

Neoplasia 腫瘍 (新形成) : 腫瘍総論

I Definitions

benign 良性 vs. malignant 悪性、cancer 癌 < crab カニ
neoplasia 新形成、tumor 腫瘍、oncology 腫瘍学 (oncos = tumor)

II Nomenclature 用語、命名法

全ての腫瘍 {parenchyma 実質 : transformed 形質転換した or neoplastic cells 腫瘍性細胞から成る。
supporting stroma 支持基質 (ストロマ) : 結合組織、血管、リンパ管から成る。

1) Benign tumors 良性腫瘍 - oma 腫

fibroma 線維腫、chondroma 軟骨腫

epithelial tumors 上皮性腫瘍

adenoma 腺腫 : 腺構造を示す良性上皮性腫瘍 or 腺組織由来良性腫瘍(腺構造とは限らない)

papilloma 乳頭腫 : 指状の突起 (葉状体) を形成。 Fig 6-1

polyp ポリープ : 粘膜表面に隆起。一般的には良性腫瘍。

cystadenoma 嚢胞腺腫 : 嚢胞状腫瘤。典型例は卵巣で見られる。

2) Malignant tumors 悪性腫瘍

sarcoma 肉腫 ← mesenchymal origin 間葉由来

fibrosarcoma 線維肉腫、chondrosarcoma 軟骨肉腫 ← histogenesis 組織発生による

carcinoma がん、癌 ← epithelial origin 上皮由来...three germ layers 三胚葉全てから由来。

eg. 外胚葉 ectoderm 由来の皮膚の悪性腫瘍、内胚葉 endoderm 由来の腸管上皮の悪性腫瘍、
中胚葉 mesoderm からは上皮由来の癌と間葉由来の肉腫両方発生。

squamous cell carcinoma 扁平上皮癌 : 重層扁平上皮に似た癌腫。

adenocarcinoma 腺癌 : 腺構造を示す癌腫。

eg. chorangiocarcinoma 胆管癌、renal cell carcinoma 腎細胞癌

poorly differentiated carcinoma 低分化癌 : 腫瘍が非常に未分化であるとき。

mixed tumors 混合腫瘍 : 多くの腫瘍は単クローン起源であるが、これは幹細胞が様々な分化。

pleomorphic adenoma 多形腺腫 : 唾液腺の混合腫瘍。上皮細胞と軟骨類似間質由来。 Fig. 6-2

fibroadenoma 線維腺腫 : 女性の乳腺に見られる。線維組織と導管由来。

teratoma 奇形腫 : 混合腫瘍ではない。複数の胚葉の成熟 or 未熟な細胞から成る。

卵巣や精巣にある全能性細胞由来。様々な組織成分を無秩序に含む。

成分が分化しているものは benign、分化の程度が低いものは malignant。

Table 6-1

- oma の誤用 (?) : 矛盾した命名。悪性なのに -oma。

lymphoma リンパ腫、mesothelioma 中皮腫、melanoma 黒色腫、seminoma 精上皮腫

hamartoma 過誤腫 : 正常に存在する成熟細胞の局所的な増殖。無秩序に組織が存在。

choristoma 分離腫 : 先天奇形。heterotopic rest 異所性遺残とも呼ばれる。

eg. 胃、十二指腸、小腸の粘膜下に異所性腺組織。

3) Characteristics of benign and malignant neoplasms

分化と退生、増殖速度、局所浸潤、転移をもとに良性・悪性腫瘍を鑑別。

a) Differentiation and anaplasia 分化と退生 (脱分化、退形成)

腫瘍の実質細胞の分化 : 腫瘍の発生母地となった正常細胞への機能的、形態的類似度。

scirrhous tumor 硬腫瘍(スキルス癌、硬癌) : 多量の desmoplasia 線維形成。

良性腫瘍 : 由来した正常細胞に酷似した高分化な細胞から構成。核分裂像は少ない。

悪性腫瘍 : 非常によく分化したものから完全に未分化なものまで、様々な分化度。 Fig. 6-3

anaplastic 退形成性：未分化な細胞から構成。or 脱分化“to form backward”=“後退する”
 pleomorphism 多形現象：細胞、核ともに形や大きさが著しく不揃い。 Fig 6-4
 未分化細胞では核が著明に濃染して大きい。核：細胞質＝1：1（正常は1：4ぐらい）
 クロマチンは疎で、塊状。巨細胞が見られることもある。
 核分裂数が多く、紡錘体が無秩序に、3極、4極に分裂することも。Fig 6-5
 正常の極性 polarity を失う。単なる塊として増殖。
 発生母地組織に非常に似た悪性腫瘍＝”中等度によく分化した moderately well differentiated”
 →良性との鑑別困難。well-differentiated carcinoma 高分化癌 Fig 6-6 正常細胞の機能保持。
 fetal proteins 胎児性タンパク：ある種の癌で産生。正常の成人の細胞では産生しない。
 ectopic hormones 異所性ホルモン産生：eg. 気管支癌：インスリン、グルカゴン等放出。
 増殖が速い腫瘍ほど、未分化な腫瘍ほど、特殊な機能を失う傾向がある。
 dysplasia 異形成：異常な増殖 but 非腫瘍性。上皮で見られる。
 ここの細胞の形態が不均一となり、整った組織構築が失われる。
 pleomorphism 多形現象、hyperchromatic クロマチン増加、frequent mitoses
 carcinoma in situ 上皮内癌：異形成が著明で、上皮全層に及ぶ時。癌の浸潤開始前の段階。
 ※必ずしも異形成が癌へ進行するものでもない。

b) Rate of growth

良性腫瘍：ゆっくりと増殖。 癌：急速に増殖。
 例外：子宮の平滑筋腫 leiomyoma…血中エストロゲン値により、妊娠中に急速に増殖。
 トルコ鞍内の下垂体の腺腫…圧迫により急速に縮小。腫瘍増大→血液供給圧排→壊死。
癌の増殖速度は分化の程度に相関。
 急激に増殖する悪性腫瘍はしばしば中心に虚血性壊死巣を持つ。
 →宿主から腫瘍への血液供給がなくなるために、細胞の増殖に必要な酸素が不足するため。

c) Local invasion 局所浸潤

良性腫瘍：浸潤能力なし。周囲の組織との間に encapsulation 被包 形成。Fig 6-7, 8
 →全ての良性腫瘍が被包を持つわけではない。
 癌：周囲組織に向かって浸潤性、破壊性増殖。被包を持たない。Fig 6-9, 10
 local invasiveness：転移形成に次ぐ、benign と malignant の鑑別点。

d) Metastasis 転移

体腔内の播種 seeding、lymphatic spread リンパ行性転移、hematogenous spread 血行性転移
 体腔内の播種 seeding

eg. 卵巣癌に特徴的。→腹腔へ→腹膜に転移。
 髄芽腫、上衣腫…いずれも脳脊髄液により脳や脊髄の髄膜表面へ。

lymphatic spread リンパ行性転移

carcinoma に特徴的。腫瘍発生部位のリンパ管流出経路に沿って見られる。
 リンパ節濾胞の増大、過形成＝リンパ節炎
 被膜下の洞のマクロファージ増殖＝洞組織球症 } 癌の転移だけでなく、腫瘍の壊死産物や腫瘍抗原による反応も。

hematogenous spread 血行性転移

肉腫に特徴的。 carcinoma にも起こる。
 動脈より静脈の方が癌におかされやすい。
 ⇒肝臓（←門脈）や肺（←下大静脈）にもっとも高頻度に形成。
 eg. 脊柱の近くに生じた癌：傍脊椎血管叢に塞栓形成
 腎細胞癌：腎静脈→下大静脈内腔に沿った増殖。
 静脈内増殖を示しても血行性転移起こさないものアリ。
 eg. 前立腺癌：椎骨に転移。気管支癌：副腎、脳に転移。

III Epidemiology

1) Cancer incidence 癌の頻度 Fig 6-13, 14

2) Geographic and Environmental factors Table 6-3

3) Age

癌の死亡の多くは 55~75 歳に見られる。加齢とともに発生頻度 ↑ ← 体細胞突然変異の蓄積。

childhood tumors 小児腫瘍

4) Heredity 遺伝 Table 6-4

inherited cancer syndromes 遺伝性腫瘍症候群

retinoblastoma 網膜芽細胞腫、familial adenomatous polyposis 家族性腺腫性ポリポーシス

neurofibromatosis 神経線維腫症 : Lisch 結節、カフェオレ斑 → 第 7 章

familial cancers 家族性癌

特徴 : 発症年齢が若い、二親等かそれ以内、多発性 or 両側性腫瘍。

eg. BRCA1、BRCA2 の突然変異…家族性乳癌、卵巣癌で見られる。

autosomal recessive syndromes of defective DNA repair 常染色体劣性 DNA 修復機能欠損症候群

eg. xeroderma pigmentosum 色素性乾皮症

⇒ 実際、遺伝性の癌 (これら 3 つのカテゴリーに相当するもの) は全体の 5~10% にすぎない。

5) Acquired preneoplastic disorders 後天性前癌病変

前癌病変…悪性腫瘍の発生しやすい状態。必ず癌が発生するというわけではない。

persistent regenerative cell replication 再生能を持つ細胞の持続的複製

hyperplastic and dysplastic proliferations 過形成性、異形成性増殖

chronic atrophic gastritis 慢性萎縮性胃炎、chronic ulcerative colitis 慢性潰瘍性大腸炎

口腔、膣、陰茎の leukoplakia 白板症、villous adenomas of the colon 大腸の絨毛性腺腫

IV Carcinogenesis : the molecular basis of cancer 発癌

Non-lethal genetic damage 致死的でない遺伝子の傷害が癌の要となる。

monoclonality 単クローン性: 腫瘍は遺伝子傷害を受けた一つの細胞のクローナルな増殖により生じる。Fig 6-15

Three classes of normal regulatory genes : DNA 傷害の主な標的。

{ growth promoting protooncogenes 原がん遺伝子

{ growth inhibiting cancer suppressor genes (antioncogenes) がん抑制遺伝子 = recessive oncogenes*

{ genes regulating programmed cell death or apoptosis アポトーシス制御遺伝子

※ 癌抑制遺伝子は 2 つの対立遺伝子両方変異により癌化 ⇒ 劣性癌遺伝子。原癌遺伝子は 1 つで癌化。

DNA repair genes DNA 修復遺伝子

癌発生は発現型(phenotypic)レベルでも遺伝子型レベルでも多段階を経て進行 = Tumor progression

Fig 6-16

癌の 6 つの特徴 {

- 増殖シグナルの自己充足
- 増殖抑制シグナルに対する感受性の欠如
- アポトーシスの回避
- 無限の複製能力
- 持続する血管新生
- 浸潤、転移

Fig 6-17

いずれも遺伝子突然変異が関与。変異が起こるか否かは DNA 修復機構能力に依存。

遺伝子の不安定性によりこの 6 つの特徴を制御する遺伝子(enabler gene)に変異が生じやすくなる。

1) Self-sufficiency 自己充足 in growth signals

細胞の自己増殖を促す遺伝子: 癌遺伝子 oncogene = 原癌遺伝子(proto-oncogene)の突然変異に由来。

癌タンパク : 原癌遺伝子の正常産物に類似しているが、調節成分を持たない。

receptor に Growth factor 結合 → 細胞内シグナル伝達(シグナル転換タンパクが順に活性化)

→ セカンドメッセンジャーを介してシグナルが核へ伝達 → 転写因子活性化 → cell cycle 開始、分裂。

Growth factors 成長因子 : eg. PDGF、TGF- α

Growth factor receptors 受容体

ErbB1 : EGF 受容体。過剰発現→扁平上皮癌

HER2: breast cancer 乳ガンで過剰発現。治療…抗 HER2 抗体による receptor のブロック。

Signal transducing proteins シグナル伝達タンパク

RAS Fig 6-18

GDP 結合型(不活性型 RAS)→ (receptor に Growth factor 結合) →GTP 結合型(活性型 RAS)

→活性型 RAS は MAP キナーゼ経路刺激(この時 GTP→GDP by GTPase)→核へ増殖シグナル

RAS 遺伝子に point mutations 点突然変異が起きた場合・・・

変異 RAS は GTPase activating protein(GAP)に結合するが、GTPase 活性を高められない。

→永久に活性型 RAS(GTP 結合型)→細胞増殖持続。

※NF-1 : a GTPase activating protein=GAP の一種。→神経線維腫症 1 型(7章)

ABL : チロシンキナーゼ活性を持つ。負の調整ドメインにより抑制。

慢性骨髄性白血病(CML)などで ABL 遺伝子が転座を起こし、BCR 遺伝子と融合。

⇒BCR-ABL : 強力なチロシンキナーゼ活性。治療…STI 571(Gleevec) : キナーゼ活性中和

Nuclear transcription factors 核内転写因子

MYC、MYB、JUN、FOS、REL etc

MYC 遺伝子が最も頻繁に侵される。

正常の MYC : DNA に結合→CDK 等転写活性化→細胞周期開始→MYC は元のレベルに戻る。

変異 MYC : 持続発現、過剰発現→増殖持続状態。

eg. 転座による Burkitt リンパ腫(B細胞腫瘍の1つ)

N-MYC 遺伝子 : 神経芽細胞腫で増幅。

L-MYC 遺伝子 : 肺小細胞癌で増幅。

Cyclins and cyclin dependent kinases Fig 3-2、Fig 6-19

CDK : 重要な標的タンパクをリン酸化。細胞周期の間には不活性型として常に一定量発現。

Cyclin : CDK と結合して機能を達成すると急速に減少。産生と減衰の繰り返し→”Cyclin”

G₁-S transition : 重要な checkpoint。増殖促進 signal により CyclinD 上昇→CDK4,6 と結合。

pRB : retinoblastoma protein。pRB のリン酸化⇒G₁→S。

S-G₂ transition : CyclinA の up-regulation→CDK1,CDK2 と結合。

G₂-M transition : CyclinB の up-regulation→CDK1 と結合。

CDK inhibitors(CDKI) { • CDKN1A(p21)、p27、p57 からなるファミリー

{ • p15、CDKN2A(p16)、p18、p19 からなる INK4 タンパク : CDK4,6 阻害

2) Insensitivity to growth inhibitory signals 増殖抑制シグナルに対する不応性

Two hit hypothesis 2 ヒット説 by Knudson Fig 6-20

網膜芽細胞腫発生のためには、RB 座位の 2 つの正常対立遺伝子が不活性化。劣性癌遺伝子。

⇒ヘテロ接合は正常。癌抑制遺伝子の変異がホモ接合になると癌発生。

sporadic 散発性 : 2 度の突然変異が必要。familial 家族性 : 1 つは欠陥。突然変異一度だけ。

家族性網膜芽細胞腫患者 : 骨肉腫や軟部組織の肉腫発生リスク非常に高い。

RB gene and cell cycle

リン酸化の程度の少ない活性型と、リン酸化の程度が大きい不活性型。

active hypophosphorylated state → brake of G₁-S transition

→G₀、G₁ 期の静止期の細胞に含まれる。E2F family と結合して作用抑制→複製抑制。

inactive hyperphosphorylated state → E2F family transcription factors ↑ Fig 6-21

RB のリン酸化を制御している他の遺伝子の突然変異でも RB 欠損と似た作用。

eg. 突然変異による cyclin D or CDK4 活性化→RB リン酸化促進→増殖促進。

INK4a (CDKN2A) 不活性化→増殖促進。

⇒cyclin D、CDK4、CDKN2A、RB のうち少なくとも 1 つが多くのかで突然変異。

DNA tumor viruses

SV40 とポリオウイルスの large T antigens、アデノウイルスの E1A protein、HPV の E7 protein
⇒リン酸化の乏しい RB と結合→E2F との結合不可能。

Transforming growth factor β pathway

増殖抑制因子。type I、II、III の 3 つの receptor に結合して細胞増殖抑制。
CDKI p15 産生促進、CDK2, CDK4, Cyclin A, E の転写抑制により RB 経路制御→G₁ 期に留める。
type II TGF- β receptor、SMAD 分子(細胞内シグナル伝達に関与)の突然変異→癌化。
eg. 膵臓癌の 100%、大腸癌の 85%。

Adenomatous polyposis coli (APC : 腺腫性大腸ポリポーシス)– β -catenin pathway Fig 6-22

APC 遺伝子 : 増殖抑制作用。大腸癌で欠失。
APC タンパク : 細胞質内に存在。 β -カテニンの細胞内レベル調節。
 β -カテニン : E-カドヘリン(細胞間接着に関与する細胞表面タンパク)の細胞質部分に結合。
WNT : 細胞増殖促進。
細胞表面の受容体に結合→ β -カテニン分解抑制信号伝達=細胞質内濃度上昇
→ β -カテニンは核内へ移動→Tcf と結合→転写活性因子として作用。
静止期の細胞では β -カテニンは destruction complex(APC、 β -カテニン等で構成)により分解。
⇒増殖抑制。
APC 機能欠失→ β -カテニン分解抑制→WNT 経路は継続的に活性化→細胞増殖。
APC の対立遺伝子突然変異を持って生まれた個体は腺腫性ポリープを持つ→悪性に転換。
散発性大腸癌の 70~80% に APC 突然変異。 β -カテニンを活性化する変異もあり。

p53 as a central monitor of stress guardian of the genome ゲノムの監視人

ヒトの癌の中で最も一般的な突然変異遺伝子。増殖抑制作用+アポトーシス制御作用。
低酸素、不適当な癌抑制遺伝子発現、DNA 損傷 etc. ストレスにより p53 経路が応答。
正常 p53 は半減期が短い。←MDM2 との結合により破壊。ストレスの際は MDM2 と解離。
DNA 損傷の際の細胞周期の停止
CDKN1A(p21)転写活性化→RB リン酸化抑制→G₁ 期に留める。
GADD45(growth arrest DNA damage)タンパク質誘導 : DNA 修復。
→修復成功→MDM2 転写促進→p53 発現抑制→細胞増殖再開
修復失敗→アポトーシス

Fig 6-23

ATM protein (ataxia teleangiectasia 毛細管拡張性運動失調 mutated) : DNA 損傷のセンサー?
毛細管拡張性運動失調患者において突然変異←X線による DNA 損傷修復できない。

ATM が p53 経路開始?

70%以上の癌に p53 遺伝子欠損。

Li-Fraumeni syndrome : inheritance of p53 mutation... 1 回のヒットで正常対立遺伝子不活化。
RB とは異なり、様々な腫瘍の種類。

DNA ウイルス : HPV、HBV、EBV。

3) Evasion of apoptosis アポトーシスの回避

pathway of apoptosis Fig 6-24

Fas(CD95)に FasL 結合→Fas が FADD(細胞内アダプタータンパク)引き寄せる...FADD はプロカスペーゼ 8 と結合し、アポトーシス誘導複合体形成→分割によりカスペーゼ 8 活性化→下流のカスペーゼ 3 活性化
→DNA や他の基質を分解し、細胞死。

<DNA 損傷によって開始される経路>

DNA 損傷→ミトコンドリアからチトクロム c 放出→Apaf-1(アポトーシス誘導因子)、プロカスペーゼ 9、ATP と複合体形成→カスペーゼ 9 活性化→カスペーゼ 3 活性化→細胞死。 ※長田先生いわく、これは違うそうなの↓

BCL-2 family : チトクロム c 放出阻害=アポトーシス抑制⇔BAD, BAX, BID : アポトーシス促進(p53 : BAX ↑)

4) Limitless replicative potential 無限の複製能力

腫瘍細胞は telomerase のアップレギュレーションにより、テロメアの長さを維持したまま。

5) Development of sustained angiogenesis 血管新生

低酸素→p53 活性化→アポトーシス誘導。∴腫瘍増殖には酸素必要→血管必要。

血管形成: 酸素+栄養分補給。また、新たな内皮細胞から PDGF など増殖因子のポリペプチド分泌。

tumor-associated angiogenetic factors 腫瘍関連血管新生促進因子: VEGF、bFGF

腫瘍の増殖: 血管新生促進因子と血管新生抑制因子とのバランスにより調節。

hypoxia 低酸素状態→HIF-1 低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factor-1)放出→VEGF ↑ →血管形成。
RAS も VEGF ↑ →血管形成。

プロテアーゼ: ECM に貯蔵された bFGF 放出→血管形成。

⇔プラスミン: アンジオスタチン(=血管新生抑制因子)活性 ↑

血管新生抑制因子を用いた治療法が注目を浴びている。

6) Ability to invade and metastasize 浸潤と転移 Fig 6-25

Invasion of extracellular matrix Fig 6-26

detachment of tumor cells 腫瘍細胞の解離: E-cadherin と β -catenin(WNT 経路で前述 ↑)

E-cadherin: 細胞間接着+ β -catenin 経路で増殖抑制信号伝える。

→ほぼ全ての上皮性腫瘍で作用喪失。(∴E-cadherin 遺伝子変異 or β -catenin 活性化)

免疫グロブリンスーパーファミリーの細胞接着分子発現も変化。

attachment of tumor cells to ECM (laminin、fibronectin などとの接着)

ラミニン受容体: 正常では上皮細胞基底側表面のみ→腫瘍細胞: 細胞膜全体に分布。

インテグリン発現パターン変化: 正常な ECM に結合するインテグリン減少、置換。

local degradation of the basement membrane and interstitial connective tissue

局所の基底膜と間質結合組織の崩壊

eg. metalloproteinase、type IV collagenase、cathepsin D など基質破壊性酵素が過剰発現。

metalloproteinase メタロプロテイナーゼ抑制因子レベル減少→組織破壊。

locomotion 移動

腫瘍細胞由来サイトカイン(eg.オートクリン性に働く運動因子)などにより仲介。

基質成分の分解産物、IGF(インスリン様増殖因子)等の増殖因子…癌細胞に対し走化性。

間質細胞から産生されるパラクリン性の細胞運動作用物質: eg.HGF(肝細胞増殖因子)

Vascular dissemination and homing of tumor cells 腫瘍性細胞の播種とホーミング

tumor emboli 腫瘍塞栓形成

organ tropism 臓器指向性: 腫瘍細胞による接着分子の発現と関係?

局所特異的生着: chemokines ケモカインとその受容体による。

7) Genomic Instability ゲノムの不安定性: Enabler of Malignancy 悪性腫瘍の成功要因

Hereditary nonpolyposis colon carcinoma (HNPCC) syndrome 遺伝性非ポリポーシス性大腸直腸癌

DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常

xeroderma pigmentosum 色素性乾皮症

紫外線の当たった皮膚に癌発生の危険性増大。

紫外線→ピリミジン残基交差結合→正常な DNA 複製阻害←正常では excision repair 除去修復
⇒色素性乾皮症ではこの機構欠損。

Bloom 症候群、ataxia telangiectasia 毛細管拡張性運動失調症、Fanconi 貧血: 常染色体劣性疾患

DNA 損傷因子に対して感受性が高い。

Bloom 症候群、ataxia telangiectasia 毛細管拡張性運動失調症: 電離放射線に感受性高い。

Fanconi 貧血: nitrogen mustard(ナイトロジェン・マスタード)に感受性高い。

BRCA1、BRCA2：突然変異⇒遺伝性乳癌に見られる。

BRCA1：二重鎖の傷害修復。

遺伝性乳癌ではBRCA1, BRCA2ともに不活化←散発性乳癌では稀。…APCやp53と異なる。

APCやp53は遺伝性、散発性ともに不活化。

8) Molecular basis of multistep carcinogenesis 多段階発癌の分子基盤 Fig 6-27, 28

腫瘍の発生には5～6個の独立した段階が必要⇒加齢に伴う癌の増加。

大腸癌の例：Fig 6-27

Tumor progression and heterogeneity 腫瘍の進行と多様性 Fig 6-29, 30

腫瘍の進行＝時間が経つにつれ大きさが増大し、攻撃的で悪性に。

⇒表現型の異なる様々な細胞群が出現することによる。

＝癌の由来は単クローン性であるが、時間が経つにつれ構成細胞は不均一 heterogeneous に。

個々の細胞で突然変異が多発し、独立して蓄積。

9) Karyotypic changes in tumors 核型異常

大部分の白血病とリンパ腫で特徴的な異常が同定。

⇒balanced translocations 平衡転座、deletions 欠失、gene amplification 遺伝子増幅

balanced translocations 平衡転座

eg. Philadelphia chromosome：慢性骨髄性白血病の90%以上で見られる。 Fig 6-31

第22番染色体と第9番染色体の間で起こり、第22番染色体短縮。

バーキットリンパ腫：第8番染色体と第14番染色体の間での転座。

deletions 欠失

転座と比べると、非血液系固形腫瘍に多い。

eg. retinoblastoma 網膜芽細胞腫…13q14の欠失。

gene amplification 遺伝子増幅 Fig 6-32

単一遺伝子の homogeneous staining region (HSR) 均一染色部位 or

対を成す非常に小さな染色体断片 double minute ダブルミニュート染色体 (DM 染色体)

神経芽細胞腫：N-myc 遺伝子に、乳癌：HER-2 遺伝子に増幅アリ。

⇒染色体外ではDM染色体として、染色体に組み込まれた場合はHSRとして存在。

V Etiology of Cancer : Carcinogenic agents 発癌物質

1) Chemical carcinogens 化学発癌物質 Table 6-5

全ての化学発癌物質：求電子物質…DNAやRNA、細胞内タンパクの電子の多い原子と反応。

プロモーター：それ自身ではほとんど発癌性を持たない物質。他の因子の発癌性増強。

多くの発癌性物質はプロモーターを必要としない。

Direct acting agents 直接作用物質：化学的変化を必要としない。代謝されずに作用。

eg. cancer chemotherapeutic drugs 抗ガン剤⇒後に第二の癌（白血病など）誘発。

Indirect acting agents 間接作用物質：代謝による変化を受けた後にのみ作用。

polycyclic hydrocarbons 多環炭化水素…タバコ、肉や魚の燻製中にも存在。

aromatic amines 芳香族アミン、azo dyes アゾ色素…食物の着色。eg. butter yellow

P450 依存性モノオキシゲナーゼにより化学発癌物質⇒DNA損傷物質に。

⇒この酵素をコードする遺伝子は多様⇒酵素の多型性分析で個人の発癌の危険性評価可能？

nitrosamines ニトロサミン、nitrosamides ニトロソアミド…酸性状態の胃で内因性に形成。

eg. aflatoxin B1：HBVと共同して、肝癌発生に作用。

saccharin サッカリンと cyclamates チクロ：動物においては発癌物質、ヒトにおいては？。

mechanisms of action of chemical carcinogenesis 化学発癌物質と作用機序

initiator イニシエーター：mutagenic chemical 突然変異原性化学物質

…イニシエーターを投与した後で、プロモーターの反復 or 連続曝露が効果的。

promoter プロモーター：細胞増殖の誘導は腫瘍のプロモーションに必須。

eg. TPA(テトラデカイルホルバル酢酸)：protein kinase C の強力な活性化物質。

イニシエーターの投与により、RAS などの癌遺伝子が突然変異により活性化→プロモーター投与→突然変異を生じた細胞のクローン拡大→さらなる突然変異→悪性腫瘍
細胞増殖持続→突然変異の危険性↑＝悪性転換をきたす危険度↑

eg. 子宮内膜の過形成、慢性肝細胞傷害、乳癌発生に対するエストロゲンの影響。

発癌物質による DNA 損傷は必ずしも癌のイニシエーションになるわけではない。

2) Radiation carcinogenesis 放射線発癌

原爆による影響：急性・慢性骨髄性白血病患者増加。

ionizing radiation 電離放射線→mutagenic effects：二重鎖染色体断裂、転座、まれに点突然変異。
非致死的な放射線→発癌に適した genomic instability 遺伝的不安定性を引き起こす。

UV 紫外線照射→
 { skin cancers：eg. 悪性黒色腫（メラノーマ）、扁平上皮癌、基底細胞癌。
 { ピリミジン二量体形成→DNA 損傷…正常では一連の修復酵素により修復。
 ⇒修復機構欠陥、欠損：色素性乾皮症→皮膚癌生じやすい。

3) Viral and Microbial Oncogenesis ウイルスおよび微生物発癌

RNA oncogenic viruses RNA 腫瘍ウイルス

acute transforming virus 急性形質転換ウイルス：viral oncogene (v-onc)を持つ。

slow transforming virus：挿入による突然変異形成…近くの protooncogenes 活性化。

Human T cell leukemia virus type I：HTLV-1

adult T cell leukemia 成人 T 細胞性白血病

CD4+ T cells 指向性

TAX タンパク→IL-2 とその受容体↑(⇒T cell 増殖)、tumor suppressor genes ↓ Fig6-33
GM-CSF 産物の増加によるパラクリン経路活性化。

→マクロファージに作用して他の T cell 分裂促進物質(IL-1 etc.)分泌促進、増殖抑制経路抑制。

最初の T cell 増殖は多クローン性→二次的な形質転換→最終的に単クローン性 T cell 増殖。

DNA oncogenic viruses DNA 腫瘍ウイルス

human papilloma virus HPV

squamous cell papilloma 扁平上皮乳頭腫、warts いぼ

squamous cell carcinoma 扁平上皮癌：子宮頸部、肛門、肛門周囲、外陰部、陰茎

E7：Rb と結合して E2F 転写因子活性化。CDKI、CDKN1A/p21、p27 を不活性化。

サイクリン E および A と結合し、これらを活性化。

E6：p53 に結合して不活性化→BAX(アポトシス誘導)分解、テロメラーゼ活性化。

Epstein-Barr virus EBV

バーキットリンパ腫 @ Africa

EBV にコードされる遺伝子

{ LMP-1：CD40 分子を介する B cell 活性化に似たシグナル経路、BCL2 活性化。

{ EBNA-2：サイクリン D、src ファミリーを含む宿主遺伝子の形質転換。

免疫状態正常時：EBV による B cell 増殖は制御→無症状 or 伝染性単核球症。

マラリア etc.による免疫能喪失時：
 { B cell 増殖持続。
 { B cell は T cell によって認識される抗原提示しない。
 →t(8;14)転座のような突然変異→myc 活性化。

免疫抑制患者では B cell が多クローン性に増殖。

nasopharyngeal carcinoma 鼻咽腔癌 @ southern China

Hepatitis B virus B型肝炎ウイルス

chronic liver injury and accompanying regeneration 慢性肝障害とそれに伴う再生
→環境因子による突然変異を起こしやすくする。

HBx(HBVに含まれる調節因子)→NF- κ B 経路で様々な増殖調節遺伝子転写活性化
cytosolic signal transduction pathways 細胞質シグナル伝達活性化

Helicobacter pylori : 胃癌や胃のリンパ腫の原因? 消化性潰瘍の原因にも。

胃のリンパ腫 : B cell 由来。MALT リンパ腫…B cell はリンパ濾胞の辺縁帯に存在。

慢性胃炎→胃粘膜内にリンパ濾胞形成→H. Pylori 感染→H. Pylori 反応性 T cells 形成

→多クローン性 B cell 増殖→MALT リンパ腫

→疾患の早い段階で H. Pylori 除菌→治療。

胃癌の発生にも関与 : 慢性胃炎→胃の萎縮→細胞の腸上皮化生→異形成→胃癌。

VI Host defense against tumors : Tumor immunity 腫瘍免疫

腫瘍細胞を完全に自己ではないと認識 : by Paul Ehrlich

非自己の腫瘍細胞を認識して破壊”免疫監視” : by Lewis Thomas and McFarlane Burnet

1) Tumor antigens 腫瘍抗原 Fig 6-34

- { tumor-specific antigen 腫瘍特異抗原(腫瘍細胞のみ)と
- { tumor-associated antigen 腫瘍関連抗原(腫瘍細胞+一部の正常細胞)

CD8+ cytotoxic T cells(CTL) : 細胞表面の MHC class I 分子により、細胞上のペプチド抗原認識。

a) Cancer-Testis antigens 癌-精巣抗原

精巣以外のいかなる組織でも発現していない遺伝子によりコード。

MAGE family : 腫瘍特異的。精巣に存在するが、精子は MHC class I 持たない=表面に出ない。

b) Tissue-specific antigens 組織特異抗原

メラニト特異抗原タンパク : 正常なメラノサイトや悪性黒色腫上に発現→正常なメラニンを含む細胞も破壊。

c) Antigens resulting from mutational change in proteins タンパク質の突然変異で生じる抗原

癌タンパクや癌抑制タンパクの突然変異により生じる。

in vivo では CTL は特発的反応を示さない。

d) Over-expressed antigens 過剰発現した抗原 : eg. HER-2…乳癌、卵巣癌 etc.

e) Viral antigens ウイルス性抗原 : HPV、EBV

f) Other tumor antigens : 粘液 mucin

g) Oncofetal antigens 癌胎児性抗原 : 胚形成の過程で発現するが、正常成人組織には存在しない。

eg. CEA : 大腸癌…コードする遺伝子の抑制解除→再発現。

α -fetoprotein : 肝癌

h) Differentiation-specific antigens 分化特異抗原

eg. CD10 : 癌化した or 正常な B cell の両方に発現。

PSA : 良性 or 悪性前立腺腫瘍上皮の両方に発現。

2) Anti-tumor effector mechanisms Fig 6-35

Cytotoxic T lymphocytes (CTL) : 主にウイルスが関与する腫瘍に働く。

腫瘍抗原を負荷された樹状細胞との免疫反応によっても産生。

NK cells : 初回感作なしで腫瘍破壊可能。

IL-2 により活性化、様々な腫瘍を溶解→MHC class I 持たないもの(T cell 認識しない)も。

macrophages : 殺菌と似た仕組み (第2章参照 eg. ROS) or TNF 分泌により腫瘍を殺す。

humoral mechanisms 体液性機序 : 補体の活性化、NK 細胞による ADCC の誘導。

3) Immunosurveillance 免疫監視

免疫不全患者における癌の頻度高い→先天性免疫不全患者の約5%が癌に…対照の200倍。

免疫抑制された臓器移植患者、AIDS 患者でも癌の頻度高い→大部分は B cell 性リンパ腫。

X連鎖リンパ球増殖疾患：EBV感染を起こすと通常の自然治癒 or 伝染性単核球症の型をとらずに、慢性型 or 致死型伝染性単核球症、悪性リンパ腫に。

癌が免疫状態良好な宿主の免疫系から逃れうる回避機構

抗原陰性亜型の選択的増殖

組織適合抗原の消失 or 発現減少：HLA class I 消失 or 減少→CTL から逃れる。NK cell は誘発。

相互刺激の欠如：腫瘍細胞は B7-1 のような相互刺激分子を発現しないことがある。

→感作を逃れる + T cell をアネルギー or アポトーシスへと導く。

⇒これを回避するため、癌患者を B7-1 で形質転換した自己由来腫瘍細胞で感作する試み。

免疫抑制：化学物質、電離放射線などの発癌因子、TGF- β …強い免疫抑制能。

また、癌細胞は Fas リガンドを発現。→T cell 上の Fas と結合→免疫細胞死。

VII Clinical features of neoplasia 腫瘍の臨床的特徴

1) Effects of Tumor on Host

部位および周辺組織との関係

eg.下垂体腺腫：周囲の腺を圧迫、破壊→下垂体機能低下症

腎動脈壁の平滑筋腫→腎虚血、重篤な高血圧症

総胆管内の比較的小さい癌→胆管閉塞

ホルモン産生

eg.膵島の β 細胞由来の腺腫、癌→高インスリン血症

正常の周辺組織に潰瘍を形成

eg.腸内腔に突出した腫瘍：蠕動運動により腫瘍を腸の下流へはめ込む(腸重積) →粘膜潰瘍。

Cancer cachexia 癌性悪液質

脂肪減少、体重減少、重篤な衰弱、食欲不振、貧血に。=消耗症候群⇒“悪液質”

活性化マクロファージから分泌される TNF、IL-1→基礎代謝率上昇。

ユビキチン-プロテオソーム経路により、骨格筋タンパク破壊。

Paraneoplastic syndrome 新生物随伴症候群 Table 6-6

腫瘍の局所 or 遠隔転移、あるいは腫瘍原発組織からのホルモン産生によっては説明できない。

クッシング症候群：ACTH or ACTH 様物質分泌性腫瘍の癌により、これらが異所的に産生。

hypercalcemia 高カルシウム血症：肺の扁平上皮癌による PTHrP(上皮小体ホルモン関連タンパク)

合成。他にも腫瘍由来因子として TGF- α 、vitamin D。

※骨転移によるものは新生物随伴症候群ではない。

凝固亢進：静脈血栓症や、非細菌性血栓性心内膜炎をもたらす。

撥状指、肥大性骨関節症 etc.

2) Grading and Staging of Cancer 悪性度分類と病期

Grading：aggressiveness or level of malignancy I-IV←腫瘍細胞の分化度や核分裂の数を基準。

(高分化、良性) I → IV(低分化、悪性)

Staging：原発巣の大きさ、所属リンパ節への拡がりの範囲、転移の有無に基づく。

Grading よりも臨床的な重要性が大きい。

TNM 分類…T：原発巣、N：所属リンパ節浸潤、M：転移

T1～T4 の順に原発巣増大、N0～N3：浸潤進行程度、M0 or M1 転移の有無。

AJC 分類…0～IV期に分けられる。

3) Laboratory diagnosis of cancer 検査室診断

Morphologic methods 形態学的検査

frozen-section diagnosis 凍結切片診断：数分以内で組織診断可能。

fine-needle aspiration 細針吸引：手術前診断で用いられる。

cytologic (Papanicolaou) smears 細胞診 (パパニコロウ) スメア (Pap smear) Fig 6-36

eg. 子宮頸癌、子宮内膜癌

腫瘍細胞は接着力低下→体腔液、分泌液中に剥離。

この液を調べることで、浸潤前に検出可能。

immunocytochemistry 免疫細胞化学 immunohistochemistry 免疫組織化学

eg. サイトケラチン：低分化癌と大細胞型リンパ腫との鑑別。

PSA：前立腺癌の確定診断。

HER-2：乳癌の治療効果の経過観察。

flow cytometry フローサイトメトリー：細胞表面分子や分化抗原に対する蛍光抗体を用いる。
腫瘍細胞の DNA 量を測定…予後観察に用いる。

4) Biochemical assays 生化学的検査

血中の腫瘍随伴酵素、ホルモン、他の腫瘍マーカーの検査…癌発見、治療効果判定に有用。

PSA = prostate 前立腺 specific antigen：前立腺癌、良性前立腺過形成の際に上昇。

CEA 癌胎児性抗原：早期癌の検出に必要な特異性を欠く。術後の再発発見の際に有効。

α -fetoprotein：肝細胞癌、卵黄嚢遺残由来の癌を持つ成人に見られる。これも特異性には問題アリ。

5) Molecular diagnosis 分子診断

PCR 法による T cell 受容体 or 免疫グロブリン遺伝子検出

→ monoclonal：腫瘍性増殖、polyclonal：反応性増殖。

PCR 法による BCR-ABL 転写産物検出→慢性骨髄性白血病に特異的。

FISH (fluorescent in situ hybridization translocation)法による染色体転座検出

→Ewing 肉腫、白血病、リンパ腫などの癌に特異的。

PCR や FISH は HER-2 や N-myc などの癌遺伝子の増幅検出や、治療後に残った微小癌の検出にも用いられる。

6) Molecular profiling of tumors 分子プロファイリング

DNA マイクロアレイ分析による。gene chip technology 遺伝子チップ法：Fig 6-37

表現型としては同一でも、遺伝子発現に関しては異質。←大細胞性B細胞リンパ腫

⇒遺伝子発現パターン検出により、表現型が類似した腫瘍を生存率の全く異なるサブカテゴリーに。