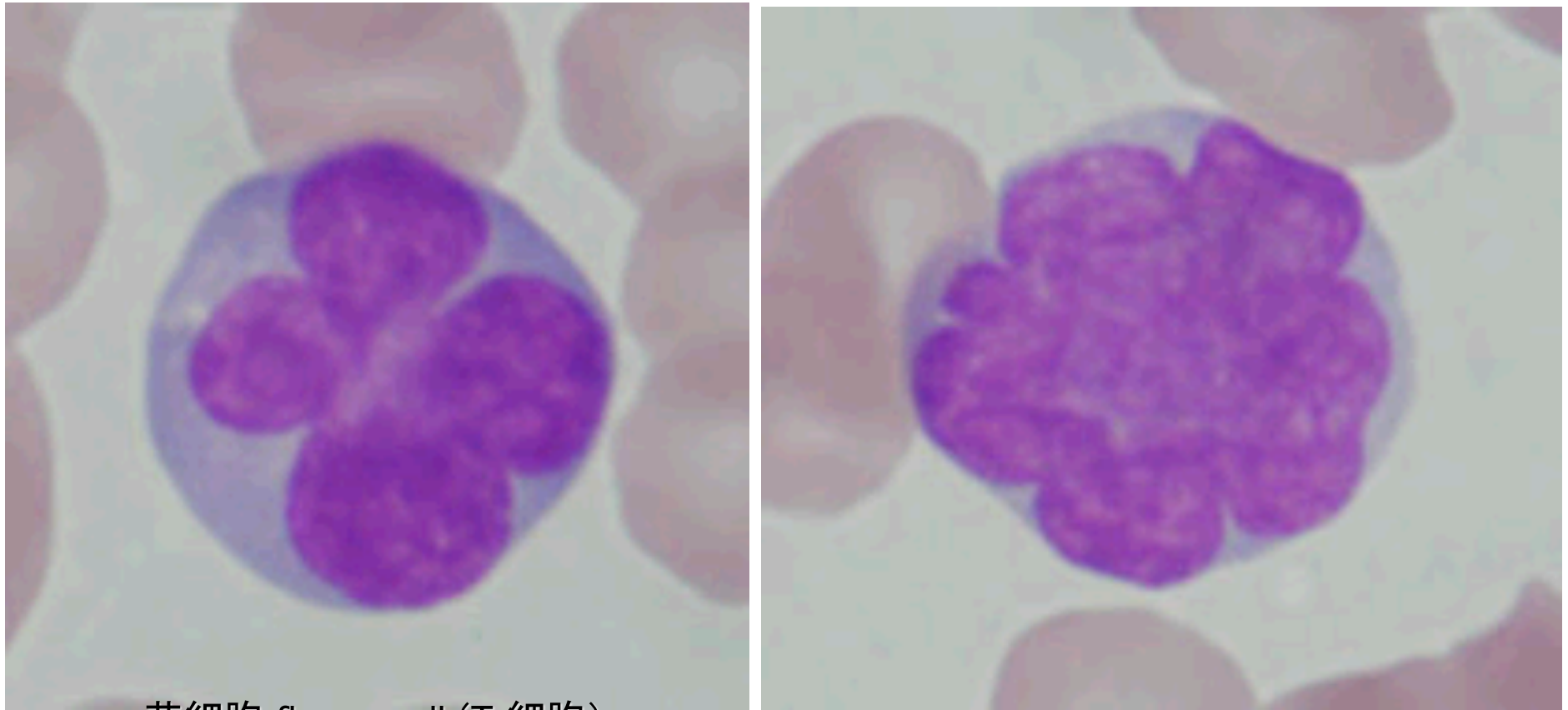


山口大学医学部病理

Model for the role of HBV in the development of HCC. Chronic infection by HBV is central to the process. The resulting inflammatory response and liver regeneration introduce the potential for errors during DNA replication. The **HBV X protein** interacts with **DDB1, a cellular DNA repair protein**. If viral infection were to **reduce the ability of the cell to repair damaged DNA**, mutations would accumulate over time, increasing the likelihood that **tumor suppressor genes such as p53 would get functionally inactivated**. The X protein can trans-activate cellular genes; affected cell genes might contribute to carcinogenesis. **Environmental carcinogens** are important cofactors in certain areas of the world and would be especially potent if viral infection had crippled the cellular DNA repair system. **Host genetics** influences the host response to HBV infection. When the appropriate genetic changes accumulate over many years, HCC



## 2) RNAウイルス



花細胞 flower cell (T 細胞)

成人T細胞性白血病(ATL)とはHTLV-Iというウイルスが免疫担当細胞であるTリンパ球(CD4リンパ球)に感染して長期間の潜伏(数十年)後、感染したリンパ球が増殖し白血病または悪性リンパ腫として発症する

# Human T-Cell Leukemia Virus Type I (HTLV-1)

ヒトT細胞性白血病 / リンパ腫ウイルス

- The only RNA retrovirus linked to human cancer
- Associated with form of T-cell leukemia/lymphoma
- Endemic in parts of Japan/Caribbean
- Like HIV, tropism for CD4 + T cells

**1% of carriers: T-cell leukemia**

# HTLV-I

ヒトT細胞性白血病 / リンパ腫ウイルス

- Route of infection – sexual intercourse, blood products, **breast feeding**
- Leukemia develops in only ~1% of infected individuals
- Latent period 20–30 years

Viral tax gene: (p40)

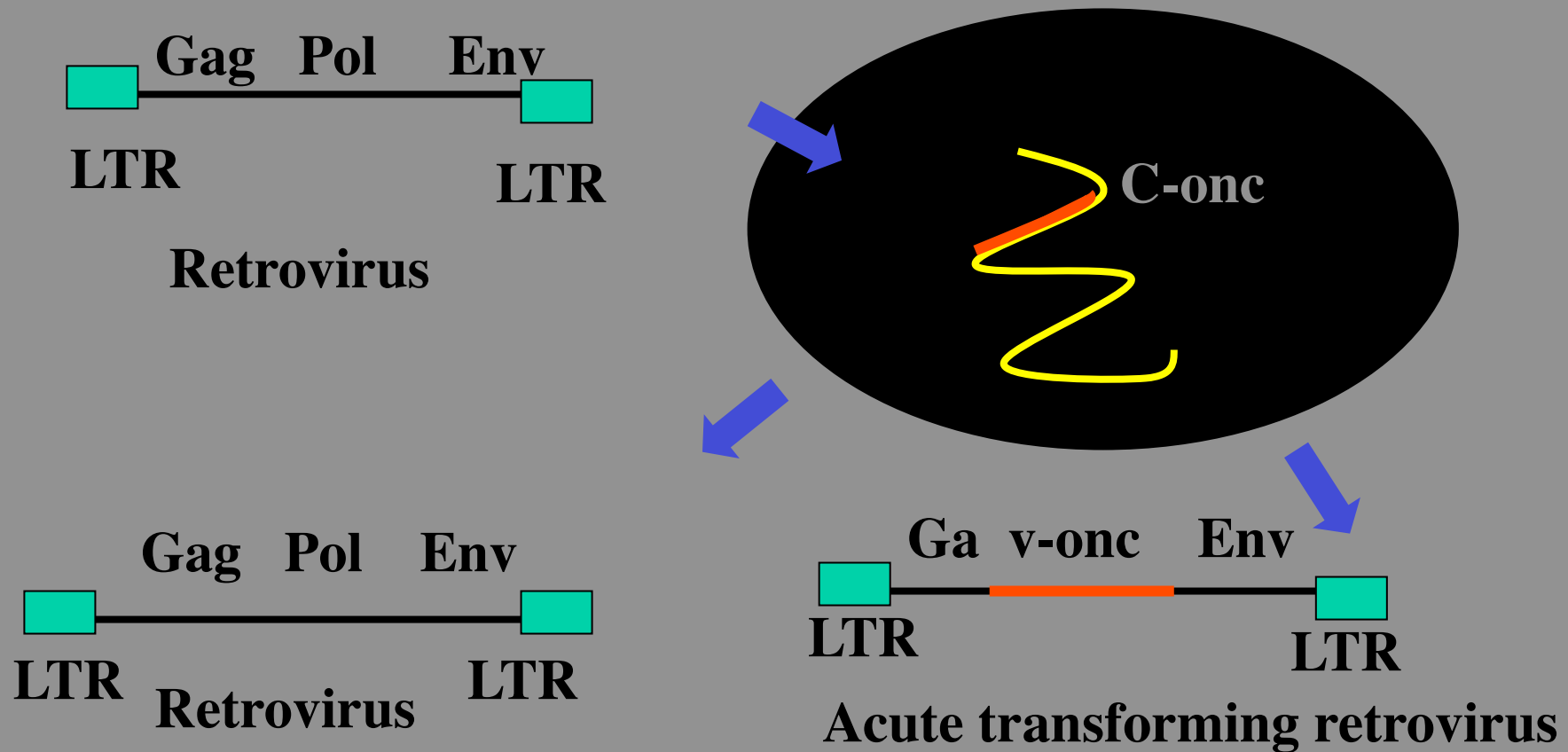
promiscuous transcriptional activator of cellular viral genes

activation of IL-2 and IL-2-receptor- $\alpha$  genes

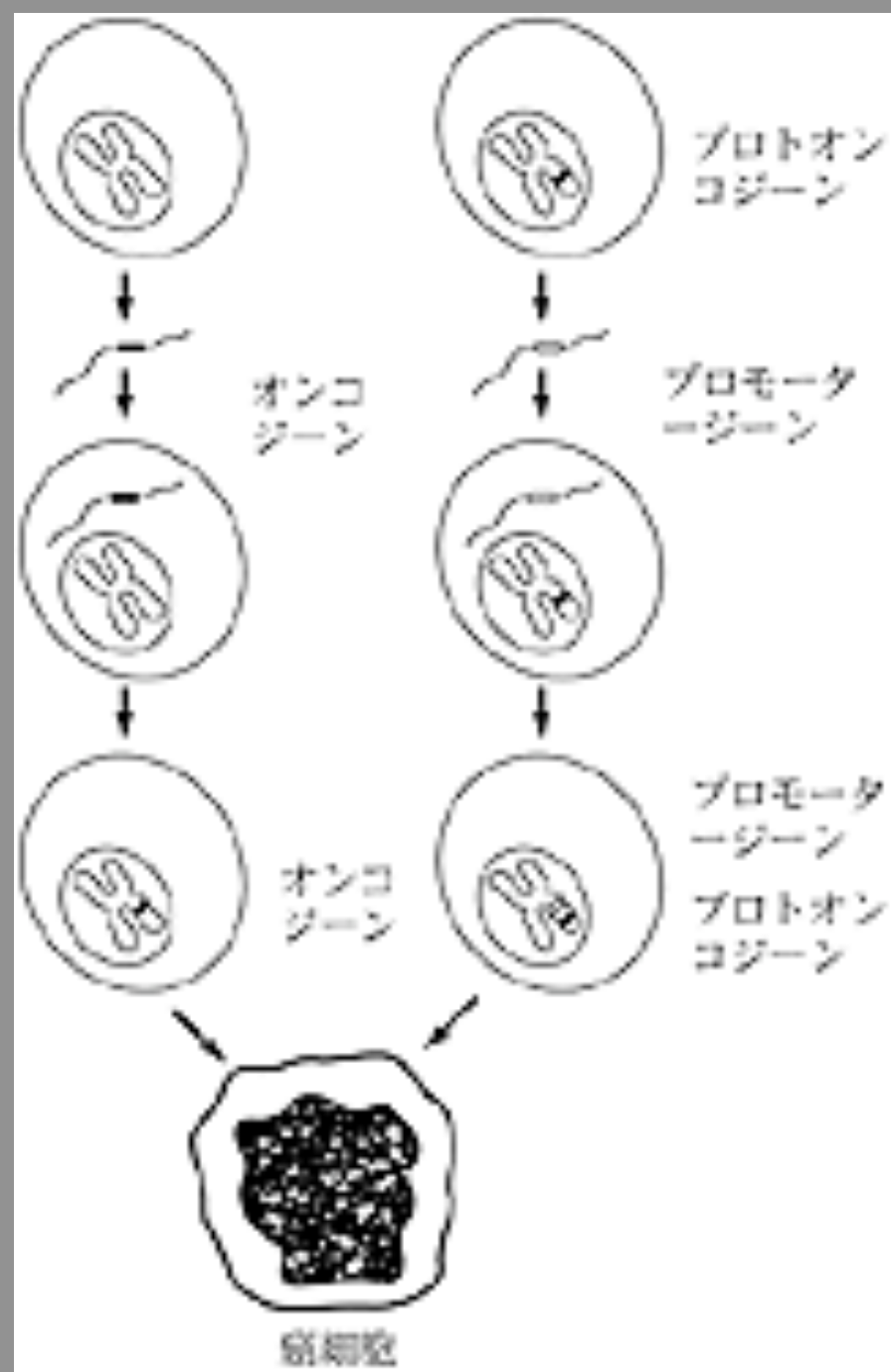
binding to p16<sup>INK4</sup> ---cell proliferation

ATLA抗体 (anti-ATL associated antigen antibody)

# Retrovirus transduction of a cellular oncogene



LTR:long terminal repeat



# Acute Transforming Retroviruses

- Produce tumors in a few weeks
- Have transduced a cellular oncogene (c-onc) into their own genome (v-onc)
- Over 20 acute transforming retroviruses have been characterized

# Slow Transforming Retroviruses

- Do not themselves possess v-oncs
- Produce tumors by integrating into a critical site in host genome, de-regulating a neighboring cellular oncogene
- Insertional mutagenesis



# Slow transforming retrovirus

Insertional mutagenesis de-regulates a cellular oncogene, resulting in overexpression and transformation



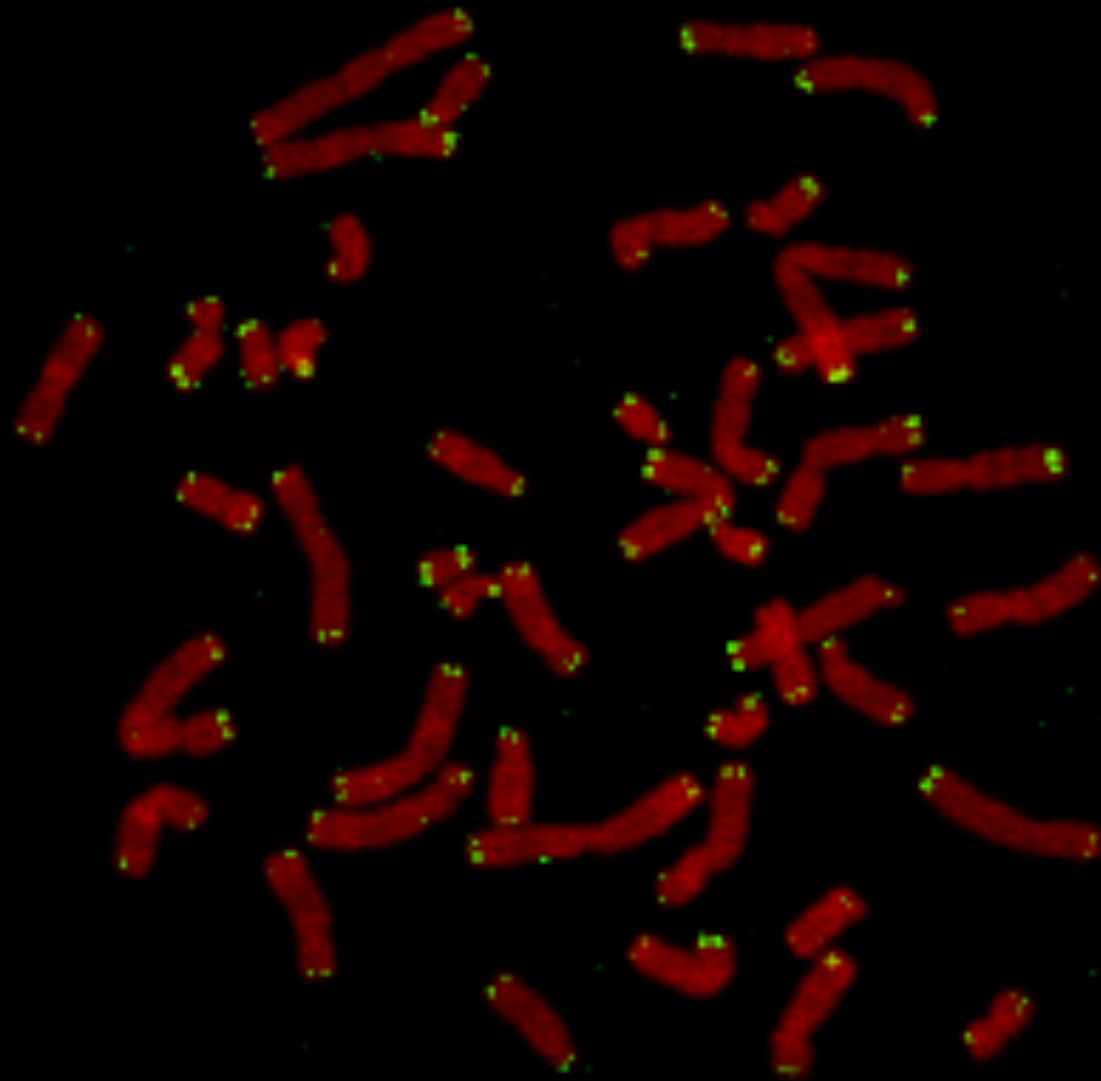
追加

## 1. Telomerase

-TTTAGG- (全長で15kb)

DNAポリメラーゼは鋳型鎖の3'末端でのDNA合成ができない  
分裂毎に35bpが失われる

# Telomere 46XY



FISH: fluorescence *in situ* hybridization

# Nobel Prize 2009

10月5日

ノーベル賞委員会は5日、2009年のノーベル医学生理学賞を、  
University of California、  
Elizabeth Blackburn (エリザベス ブラックバーン)

Johns Hopkins University  
Carol W. Greider (キャロル グレイダー)

Harvard University  
Jack W. Szostak (ジャック ゾスタック)

の3氏に授与すると発表した。

テロメアとテロメラーゼは細胞老化と不死化を制御することによって、がんの発生にも関与していると考えられている。

テロメラーゼによるテロメアの伸長修復は、染色体を維持することで、永続的な細胞分裂、つまり細胞の不死化に重要な役割を担っている。テロメラーゼを導入することで不死化させることが可能である。

テロメラーゼ活性の亢進などによって、テロメア長が維持されていることが細胞の不死化の必要条件の一つである。

形質転換したヒトのガン細胞の9割近くでテロメラーゼの再活性化が報告されている。

このことからテロメラーゼを標的とした抗ガン剤の開発が行われている。臨床応用に向けての基礎研究としては、例えば培養がん細胞に対して、テロメラーゼのアンチセンスRNAや機能阻害型テロメラーゼの導入実験などが行われている。その結果、がん細胞の分裂を抑制できることが報告されており、特に前者は正常細胞に対して影響を示さないため、副作用を軽減できることが期待される。副作用が少ないことはがん細胞のテロメアが正常細胞に比べて短いことと関連している。

# Telomerase Expression in Cancer

## テロメラーゼ発現

- Somatic cells do not normally express telomerase
- Thus the shortening telomeres act as molecular clocks that govern life span of replicating cells  
Hayflick 1961
- Reactivation of telomerase may be necessary for **immortalization** of cancer cells

# Telomerase and Cancer

- Telomeres – tips of chromosomes
- Protect integrity of DNA at the ends of chromosomes
- Telomerase – recognizes the end of the chromosome and adds repetitive telomeric sequences to maintain the length of the telomere

hTERT: telomerase reverse transcriptase

お疲れ様!



次回の第4回は「腫瘍の定義と分類」です。



## 例題

1. がん関連遺伝子は通常2種類に分類されており、さらにそれらは以下のように分類される。括弧内に最適な語句を入れなさい。

(1) Gatekeeper genesには大きく2種類に分けられる。

(a. 遺伝子群の総称:

(それに属する遺伝子名とその異常が関係する腫瘍名: )

(b. 遺伝子群の総称:

(それに属する遺伝子名とその異常が関係する腫瘍名: )

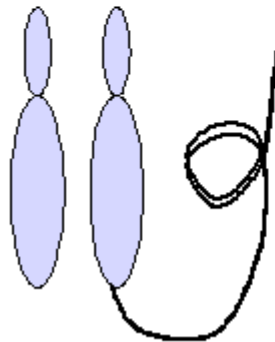
(2) Caretaker genesの遺伝子の例を略号で1種類とその機能sには関連する疾患(癌)を記載しなさい。

(a. 遺伝子群の総称:

(それに属する遺伝子名とその異常が関係する腫瘍名: )

# マイクロサテライトリピート

染色体上にあるマイクロサテライトと呼ばれる領域



GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT ··· · CAGTTCATTAA  
CACACACACACACACACACA ··· · GTC AAGTAATT

