

腫瘍の発生(癌遺伝子、癌抑制遺伝子)

がん関連遺伝子(癌遺伝子、癌抑制遺伝子)異常と発がんとの関係について学習し、がんについての知識と理解を深める

「講義のねらい」

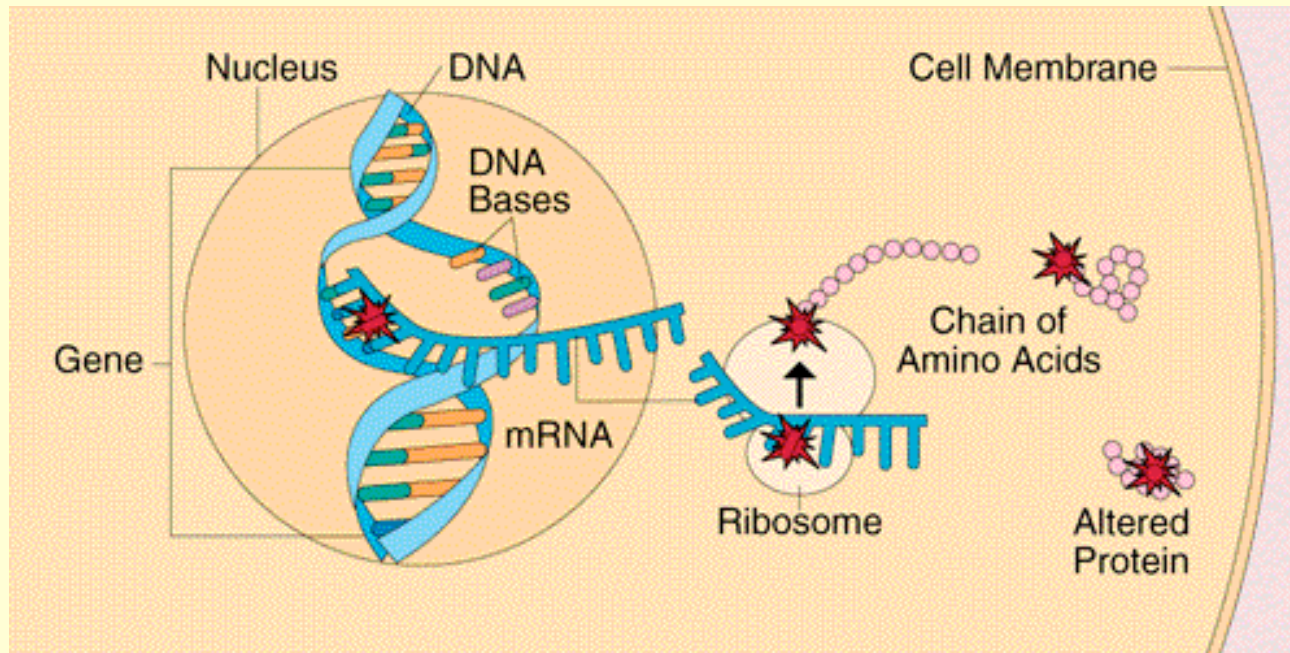
- ・癌遺伝子異常と発癌との関係を説明できる
- ・癌遺伝子を列挙できる
- ・癌抑制遺伝子と発癌との関係を説明できる
- ・癌抑制遺伝子を列挙できる
- ・発癌機構を遺伝子レベルで説明できる

2. Oncogene

1) 癌遺伝子 Oncogenesの機能

活性化により癌化に導く遺伝子の総称
細胞増殖にアクセルとして働く

- ・がん遺伝子の異常は、増殖能を高める！
- ・細胞死の回避

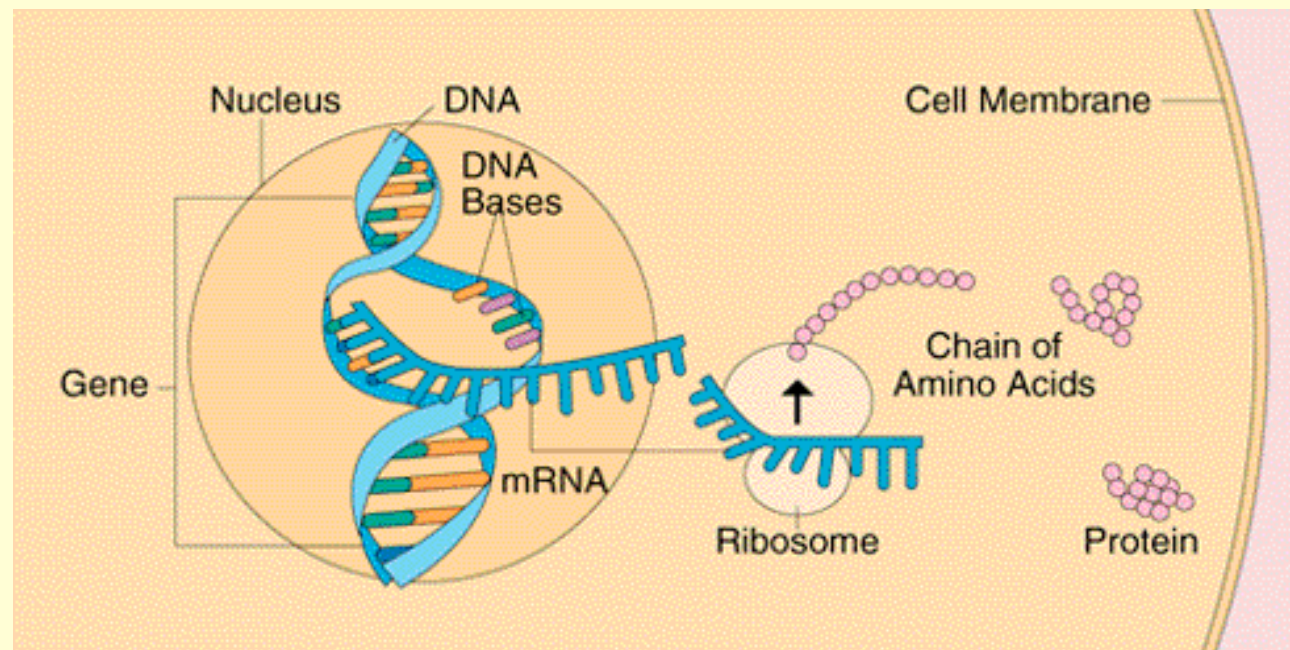


発現分子の 質と量！

- ・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

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

2. Oncogenes がん遺伝子

癌遺伝子 Oncogenes

- ・活性化により癌化に導く遺伝子の総称
- ・細胞増殖のアクセル

Proto-oncogenes 癌原遺伝子

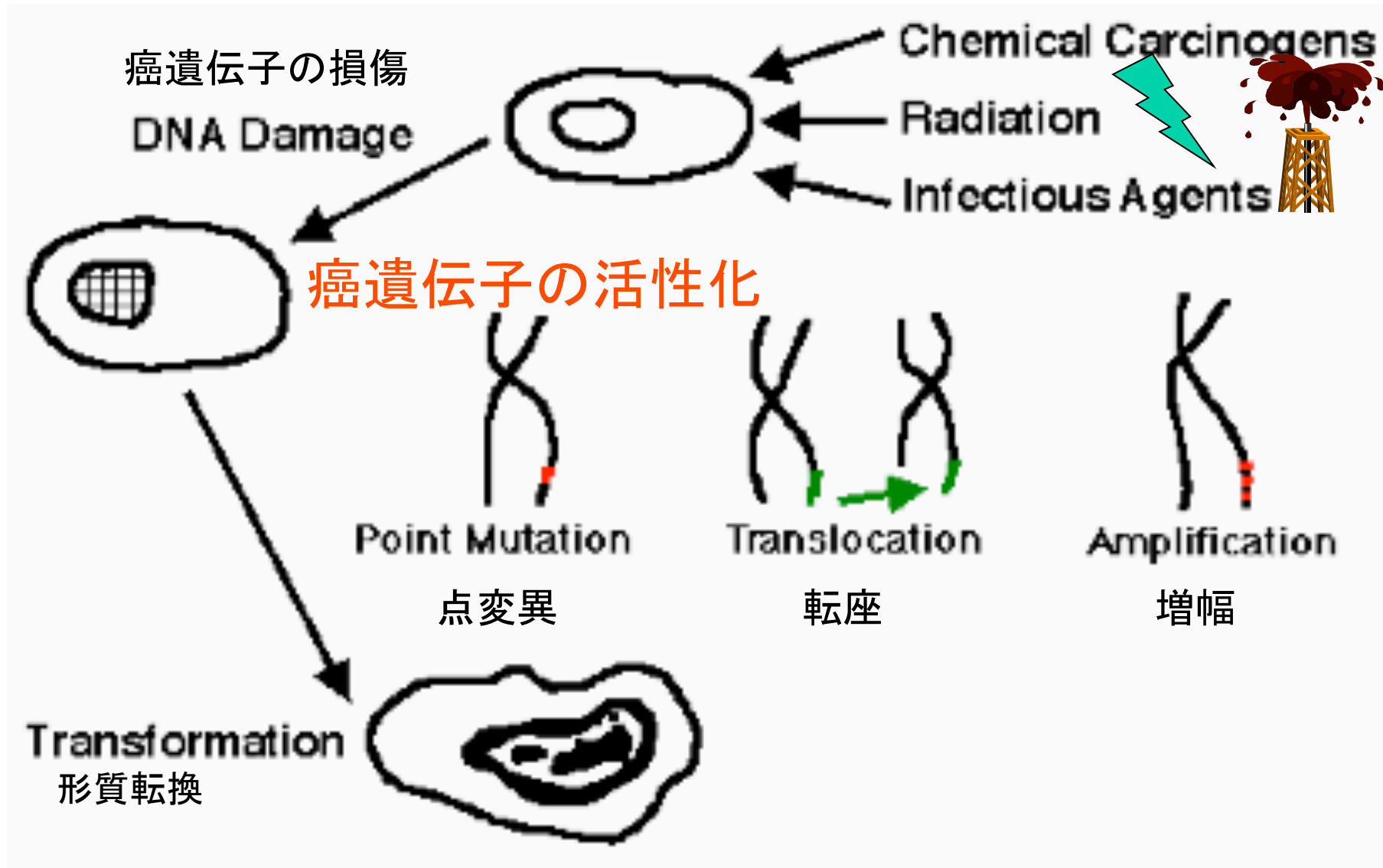


Oncogenes

Cellular oncogenes (c-onc)

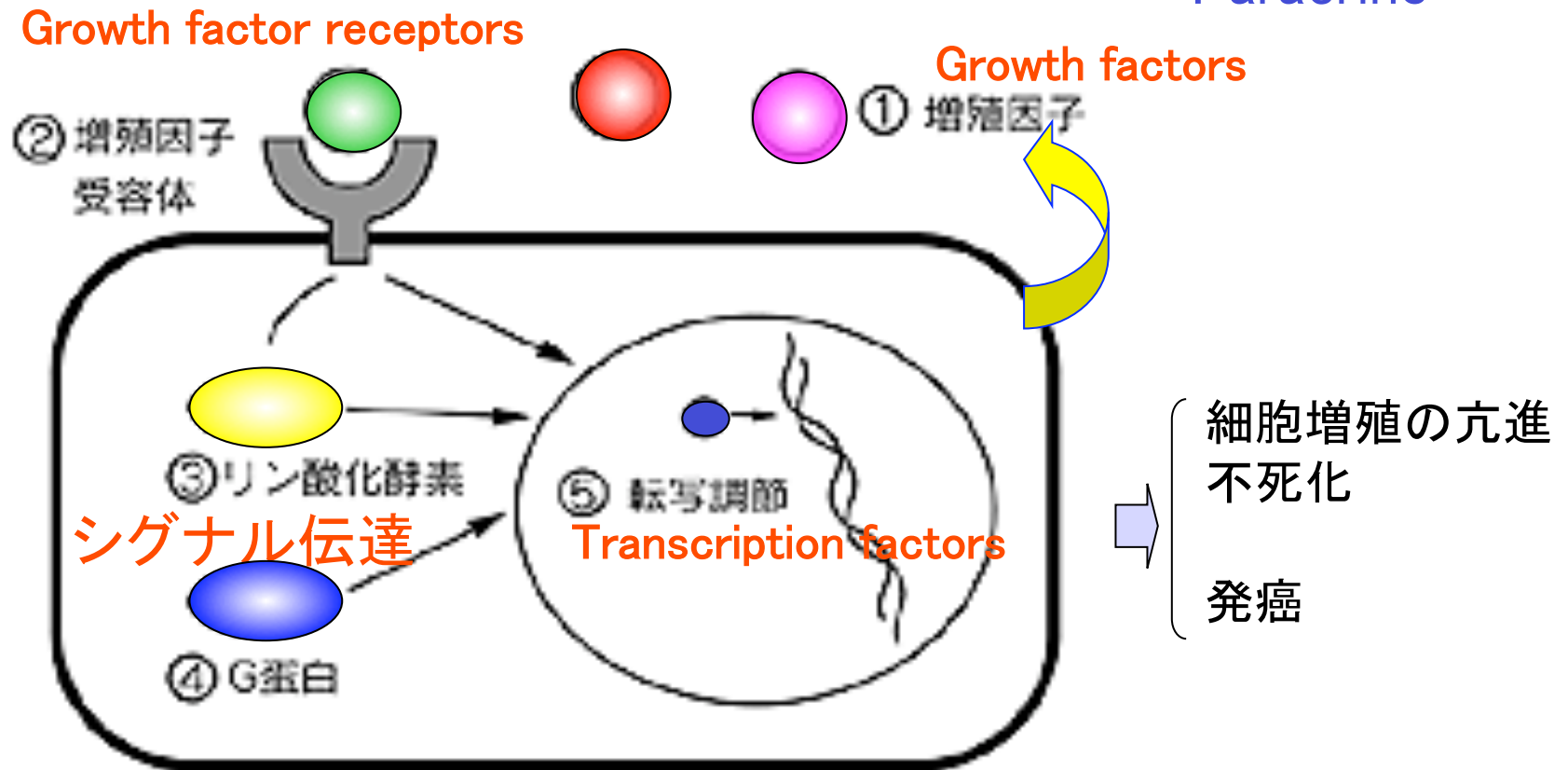
Viral oncogenes (v-onc)

発がん遺伝子異常 (Oncogenes)

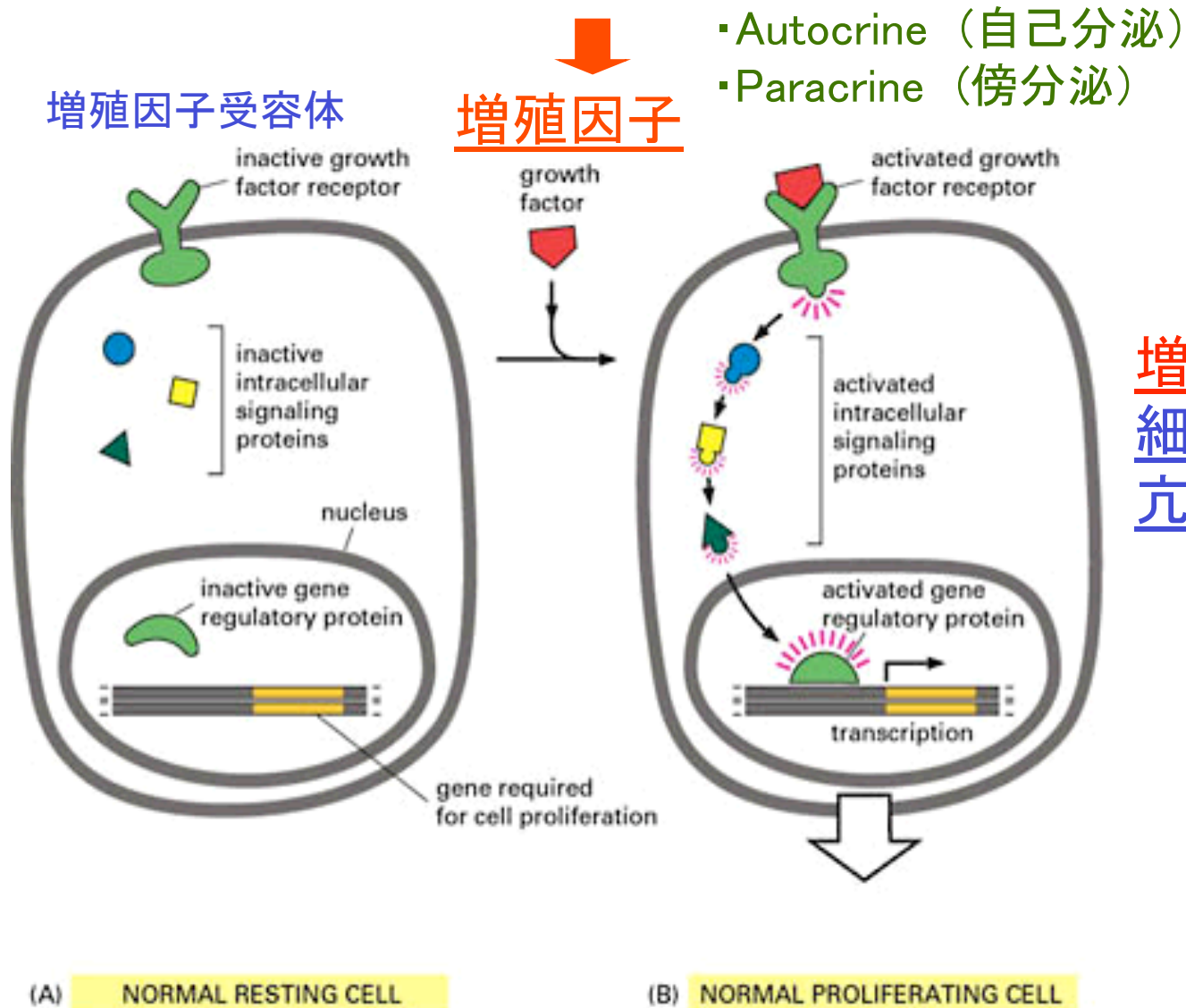


癌遺伝子産物

- Autocrine
- Paracrine



細胞増殖と癌細胞



増殖因子の増加は細胞の増殖を亢進する

(1) 増殖因子 Growth Factors

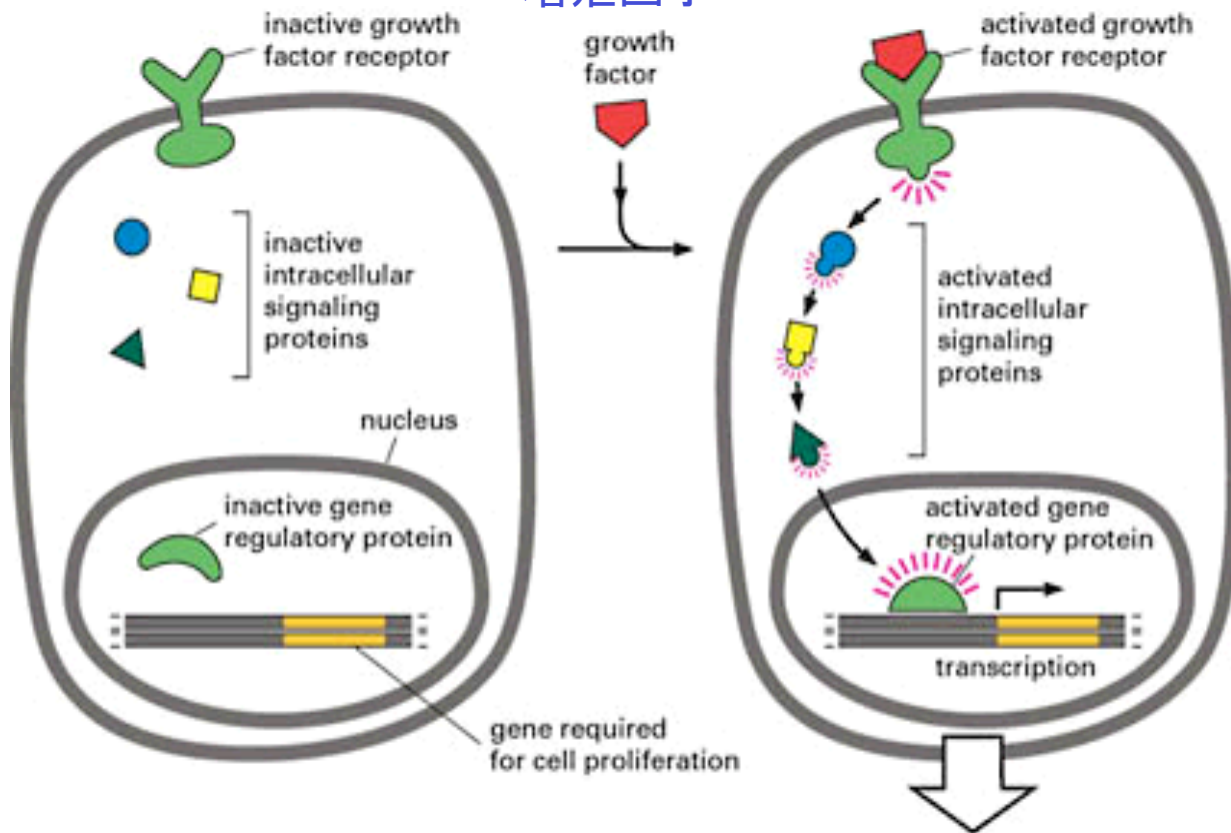
- 血小板由来増殖因子 platelet-derived growth factor (PDGF)
 - *sis* : overexpression
 - astrocytoma VEGF: Bevacizumab (大腸がん)
- 線維芽細胞増殖因子 fibroblast growth factor (FGF)
 - *hst-1, int-2* : overexpression
 - osteosarcoma, stomach ca., breast ca,

細胞増殖と癌細胞



増殖因子受容体

増殖因子



増殖因子受容体の増加は細胞の増殖を亢進する

(A) NORMAL RESTING CELL

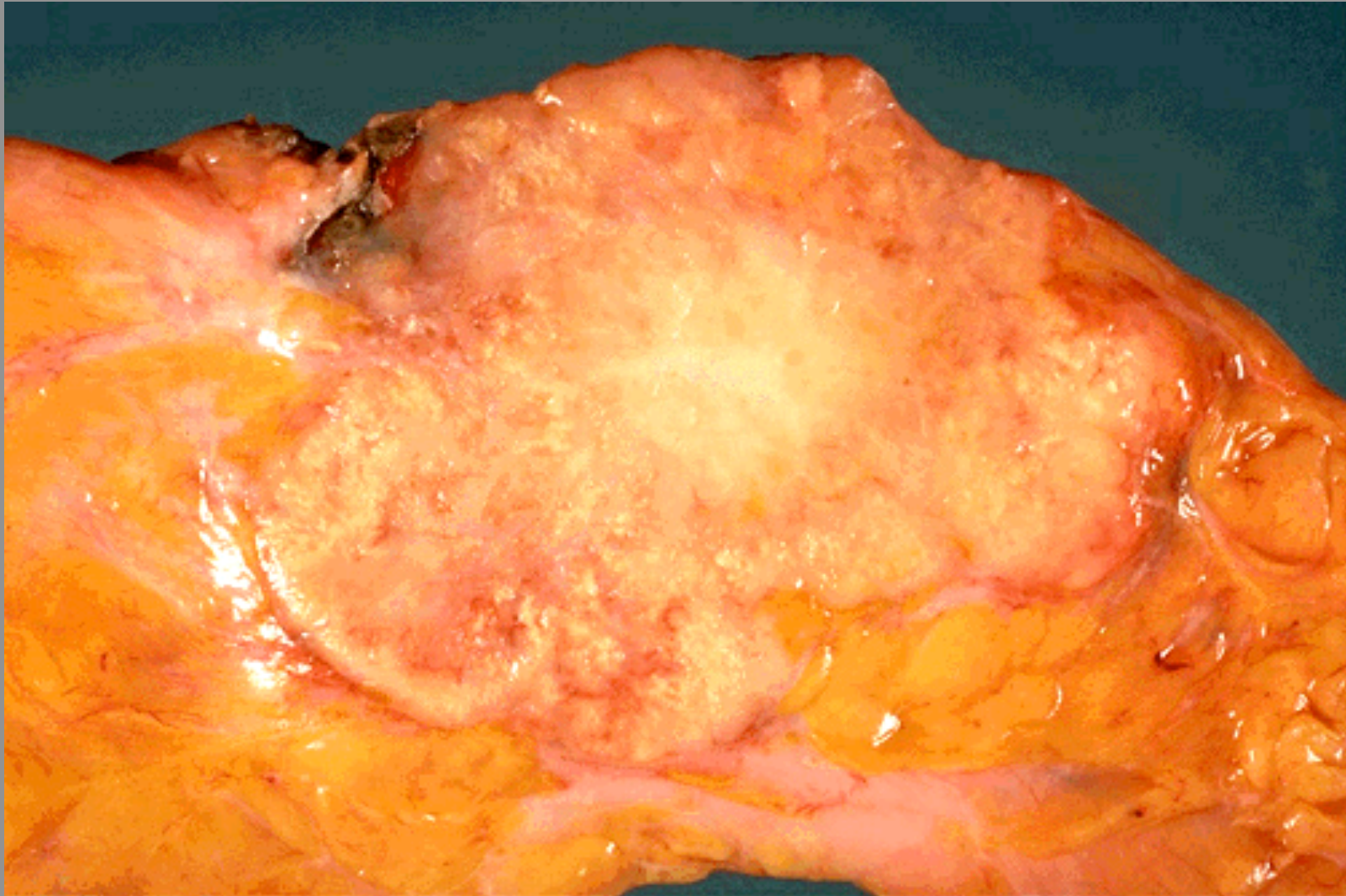
(B) NORMAL PROLIFERATING CELL

(2) Growth Factor Receptors

成長因子受容体

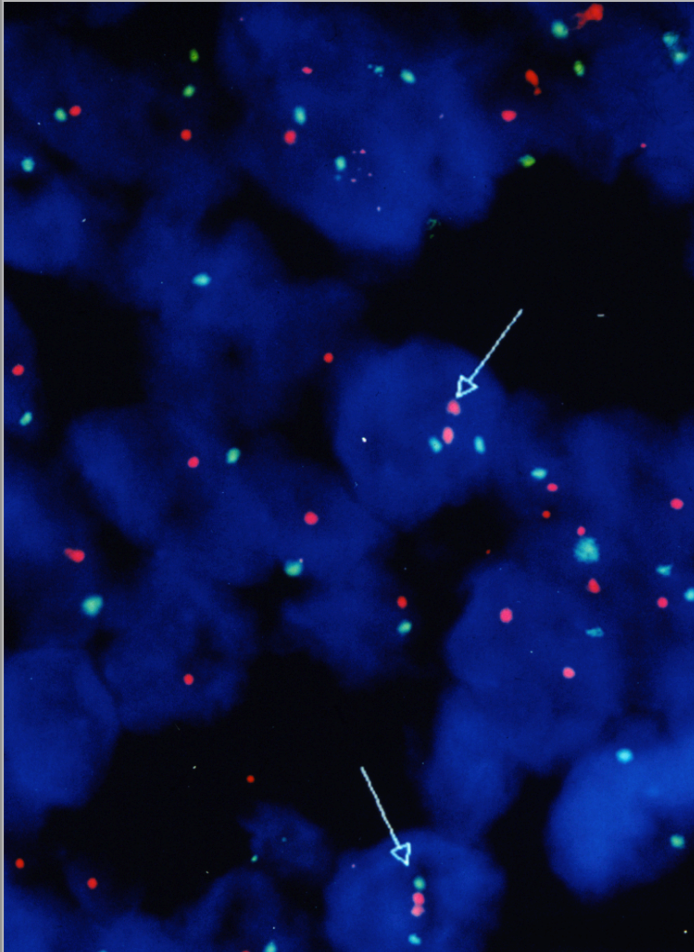
- EGF receptor EGFR: cetuximab (大腸がん)
 - *c-erb* B-1 : overexpression
 - lung SCC (80%), gliomas
- EGF receptor family HER2: Trastuzumab (乳がん)
 - *c-erb* B-2 (*neu*) : amplification
 - breast ca., ovary ca., stomach ca.
 - *ret* : point mutation
 - thyroid medullary ca.

乳がん breast cancer

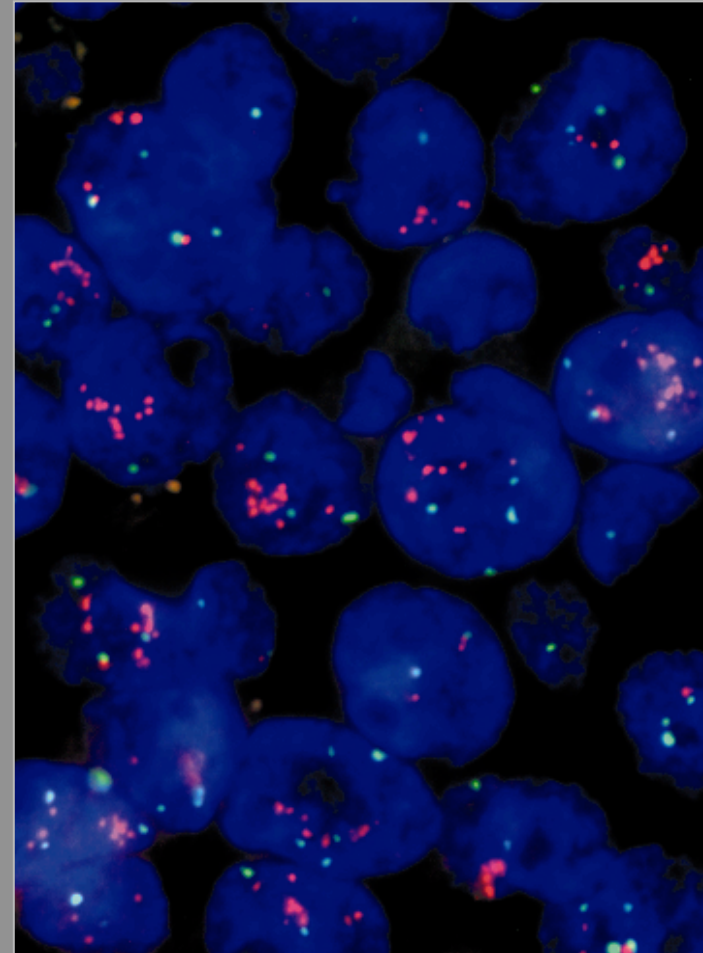


山口大学医学部病理

HER2 Gene Assessment by FISH

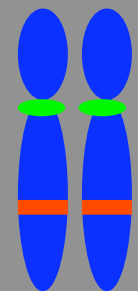


<2.0 Not Amplified
(FISH-)



≥2.0 Amplified
(FISH+)

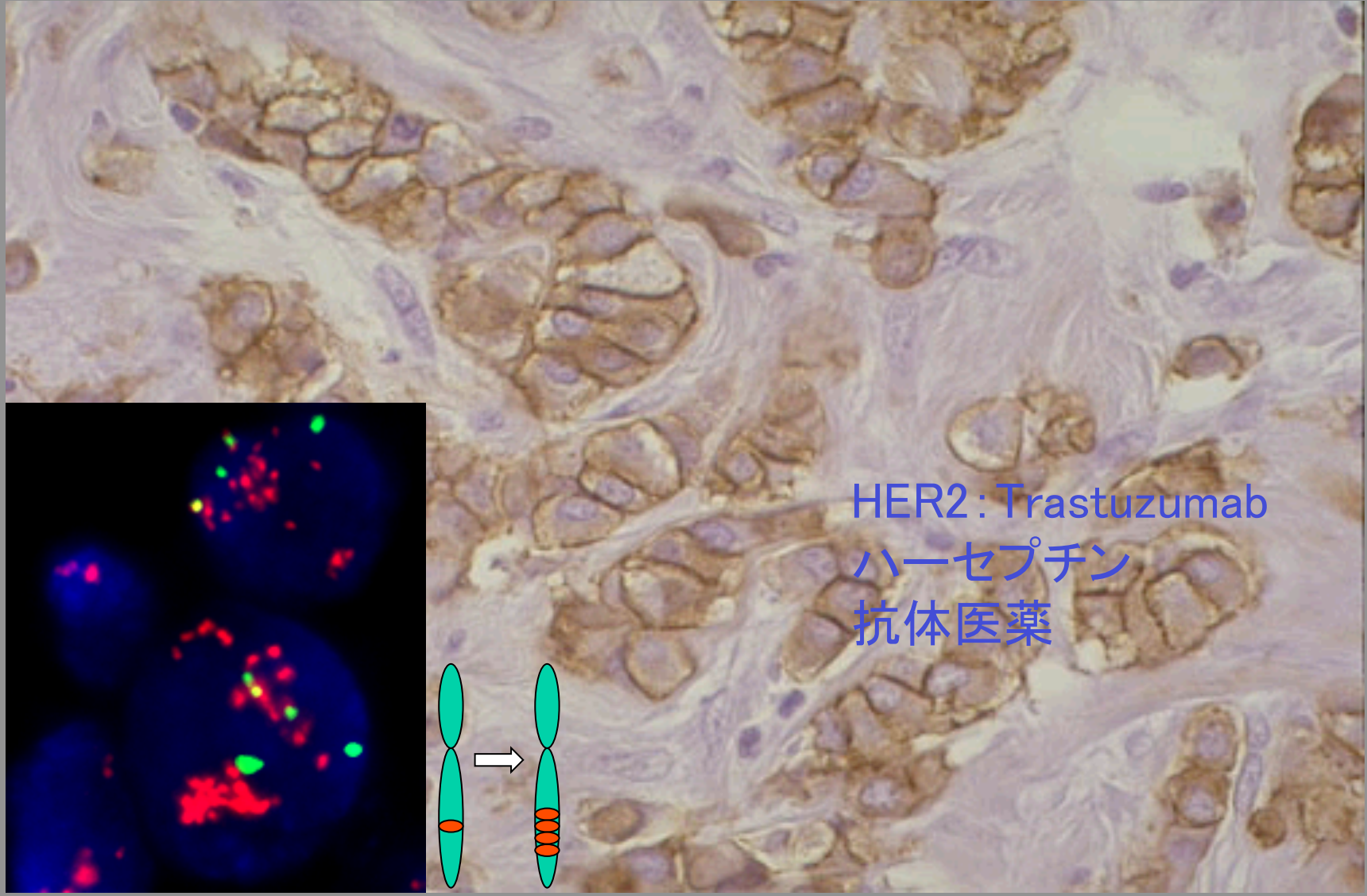
17q12



Ch 17

HER2発現(乳癌)

HER2発現=HER2遺伝子増幅



HER2: Trastuzumab
ハーセプチン
抗体医薬

17q12 山口大学医学部病理

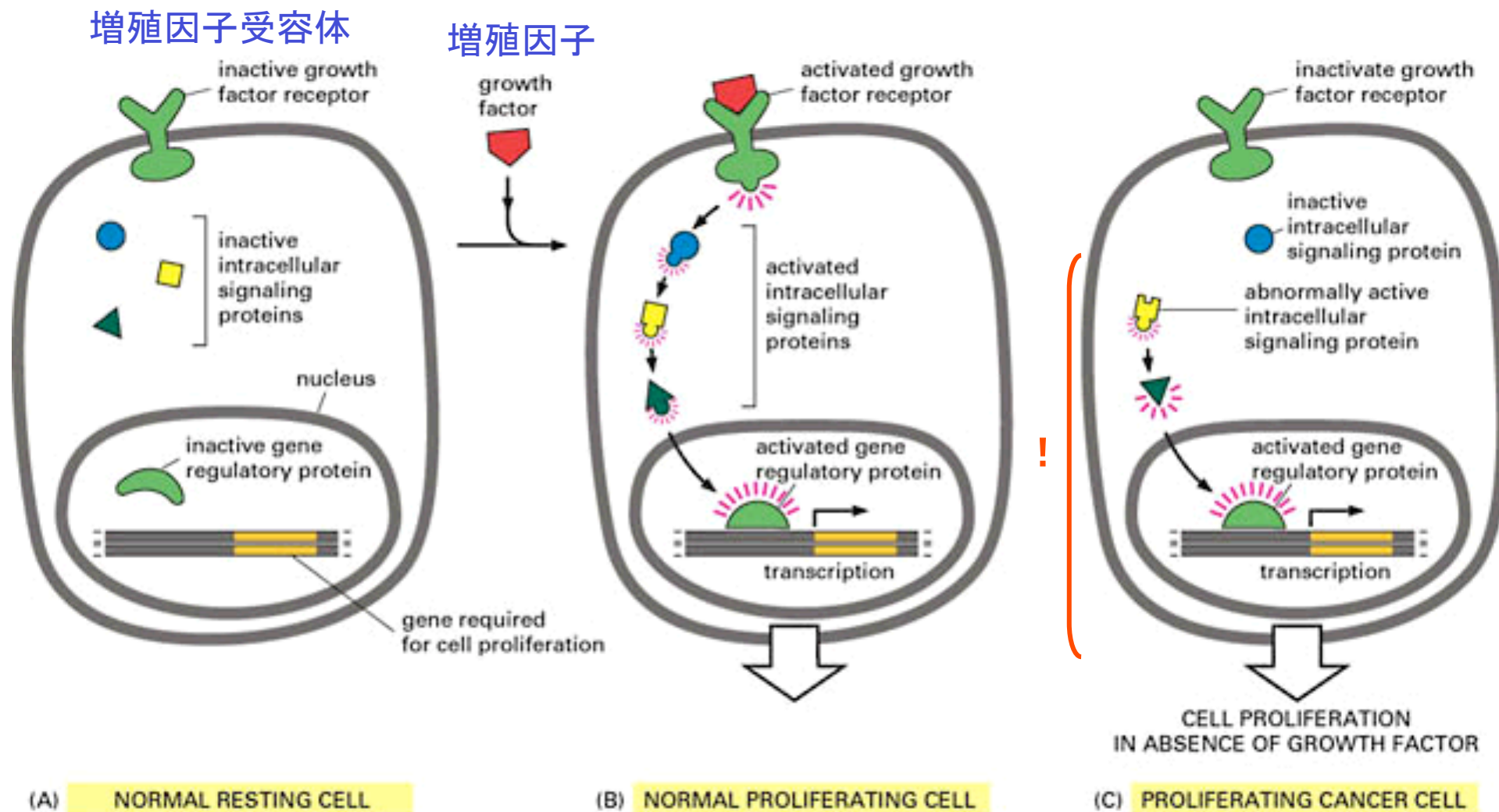
(3) Signal-Transducing Proteins

シグナル伝達

- c-abl : translocation
 - ch.9q に存在 Philadelphia染色体 (Ph1)
 - ch. 22q の *bcr* 部位と相互転座を起す
 - *bcr-c-abl* gene → tyrosine kinase 産生
 - → 増殖シグナルが核へ
 - chronic myeloid leukemia (CML),
acute lymphoblastic leukemia (ALL)

Chimera gene – fusion protein

細胞増殖と癌細胞

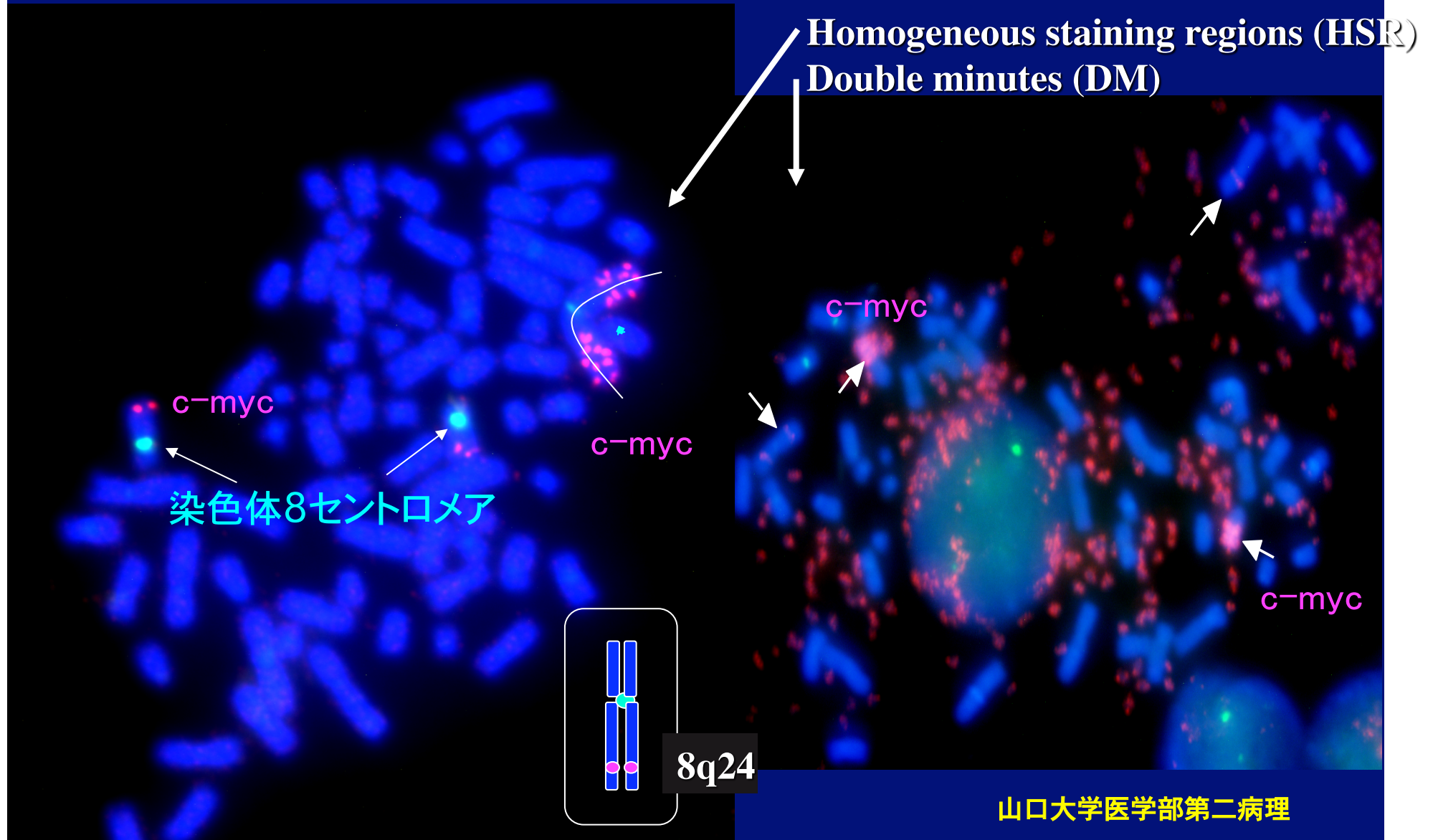


(4) Nuclear Transcription Factors

転写因子

- 多数の oncoproteins: *myc*, *myb*, *jun*, *fos*, *rel*
- *myc* : ほとんど全ての細胞で働いている
 - signal → *myc* 蛋白 ↑ → DNA と結合
 - 増殖関連遺伝子 (cyclin D1 など) を活性化
 - *myc* 蛋白の不活化
 - *c-myc* : translocation → Burkitt's lymphoma
 - *c-myc* : amplification → neuroblastoma (N-*myc*), lung small cell carcinoma (L-*myc*)

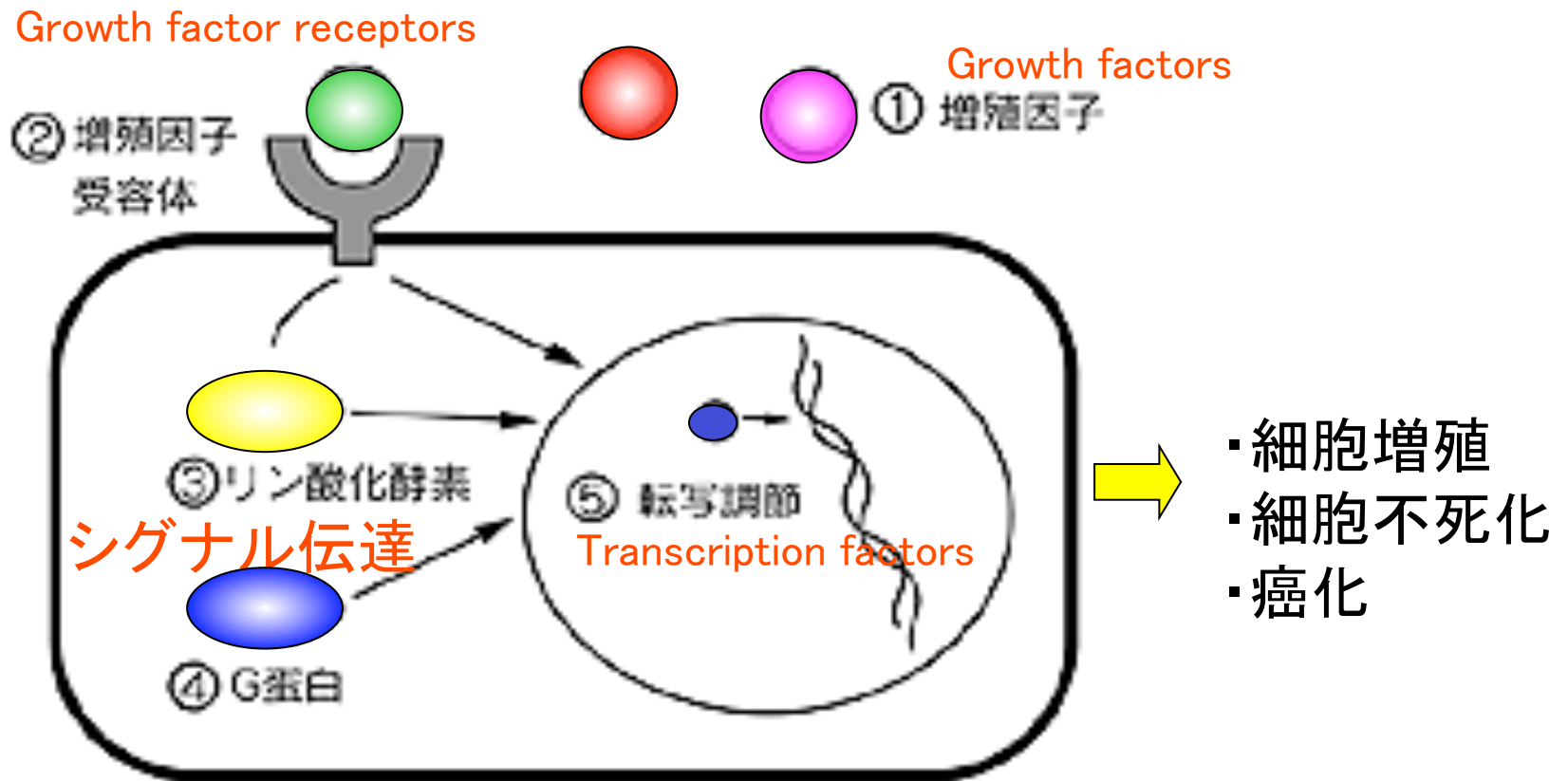
FISHによるMYC遺伝子増幅の検出



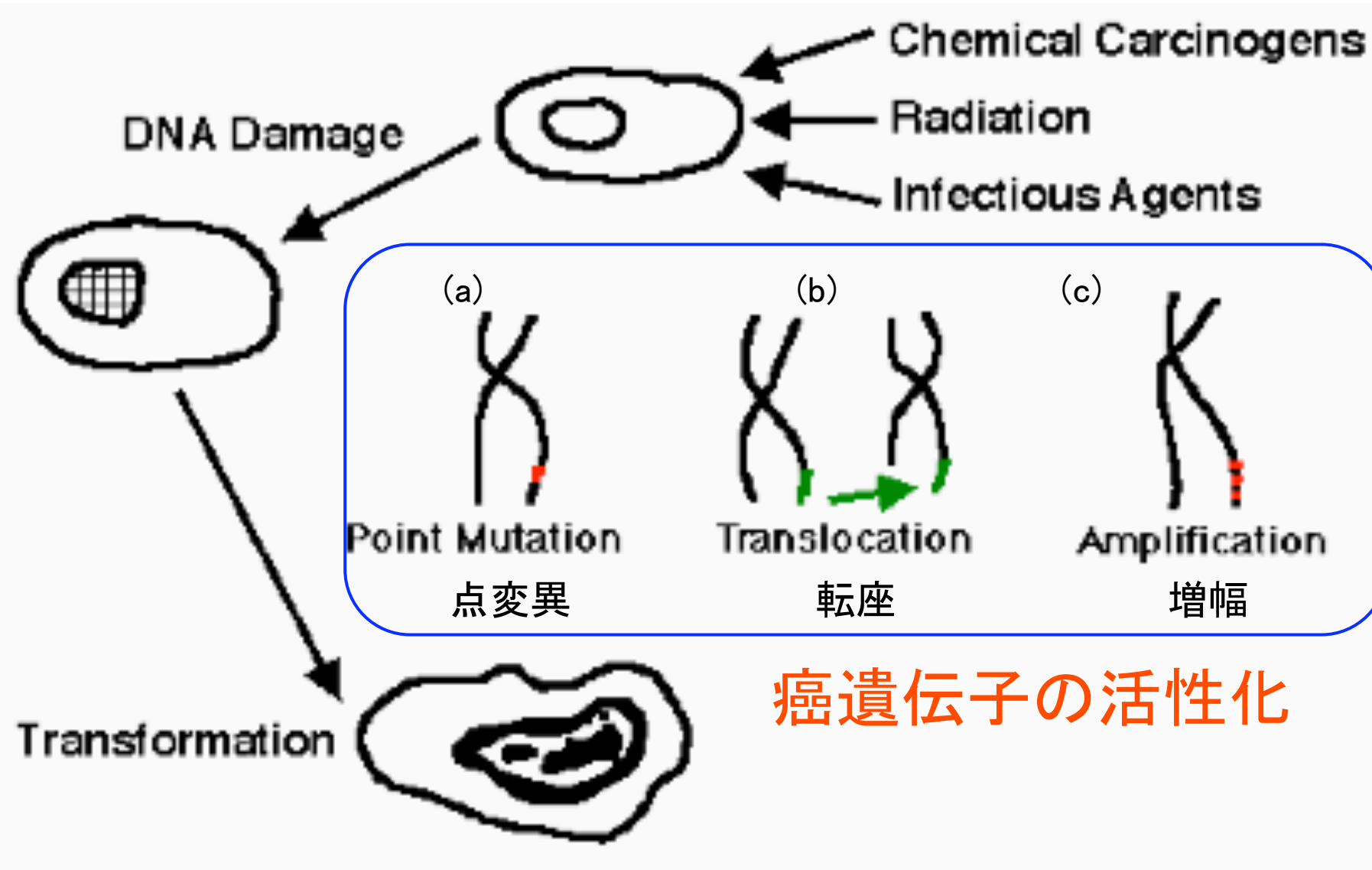
2. Oncogene

2) がん遺伝子の活性化機序

- ・Autocrine (自己分泌)
- ・Paracrine (傍分泌)



発がん遺伝子異常 (Oncogenes)



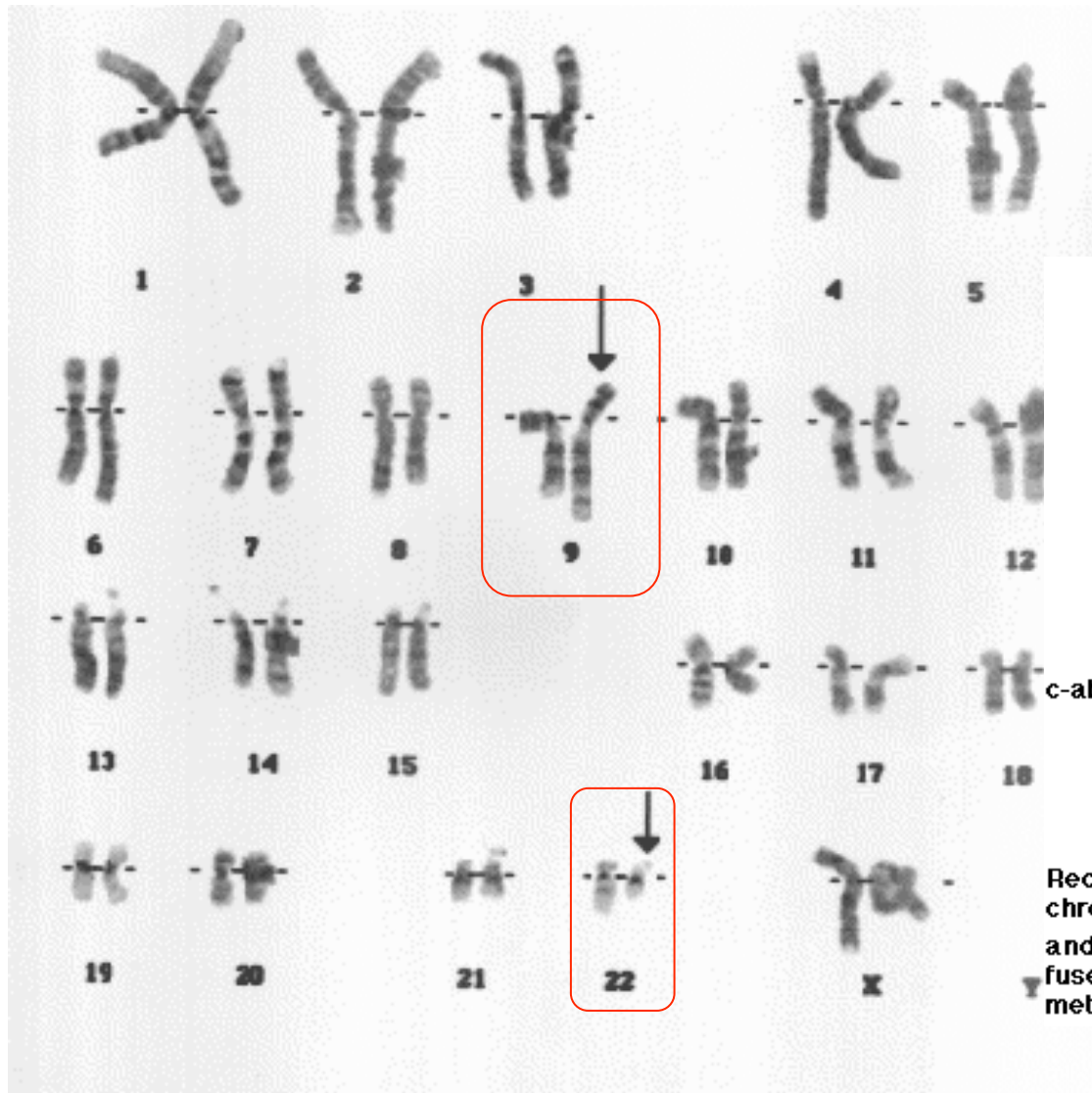
癌遺伝子の活性化

(1) Chromosomal Translocations Rearrangement (再構成)

- 染色体断片が他の染色体に付着
 - 結果：特定の遺伝子の発現が増強
- ヒト腫瘍における例
 - Burkitt's lymphoma : t(8:14) *c-myc*
 - Follicular lymphoma : t(18:14) *bcl-2*
 - CML : t(9:22) *bcr-c-abl*
(Philadelphia chromosome) t(9;22)(q34;q11)

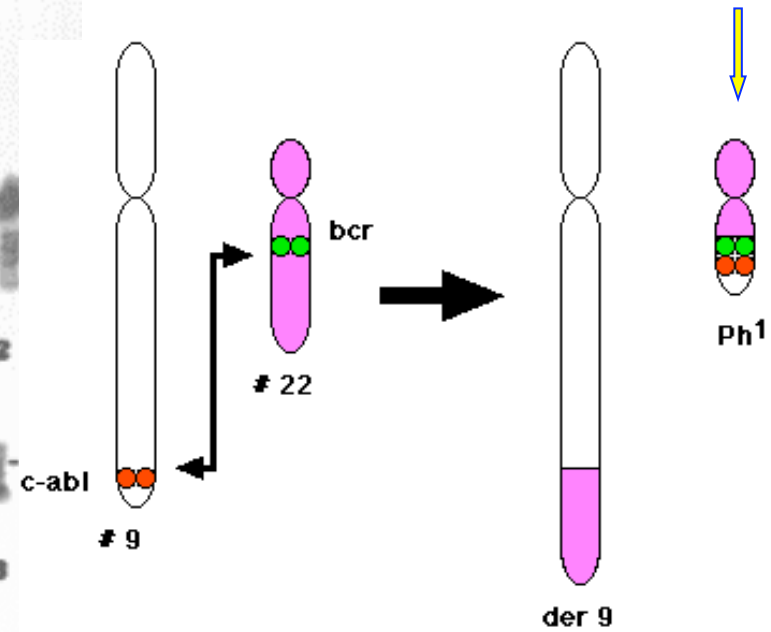
CML 慢性骨髓性白血病

Chronic myelogenous leukemia



$t(9;22)(q34;q11)$

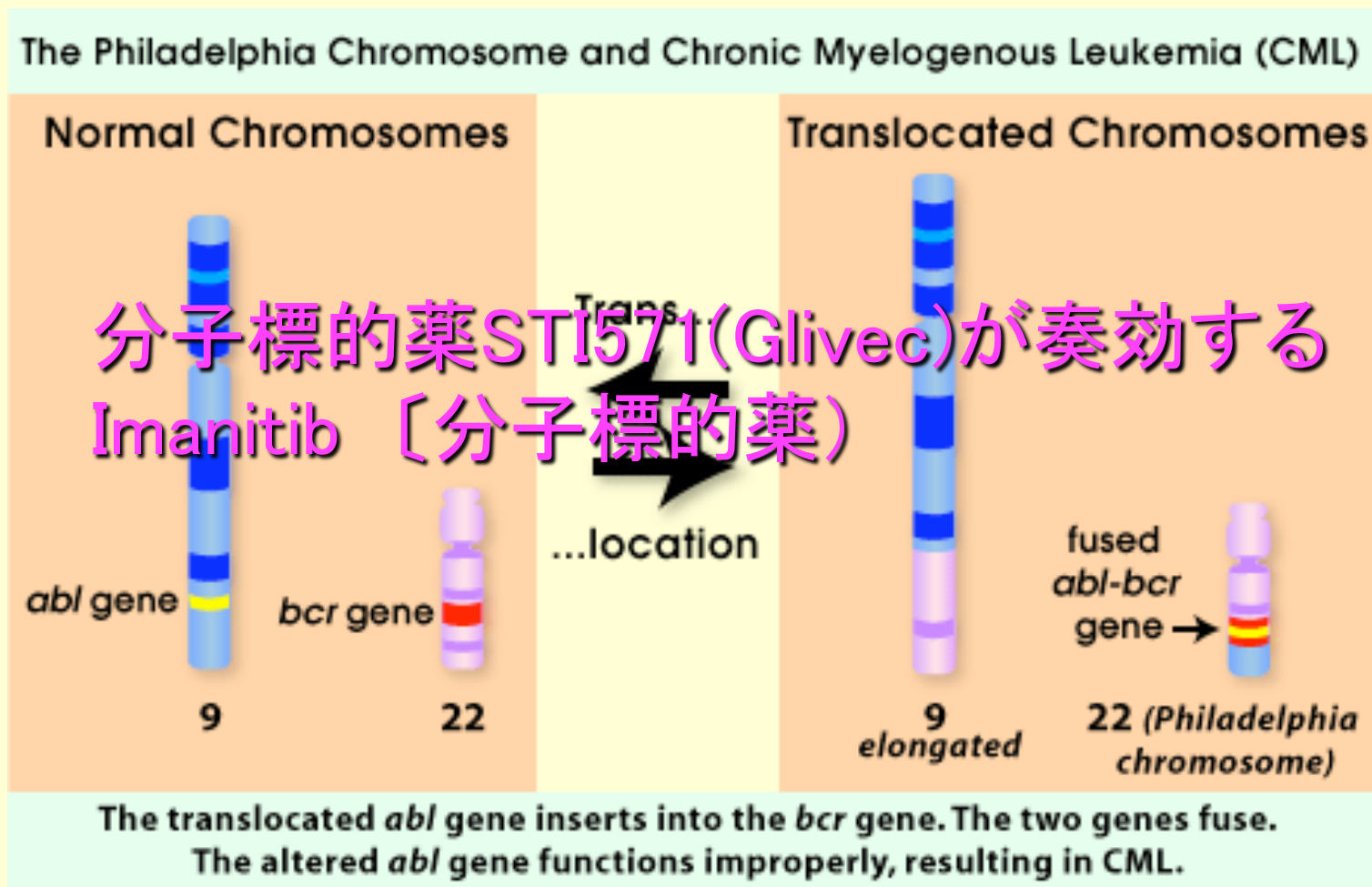
Philadelphia chromosome (Ph¹)



Reciprocal translocation between one #9 and one #22 chromosome forms an extra-long chromosome 9 ("der 9") and the Philadelphia chromosome (Ph¹) containing the fused *abl-bcr* gene. This is a schematic view representing metaphase chromosomes.

Philadelphia chromosome

CML診断マーカー



Chimera gene
Fusion protein

→ P210^{bcr-abl}
山口大学医学部病理

Cell proliferation
Decreased apoptosis

Burkitt Lymphoma

c-myc: 8q24

転座

Ig (染色体2、14、22)

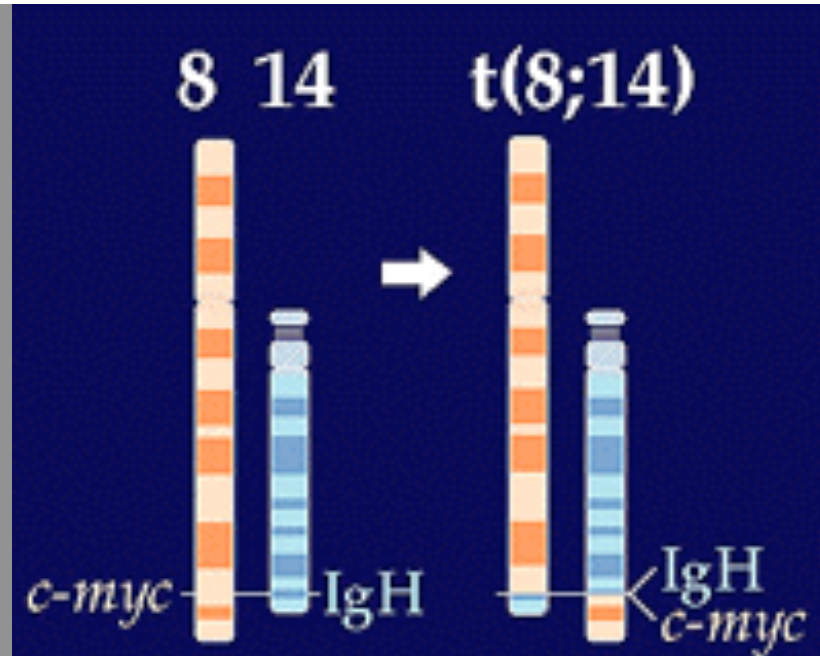
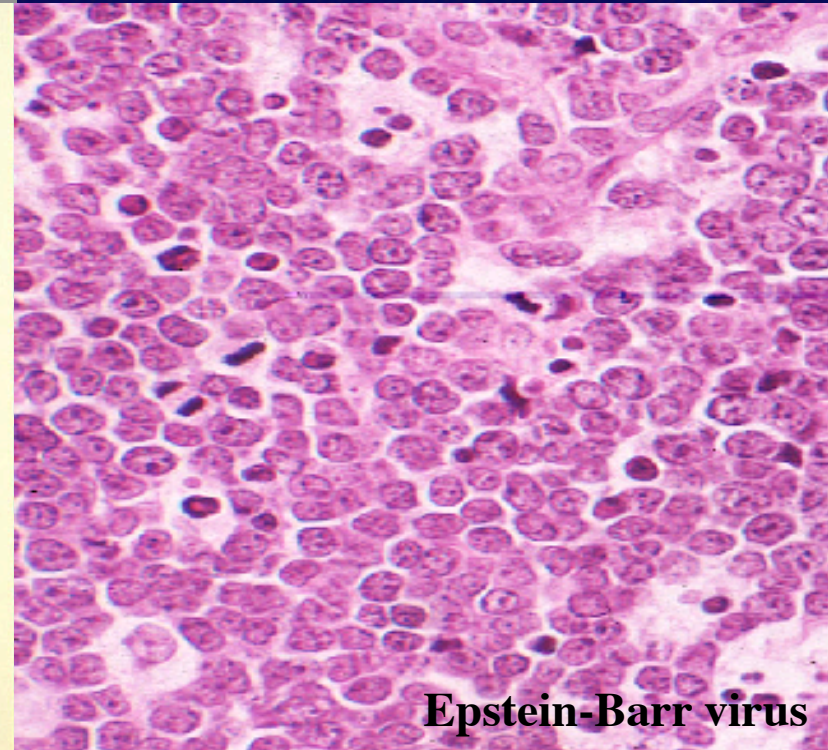
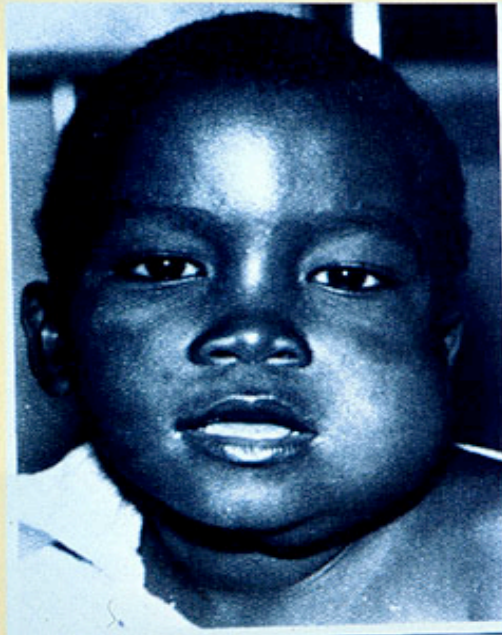
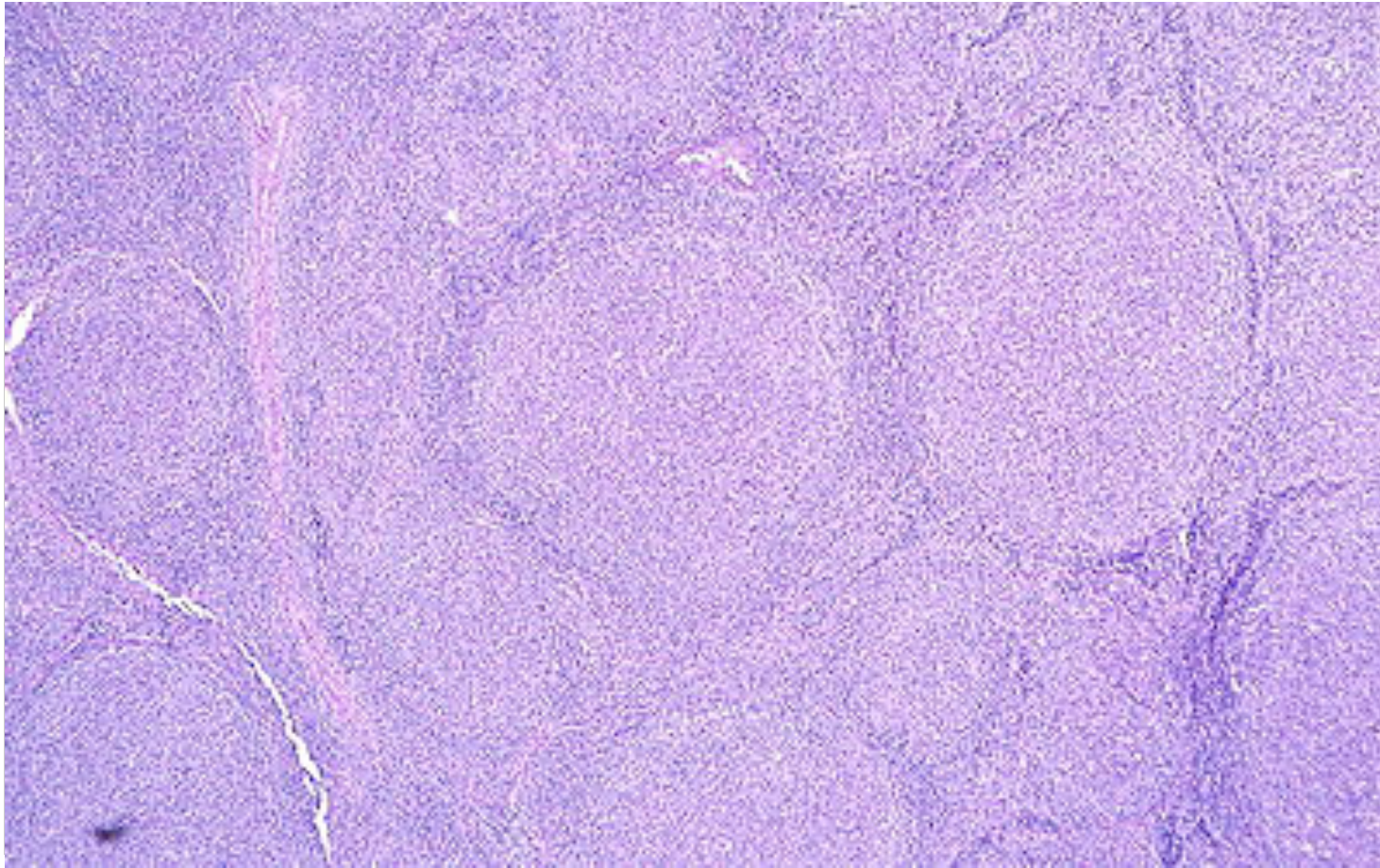


図8



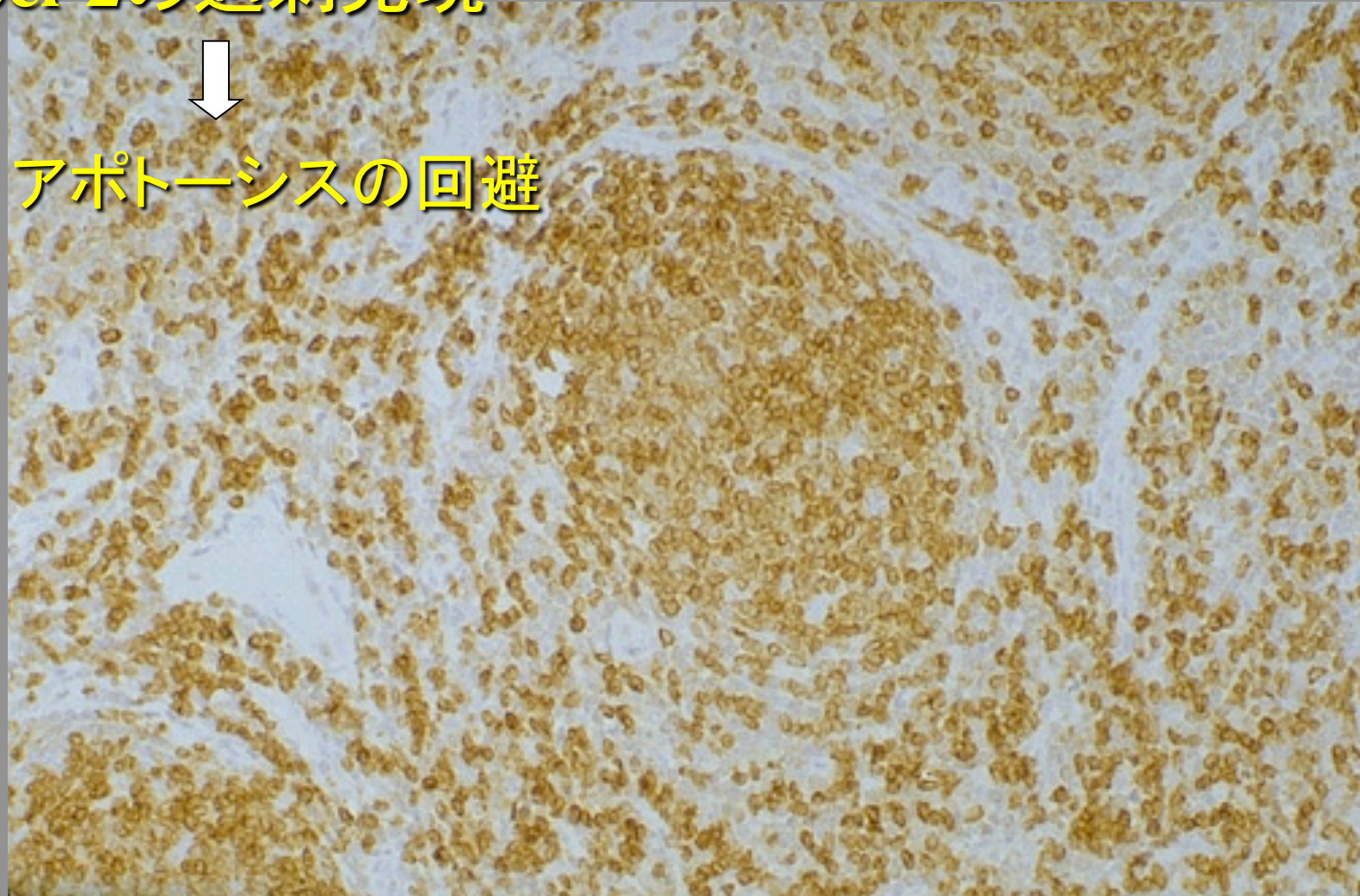
転座 (Follicular B-cell lymphoma 濾胞性B細胞性リンパ腫)



In the cancerous B cells, the portion of chromosome 18 containing the BCL-2 locus (18q21) has undergone a reciprocal translocation with the portion of chromosome 14 (14q32) containing the antibody heavy chain locus. This t(14;18) translocation places the BCL-2 gene close to the heavy chain gene enhancer.

bcl-2の過剰発現

bcl-2の免疫組織化学



アポトーシスの回避

This is an example of bcl-2 positivity in a lymphoma. In this case, the overexpression of this oncogene results in an inhibition of apoptosis, and increased numbers of lymphocytes. The immunoperoxidase stain here highlights the lymphocytes in lymphoid follicles and interfollicular areas.

山口大学医学部病理

発がんと遺伝子異常 (Oncogenes)

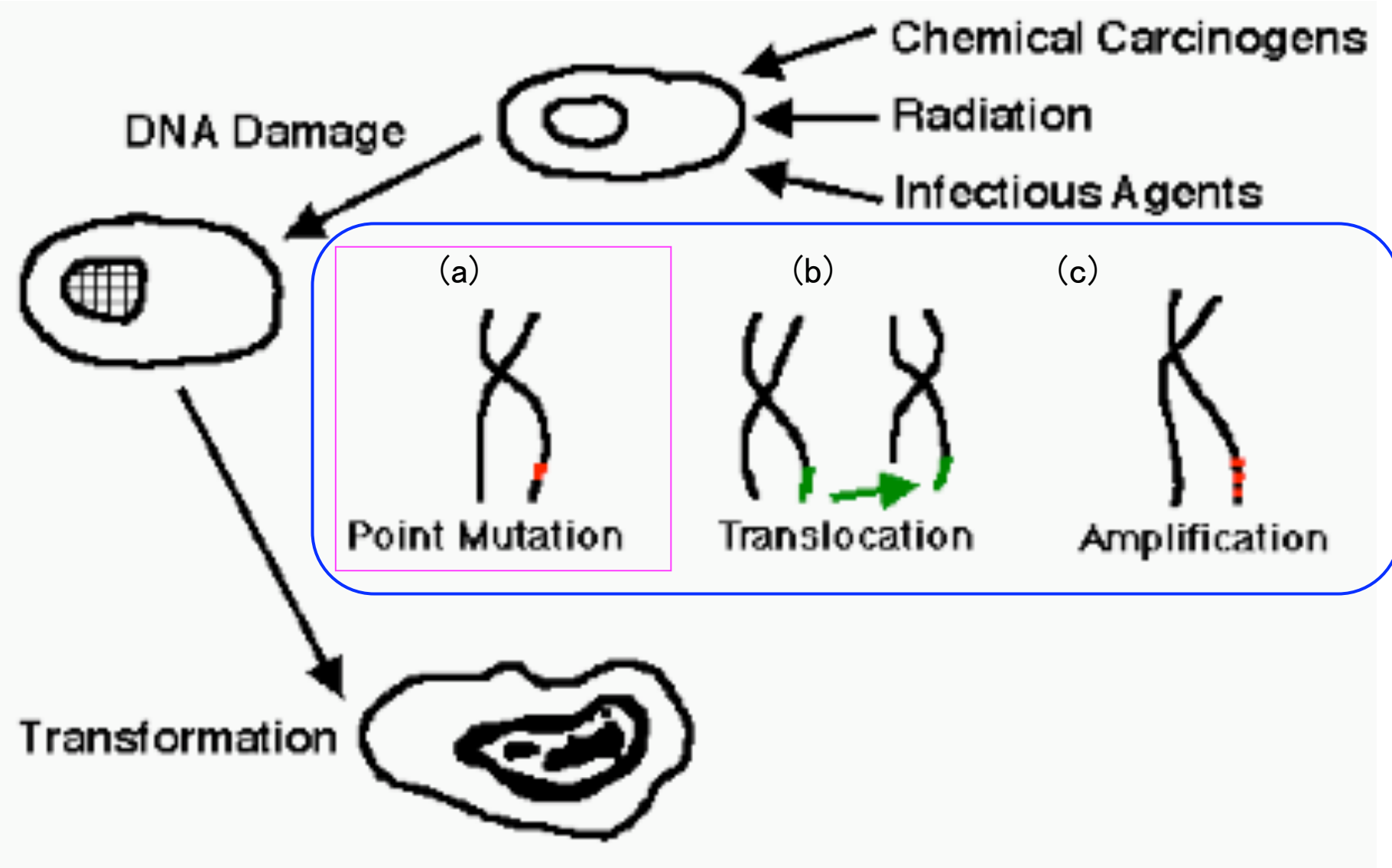
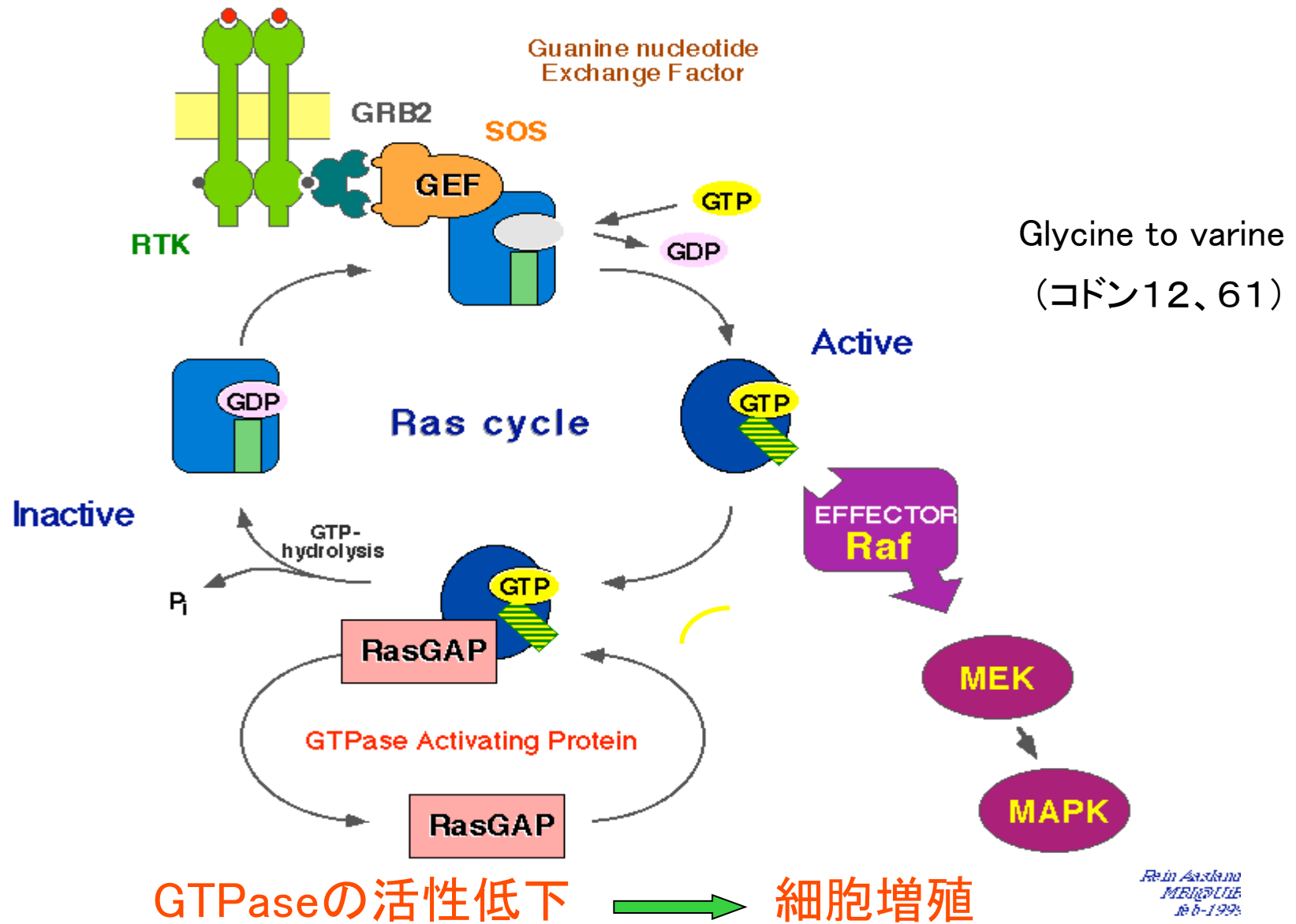


図6

(2) Point Mutations

点変異

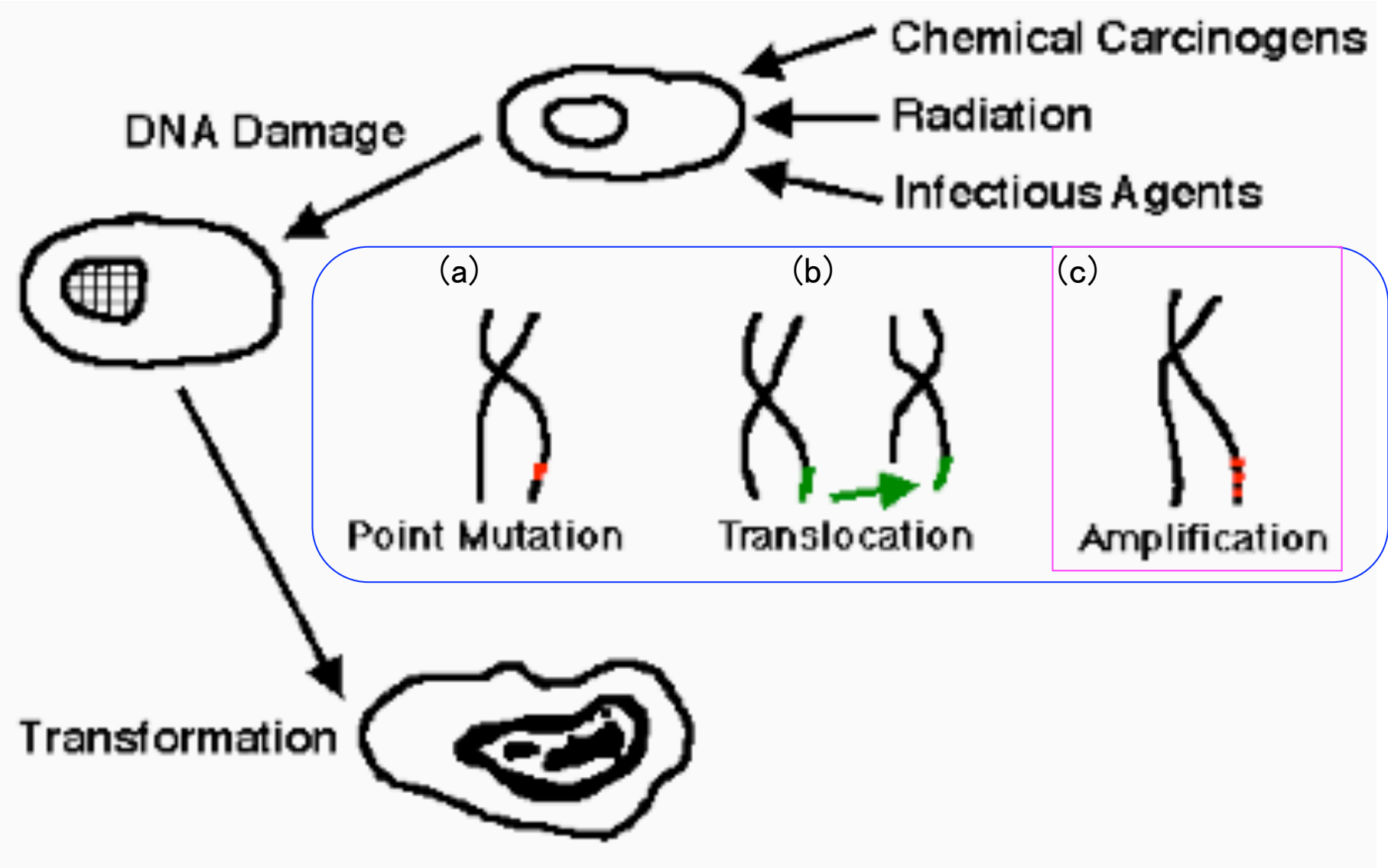
- 遺伝子複製時に、DNAの1個のヌクレオチドに欠失、挿入、変異が発生
 - 結果：ミスセンス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異
 - *ras* point mutation (コドン12、61)
 - pancreas ca. (90%), colon ca.(50%), thyroid ca. (50%), lung ca. (30%), AML (30%)
- Glycine to valine
- GTPaseの活性低下 → 細胞増殖



Cetuximab (抗EGFR抗体)はK-rasに変異のない大腸癌に有効

山口大学医学部病理

発がん遺伝子異常 (Oncogenes)

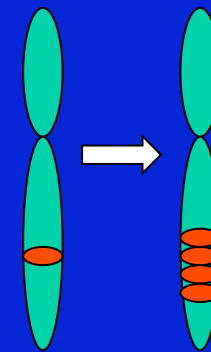


(3)

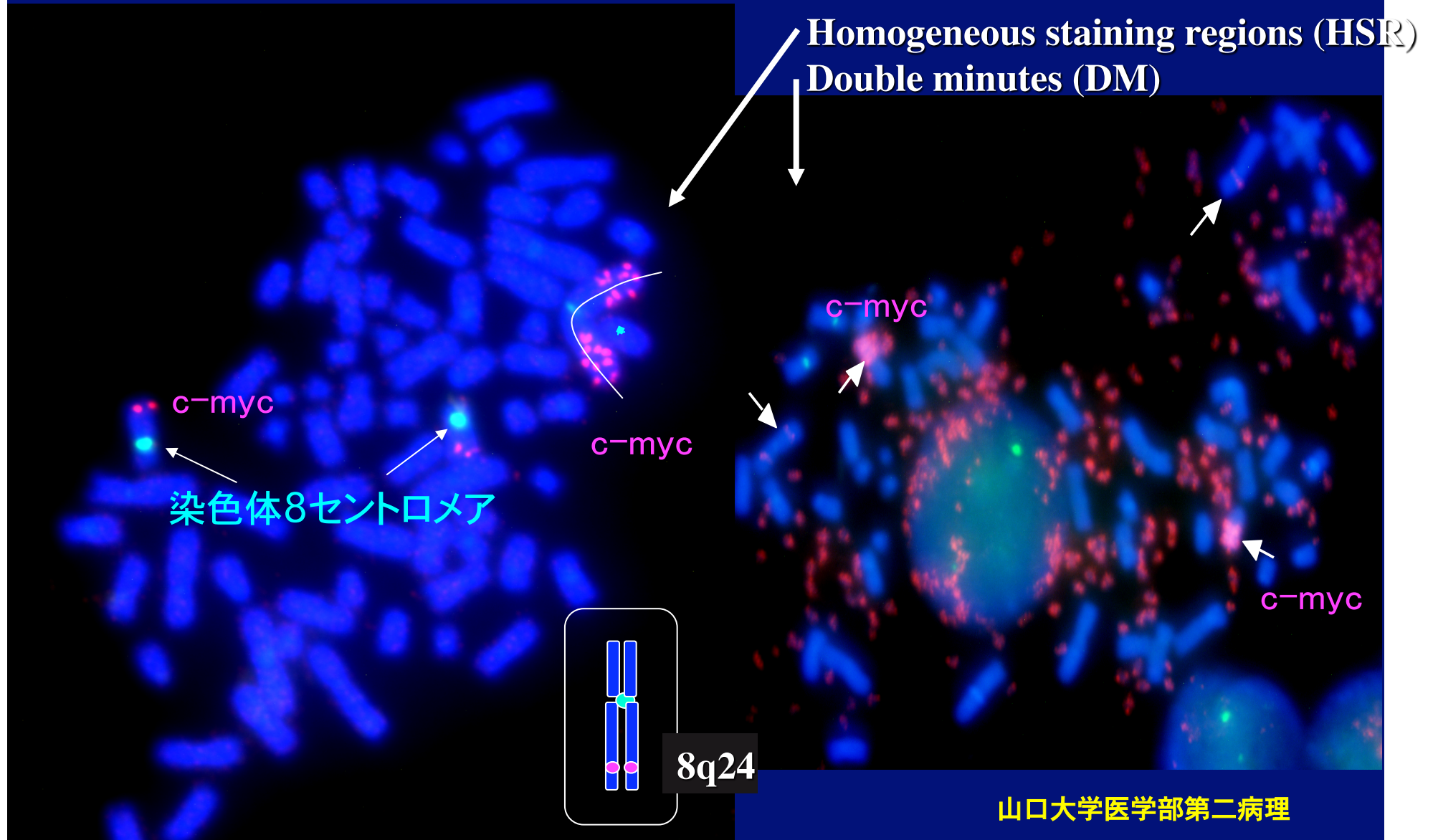
Gene Amplification

遺伝子増幅

- DNA配列の重複と増幅
 - 結果：double minute chromosome (DM), homogeneously staining region (HSR)
- ヒト腫瘍の例
 - neuroblastoma (30%) : *N-myc*
 - breast ca. (40%) : *c-neu*
 - lung small cell ca. : *L-myc*, *N-myc*

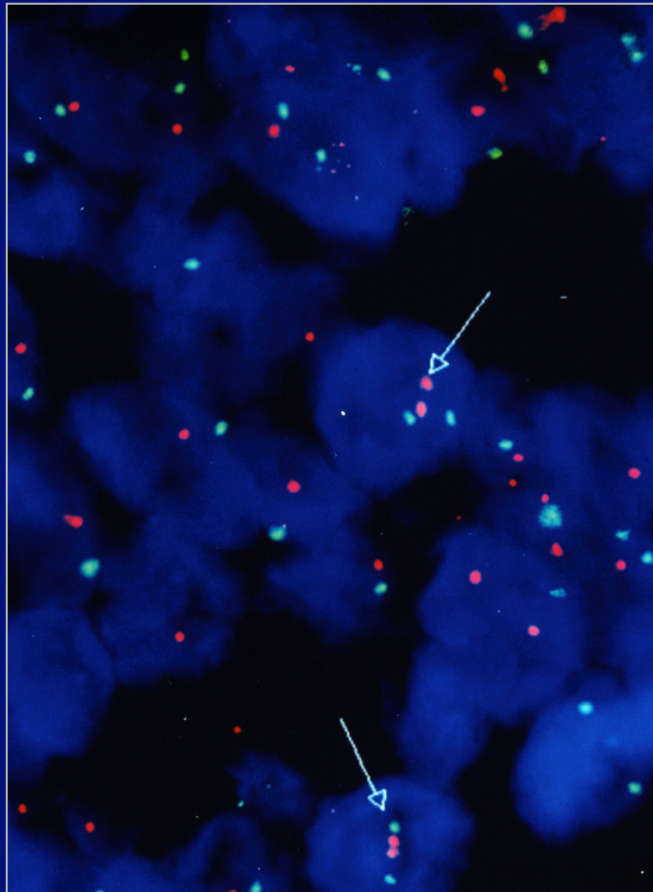


FISHによるMYC遺伝子増幅の検出

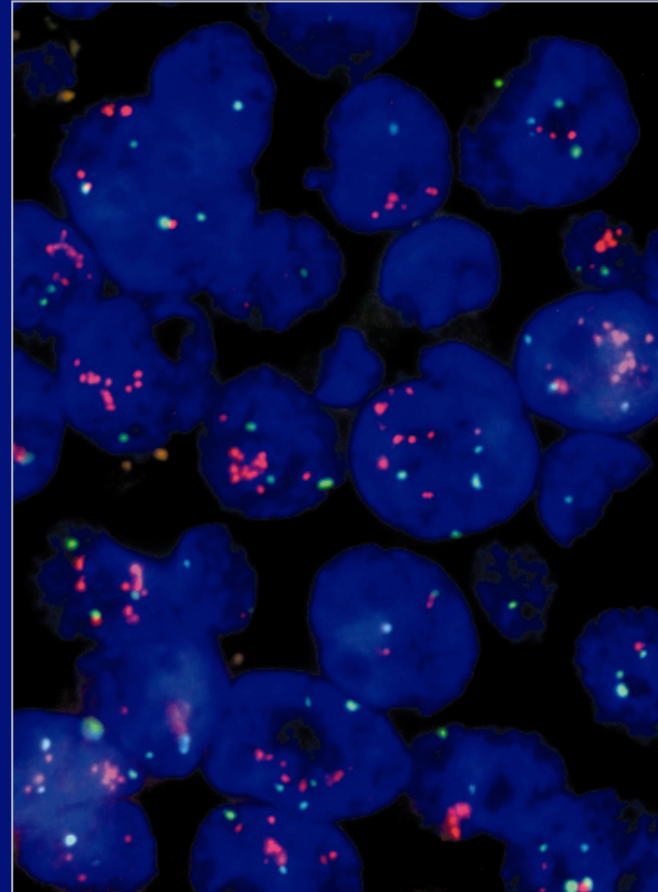


HER2 Gene Assessment by FISH(17q12)

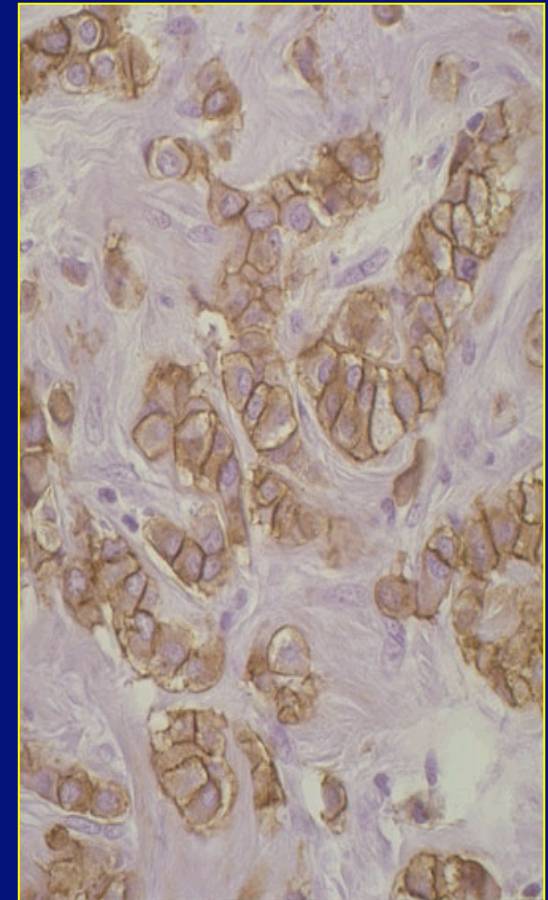
Trastuzumab; Herceptinの適用の有無



<2.0 Not Amplified
(FISH-)



>2.0 Amplified
(FISH+)



乳癌組織
HER-2免疫染色
山口大学医学部第二病理

がん関連遺伝子

細胞増殖の促進、細胞死の回避

(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

(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

Gatekeeper genes

Caretaker genes

がん関連遺伝子

3. がん抑制遺伝子

tumor suppressor genes (antioncogene)

細胞増殖抑制、アポトーシス
欠失、変異

- ・その遺伝子産物が正常であれば、細胞の癌化を防ぐことのできる一群の遺伝子
- ・細胞死をもたらす

Evidence for tumor suppressor genes TSGが存在するという証拠

- Cell fusion studies(細胞融合実験):
A normal cell fused to a tumor cell
produces a nontumorigenic hybrid cell

正常細胞と癌細胞を融合させると？

- Human hereditary cancer syndromes

遺伝性、家族性にみられる癌

癌遺伝子に関する家族性というのは存在しない〔致死性〕

Tumor Suppressor Genes

癌抑制遺伝子

- Genes which code for proteins that suppress tumor formation

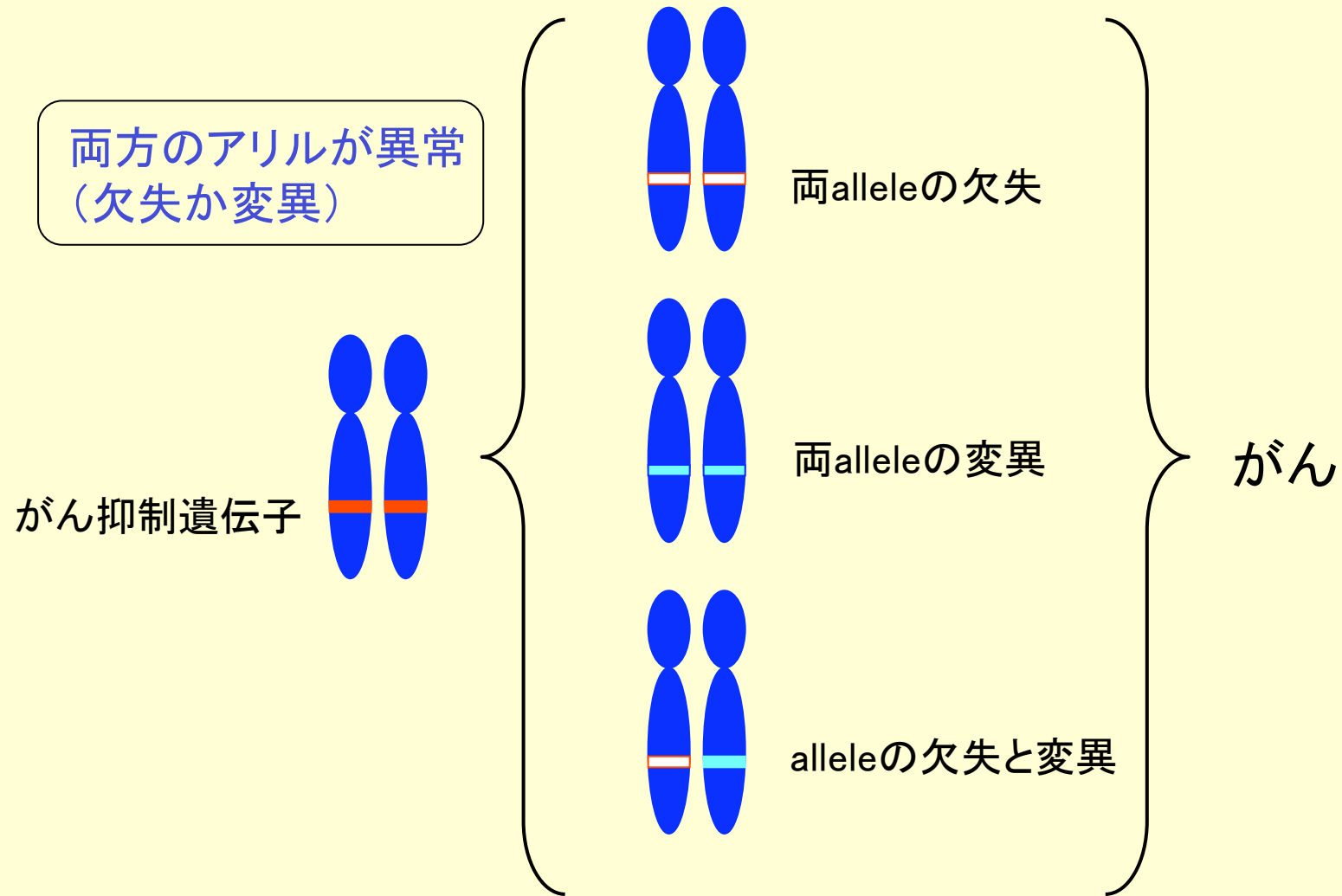
- 細胞増殖に対してはブレーキの役目(蛋白質)
- 癌化の抑制

- A mutation that creates a deficiency in the ‘suppressor’ gene product would contribute to carcinogenesis

その遺伝子産物が正常であれば癌化を防ぐことのできる遺伝子群

⇒ 異常は癌化をもたらす

がん抑制遺伝子異常と発がん

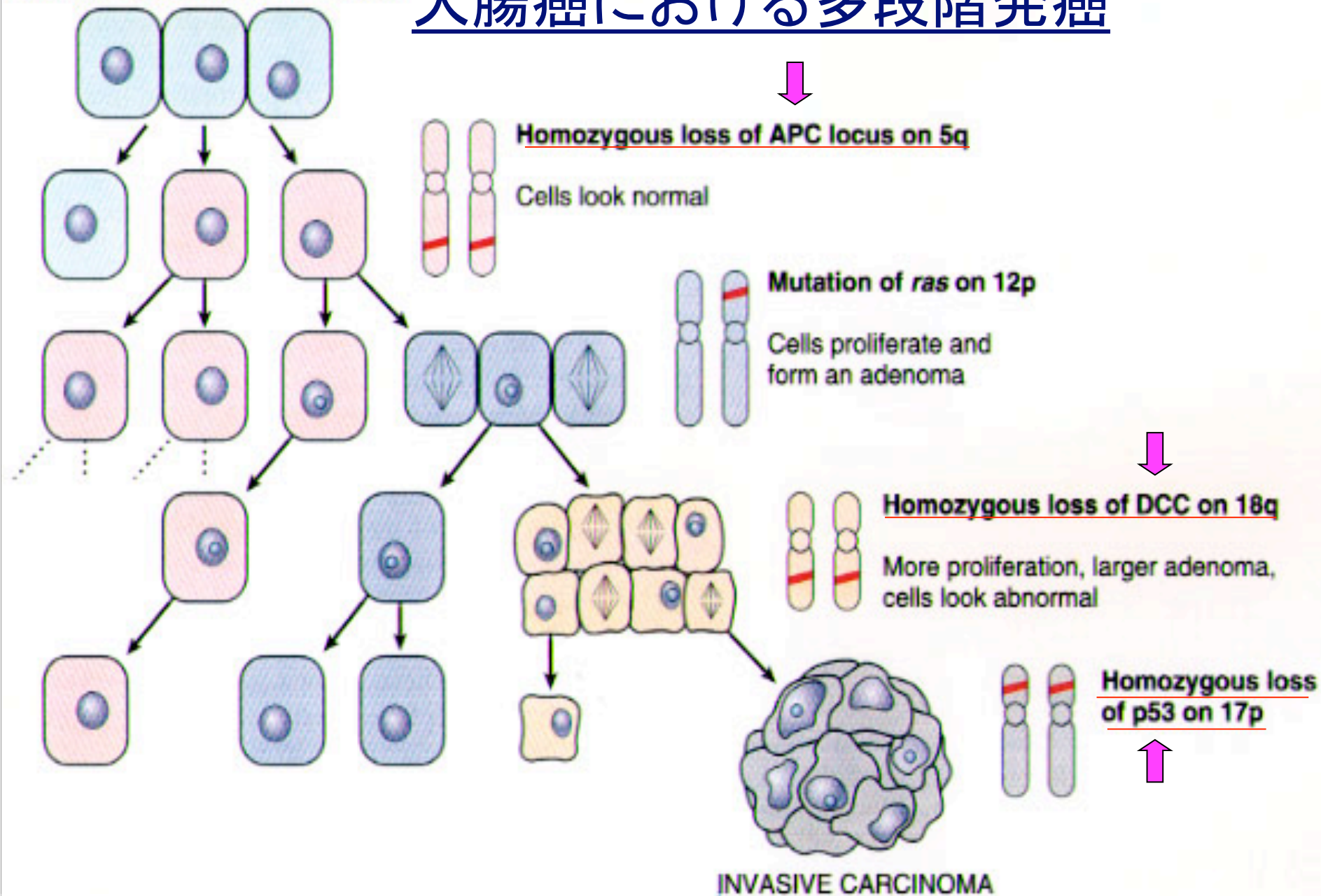


山口大学医学部病理

Oncogeneはアリルの一方が異常であれば、癌化に寄与する

NORMAL COLONIC EPITHELIUM

大腸癌における多段階発癌



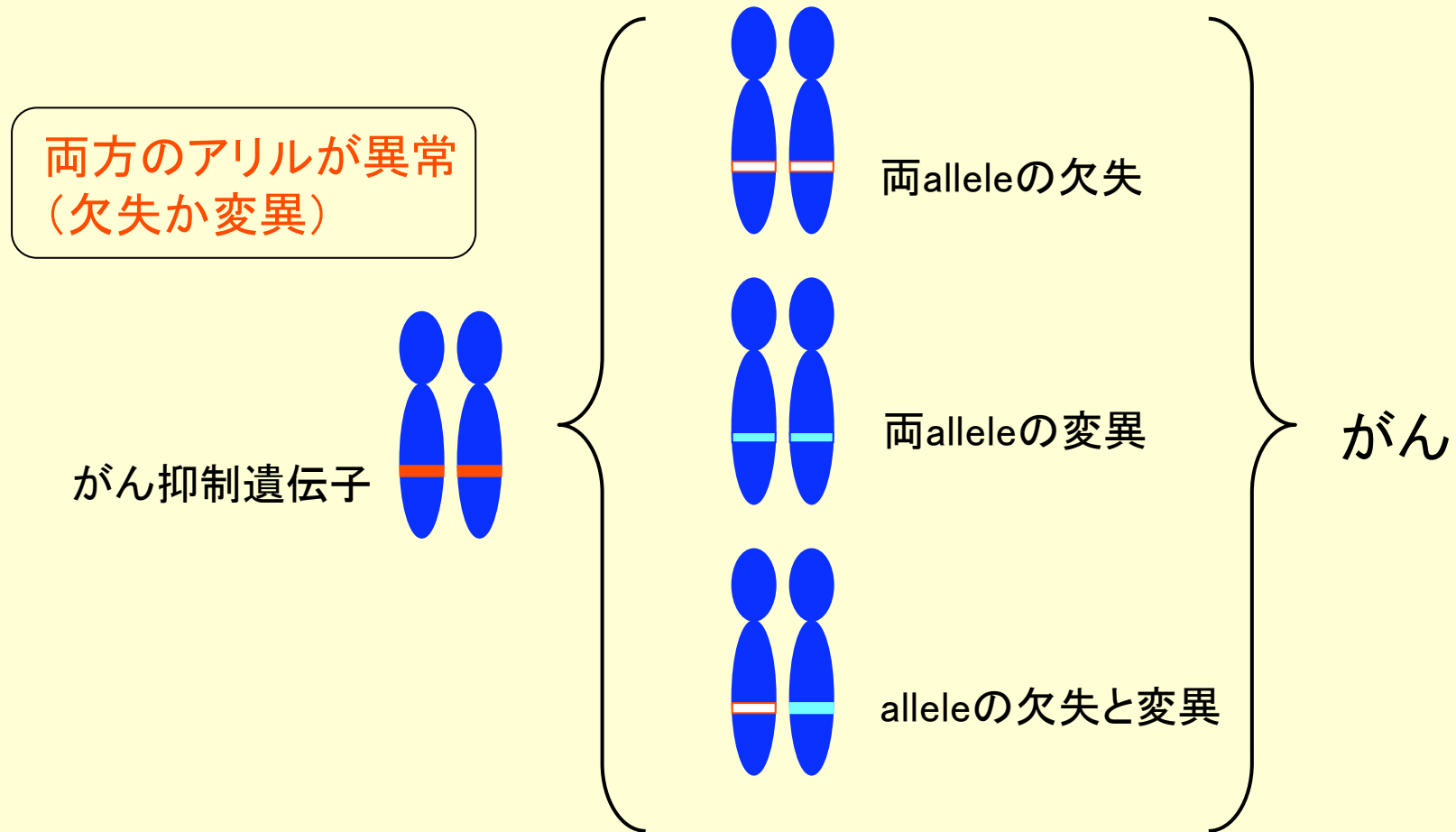
Inherited cancer syndromes

遺伝性癌症候群

優性遺伝形式をとり腫瘍性病変が一次形質である家族性腫瘍

- Li-Fraumeni syndrome – p53, breast, bladder, sarcoma
- Familial retinoblastoma – Rb, retinoblastoma
- Breast, ovarian cancer – BRCA1, BRCA2

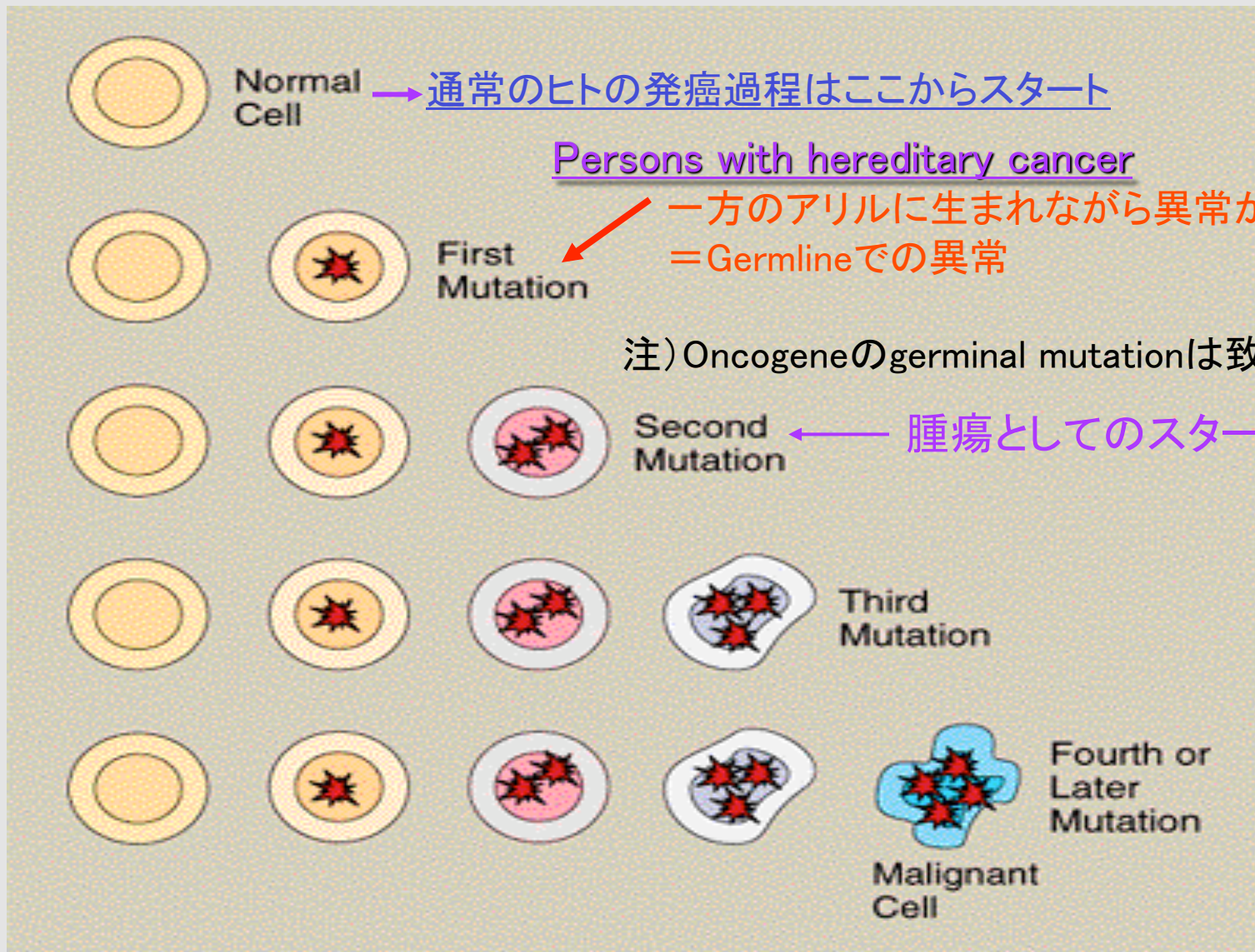
がん抑制遺伝子異常と発がん



Oncogeneはアリルの一方が異常であれば、癌化に寄与する
(このような意味からすれば、癌抑制遺伝子は劣性遺伝子)

山口大学医学部病理

Multi-step carcinogenesis (多段階発がん)



Cancer usually arises in a single cell. The cell's progress from normal to malignant to metastatic appears to follow a series of distinct steps, each controlled by a different gene or set of genes. Persons with hereditary cancer already have the first mutation.

Retinoblastoma (網膜芽細胞腫)

[Two-hit hypothesis] by Knudson (1971)



The child has white dilated pupils. The white tumor occupying the inside of the bulbus accounts for the white pupils (leukocoria).

山口大学医学部病理

80名/年
1/15,000人

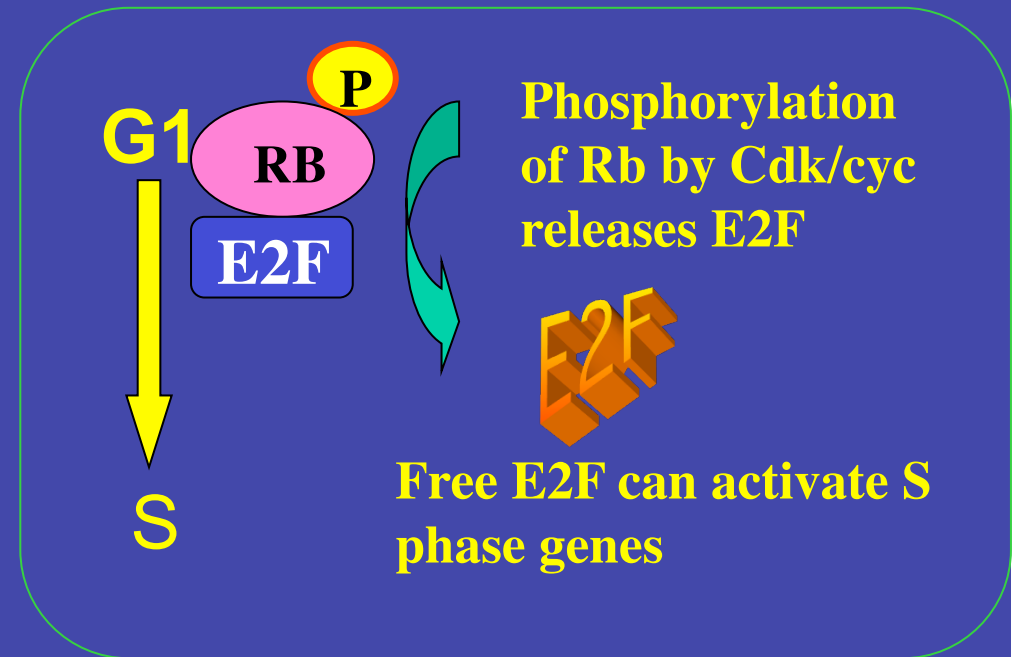
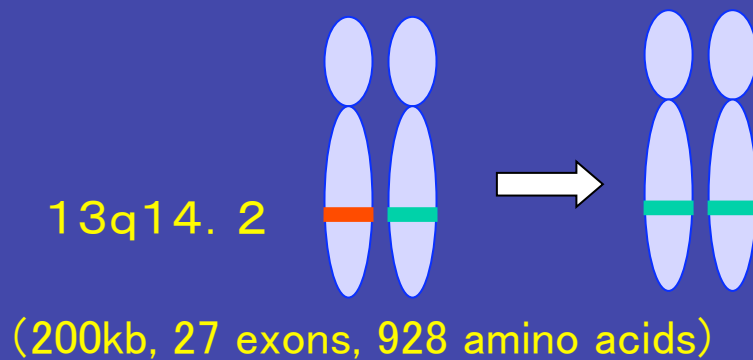
網膜芽細胞腫 Retinoblastoma

- Rare malignant tumor arising from immature neurons in the retina

13 vs. 30 力月

- About 40% of cases are associated with a **germline** mutation (60% are **sporadic**)

家族性、遺伝性
散发性



Inherited germline Rb

Affected child inherits one defective **Rb** allele, together with one normal gene

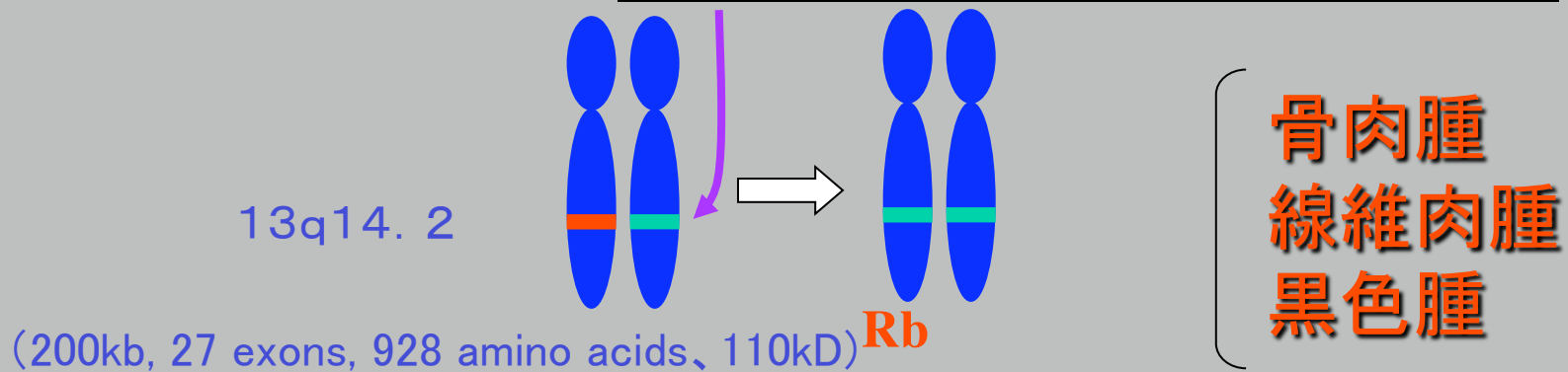
出生時：一方のアレルが異常、他方は正常

If the remaining normal allele is inactivated by **deletion or mutation**, the loss of its suppressor function leads to development of a **retinoblastoma**

網膜芽細胞腫

Thus, susceptibility to **retinoblastoma** is inherited in a dominant fashion

一方のアレルが出生時に異常となっている



骨肉腫
線維肉腫
黒色腫

Sporadic retinoblastoma

散発性網膜芽細胞腫

- Child is homozygous for two normal Rb alleles

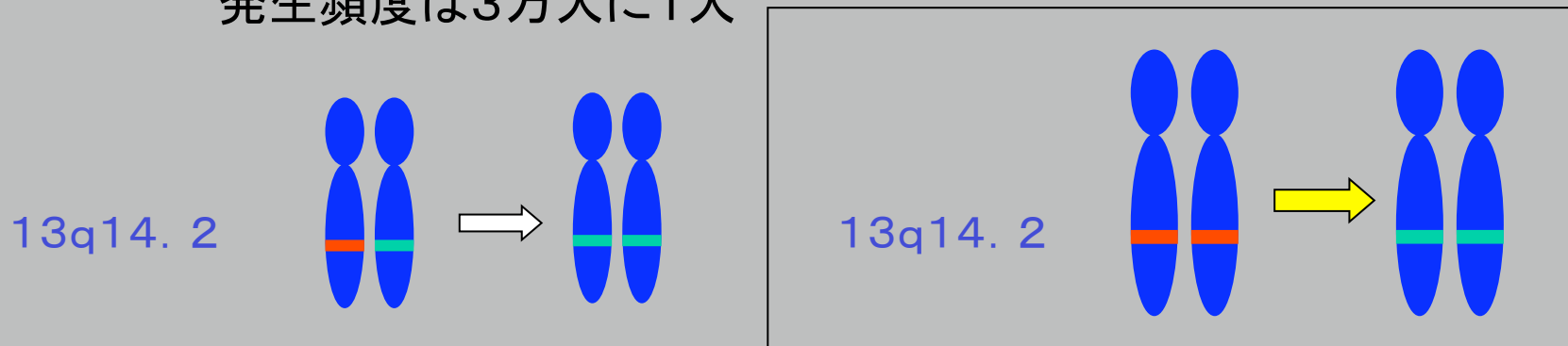
出生時: 2 アリルとも正常!

- Both alleles must be inactivated in a retinal cell for disease to develop

2 アリルともに異常となることが発癌には必要

- Sporadic disease is rare (1/30,000)

発生頻度は3万人に1人



がん抑制遺伝子の蛋白産物

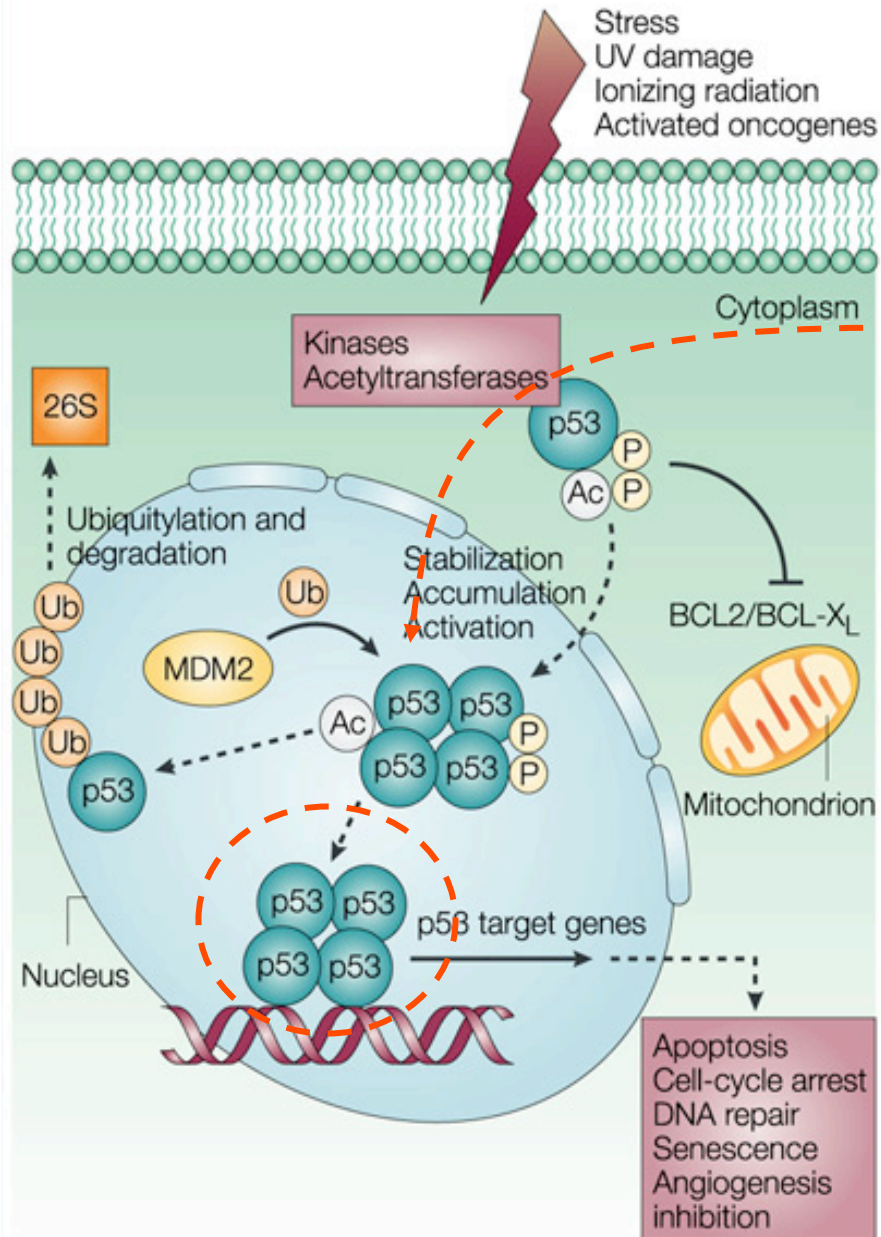
- 増殖抑制因子
- 細胞接着を調節する分子
- シグナル伝達を調節する分子
- 核の転写と細胞回転を調節する分子

核の転写と細胞回転を調節

- pRb : retinoblastoma gene product
 - active (pRb) \longleftrightarrow inactive (pRb-P)
 - ^{13q14} G₁ → S transition を抑制
- p53
 - ch. 17p13.1
 - 遺伝子の障害時に G₁ arrest, DNA repair
 - one mutant p53 allele Li-Fraumeni syndrome
(breast cancer, sarcoma, adrenal carcinoma at young age)

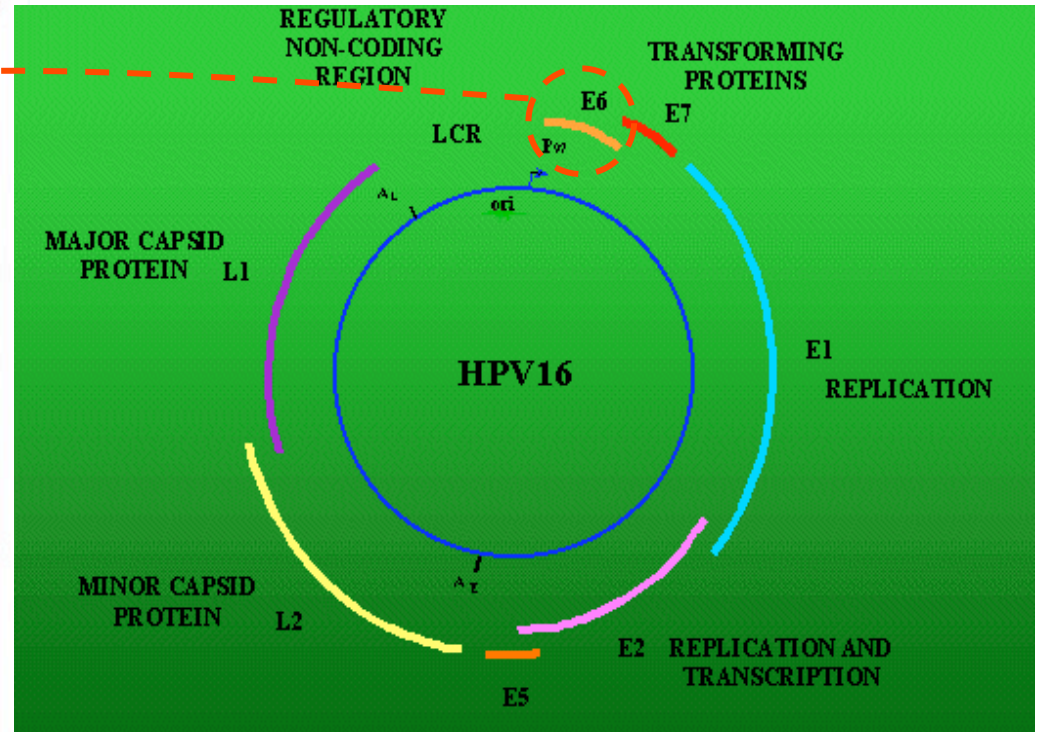
癌抑制遺伝子 P53

HPV (human papilloma virus)



P53は4量体として作用する

Nature Reviews | Cancer



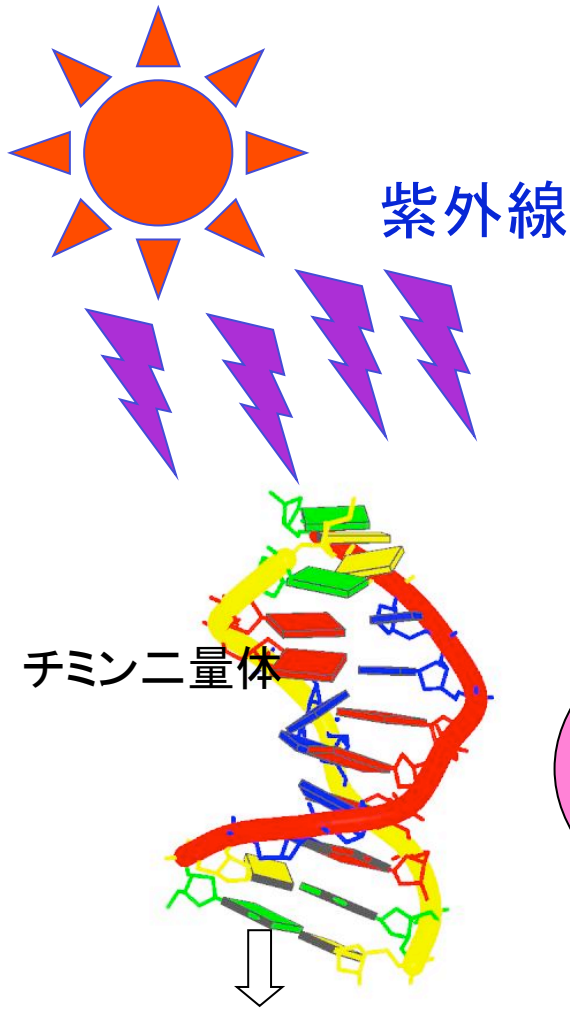
・Aflatoxin B1はコドン249のtransversionをもたらす。アルギニン→セリン
CG⇒TA

学医学部病理

山口大学医学部病理

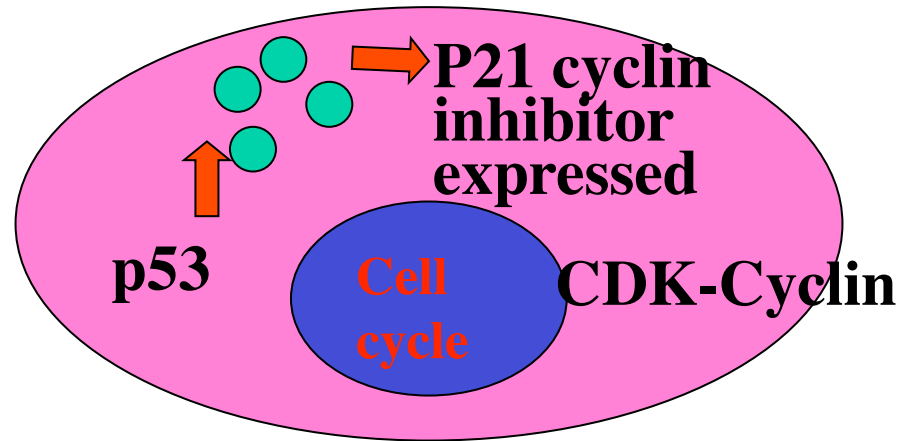
DNA Damage Response

DNA損傷応答

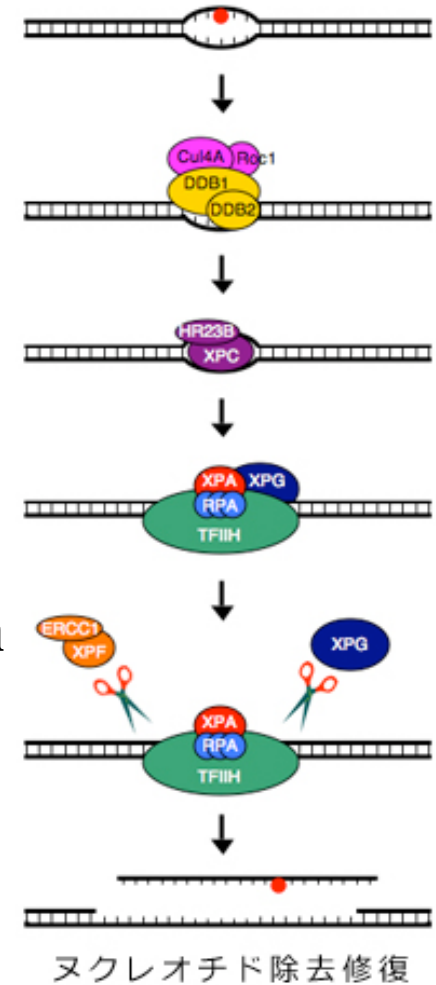


Cancer
or
apoptosis

DNA 修復



細胞周期を
G1-S boundaryで停止



Oncogenes vs. Tumor Suppressors

- Oncogene concept
 - Mutant gene product is dominant
 - 一方のアレルでも影響する
 - Results in synthesis of an abnormally active mutant protein
 - e.g., mutant ras21
- Tumor suppressor concept
 - Normal suppressor gene product is dominant^(注)
 - 両方のアレルの変化が発癌に必要
 - Both alleles must be lost to produce a deficit in a cell
 - e.g., pRb, p53

注) dominant negative effects

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

Cellular Genes Associated with Human Cancer Susceptibility and Expression

Human Genes Associated with Cancer Susceptibility and Expressions

Affected Gene	Chromosome	Associated Cancer
Oncogenes:		
ABL	9(q24)	Chronic myeloid leukemia
c-MYC	8(q24)	Burkitt's lymphoma
RAS	12(p)	Variety of cancers: colon, lung, pancreas, leukemia
N-MYC	2(p)	Neuroblastoma, small cell cancer of lung
RET	10(q11)	Medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasias
PML/RAR-alpha	t (15;17)	Acute promyelocytic leukemia
Tumor Suppressor Genes:		
APC	5(q21)	Colon carcinoma
BRCA 1	17(q21)	Breast and ovarian carcinoma
BRCA 2	13(q12-13)	Breast carcinoma
p53	17(p13)	Variety of cancers, Li-Fraumeni syndrome
NF1	17(q11)	Neurofibromatosis type 1
RB	13(q14)	Retinoblastoma, osteosarcoma
WT1	11(p13)	Wilms' tumor
Mismatch Repair Genes:		
hMSH2	2 (p16)	Colon carcinoma

発がんとはepigenetics

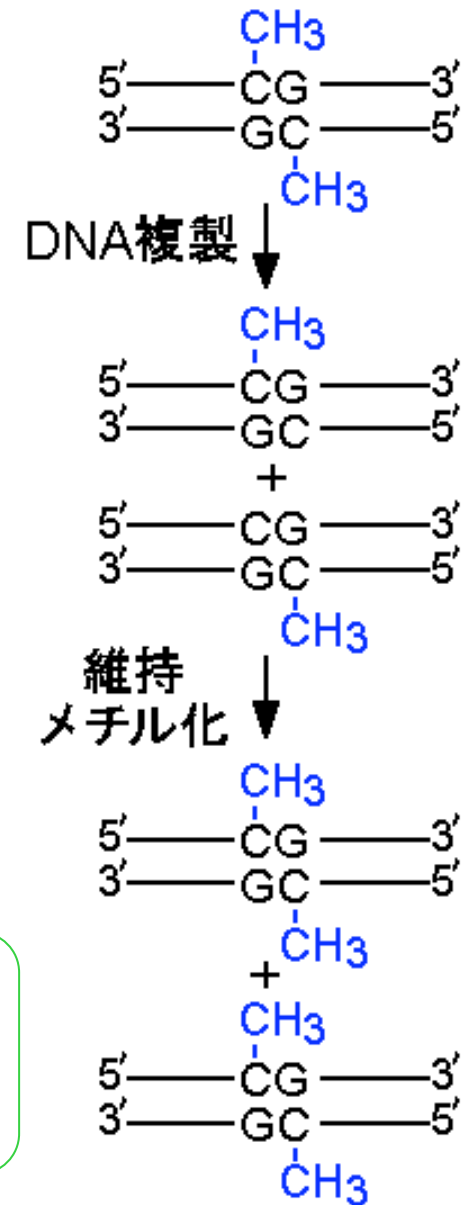
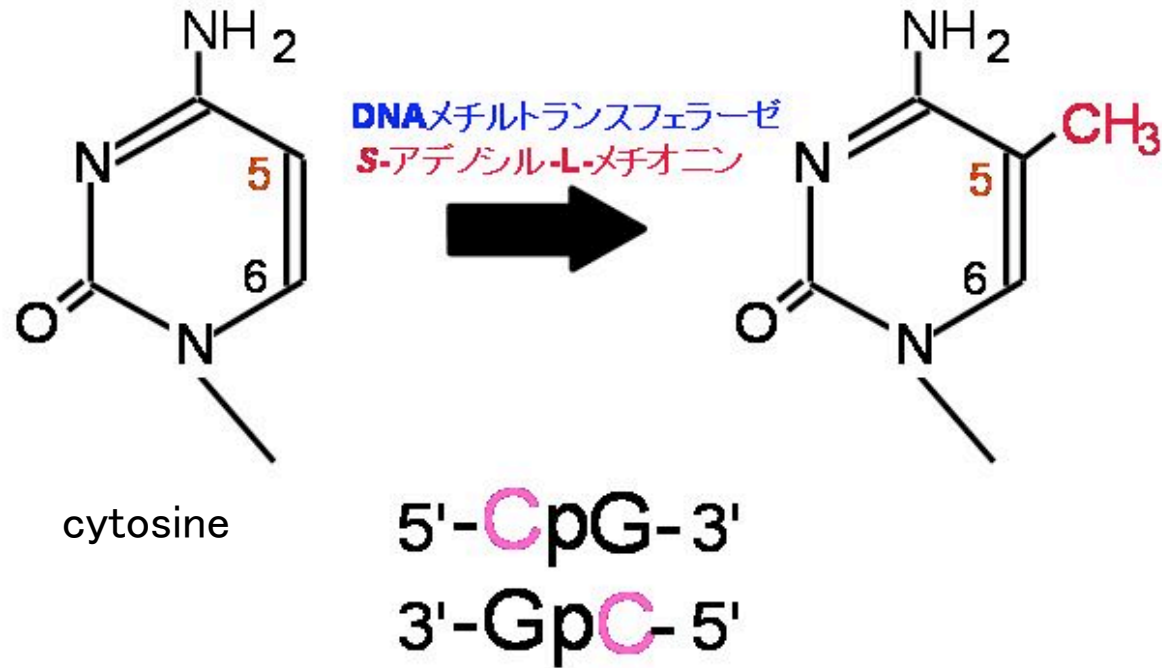
発癌は

Genetic changesとepigenetic changesとによる

細胞分裂に際して安定に保存されるDNA塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現に関する方法

- ・DNAのメチル化
- ・ヒストンの脱メチル化

遺伝子メチル化と遺伝子発現抑制

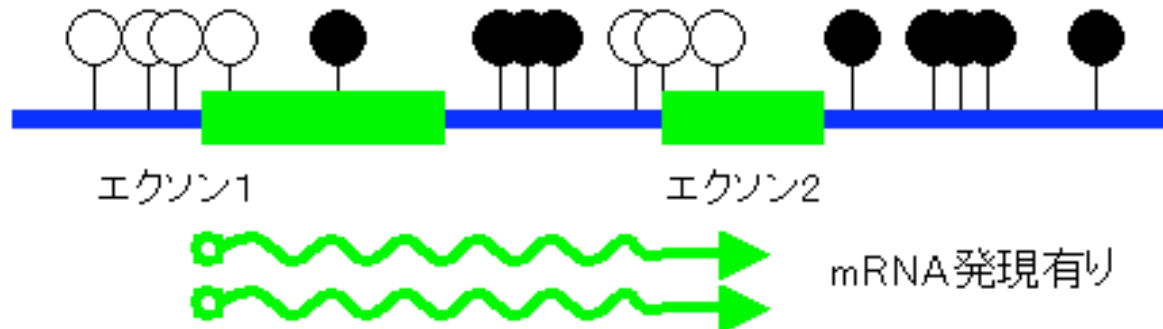


DNAのメチル化は遺伝子の発現を抑制する
 → 癌抑制遺伝子がメチル化を受けるとその発現が抑制される
 → 癌抑制遺伝子の機能が失われる。

遺伝子メチル化と遺伝子発現抑制

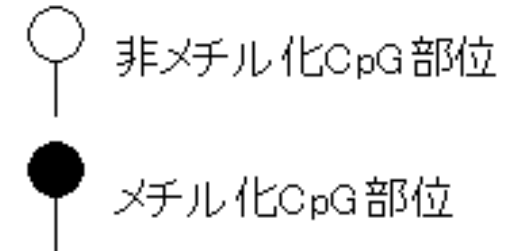
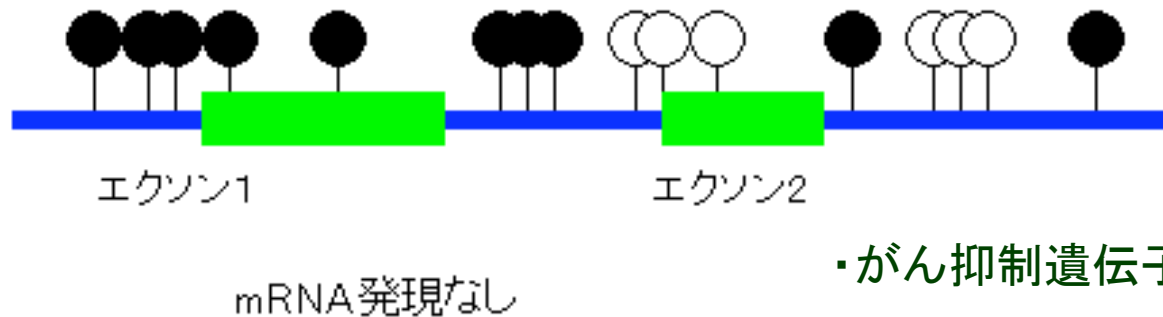
A. 正常細胞

“Overall hypomethylation and Regional hypermethylation”



癌細胞ではゲノム全体においてメチル化は減少するが、場所によってはメチル化が増加する

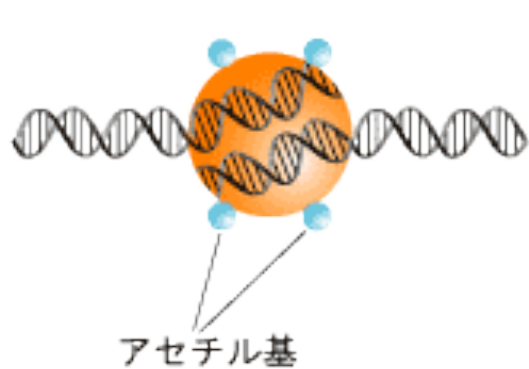
B. がん細胞



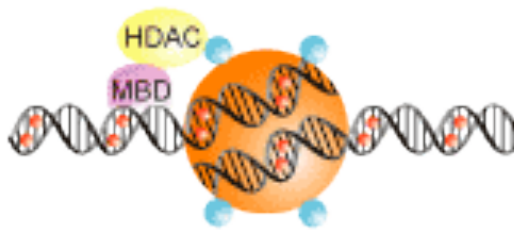
- ・がん抑制遺伝子を想定すると理解しやすい
- ・脱メチル化は遺伝子発現をもたらす

ヒストン脱アセチル化と遺伝子発現抑制

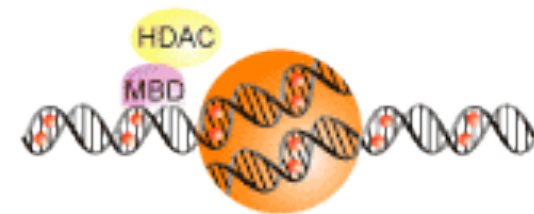
1.メチル化されていない状態



2.CpGアイランドのメチル化

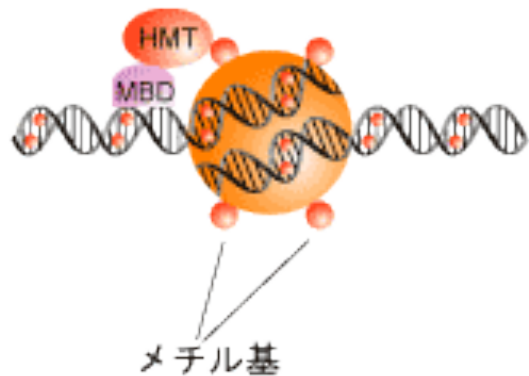


3.HDACによるヒストンの脱アセチル化

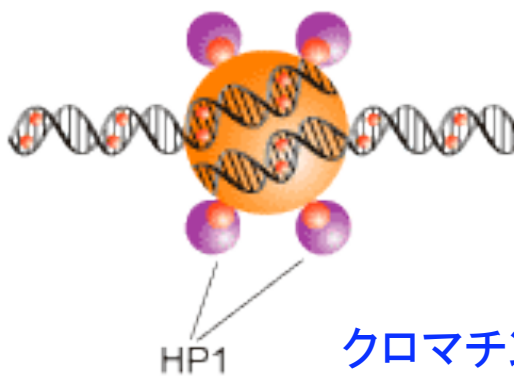


脱アセチル化はクロマチンの凝集をもたらす

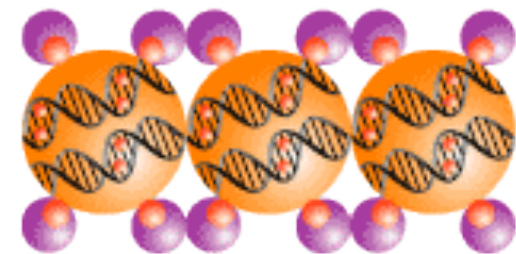
4.HMTによるヒストンのメチル化



5.HP1によるメチル化ヒストンの認識



6.HP1の重合とヘテロクロマチン化



クロマチン凝集は遺伝子発現を抑制

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 → 細胞増殖の促進、細胞死の回避

(3) ミューテーター遺伝子

自然突然変異の制御

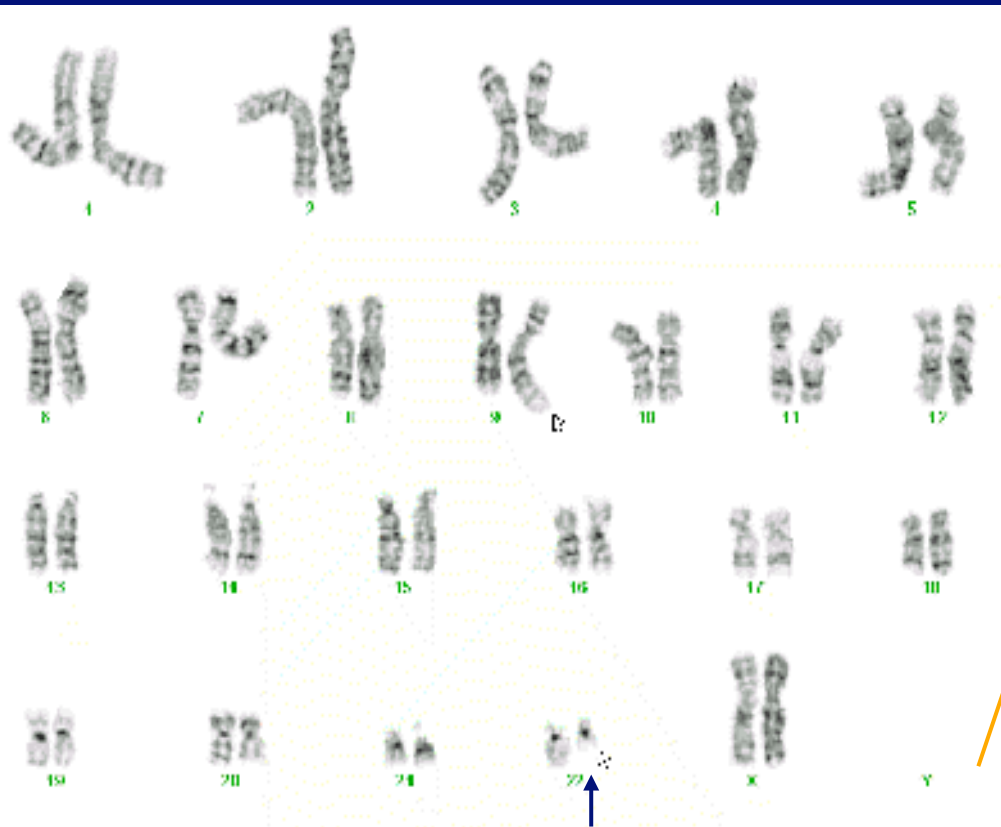
ミスマッチ修復、除去修復

お疲れ様!

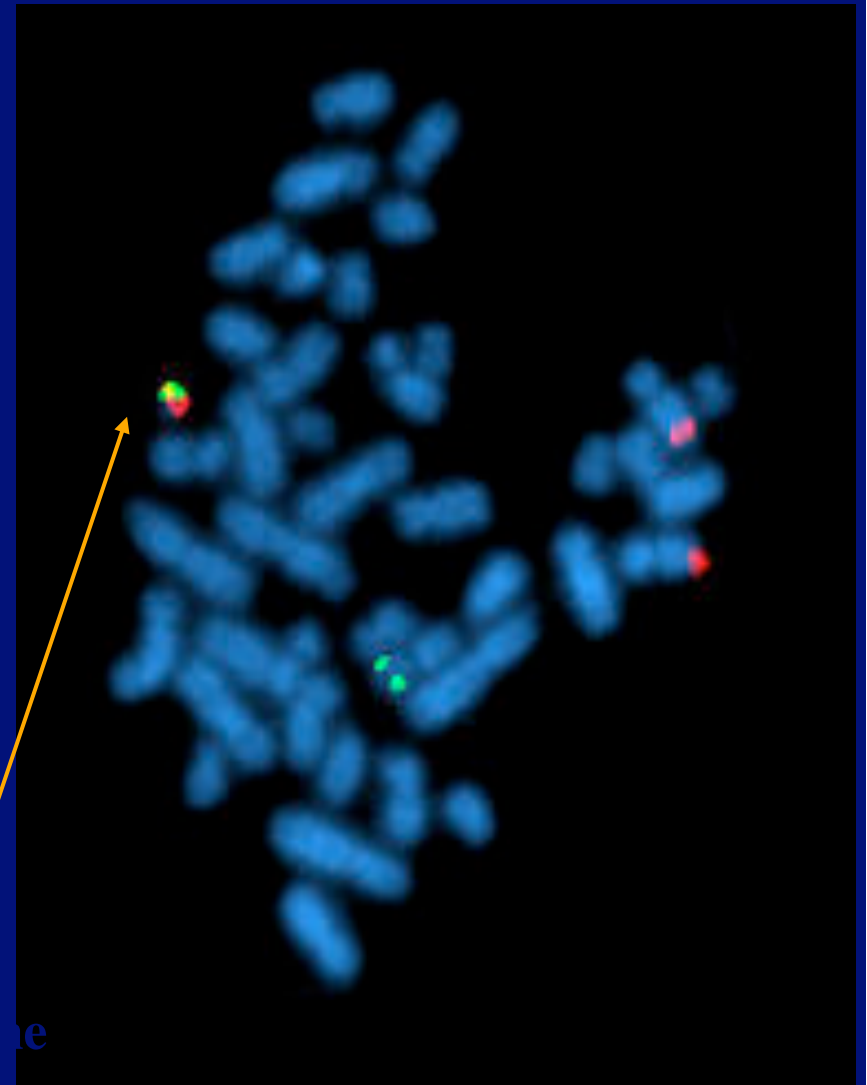


次回も出席ください

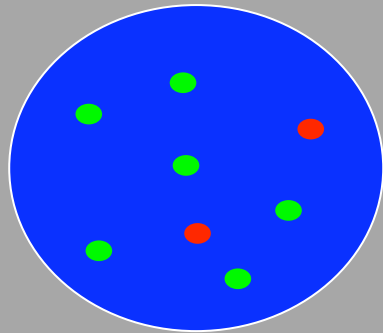
慢性骨髓性白血病(CML)



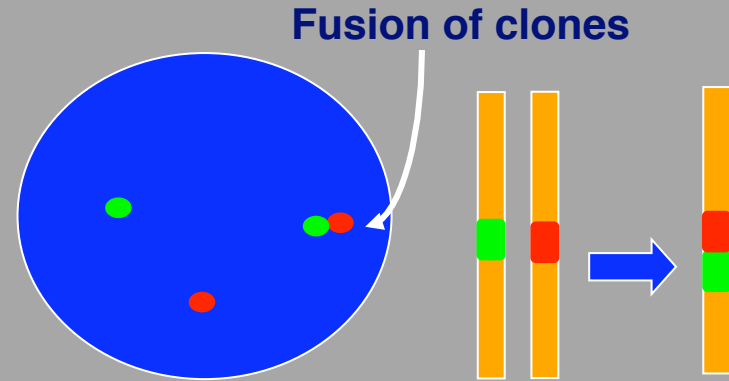
Philadelphia chromosome



FISHプローブによるゲノム異常の検出

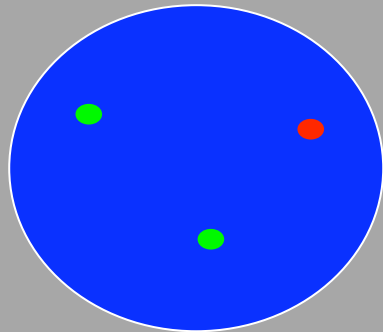


Copy number gain (amplification)

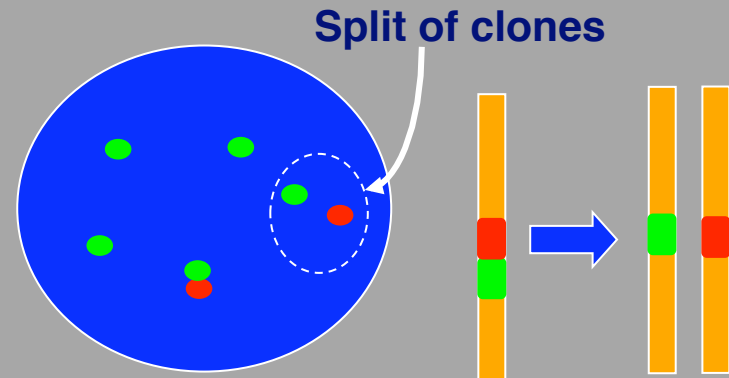


Fusion of clones

Fusion of genes



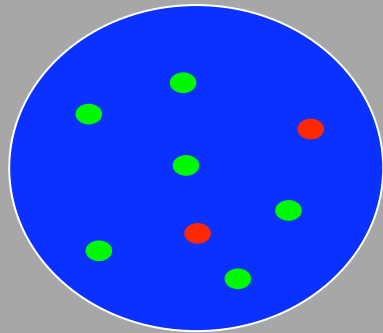
Copy number loss



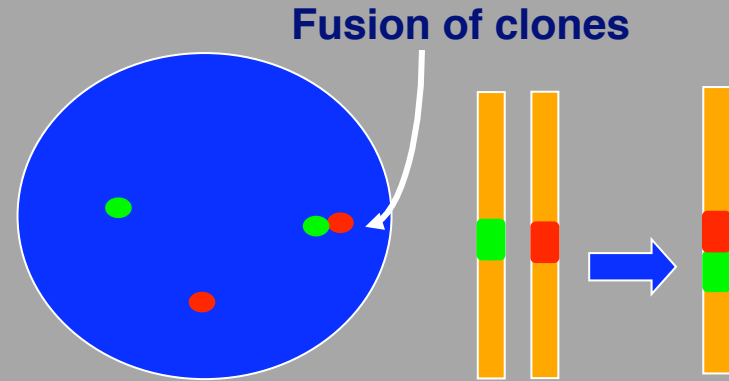
Split of clones

DNA break
(+ copy number gain)

FISHプローブによるゲノム異常の検出

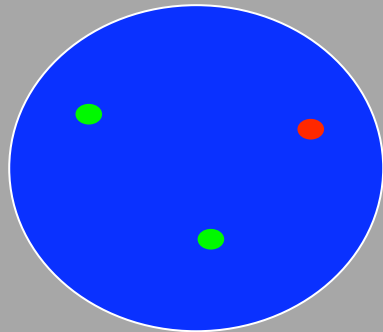


Copy number gain (amplification)

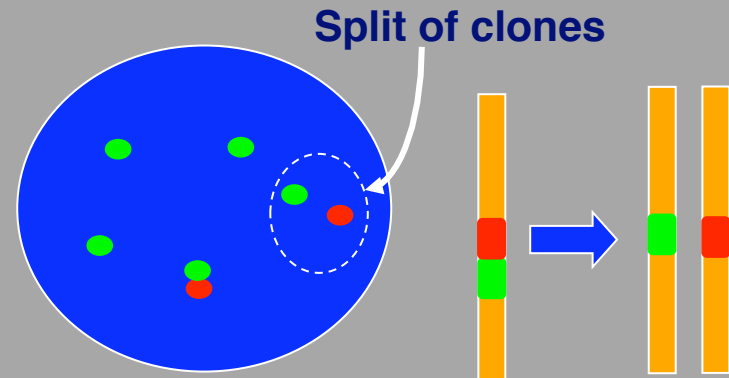


Fusion of clones

Fusion of genes



Copy number loss

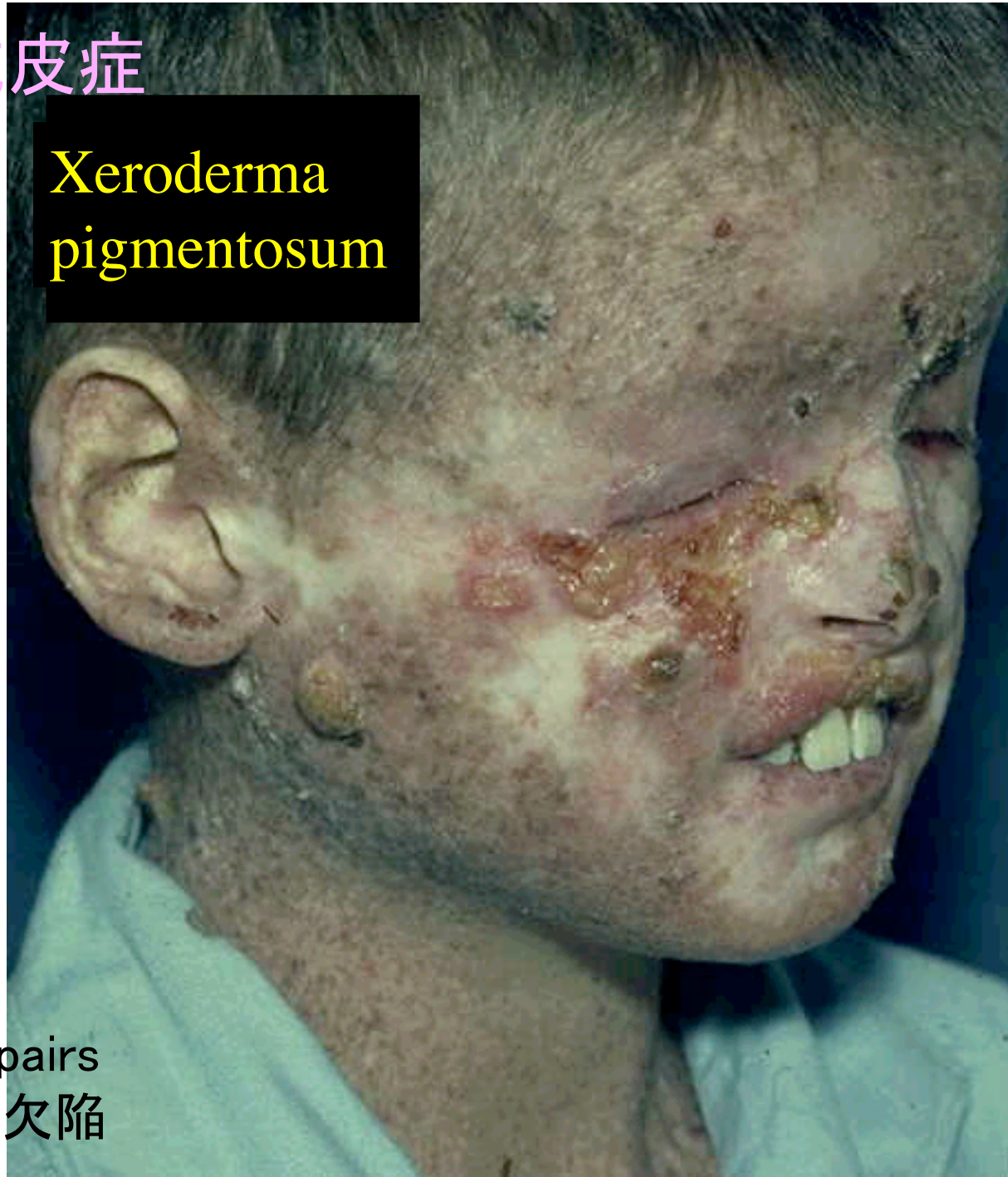


Split of clones

DNA break
(+ copy number gain)

色素性乾皮症

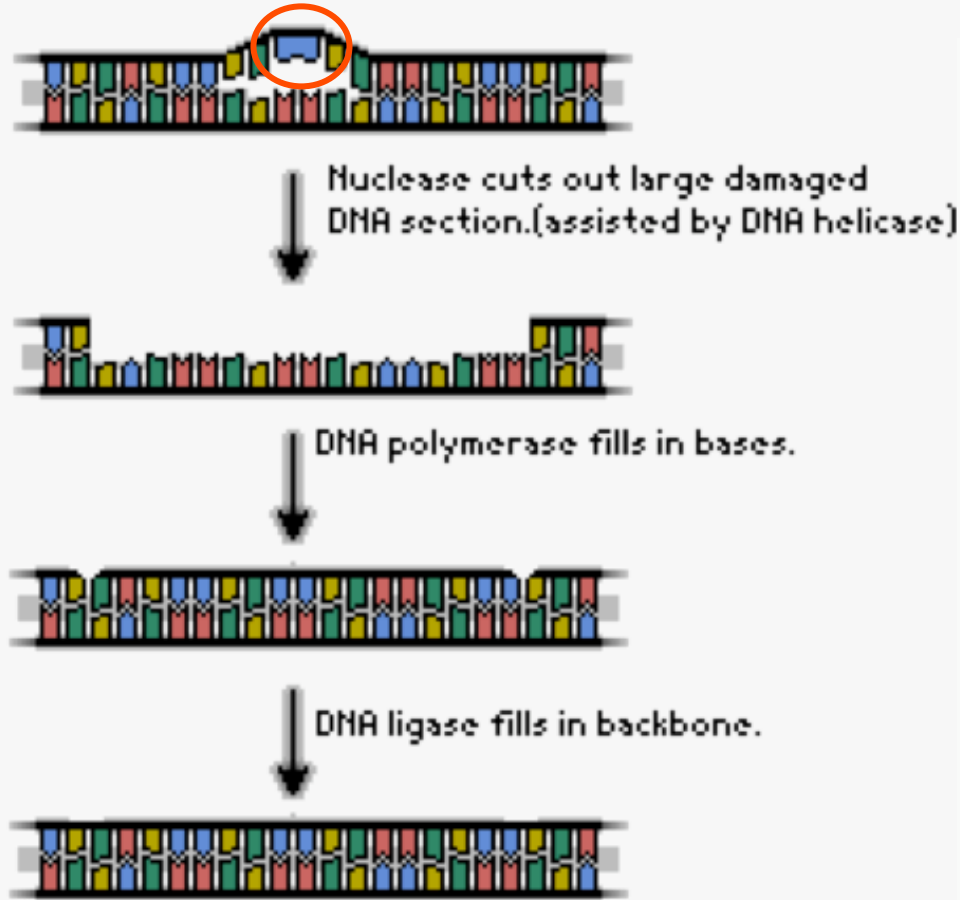
Xeroderma
pigmentosum



Excision repairs
除去修復の欠陥

Xeroderma Pigmentosa (色素性乾皮症)

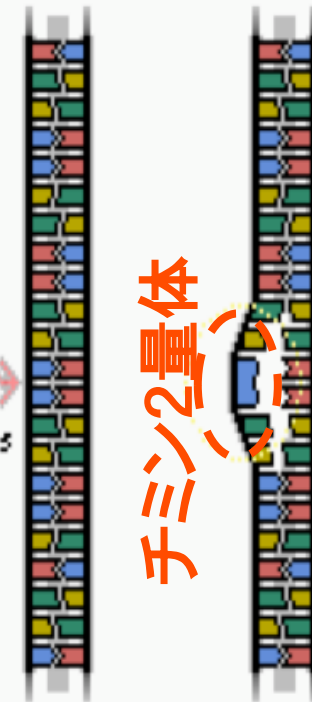
チミン2量体



紫外線

uv light causes DNA to react with itself.

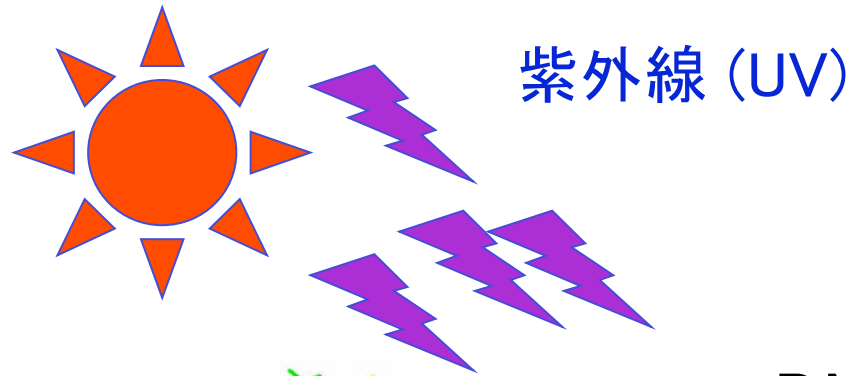
チミン2量体



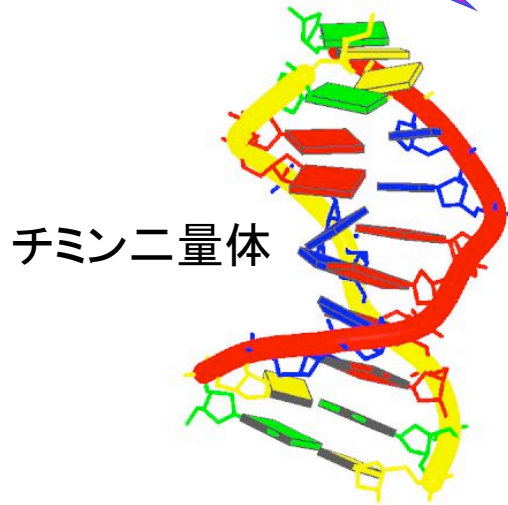
DNA has become disrupted by formation of bulky group.

Excision repairs

DNA Damage Response



紫外線 (UV)

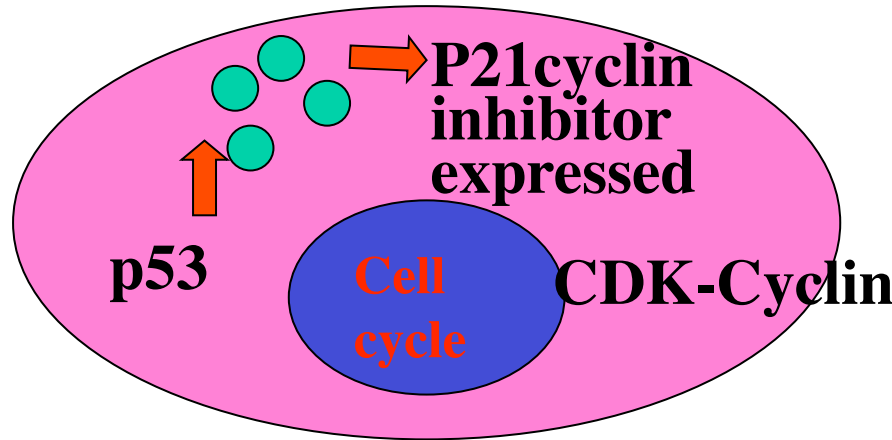


チミン二量体

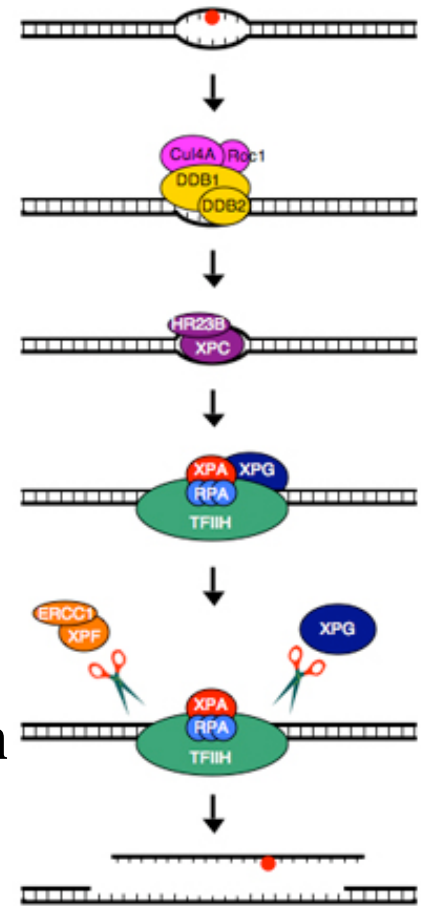


Cancer
or
apoptosis

DNA Repair



Inhibition of cell cycle progression
at the G1-S boundary



ヌクレオチド除去修復

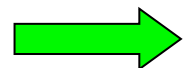
DNA 障害と修復*5

Autosomal recessive disorder
常染色体劣性遺伝

発癌物質
(放射線、紫外線)



DNA損傷



DNA修復、維持



DNA修復、維持の欠陥

Bloom症候群

(常染色体劣性遺伝、白血病、大腸癌、小人症、日光過敏)

Fanconi貧血

(常染色体劣性遺伝、骨髓異常、白血病、頭部扁平上皮癌)

X線の照射に注意:高感受性(apoptosis)