

# 腫瘍病理学総論

第1回目は、

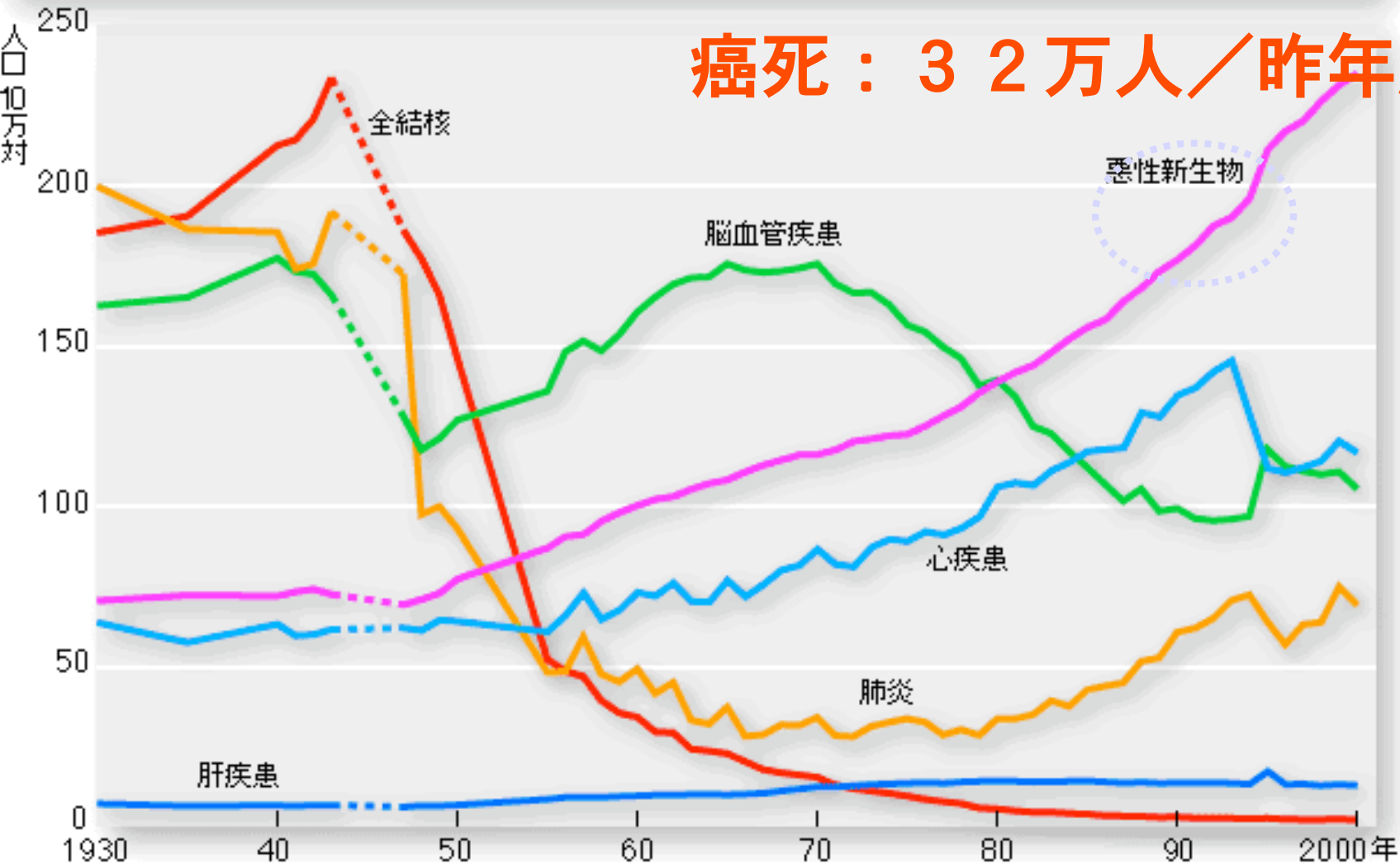
- ・ 先ずは腫瘍病理学を学ぶ上での癌の一般的知識を習得します。  
+ 基本的用語
- ・ 腫瘍の概要
- ・ 発癌の過程の概要を理解します。  
「がん」と「癌」

# 腫瘍病理学総論

- ・ 先ずは腫瘍病理学を学ぶ上での癌の一般常識と基本的用語

# 年間に約100万人が癌に罹る! (国立がんセンター)

死亡率の推移 (昭和5年～平成12年)



癌死：32万人／昨年度

部位別がん死亡率  
(男性)  
[全年齢 2007年]



人口10万対

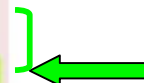
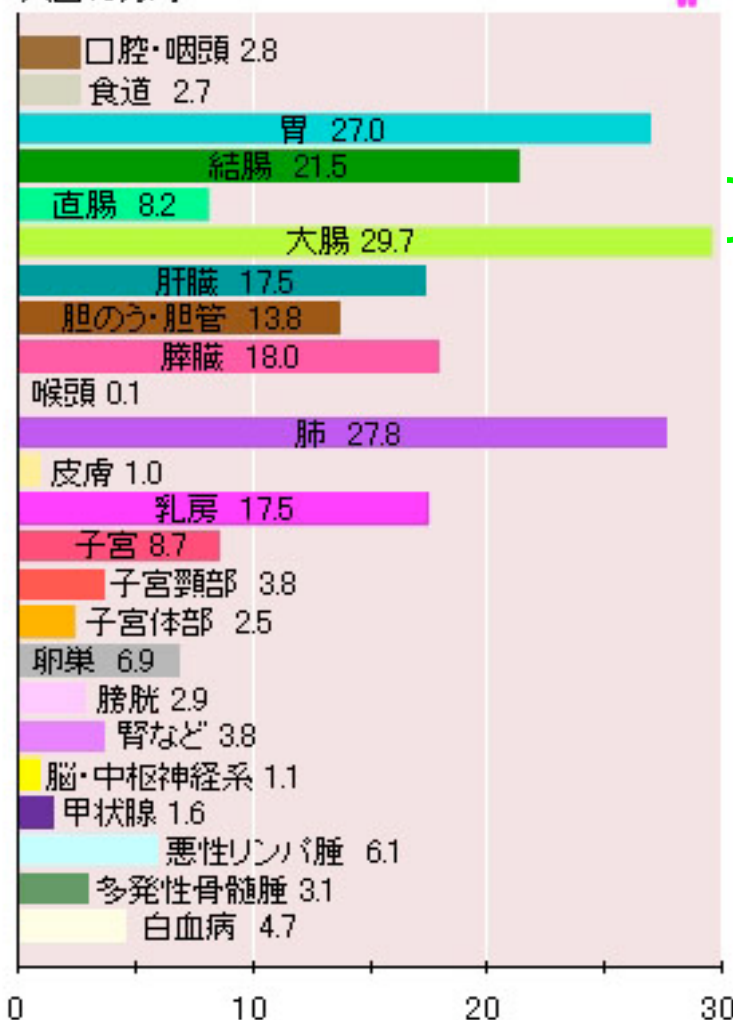


資料: 国立がんセンターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan

部位別がん死亡率  
(女性)  
[全年齢 2007年]



人口10万対

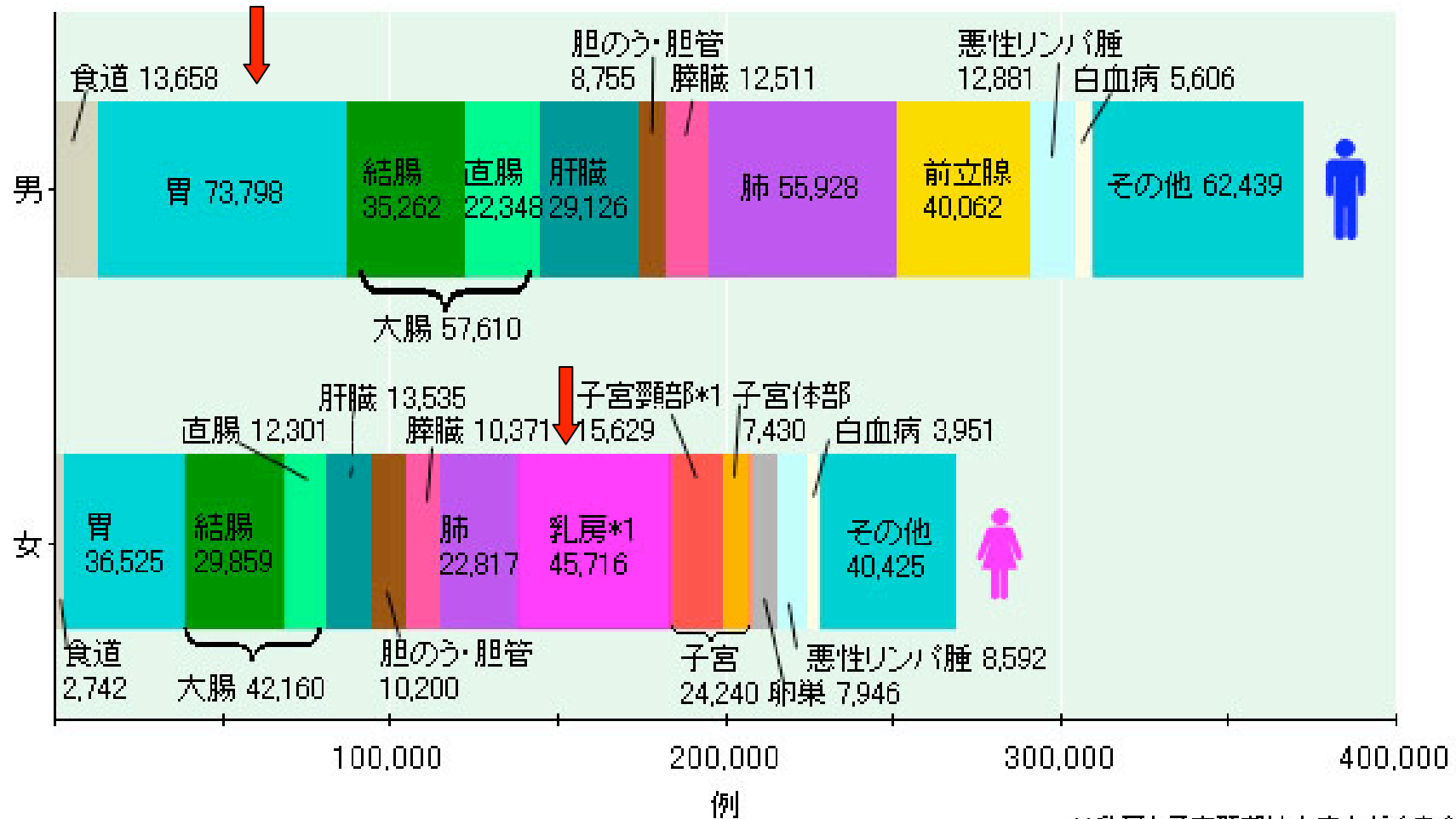


※子宮は、子宮頸部および子宮体部の他に「子宮部位不明」を含む。

資料: 国立がんセンターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan



部位別がん罹患数  
[ 2003年 ]



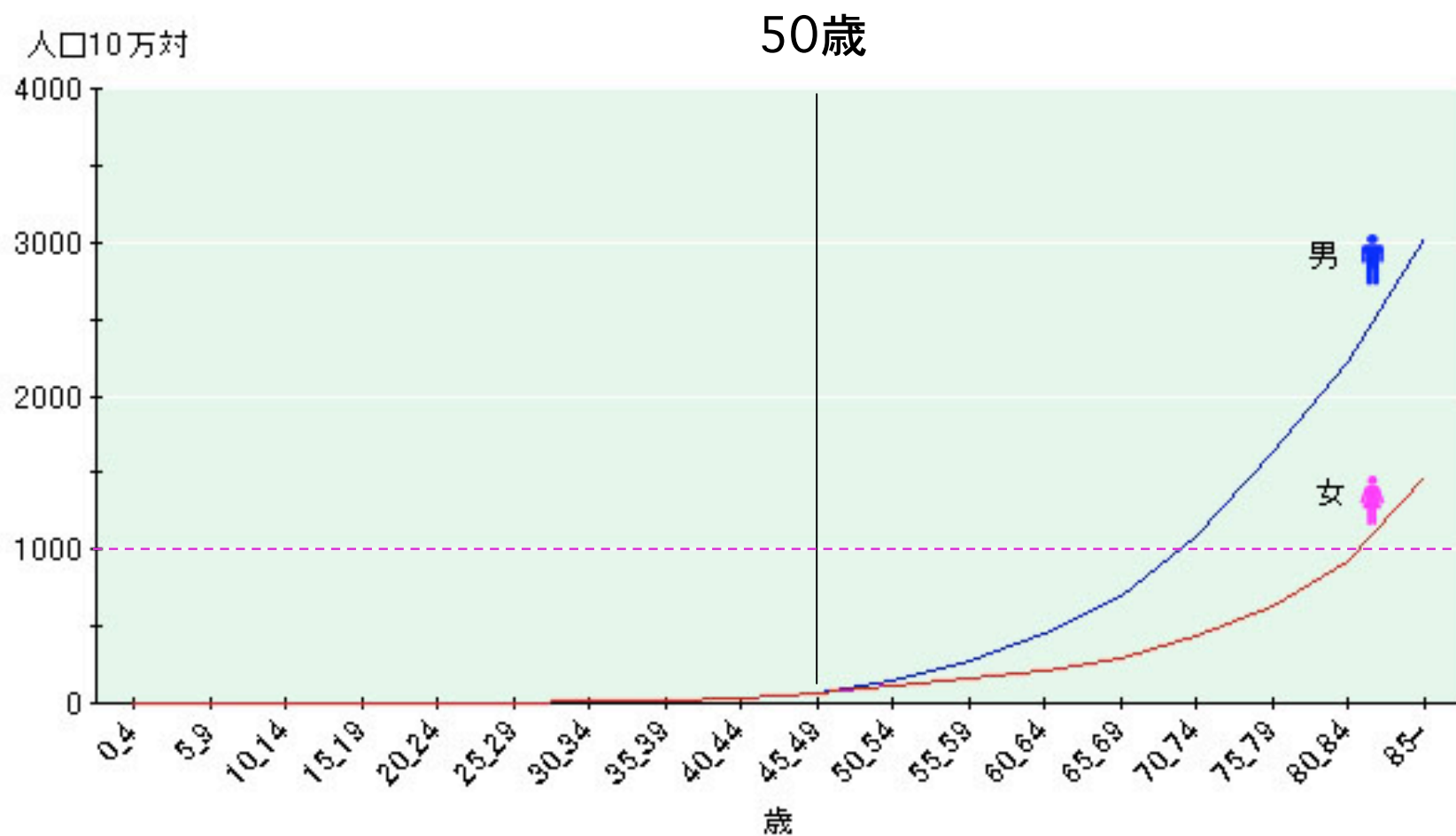
\*1 乳房と子宮頸部は上皮内がんを含む。

※子宮は、子宮頸部および子宮体部の他に「子宮部位不明」を含む。

資料: 国立がんセンターがん対策情報センター

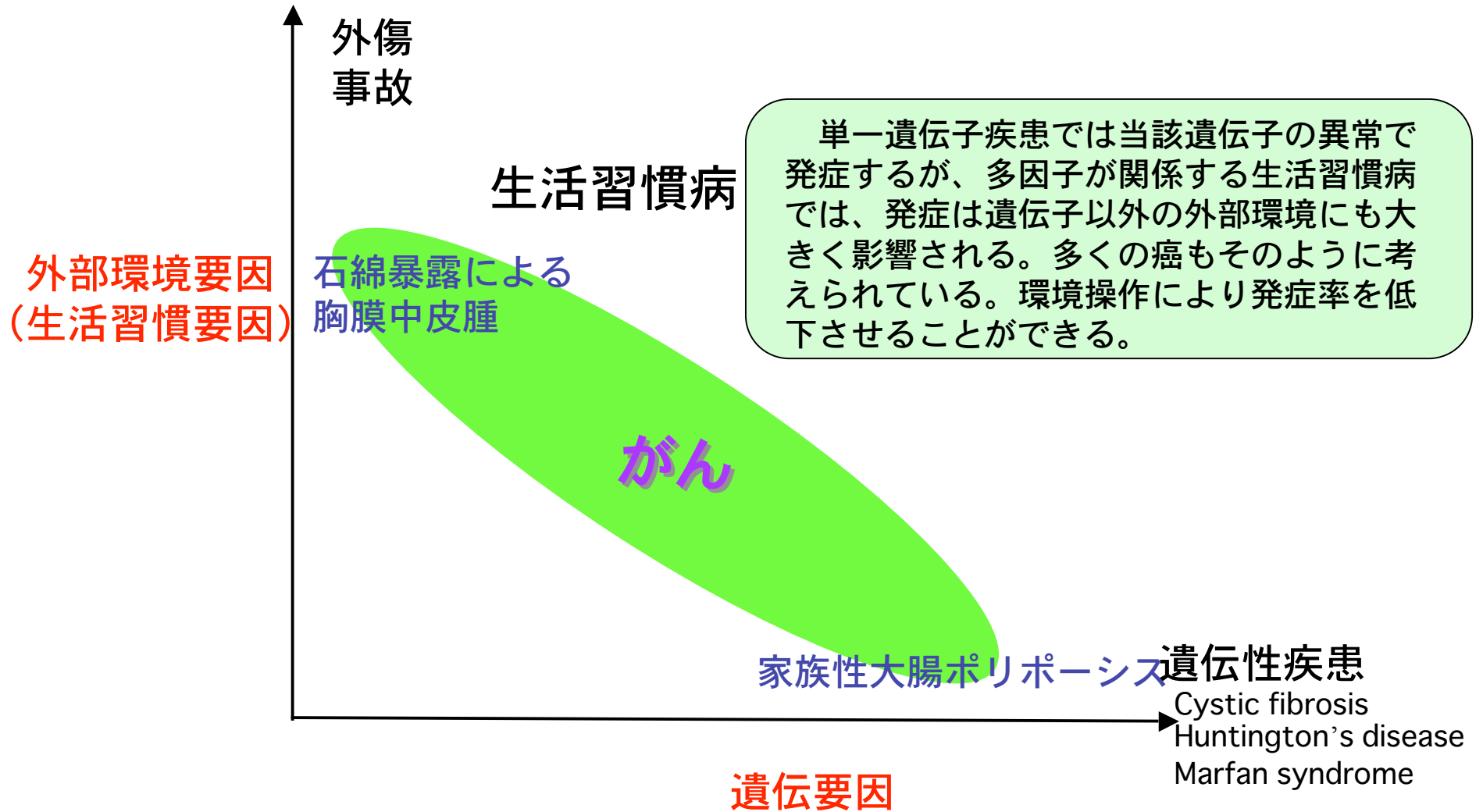
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan

年齢階級別死亡率  
[全部位 2007年]

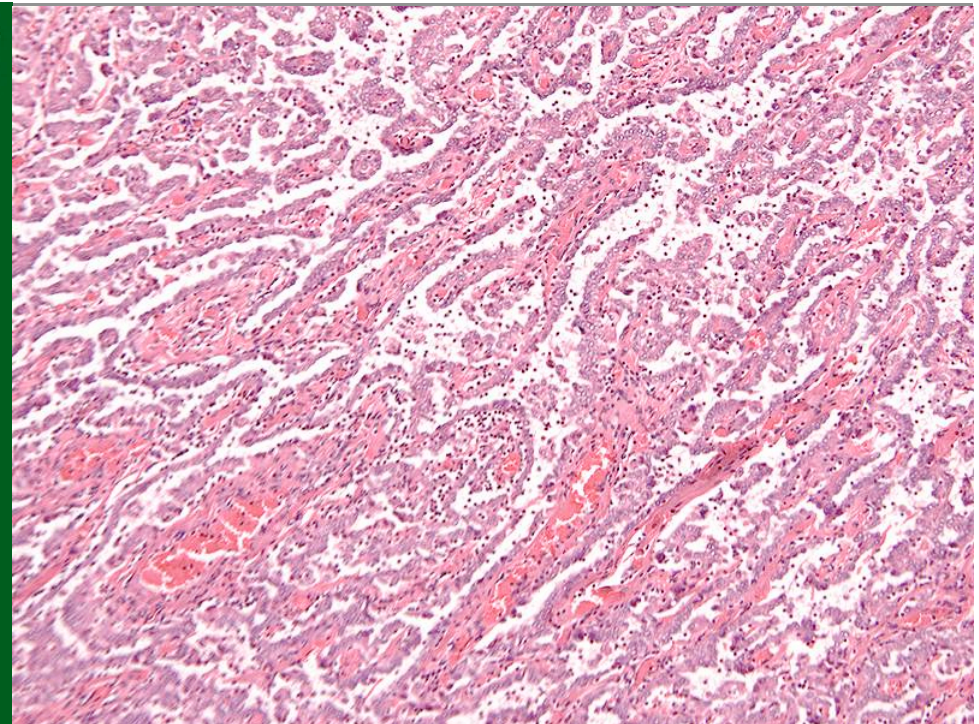
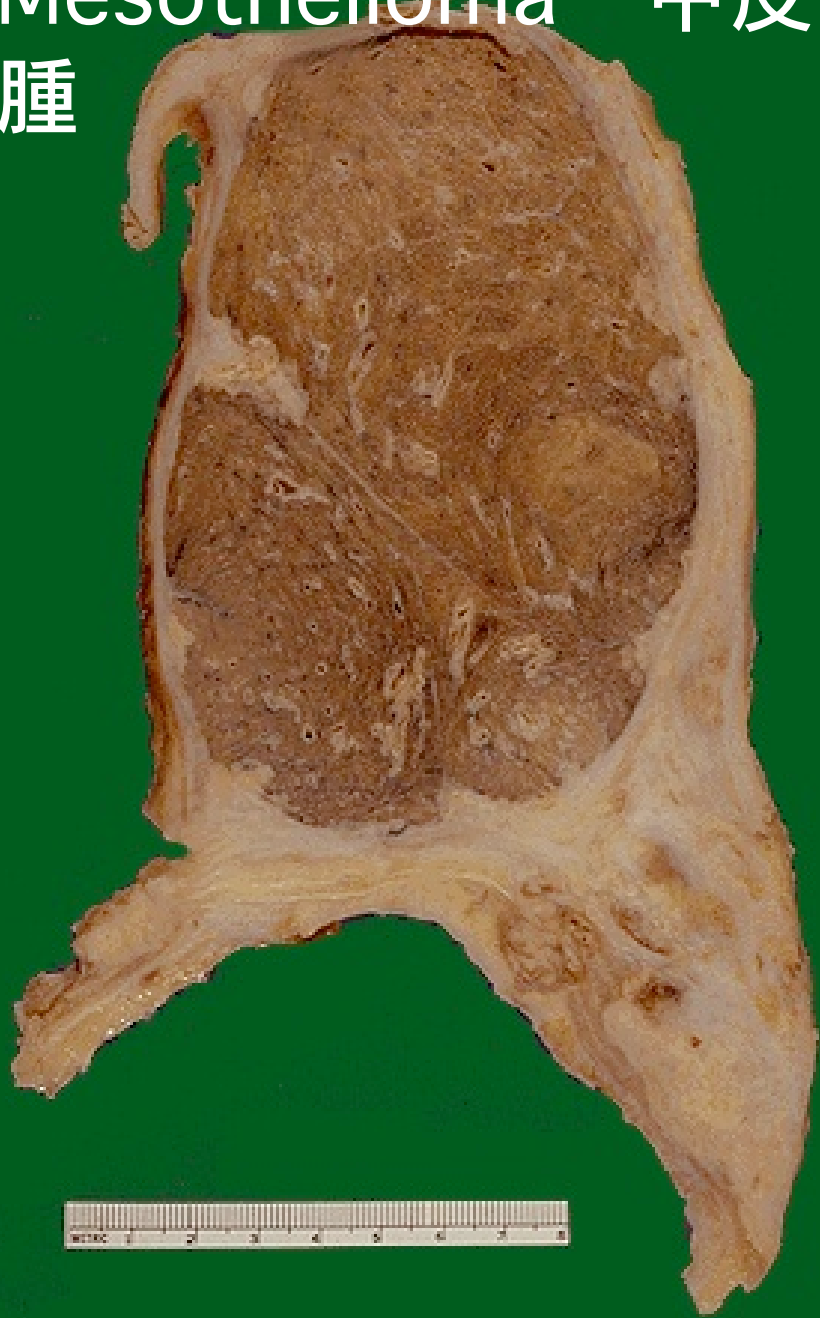


資料: 国立がんセンターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan

# 病気の発症要因



Mesothelioma 中皮腫



アスベスト小体



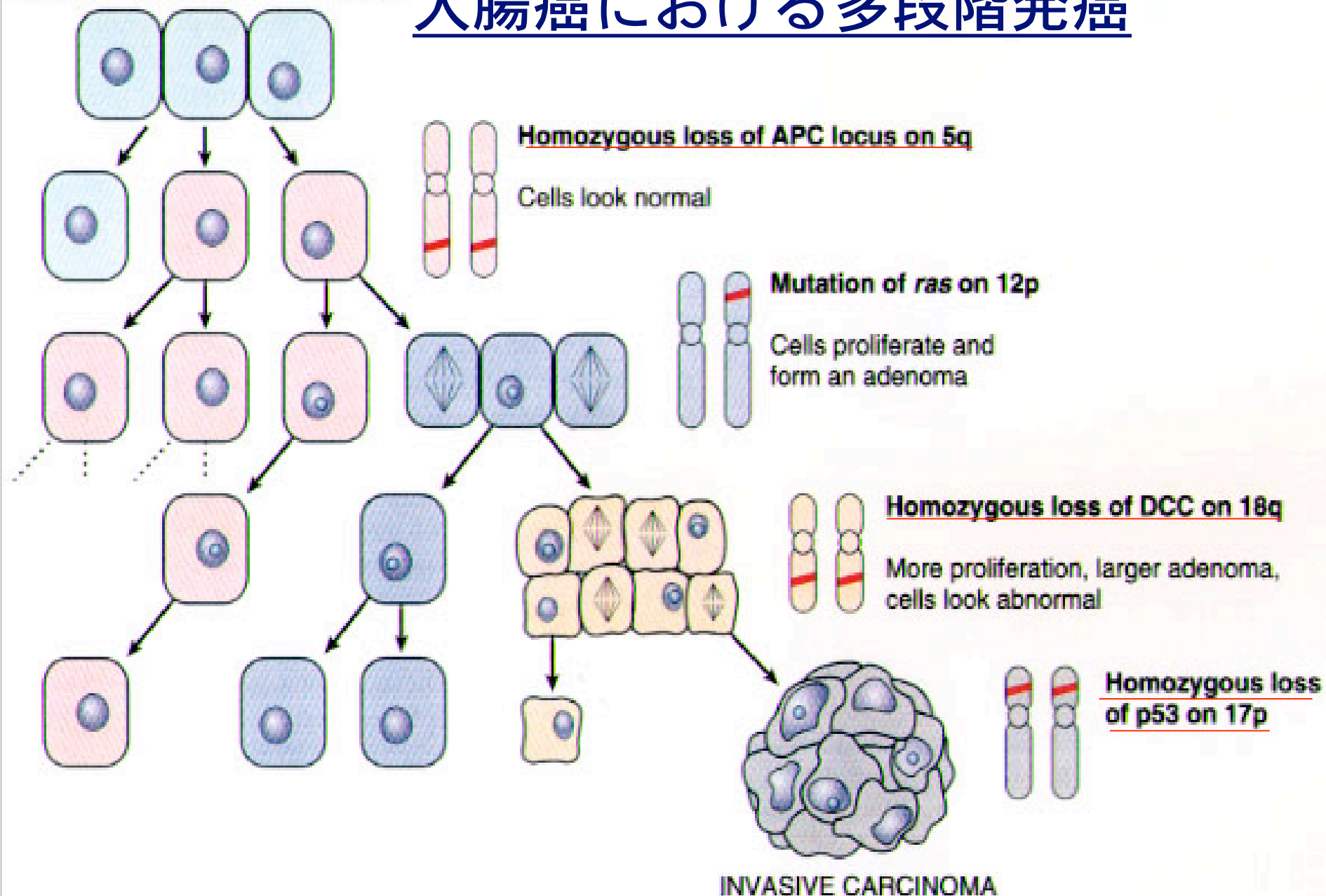
# 大腸ポリポージス polyposis coli





NORMAL COLONIC EPITHELIUM

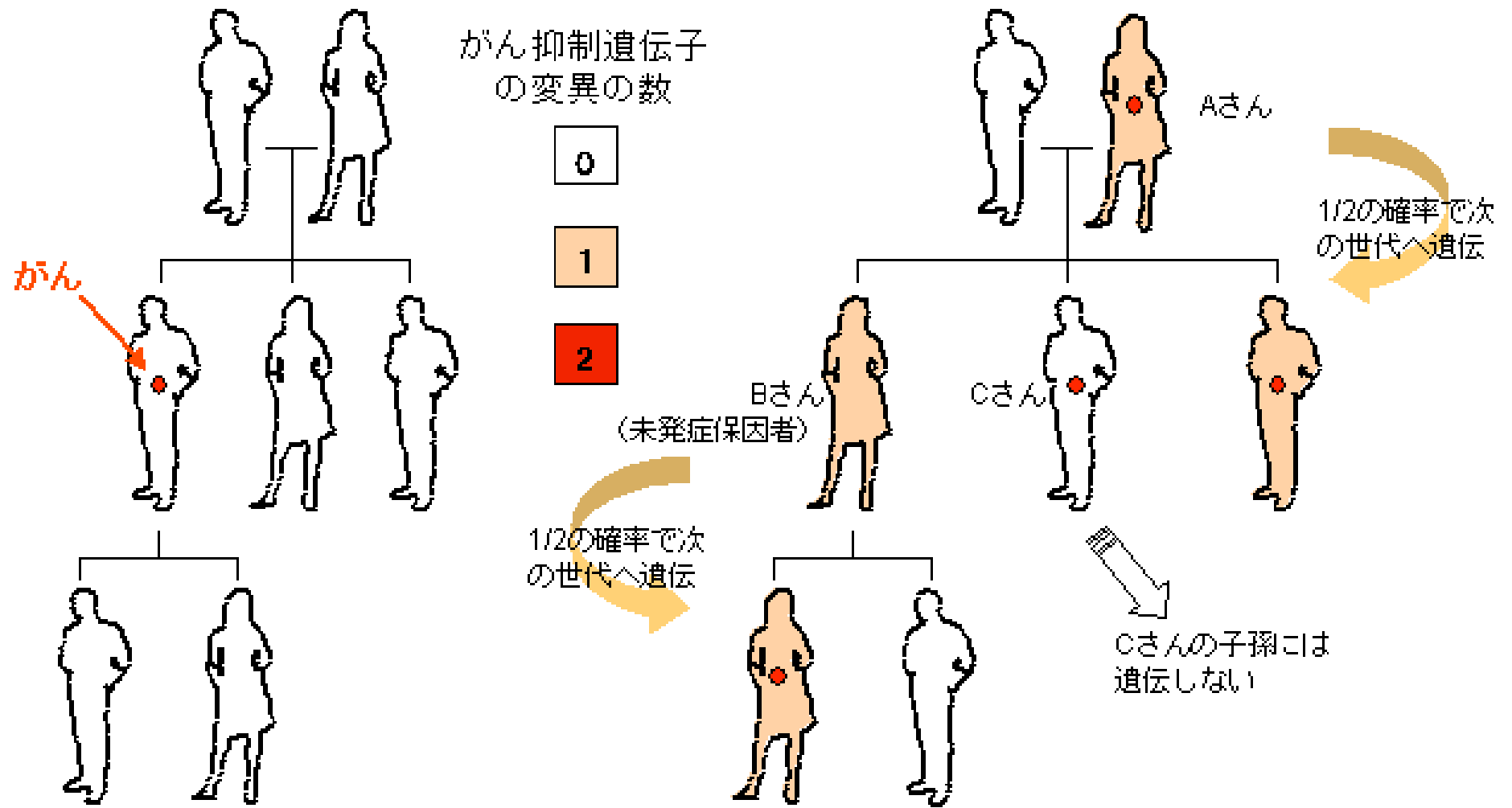
# 大腸癌における多段階発癌



# がんと遺伝

## 普通のがん

## 遺伝性腫瘍



## がん抑制遺伝子の変異と遺伝性腫瘍

2つあるがん抑制遺伝子の  
片方に傷が付いてもまだ大丈夫

両方とも傷が付くとがんになる

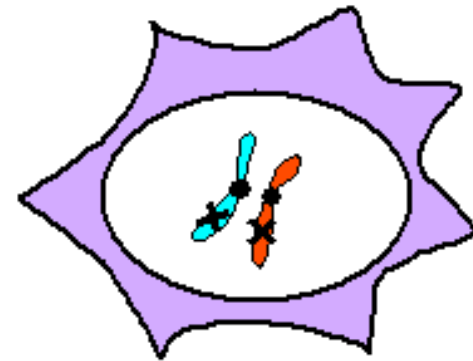
●一般の人の体の細胞



①



②

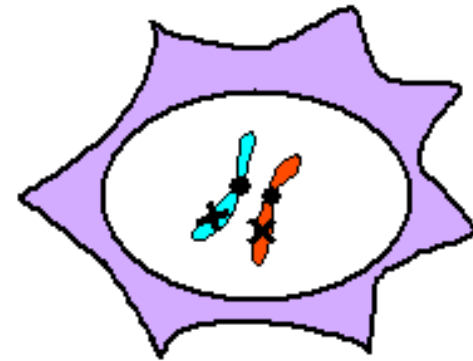


人生ここからスタート!

●遺伝性腫瘍の患者さんの体の細胞



①



人生ここからスタート!



# 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

Tumor suppressor genes

# 腫瘍総論

ここで扱う事項

- ・ 腫瘍の定義  
(組織の再生、修復、肥大、増生、化生、異形成、退形成)
- ・ 良性腫瘍、悪性腫瘍
- ・ 上皮性腫瘍、非上皮性腫瘍
- ・ 腫瘍の増生、浸潤、転移
- ・ 腫瘍発生の遺伝的要因、外的因子
- ・ 腫瘍と染色体、ゲノム、遺伝子異常
- ・ 癌関連遺伝子
- ・ 遺伝子診断
- ・ 腫瘍マーカー
- ・ 悪性腫瘍の病期
- ・ 疫学
- ・ 腫瘍の種類

# 腫瘍総論


## 用語の説明

Technical termは英語でも理解できるように  
臨床現場では英語がしばしば使用されています。

# 腫瘍総論

腫瘍の定義：

「生体自身に由来する細胞の異常増殖であり、正常の細胞と異なって腫瘍細胞の増殖機構は外部からの統御を受け難く、無限に増殖する能力持ち、多くの場合に腫瘤を形成する。」



癌

自律的増殖！  
Autonomous growth

# Key Terms

## キーワード

- Hyperplasia 過形成
- Metaplasia 化生

---

- Dysplasia 異形成
- Neoplasia 新生物
- Desmoplasia

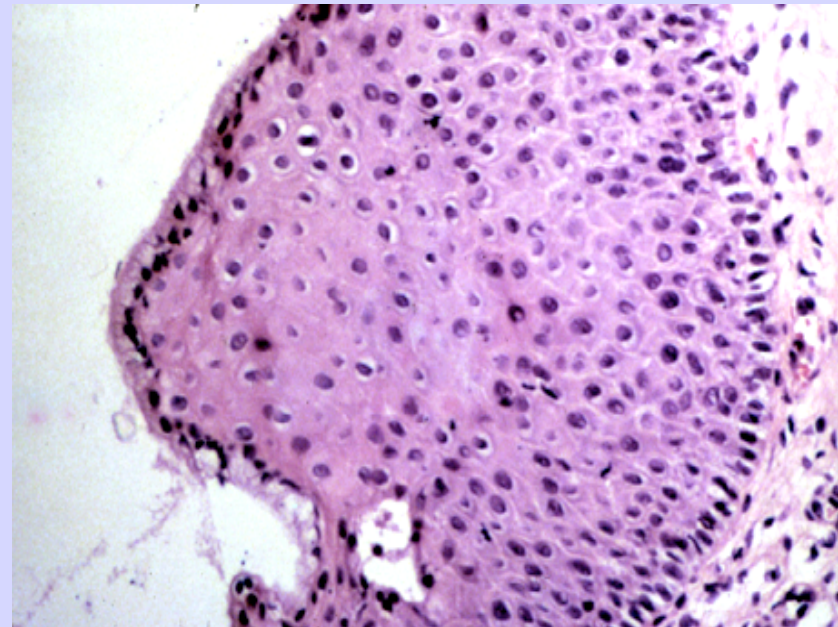
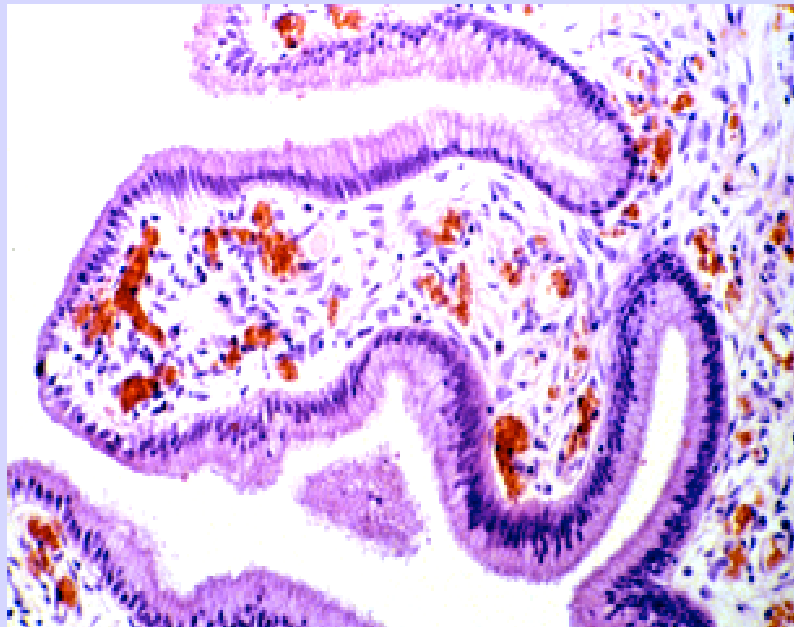
# 過形成 hyperplasia

- Increase in number of cells
  - Reversible and  
under physiologic control
  - 例: 授乳時の乳腺組織
- 

# 肥大 hypertrophy

# 化生 metaplasia

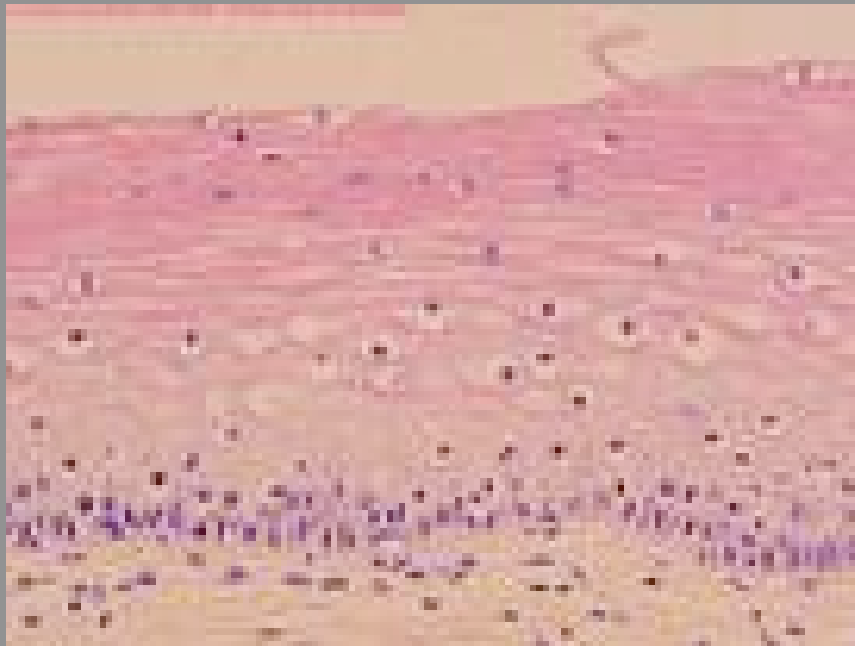
An adaptive substitution of **one type of adult tissue to another type of adult tissue** under stress a more vulnerable type of tissue will be replaced by another more capable of withstanding stress



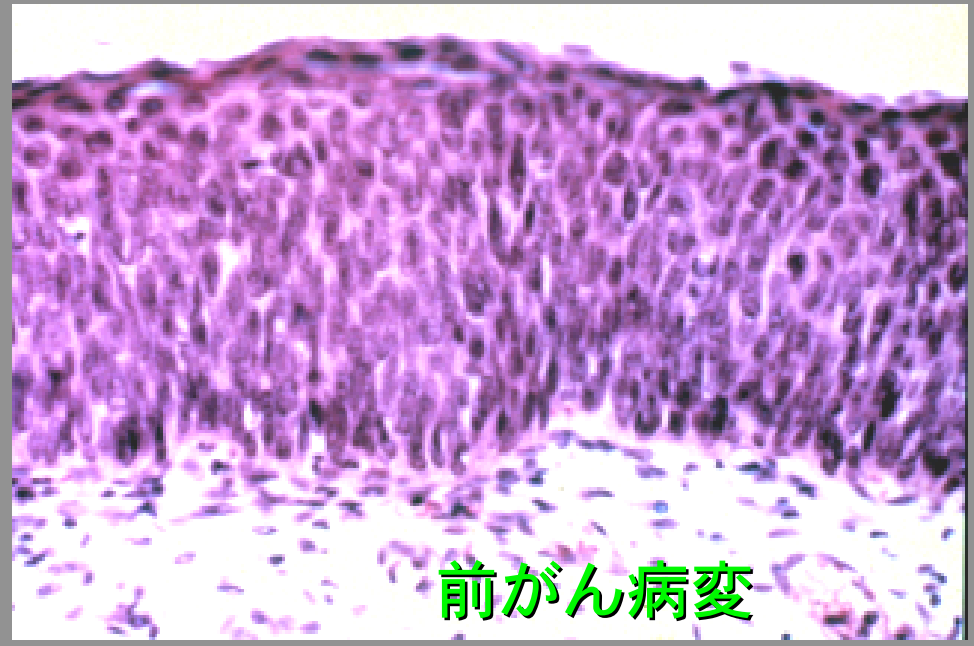
例：扁平上皮化生(子宮頸部)、円柱上皮(逆流性食道炎)、  
腸上皮化生〔胃〕

# 異形成 dysplasia

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



正常重層扁平上皮

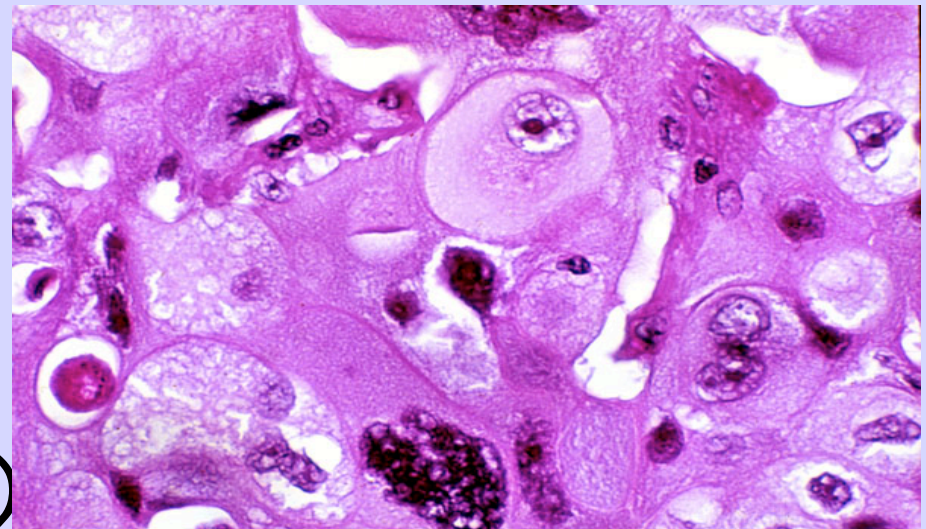


前がん病変

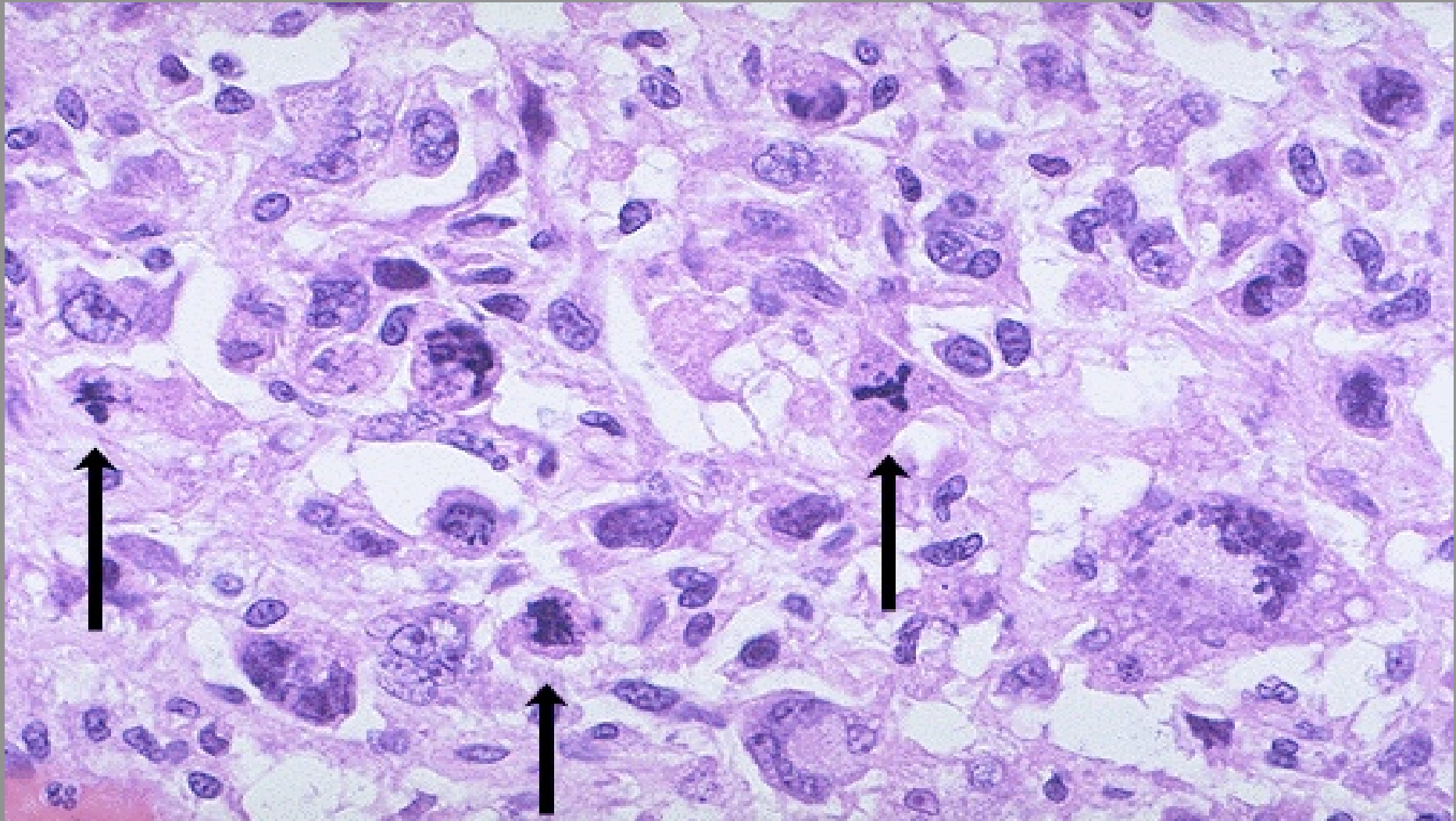


# 細胞異型 (cellular atypia) ということ

- 細胞、核の大小不同（大きさが不揃い）
- 細胞、核の多形性（形が不揃い）
- N/C比の増加（核が細胞質に比較して大きくなる）
- 核クロマチンの粗大化
- 核小体の増大、明瞭化
- 核分裂像の増加
- 異型核分裂（3極分裂）



# 異型核分裂 abnormal mitosis



参照  
第4回  
(3)

腫瘍の定義と分類  
腫瘍細胞

異型性

atypia (atypism)



多形性

polymorphism

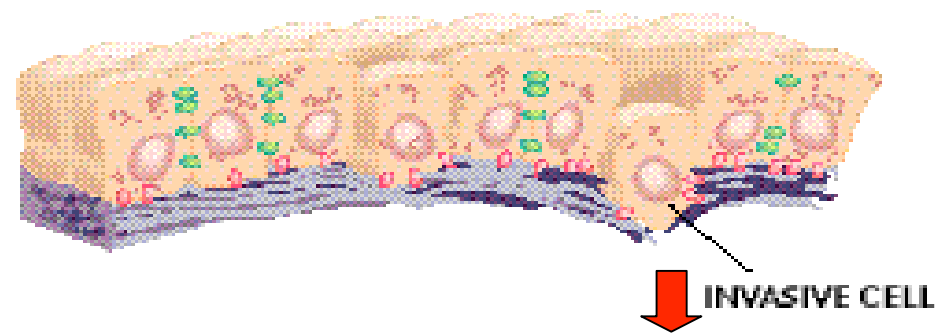
# がんの特徴

- 1。がんは宿主自身の細胞に由来する。
- 2。がんは自律的に増殖する。
- 3。がんは**浸潤・転移**する  
(*invasion, metastasis*)
- 4。がんは常時変化している。

CELLULAR ADHESION

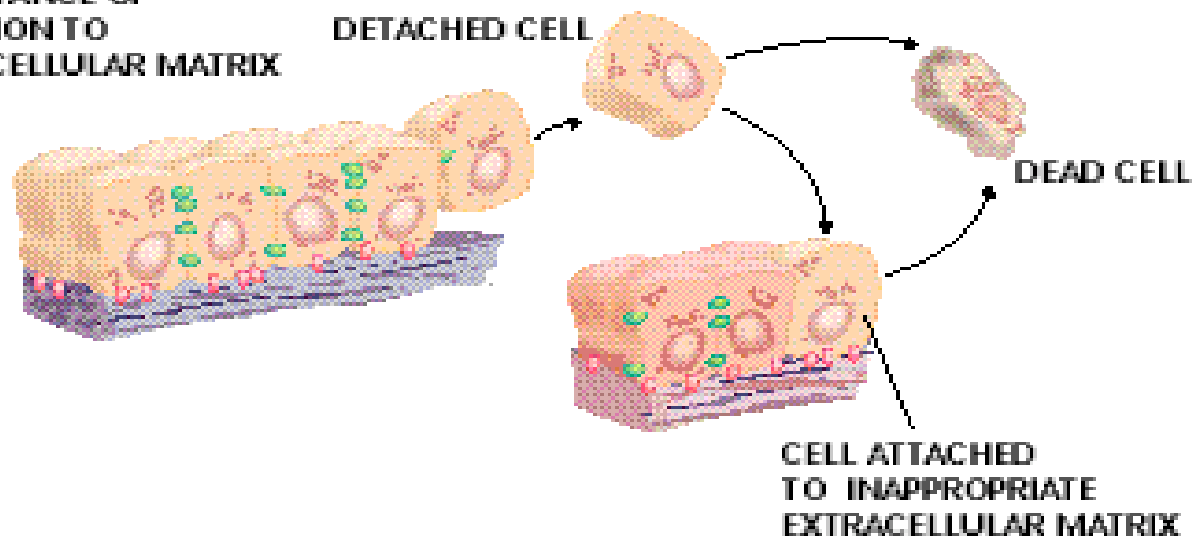


IMPORTANCE OF CELL-CELL ADHESION

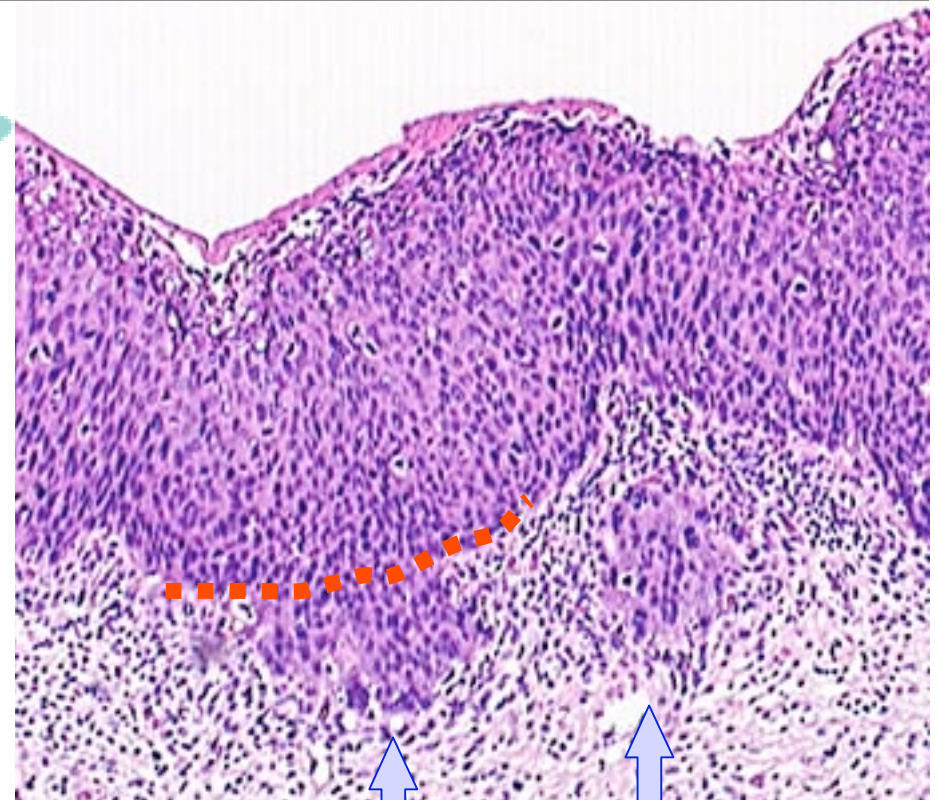
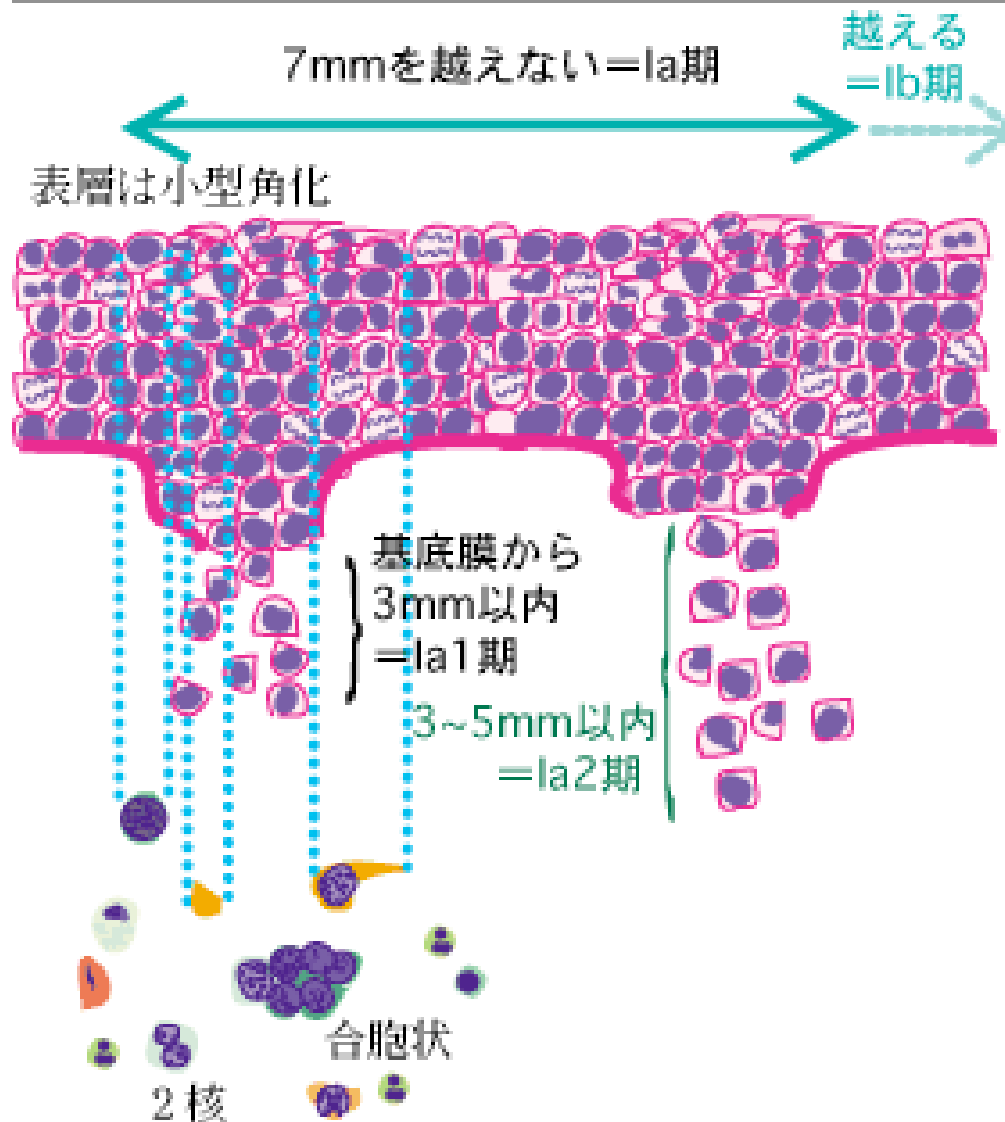


Invasion  
浸潤

IMPORTANCE OF ADHESION TO EXTRACELLULAR MATRIX



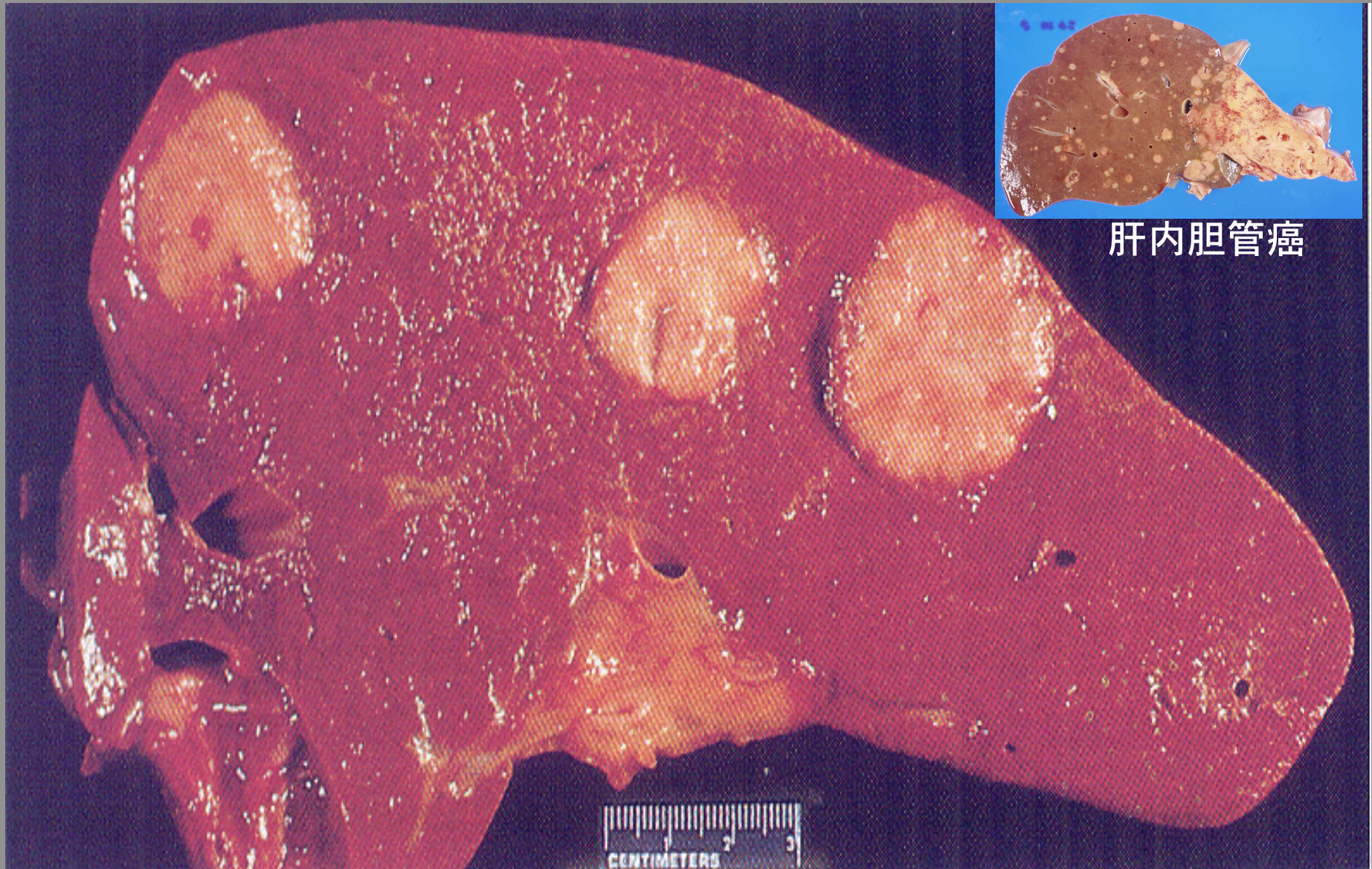
# 初期浸潤癌



間質への浸潤  
Stromal invasion



# 転移 metastasis

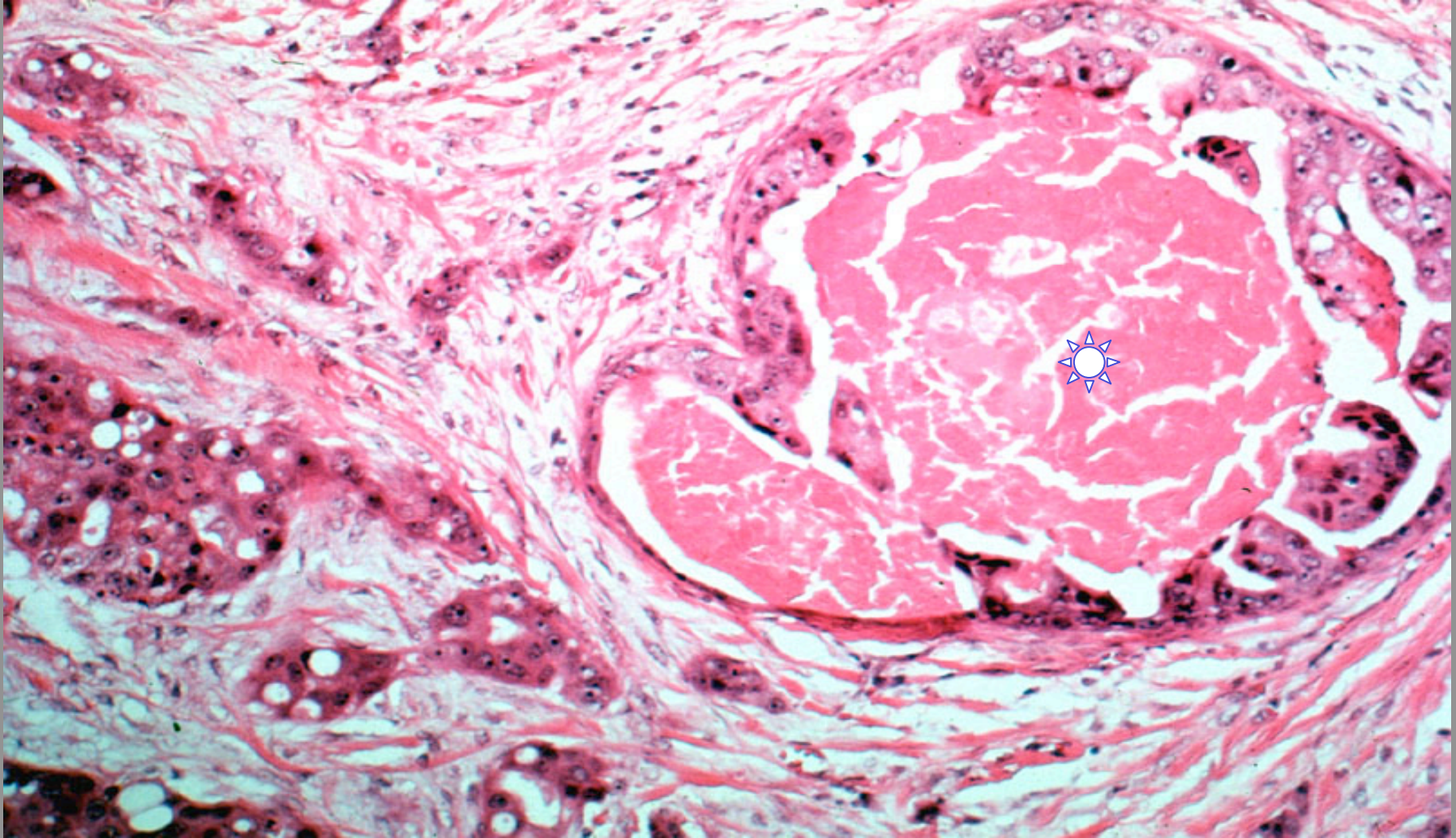


肝内胆管癌

最初に発生した臓器と連続しない部位(臓器) で病巣を形成すること



# 壊死 necrosis

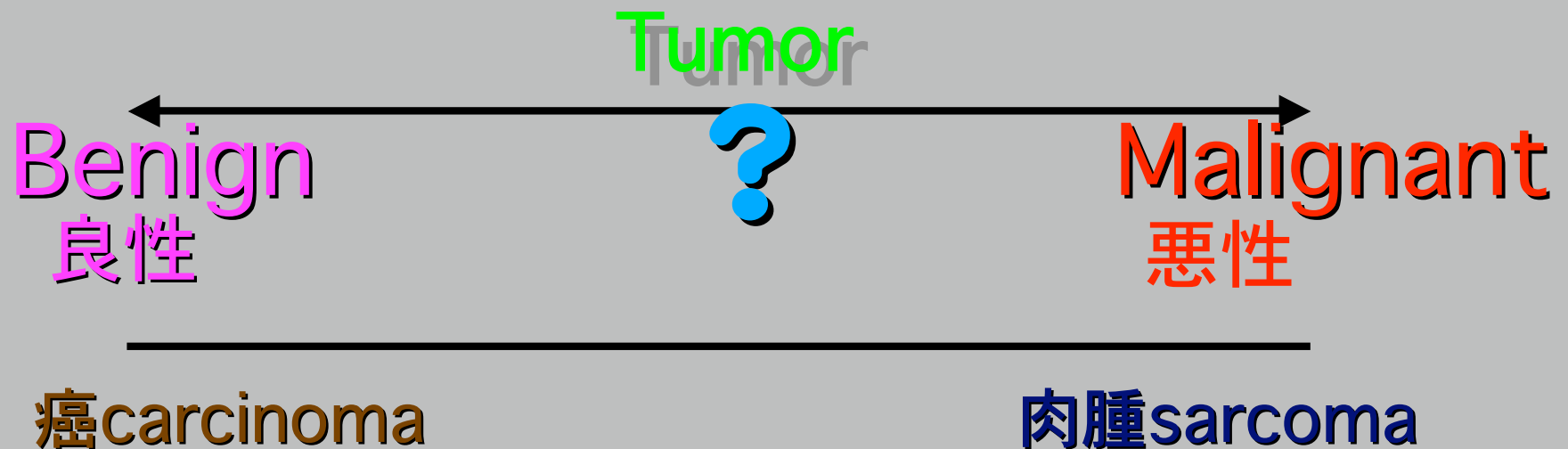


Ischemic necrosis. cf, apoptosis



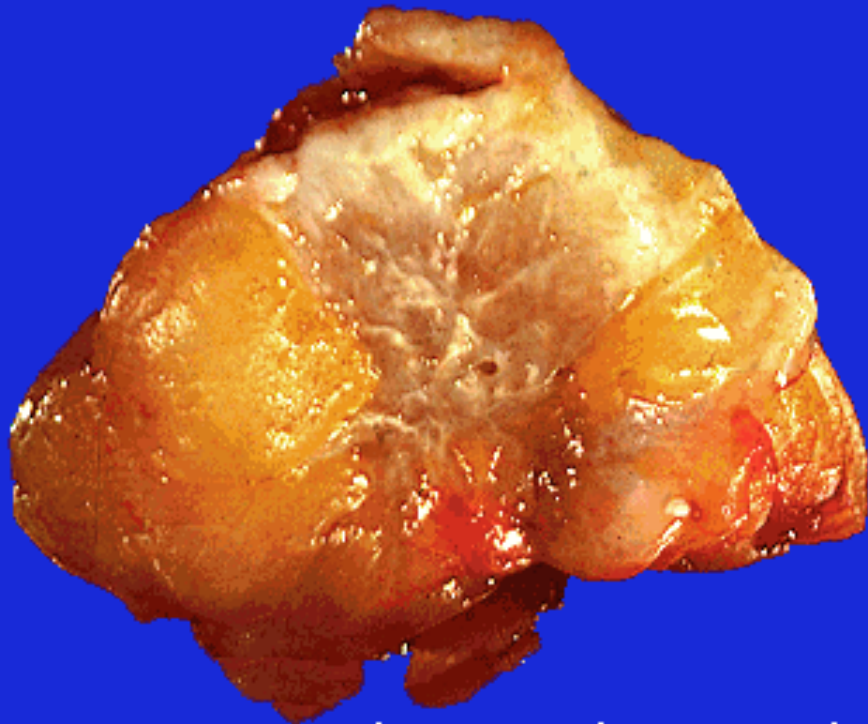
# 腫瘍の分類

Terminology which is used to describe a mass is based on the clinical, gross and microscopic features-which in combination are a reflection of the predicted/expected biologic behavior



癌とがん

# 腫瘍の発育様式



乳癌（浸潤性増生）



子宮平滑筋腫（膨張性増生）

# キーワード

- Neoplasm
- Tumor
- Cancer
- Carcinoma
- Malignant
- Benign
- Invasion
- Metastasis
- 新生物
- 腫瘍、腫瘤
- がん
- がん
- 悪性の
- 良性の
- 浸潤
- 転移

# 発癌

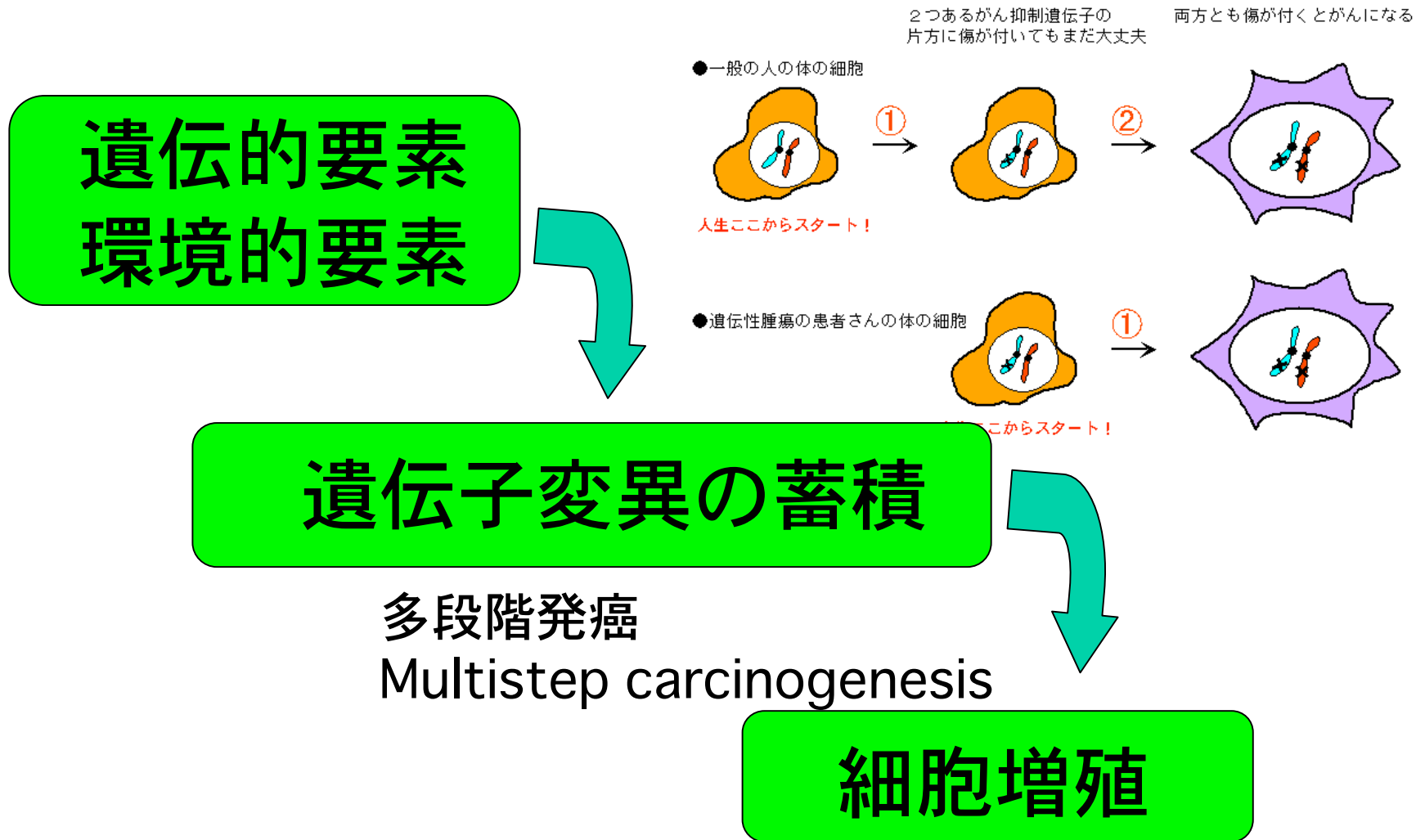
## Carcinogenesis

- (1) 発癌過程の概略
- (2) 化学発癌剤による発癌機構
- (3) 多段階発癌

がんは遺伝子の病気である

# 発癌 carcinogenesis

## がん抑制遺伝子の変異と遺伝性腫瘍



# ゲノム変化

## 癌遺伝子

正常のゲノム (遺伝子)

Proto-oncogene

Oncogene 異常ゲノム (遺伝子)

c-onc

v-onc

## 癌抑制遺伝子

Tumor suppressor genes

## DNA修復

# エピゲノム変化

# がん関連遺伝子と細胞周期

Proto-oncogene

Mutation

Oncogene

Oncogenic  
Proteins

Protein  
Kinases

Cyclins

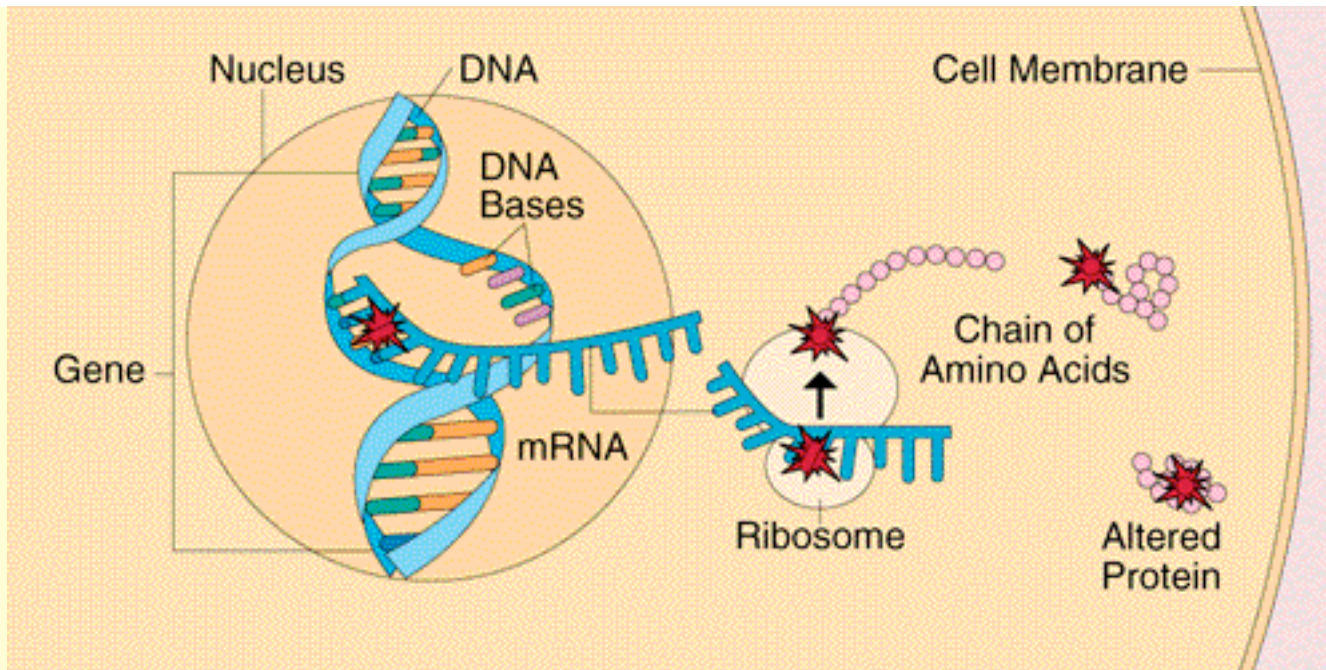
Cell Cycle  
G1 → S phase

Tumor  
Suppressor  
Gene

Loss  
of both  
Alleles

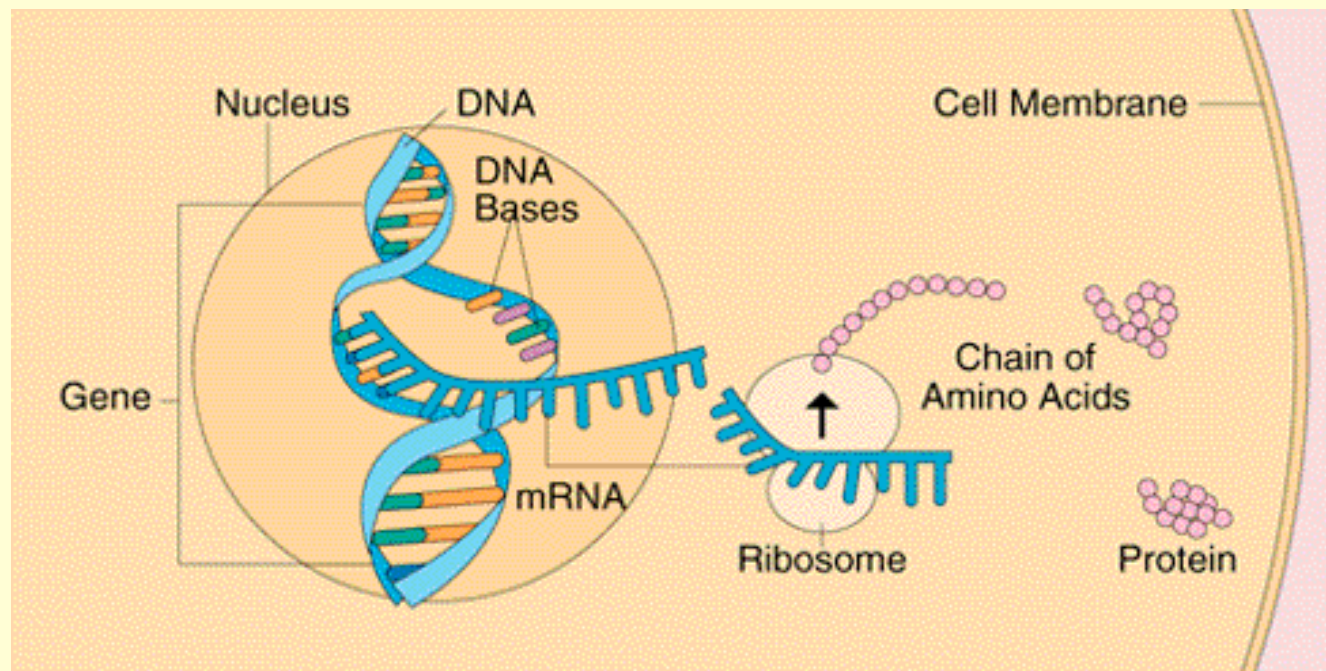
細胞増殖の亢進  
細胞死の抑制





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



# 第1回発がん

## 2. 発がん機構

# 発癌実験 (2段階発癌)

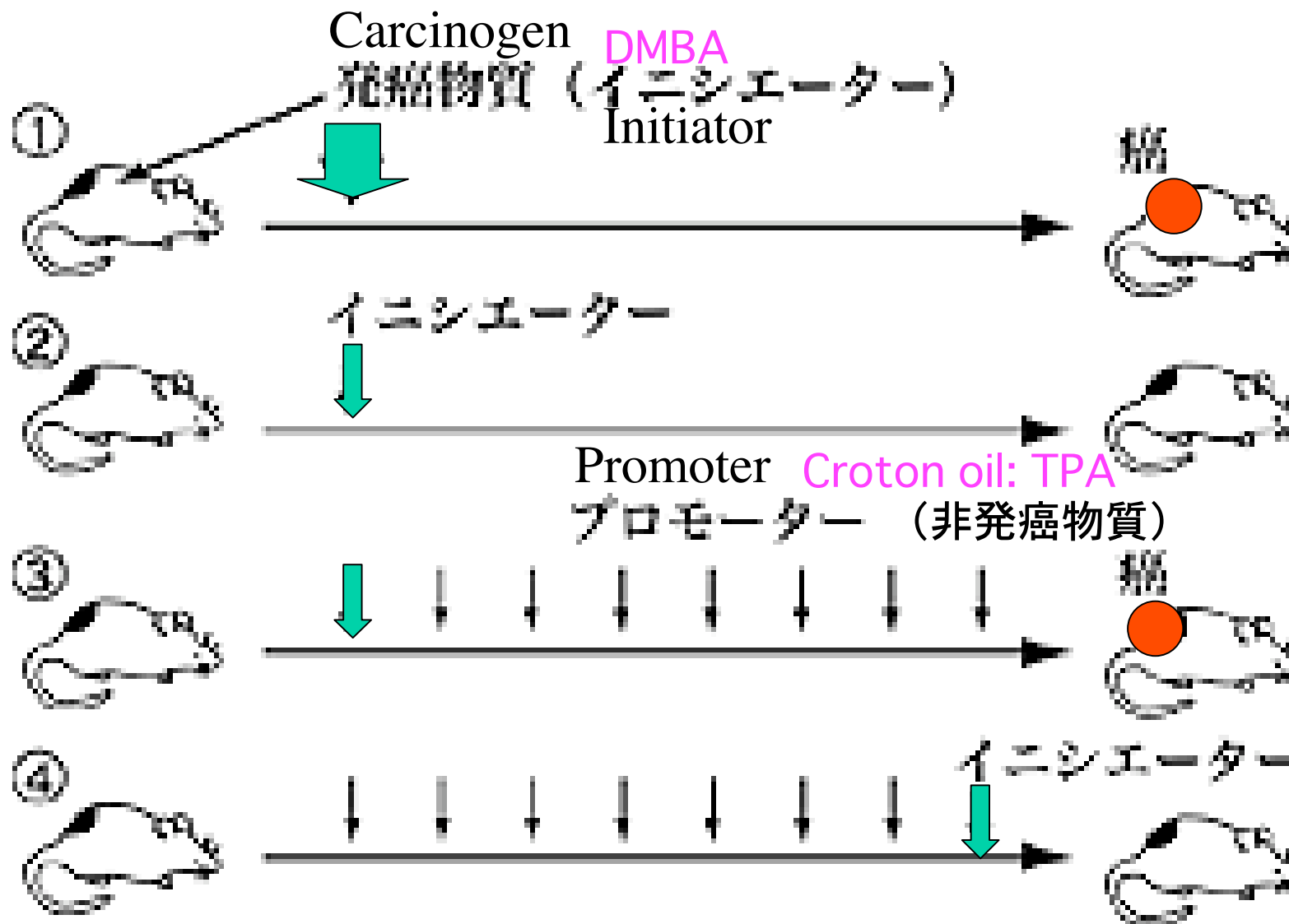


図 1

Berenblumら(1941) 山口大学病理

# 多段階発癌

- ・ 癌が発生する
- ・ その癌が進行する

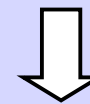


Cancer  
development  
&  
Cancer progression

## •Initiation

### 発癌と進展

An event characterized by irreversible damage to DNA in a critical target gene



DNA損傷のある細胞を作る

## •Promotion

DNA異常が修復されないことが必要

C o n v e r s i o n (複数の異常)

## • Progression

# Promotion

Process by which an initiated cell is selected for and amplified into a benign tumor characterized by repetitive treatments or events in tissue containing initiated cells.

乳頭腫！

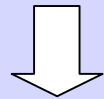
Initially at least, promotion is reversible

- Intiationを受けた細胞  
(DNA損傷のある細胞)を増や
- 発癌過程の維持には刺激が継続する必要がある
- ↓
- 癌の発生にはさらなる変化が必要 (conversion)

# Progression

Process by which cells in a benign neoplasm progress to cells with invasive potential (carcinoma in situ)

非浸潤癌



ゲノム不安定性

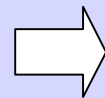
Progression - II

Additional genetic events occur enabling a subpopulation of malignant cells to be selected which have ability to

metastasize

遺伝子異常の追加

この時期が“癌”



ゲノム不安定性

# ヒト大腸における多段階発癌

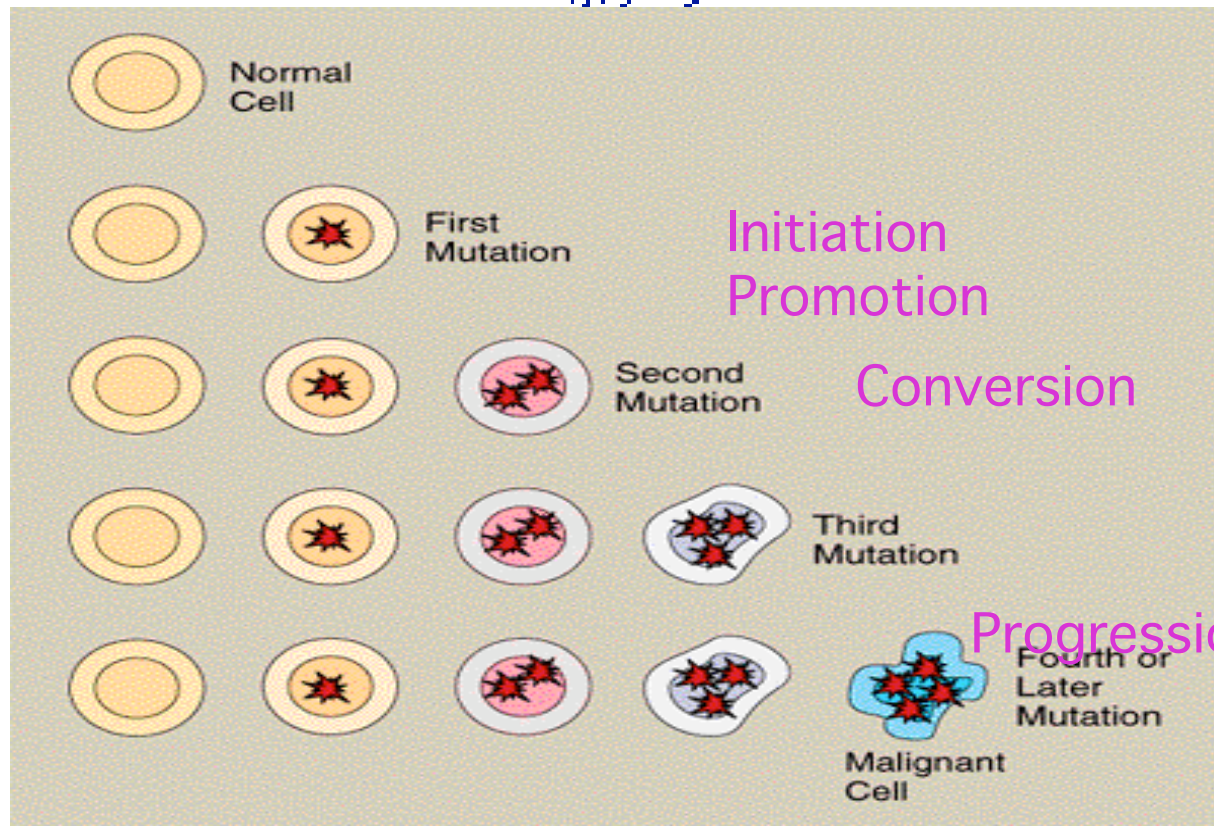
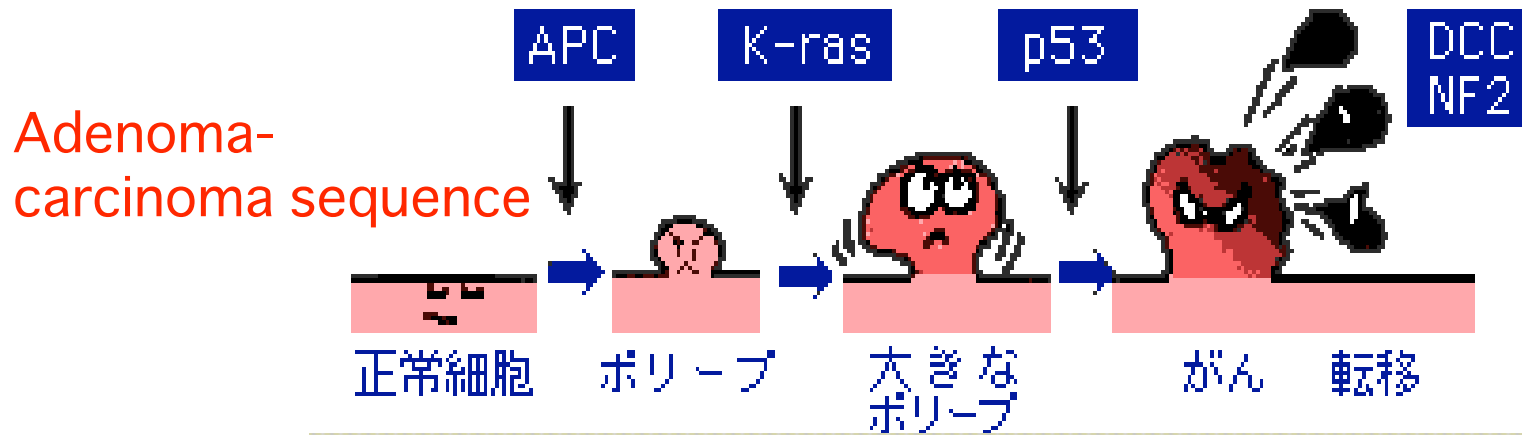
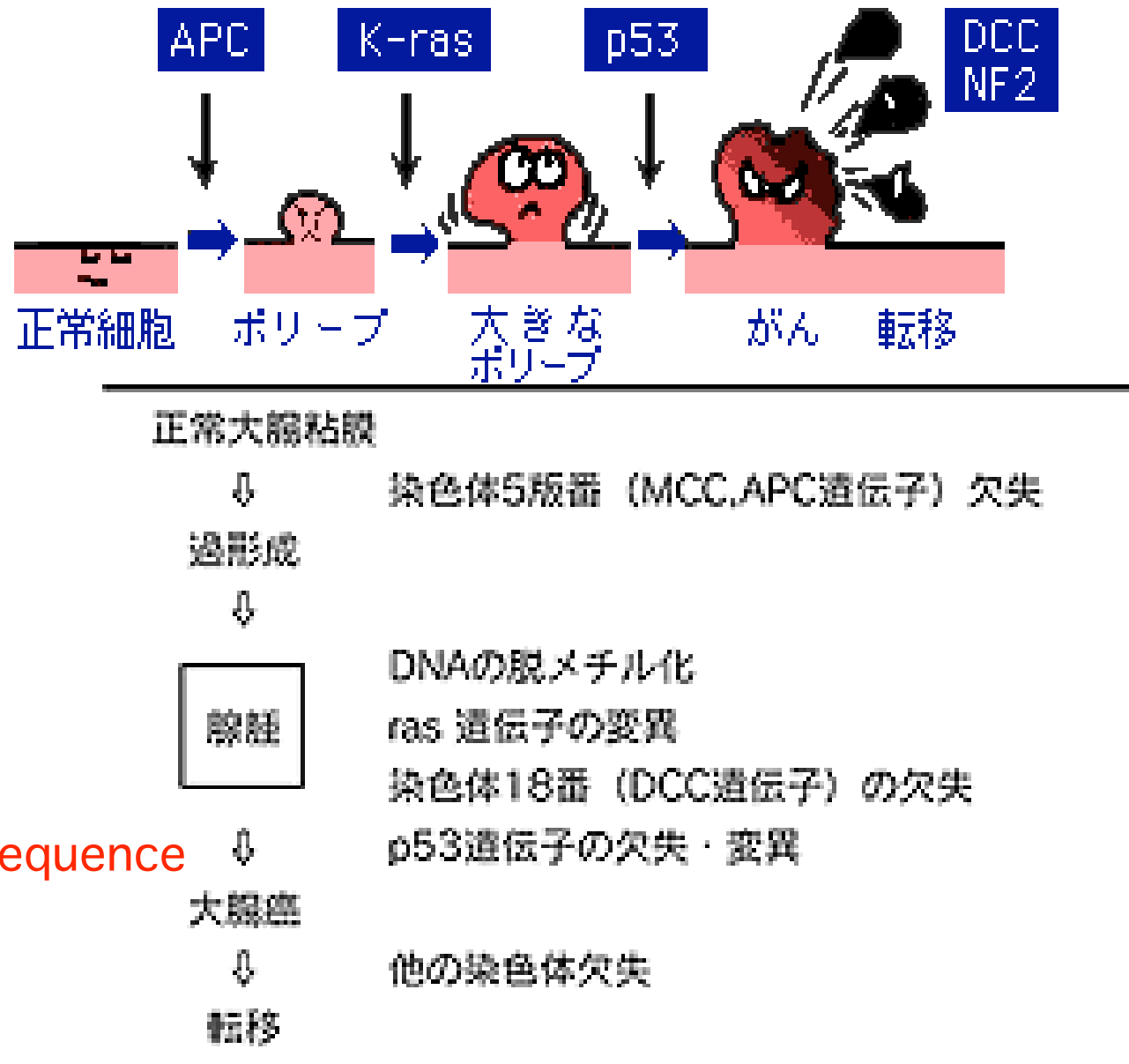


図 3



# 大腸における多段階発癌



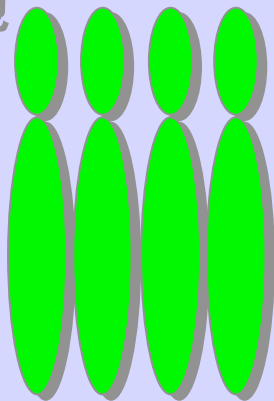
Adenoma-  
carcinoma sequence

図 3

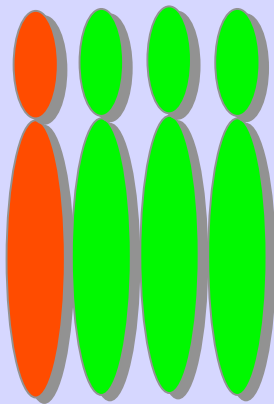
# 多段階発癌

Carcinogenesis is a multistep process required alterations in multiple genes

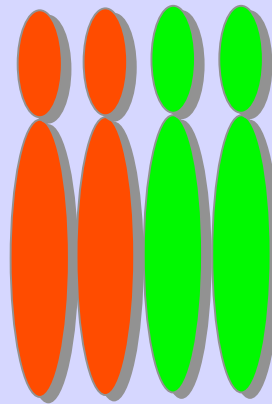
正常細胞



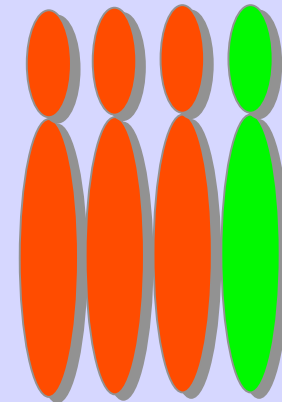
過形成



腺腫



癌



より高悪性度癌

浸潤、転移

Passenger genes

Driver genes

遺伝子異常の蓄積

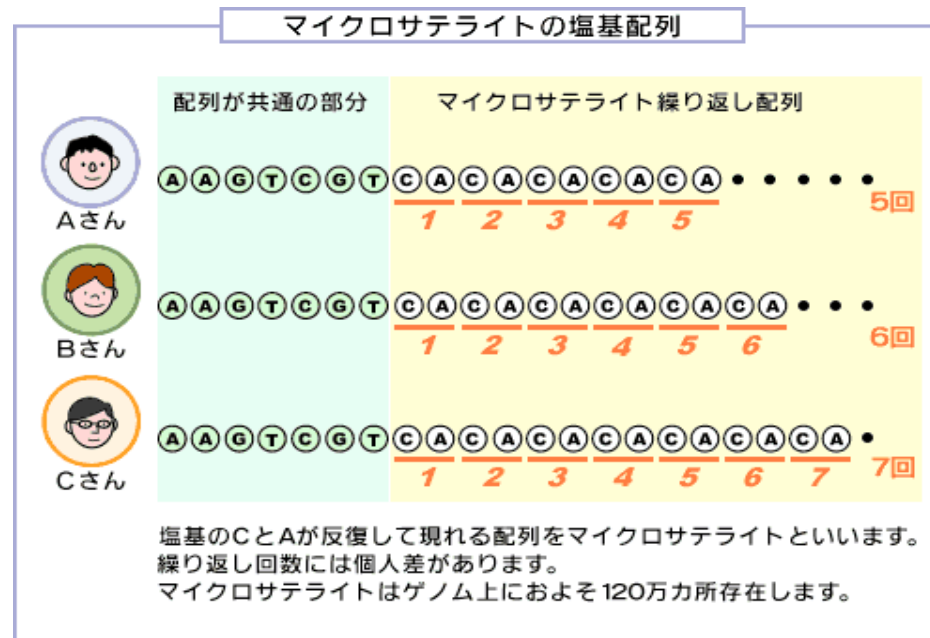
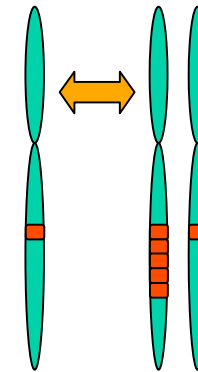
図 2

注) 3

Genetic instability →

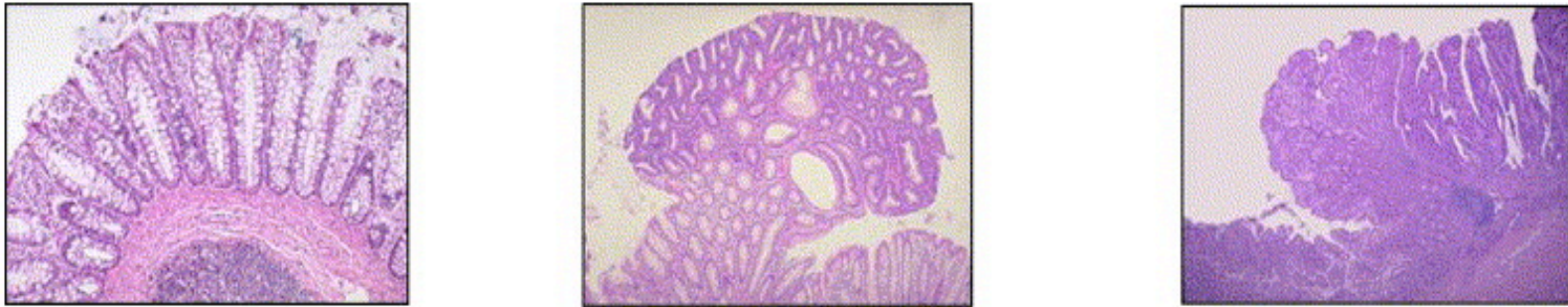
- ・ 悪性度の高い癌に進行する
- ・ 細胞間差 (heterogeneity)

- ・ Chromosomal instability (CIN)  
染色体レベルでの大きなゲノム変化
- ・ Microsatellite instability (MIN)  
microsatelliteレベルでのゲノム変化

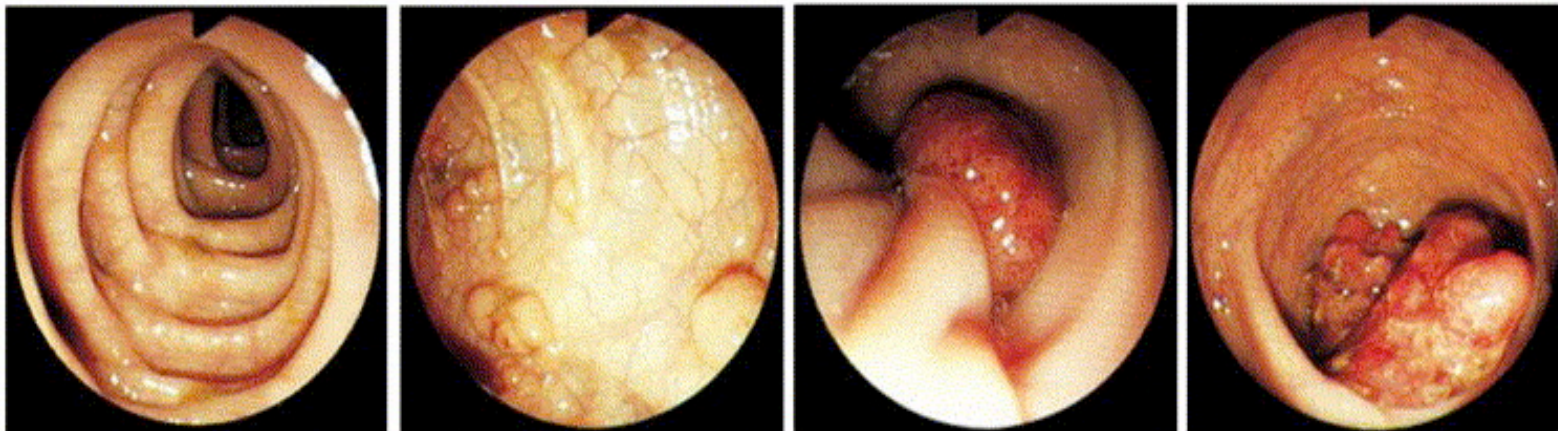
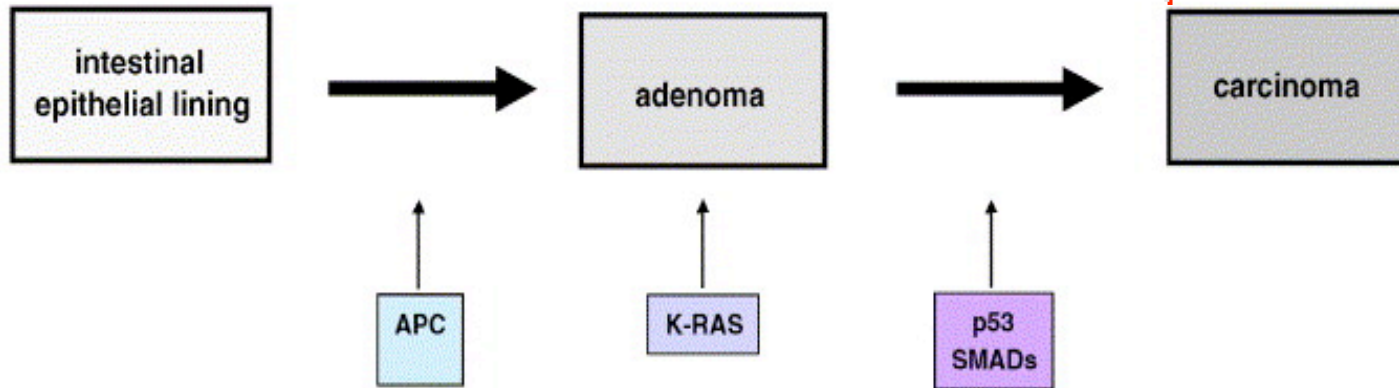


# 大腸における多段階発癌

A.

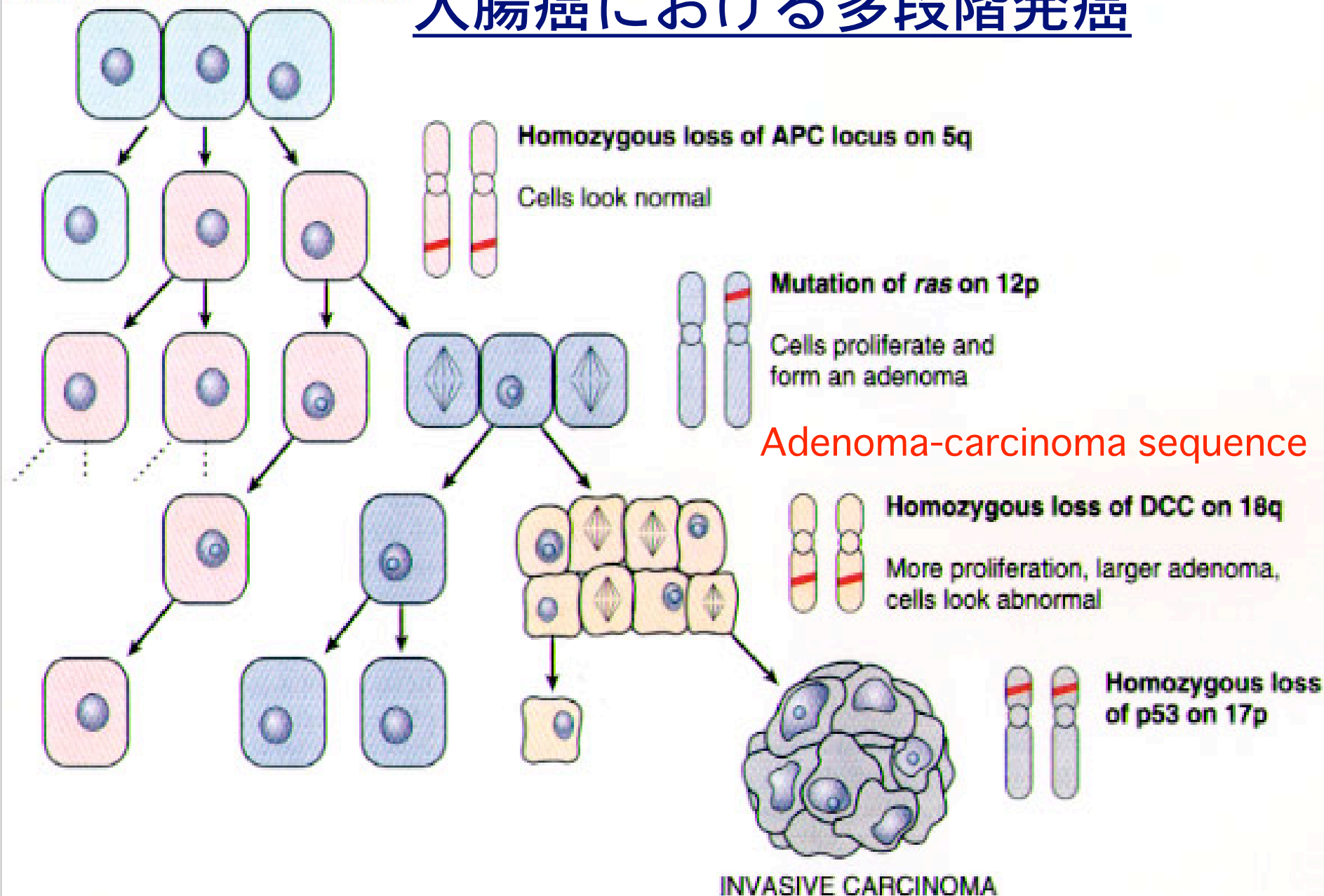


## Adenoma-carcinoma sequence

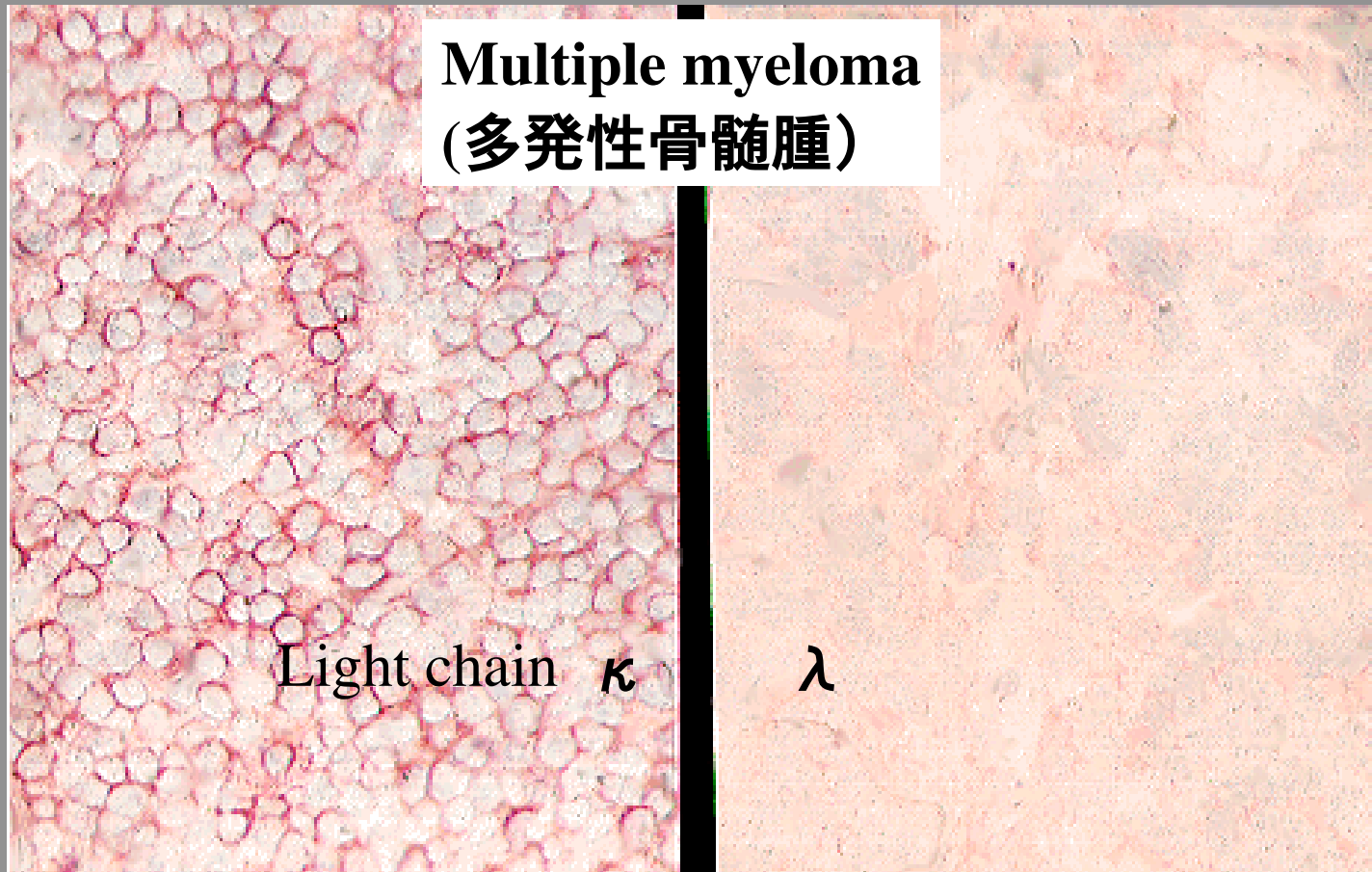


NORMAL COLONIC EPITHELIUM

# 大腸癌における多段階発癌



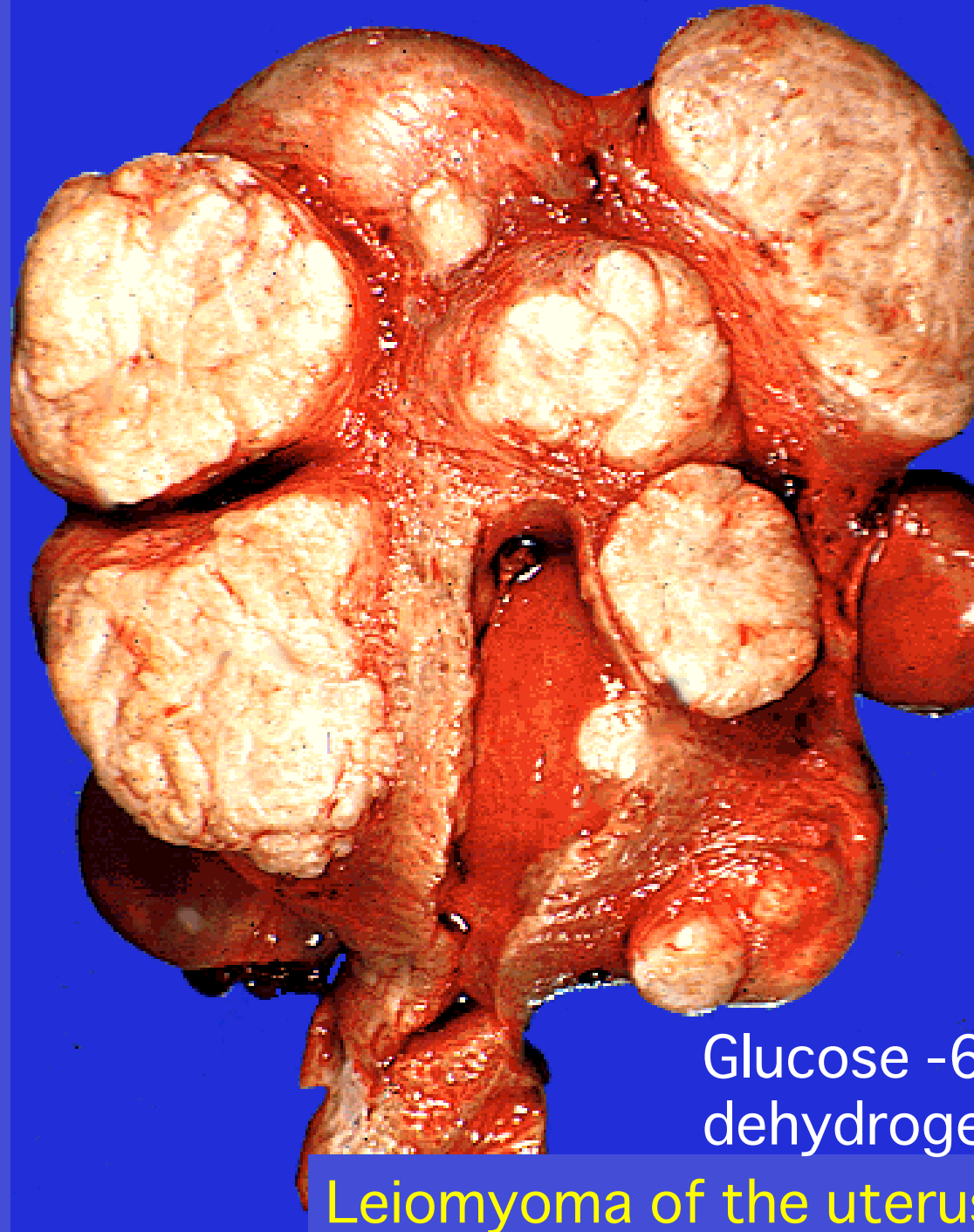
# Clonal Origin of Cancer



immunoglobulin

腫瘍細胞はモノクローナルである





Monoclonal origin  
of tumors

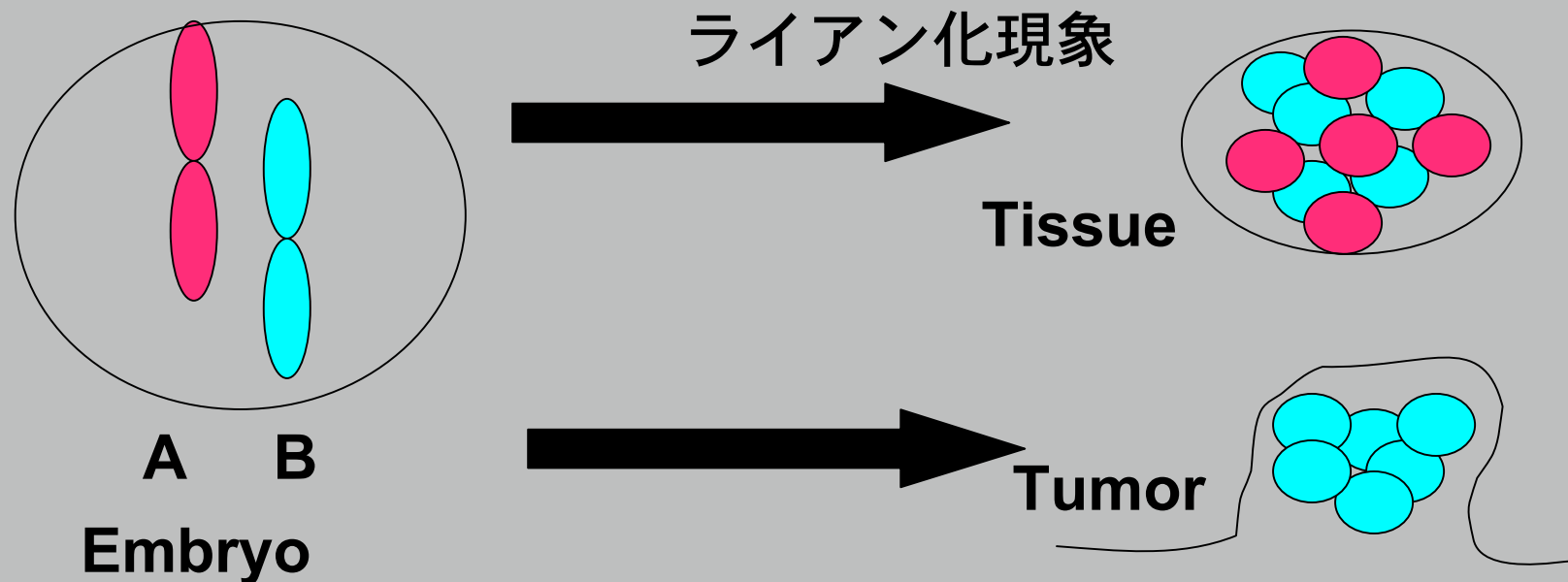
Isozyme A & B

Glucose -6-phosphate  
dehydrogenase (X染色体)

Leiomyoma of the uterus (子宮平滑筋腫)

# Monoclonal Origin of Tumors

- Evidence that tumors are derived from a single cell:  
Some females are heterozygous for the gene coding for glucose-6-phosphate dehydrogenase (X-ch.)
- Their tissues are therefore a mosaic of cells expressing either A or B isozyme
- Tumors contain only cells expressing 1 isozyme



# 3. 発がん と 遺伝子

がんは遺伝子の病気

# 遺伝子の傷が「がん」を発生させる

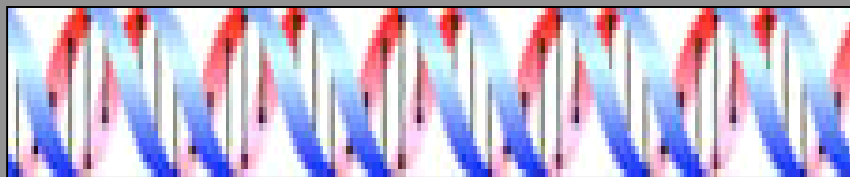
Genotoxic chemical carcinogen

放射線

紫外線

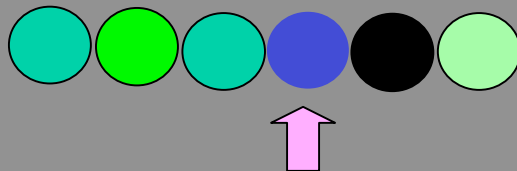
化学物質

正常

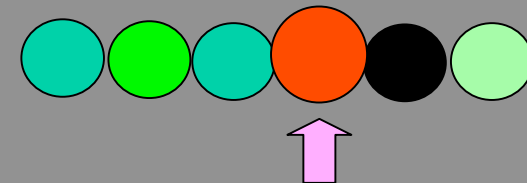


遺伝子修復

「傷」の固定



タンパク質



正常増殖

発ガン

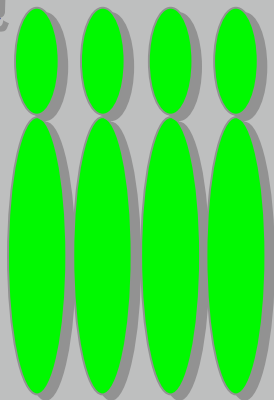
# 多段階発癌

Carcinogenesis is a multistep process required alterations in multiple genes

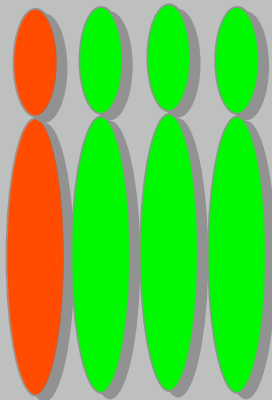
原因は種々  
遺伝子に異常

過形成

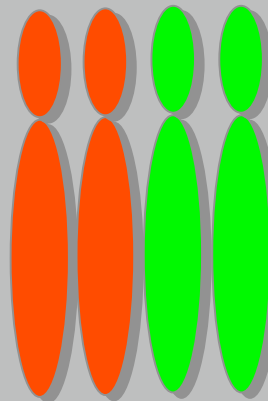
正常細胞



腺腫

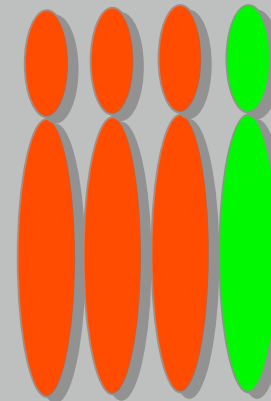


癌



高悪性度癌

浸潤、転移



遺伝子異常の蓄積

# Ames Test

補足事項\*4

突然変異： 遺伝子変化

Mutagene  $\rightleftharpoons$  Carcinogene

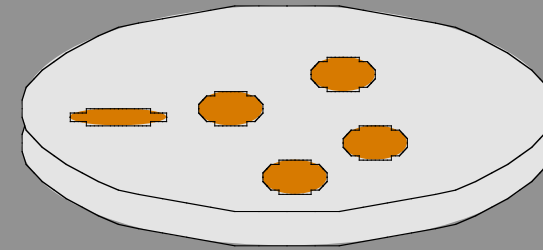
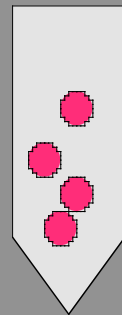
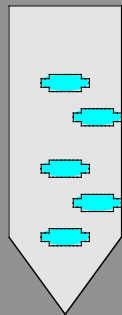
変異原物質

発癌物質

The Ames Test for mutagenicity :  
commonly used as a first step is assessing  
potential carcinogenicity

His+

colonies



サルモネラ菌

His- S.typh + Liver

extract +

Test compound

Agar lacking  
Histidine



# Molecular Genetics of Cancer

## 腫瘍分子遺伝学

体細胞における遺伝子に変異が積み重なる！

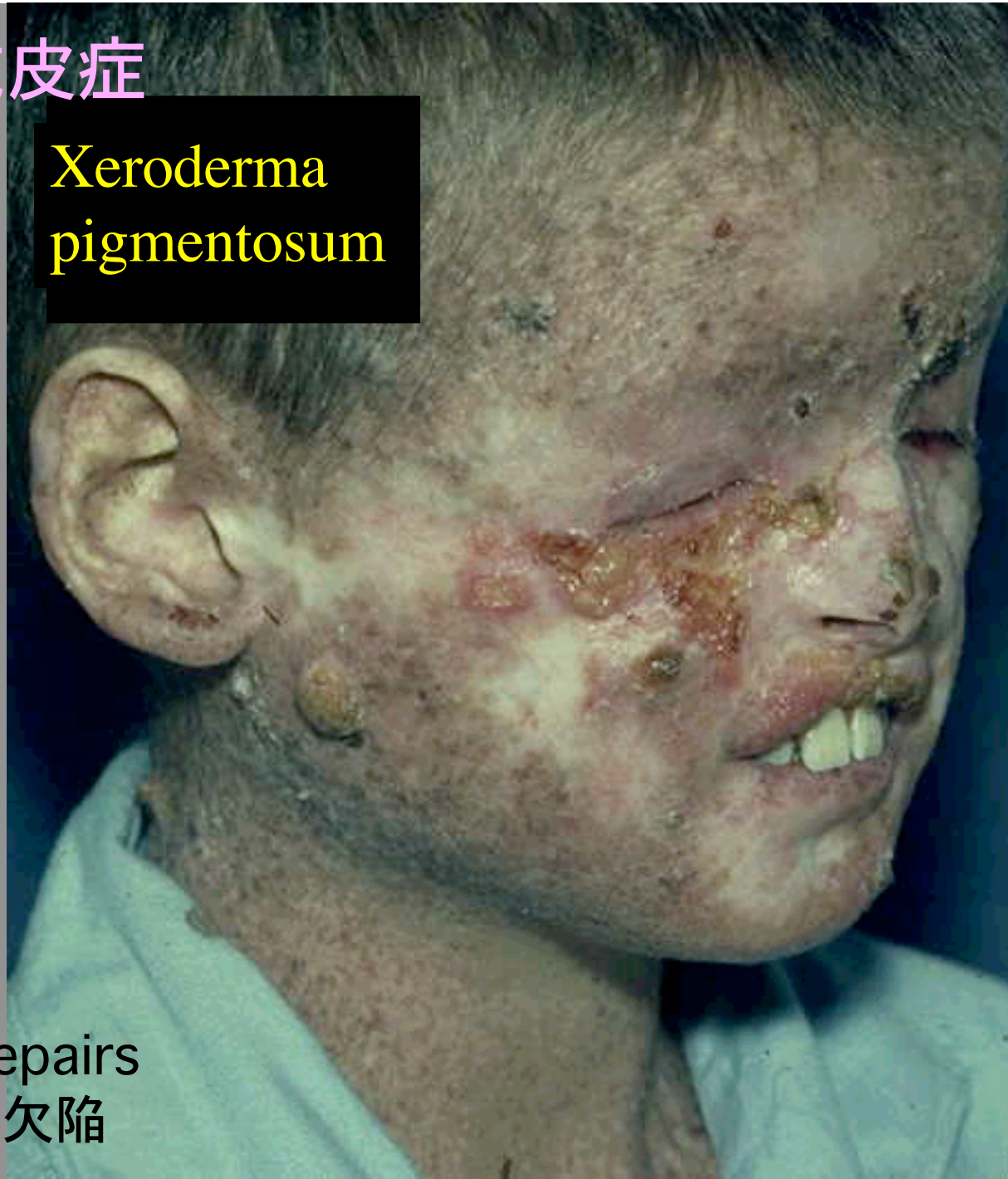
$10^{17}$  mitoses during human life time  
=incorporation of  $>10^{27}$  nucleotides into genome  
(genome:  $3 \times 10^9$  nucleotides)

Human body:  $10^{14}$  cells  
Mutation rate:  $10^7$ /gene/cell

Cell growth and genome stability

# 色素性乾皮症

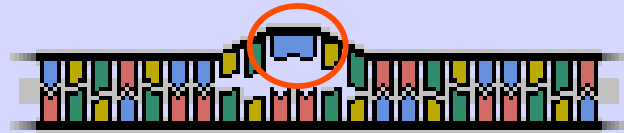
Xeroderma pigmentosum



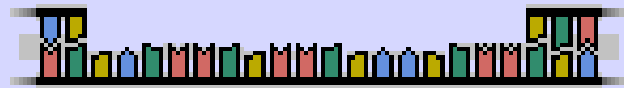
Excision repairs  
除去修復の欠陥

# Xeroderma Pigmentosa (色素性乾皮症)

チミン2量体



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



DNA polymerase fills in bases.



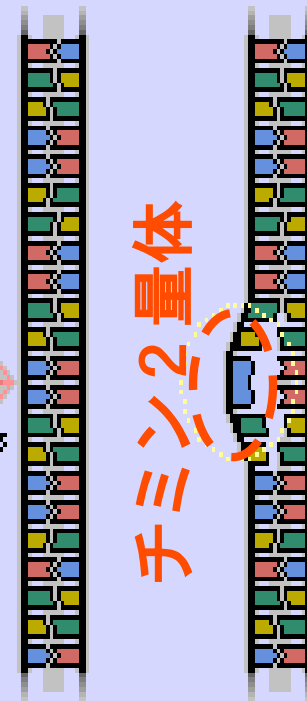
DNA ligase fills in backbone.



Excision repairs

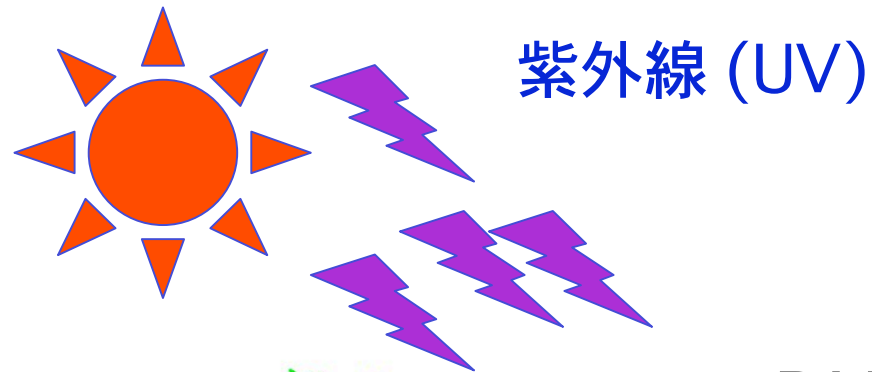
紫外線

uv light causes DNA to react with itself.

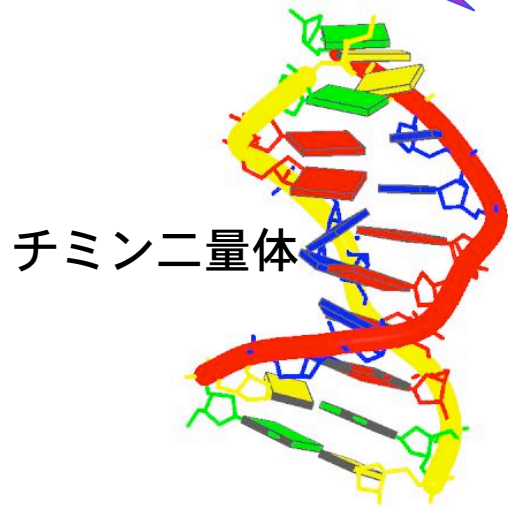


DNA has become disrupted by formation of bulky group.

# DNA Damage Response



紫外線 (UV)

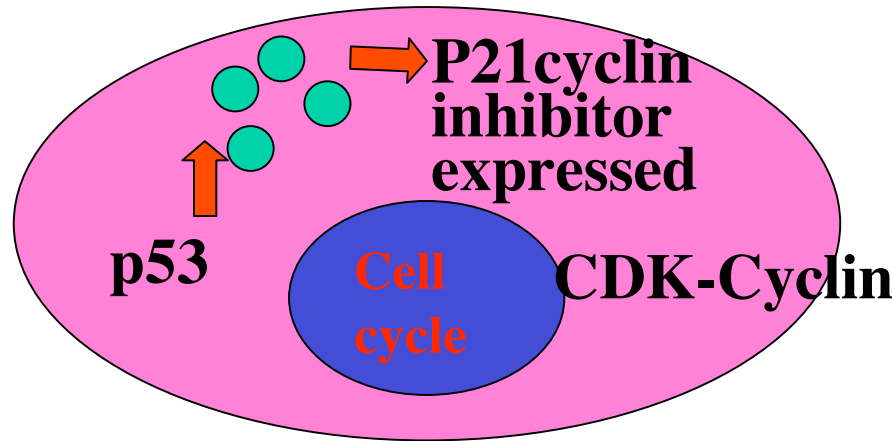


チミン二量体

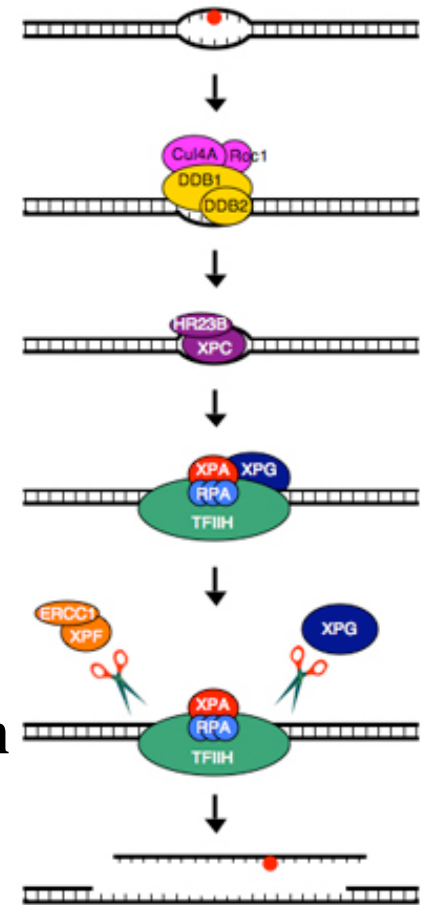


Cancer  
or  
apoptosis

## DNA Repair



Inhibition of cell cycle progression  
at the G1-S boundary

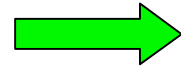


ヌクレオチド除去修復

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

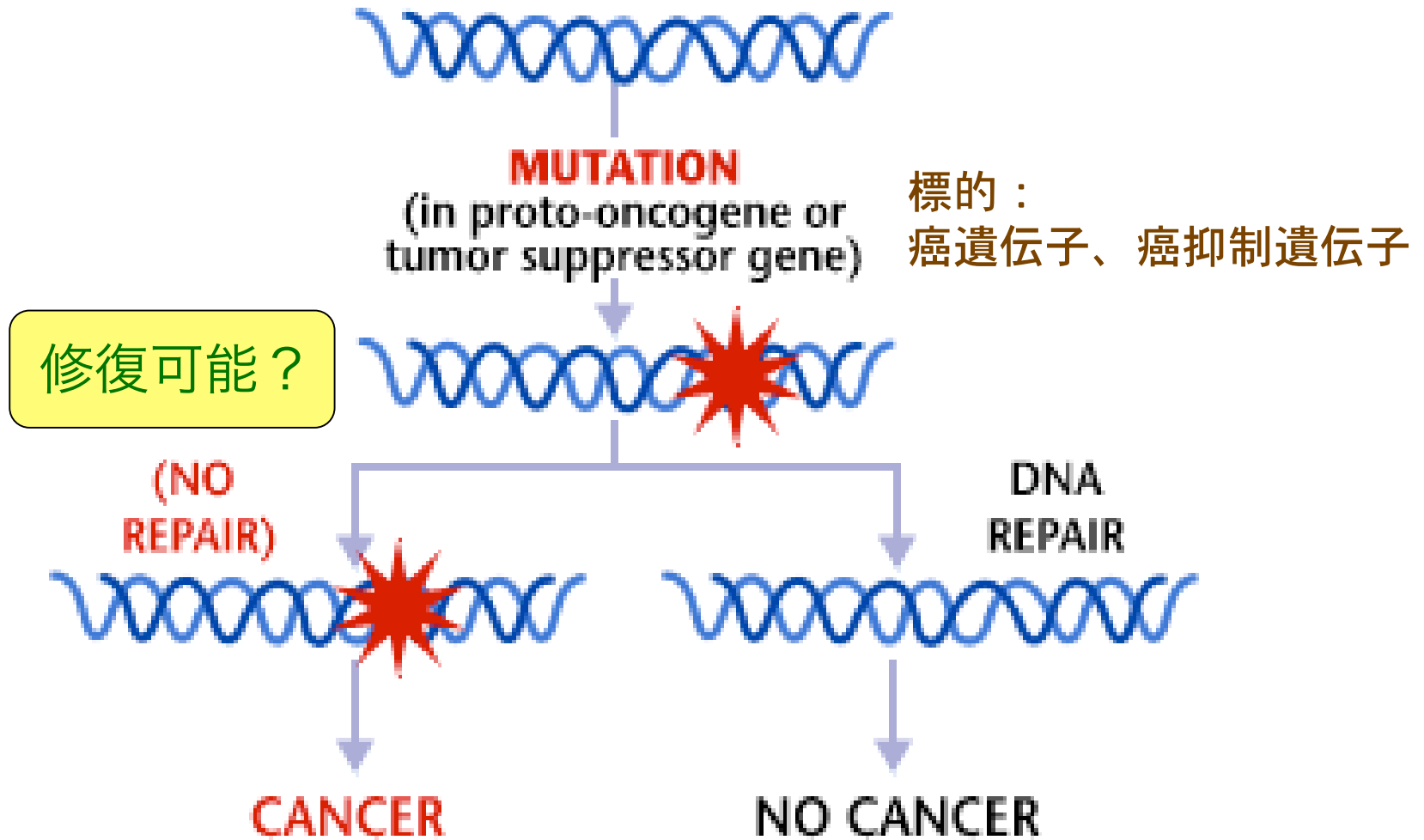
Bloom症候群

(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)

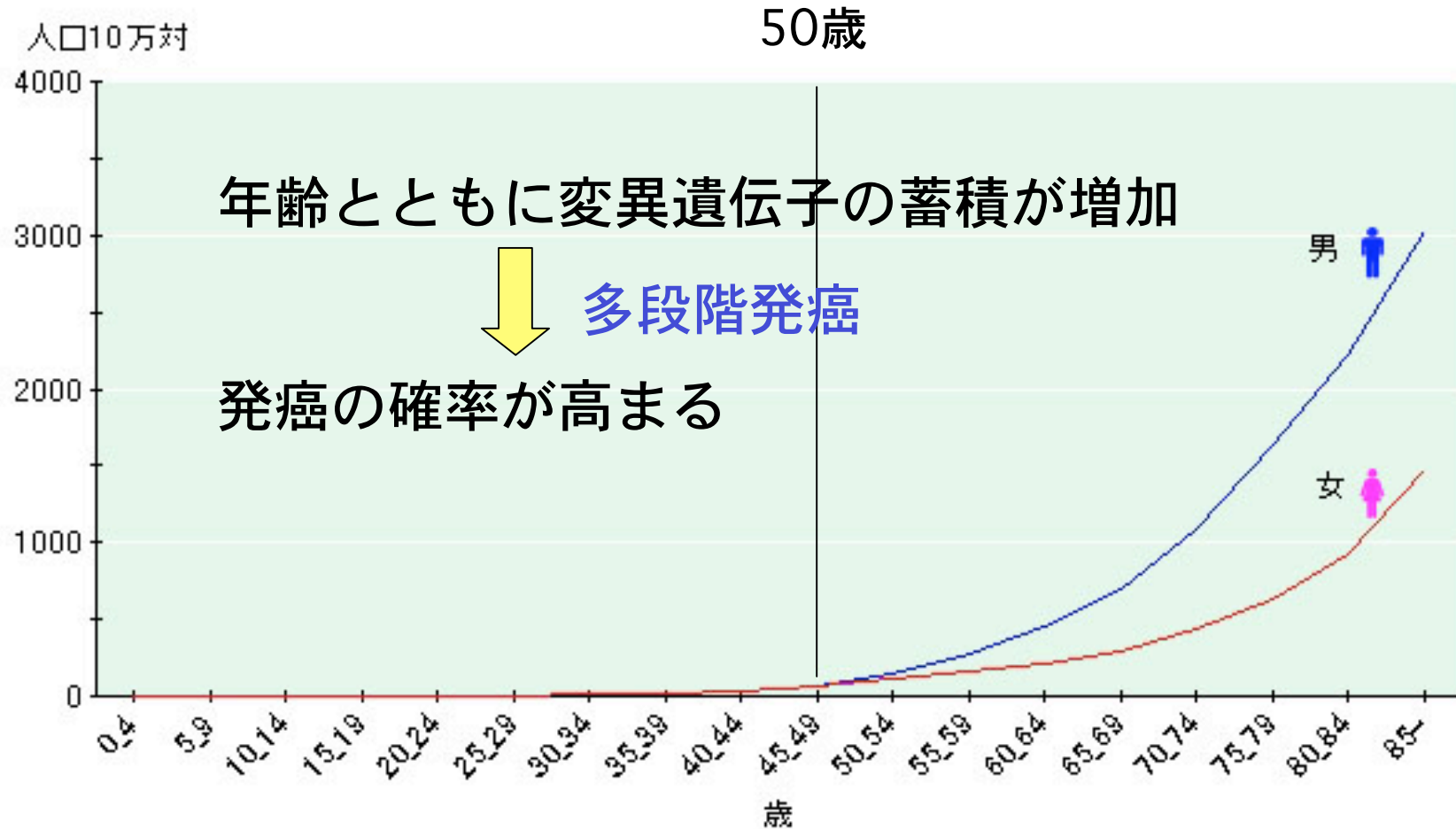
癌遺伝子、癌抑制遺伝子の変異 ⇒ 修復できるか





# 年齢とがん死亡率

年齢階級別死亡率  
[全部位 2007年]



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan

お疲れ様!

