



がん生物学 イラストレイテッド

序論

がん研究の歴史 (渋谷正史)

13

- 発がん物質の探索 15
- エピジェネティクス解析による DNA レベルの遺伝子不活性化 18
- がん遺伝子とレトロウイルス 15
- 腫瘍血管を中心とするがんの微小環境 20
- がん抑制遺伝子と高発がん家系 16
- 浸潤と転移, がん幹細胞の問題 20
- シグナル伝達, 細胞周期, アポトーシス 18
- 分子標的薬剤の開発, および予防薬の進歩 20

第1章

がんの原因と誘因

23

- 1 がんの原因としての変異原物質** (戸塚ゆ加里, 小沼邦重, 落合雅子, 中釜斉) 24
 - 直接変異原物質と間接変異原物質 25
 - 活性酸素・窒素種による酸化的 DNA 損傷 30
- 2 腫瘍ウイルス (肝炎ウイルス)** (宇治野真之, 杉山和夫, 下遠野邦忠) 32
 - ヒト肝細胞に感染するウイルス 33
 - 感染サイクル 37
 - 肝炎ウイルスの持続感染性 33
 - 肝炎ウイルスによる細胞のがん化と腫瘍化の維持 39
 - HBV と HCV のゲノムおよび産生されるタンパク質 33
 - 脂肪代謝異常と肝疾患および肝がん 40
- 3 腫瘍ウイルス (HTLV, HPV, EBV など)** (渡邊俊樹) 43
 - 腫瘍ウイルス総論 44
 - KSHV (HHV8) 47
 - HTLV-1 44
 - HPV 48
 - EBV 45
- 4 ヘリコバクターピロリ** (畠山昌則) 50
 - ピロリ菌 CagA 50
 - ピロリ菌 CagA による細胞極性破壊 54
 - ピロリ菌 CagA の胃上皮細胞内移行 52
 - 個体レベルにおけるピロリ菌 CagA の発がん活性 56
 - ピロリ菌 CagA による SHP2 の脱制御 52
 - 胃がん発症における上皮極性破壊の意義 57
- 5 ホルモン** (林慎一) 60
 - ホルモン依存性腫瘍 60
 - ホルモンと細胞内リン酸化シグナル経路 64
 - 性ステロイドホルモン生合成とその作用発現 61
 - ホルモンとがん幹細胞説 64
 - がん細胞のステロイドホルモン受容体の標的遺伝子 62
 - ホルモン依存性腫瘍の微小環境 66
 - ホルモン療法 62
- 6 放射線** (鈴木啓司, 山下俊一) 68
 - 放射線の種類 69
 - 放射線と発がん 71
 - 放射線による DNA 損傷の誘発 69

1	チロシンキナーゼとRas (丸義朗)	74
	■ TKとは：酵素学的視点	75
	■ 遺伝子進化とグループ化	76
	■ 発現細胞とノックアウト (KO) マウスによる個体生物学的機能の予測	76
	■ 一次構造	77
	■ シグナル伝達	78
	■ 自己抑制と脱抑制 (再活性化) の考え方	79
	■ Ras	81
	■ 増殖抑制・細胞死	81
	■ TKによる骨格系制御	82
	■ 酵素と基質の生体内利用率	83
2	白血病がん遺伝子 (吉見昭秀, 黒川峰夫)	85
	■ 核内転写因子遺伝子	86
	■ チロシンキナーゼ遺伝子	89
	■ セリン/スレオニンキナーゼ遺伝子	91
	■ GTP結合タンパク質	92
	■ 分子標的療法のこれから	92
3	N-myc (末永雄介, 中川原章)	94
	■ N-mycとがん	94
	■ N-mycの機能	96
	■ N-mycの制御機構	97
4	Wntシグナル (菊池章, 松本真司)	100
	■ Wntシグナル伝達経路の概要	101
	■ β -カテニン経路の異常とがん	103
	■ β -カテニン非依存性経路の異常とがん	104
	■ Wnt5aによるがん細胞の運動・浸潤能促進の分子機構	105
5	EML4-ALK (間野博行)	108
	■ EML4-ALKとは	108
	■ EML4-ALKの診断	109
	■ EML4-ALKの分子標的治療	110
6	細胞周期, 細胞接着にかかわるがん抑制遺伝子 (村上善則)	113
	■ がん抑制遺伝子とは	114
	■ がん抑制遺伝子の変異の分子機構	115
	■ がん抑制遺伝子産物の機能	116
	■ 細胞周期の進行を抑制するがん抑制遺伝子	117
	■ 細胞接着と形態形成にかかわるがん抑制遺伝子	119
	■ 家族性腫瘍	120
7	p53 (荒川博文)	122
	■ p53とは? : 発見からタンパク質構造解析までの歴史	123
	■ 標的遺伝子の転写制御因子としてのp53とその機能	124
	■ p53とMDM2	127
	■ p53の上流シグナルとp53の活性化機構	128
	■ 類似遺伝子やp53の多様な転写産物の発見	128
	■ 治療への応用	129
	■ 今後の展望	129
8	TGF-βシステム (江幡正悟, 宮園浩平)	131
	■ TGF- β ファミリー	131
	■ TGF- β シグナル伝達	132
	■ TGF- β の古典的な二大作用	133
	■ がん細胞に対する二面的な働き	134
	■ がん初期におけるがん抑制作用	134
	■ 進行がんにおけるがん促進作用	136

1	ゲノム異常 (稲澤譲治)	140
■	ヒトゲノムの基本構造	140
■	がんのゲノム異常	141
■	がんの染色体異常	144
■	前立腺がんと肺非小細胞がんで見出された染色体転座	145
■	がんのゲノム異常とシグナル伝達経路、分子標的治療薬	146
■	次世代シーケンサーによるがんゲノム解析	148
2	DNA 修復とゲノム不安定性 (小松賢志)	151
■	DNA 修復機構のタイプ	151
■	塩基除去修復	152
■	ヌクレオチド除去修復	153
■	相同組換え修復	155
■	非相同末端再結合	157
■	DNA クロスリンク修復	158
■	ミスマッチ修復	160
3	エピジェネティクス異常 (竹島秀幸, 牛島俊和)	161
■	エピジェネティック修飾	162
■	がんにおけるエピジェネティック異常	163
■	エピジェネティック異常の特徴	165
■	エピジェネティック異常が起きるメカニズム	165
■	エピジェネティック異常のがん診断・がん治療への応用	166
4	がんと microRNA (鈴木元, 高橋隆)	169
■	miRNA の発見	169
■	miRNA のがんにもたらす役割	171
■	miRNA と SNP	173
■	転写およびプロセッシングを標的とした miRNA 発現調節	173
■	がん幹細胞研究への展開	174
■	miRNA によるがんの診断、予後	175
■	miRNA を用いた治療の可能性	175

1	細胞周期とテロメア (平井悠吾, 石川冬木)	178
■	染色体末端テロメア	179
■	テロメア DNA の短小化と染色体の不安定化	180
■	テロメア制御における陰陽モデル	181
■	DNA 損傷応答因子によるテロメア制御	182
■	テロメラーゼの作用機構	183
2	オートファジー (西村多喜, 水島昇)	185
■	オートファジーとは?	185
■	オートファジーの過程	186
■	オートファジーの分子機構	186
■	がん抑制遺伝子として働くオートファジー関連遺伝子	189
■	がんにおけるオートファジーの制御	189
■	がんの発症進展におけるオートファジーの意義	190
■	抗がん剤標的としてのオートファジー	192
3	がんの細胞死 (アポトーシスを中心に) (伊藤亮, 米原伸)	193
■	細胞死の中心的な機構としてのアポトーシス	193
■	DNA 損傷と p53 を介するアポトーシス	196
■	非アポトーシス細胞死	198

4 がん幹細胞 (吉田剛, 佐谷秀行)	200
■ がん幹細胞とは何か? : 腫瘍生物学の新規概念	201
■ 腫瘍内の不均一性はどのようにして生じるのか? : 2つの腫瘍発展モデル	202
■ 転移・再発にがん幹細胞はどう関係するのか? : 臨床的観点からのがん幹細胞	202
5 多段階発がん (山本英一郎, 豊田実)	206
■ 発がん過程における遺伝子異常	207
■ 大腸がんの多段階発がん過程における遺伝子異常	208
■ その他のがんにおける多段階発がん	211

第5章

がんの悪性化：浸潤と転移

213

1 細胞運動と浸潤 (星野大輔, 長野真, 清水元治)	214
■ 細胞接着	215
■ 細胞運動性の亢進	215
■ ECM 分解能の上昇	218
■ 細胞運動と ECM 分解を連動させる分子機構	219
2 上皮間葉転換 (下野洋平, 高井義美)	223
■ 発生における上皮間葉転換	223
■ がんにおける病的な上皮間葉転換	224
■ 上皮細胞マーカーと間葉細胞マーカー	226
■ 上皮間葉転換を誘導する細胞外因子	227
■ 上皮間葉転換の誘導にかかわる細胞表面受容体	228
■ 上皮間葉転換に関連する転写因子	230
■ 上皮間葉転換にかかわる miRNA	230
■ 上皮間葉転換とがん幹細胞	232
3 血管とリンパ管 (渡部徹郎)	233
■ 血管とリンパ管による閉鎖循環系の維持	234
■ 腫瘍血管の形成と性質	234
■ 血管新生を制御する因子群	236
■ 血管新生阻害薬	239
■ 血管内皮間葉移行によるがん関連線維芽細胞の生成	239
■ 腫瘍リンパ管新生	240
4 炎症とがん (小野真弓, 渡公佑)	243
■ 炎症とがんの発症と進展	244
■ 炎症とがんを関連づける代表的サイトカイン : TNF- α と IL-1 α/β	245
■ 炎症とがんを関連づける免疫 / 炎症細胞 : 好中球とマクロファージ	247
5 転移 (横田淳)	250
■ 正常細胞のがん化とがん細胞の悪性化	251
■ 生体内におけるがん細胞の浸潤と転移の工程	252
■ 浸潤と転移に関与する分子	254
■ 転移能獲得の分子機構	255
■ 浸潤能・転移能獲得の原因となるゲノム・エピゲノム異常	256

第6章

がんと免疫

259

1 がん抗原 (今井奈緒子, 池田裕明, 珠玖洋)	260
■ がん抗原の発見の歴史	261
■ がん抗原同定法	261
■ がん抗原の分類	262
■ がん抗原を標的とした特異的免疫療法	264
■ 今後の展望	268
2 サイトカインとケモカイン (前田伸治, 上田龍三)	270
■ サイトカインとサイトカイン受容体	270
■ 炎症性サイトカイン	273
■ 炎症性サイトカインと腫瘍	274
■ その他のサイトカイン	275
■ ケモカインとケモカイン受容体	276
■ ケモカインと腫瘍	279

3 樹状細胞 (河上裕)	282
■ 樹状細胞のがん生物学・医学における意義	282
■ 樹状細胞の機能	283
■ 担がん生体における樹状細胞の機能障害	283
■ 樹状細胞が発現する機能分子と制御標的	284
■ 生体内での樹状細胞の制御	284
■ 培養樹状細胞を用いたがん免疫療法	287

第7章 がんの分子標的治療

291

1 イマチニブと耐性克服 (FLT3 阻害剤を含む) (鎌塚八千代, 直江知樹)	292
■ 分子標的治療に対する耐性機構	292
■ 慢性骨髄性白血病 (CML) に対するイマチニブ耐性機構とその克服	292
■ 急性骨髄性白血病 (AML) と FLT3 阻害剤	295
2 HER2 抗体 (トラスツズマブなど) (辻和香子, 戸井雅和)	298
■ HER2 (HER ファミリー) の構造	298
■ HER2 抗体の種類, 作用機序	299
■ HER2 抗体を併用した臨床試験	301
3 EGFR 阻害薬 (ゲフィチニブなど) (山田忠明, 矢野聖二)	304
■ 上皮成長因子受容体 (EGFR)	304
■ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤	305
■ 抗 EGFR 抗体	306
■ 現在開発中の EGFR 阻害剤	307
■ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の耐性機構	308
4 血管新生阻害薬 (ベバシズマブなど) (佐藤靖史)	310
■ VEGF とその受容体	311
■ 腫瘍血管促進における VEGF の意義	311
■ VEGF シグナルを標的とする血管新生阻害剤	312
■ VEGF シグナル遮断剤の問題点	314

第8章 がんの診断と治療

317

1 がん (腫瘍) マーカー (山田哲司, 尾野雅哉, 本田一文)	318
■ 腫瘍マーカー	318
■ 新しい腫瘍マーカー	320
■ バイオマーカー	320
■ 国内外の腫瘍マーカーに関する研究活動	322
2 診断法の進歩 (大腸がんを例として) (古賀宣勝, 松村保広)	325
■ がん検診	325
■ 大腸がん検診としての便潜血検査	326
■ 便 DNA 検査	327
■ 便 RNA 検査	328
■ 今後のがん検診	329
3 手術法の進歩 (黒川幸典, 土岐祐一郎)	331
■ 手術の歴史と変遷	331
■ 胃がんの標準手術の確立	332
■ 縮小手術・低侵襲手術の普及	334
4 放射線・診断と治療 (篠藤誠, 山田滋)	337
■ 放射線によるがんの画像診断	338
■ 画像診断の目的	338
■ 画像検査の種類	338
■ 放射線治療	341
■ 放射線の生物学的効果	342
■ 治療方法	344

1 肺がん (貫和敏博)	348
■ 肺がん総論	349
■ 分子標的薬著効例によるドライバー変異の発見：それは非喫煙者肺がんから始まった	350
■ ドライバー変異である EGFR リン酸化酵素活性型変異の発見	351
■ 臨床におけるエビデンスの確立へ	352
■ アジア人非喫煙者ドライバー変異頻度の分布	352
■ 喫煙者肺がん：禁煙と予防医学	353
■ 肺がんゲノム解析	354
■ 肺がん研究・臨床の今後の課題	355
2 大腸がん (山本浩文, 森正樹)	357
■ APC 遺伝子の不活化による大腸腫瘍化の始まり	358
■ がん抑制遺伝子の不活化	359
■ 細胞周期制御異常と細胞増殖マーカー	360
■ COX-2 と大腸腺腫・大腸がん	361
■ 大腸発がん経路の推定	362
■ 遺伝子異常パターン解析による大腸がんの発生体系	363
■ 大腸がん治療と分子標的治療薬	364
■ がん幹細胞	366
■ おわりに	366
3 胃がん (湯浅保仁, 秋山好光)	368
■ 胃がんの分類と発症過程	368
■ 胃がんの疫学	369
■ 胃がんを発症する遺伝性疾患	369
■ 胃がんの感受性に影響する遺伝子多型	370
■ 胃がんに関連する感染	370
■ 胃がんにおける遺伝子異常	371
■ miRNA	372
■ エピジェネティックな異常	372
■ 胃がん幹細胞	373
■ 胃がんのマウスモデル	374
4 乳がん (戸井雅和, 千年松, 高田正泰)	376
■ がんのリスク要因：乳がんの例	376
■ がんの亜分類	377
■ がん細胞と間質細胞	378
■ 標的治療	379
5 膵がん (江角浩安)	384
■ 膵がんの概要	385
■ 膵がんの原因・疫学	385
■ 膵がんの診断	386
■ 治療法	387
■ 膵がん発生のメカニズムと分子標的薬	388
■ 膵がんの生物学的特徴	389
■ 膵がんのこれから	392
6 脳神経腫瘍 (八巻智洋, 中川原章)	394
■ 正常神経発生	394
■ 脳腫瘍幹細胞	396
■ 膠芽腫	397
■ 髄芽腫	400