

がん-----細胞の病気

細胞は分裂・増殖することによって

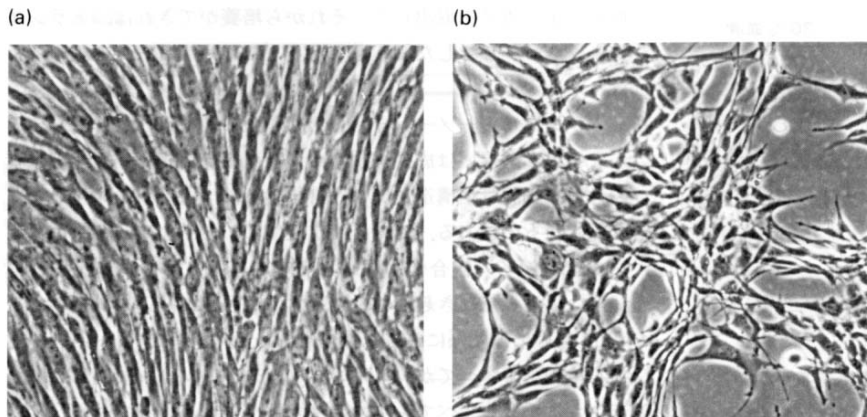
- ① その数を増やす
- ② 個体、組織を形成する
- ③ 子孫を作り、世代交代する

細胞には、増殖の start-stop の調節機構がある

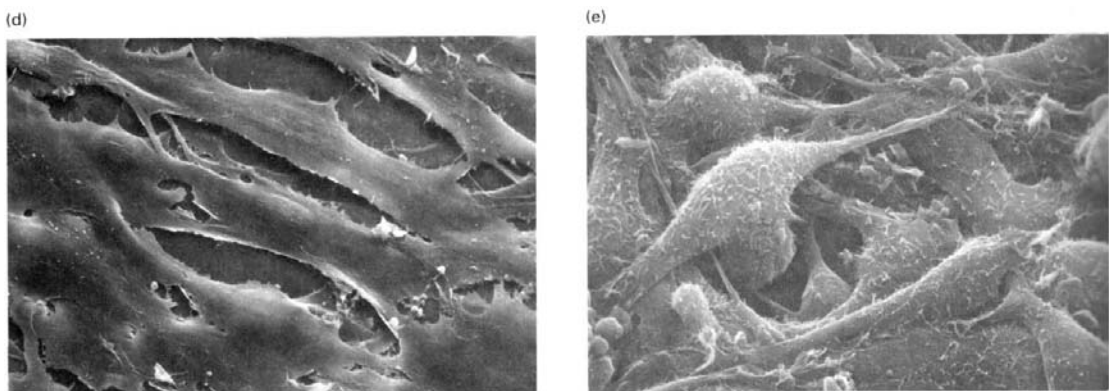
- ・ すべての細胞が常に増殖しているわけではない。
- ・ 接触阻害 (contact inhibition) ---- 隣の細胞と接すると増殖を停止する
- ・ 同種の細胞どうしで接着し、異なる細胞は排除する

がん細胞

- ・ 異常に増殖を続け、瘤状の細胞塊 (腫瘍) を形成する
- ・ 細胞間の接着も異常になり、他の組織に転移し生着する



(a)ラット繊維芽細胞 (b)ポリオー真ウイルス遺伝子を導入しトランスフォームした細胞
(c)マウス3T3細胞 (d)ラウス肉腫ウイルスでトランスフォームした細胞



もし接触阻害のしくみが無かったら、・・・

がん

- ・細胞が異常に増殖する
- ・接触阻害が掛からず、細胞が増殖して瘤状の大きな細胞塊を作り腫瘍となる
- ・細胞間の認識が異常となり、転移して他の組織に定着する

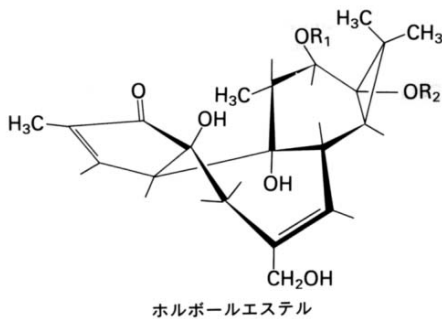
遺伝子の変異と疾患

- ・ その細胞・組織では働いていない遺伝子上の変異 → 変化は生じない
- ・ 細胞増殖、細胞周期に関する変異 → がん

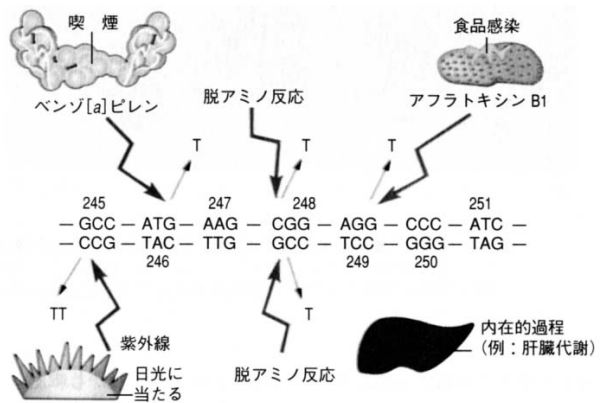
二段階仮説

イニシエーター (例えば、遺伝子の変異)

プロモーター (例えば、細胞内シグナル系の活性化)



ホルボールエステルの構造。発がんプロモーターの代表。分子には四つの環があり、それぞれ、七、六、五、三員環である。ホルボール骨格にエステル結合している二つの長鎖脂肪酸が大事な成分である。それらは、OR₁、OR₂と表してある。この分子は、二つの脂肪酸エステルとヒドロキシル基をもつ分子ジアシルグリセロールの類似体として作用するものと思われる。



化学発がん物質の作用機作 図は p53 遺伝子中の七つの連続したコドンのヌクレオチド配列を示す。この部分でヒトのがんの約 50% で欠失、変異が見られる。いくつかの異なる化学物質がこの遺伝子部分に変化を与えることが見いだされている。その中には、タバコの煙に含まれるベンゾ[a]ピレン、木の実や穀物に生えるカビがつくるアフラトキシン B1、日光の中の紫外線が含まれる。こうした発がん物質はそれぞれ異なるヌクレオチド置換をひき起こす。体内代謝によってシトシン残基からアミノ基が失われること (脱アミノ反応) でも別の C→T 変異が起こる。

がん遺伝子と細胞内シグナル

がん遺伝子-----腫瘍ウイルスのがん誘発作用を持つ遺伝子

がん原遺伝子----非感染細胞のゲノムに存在するがん遺伝子

(正常細胞の中では調節された状態にあるが、遺伝子に変異が入ることで活性化されることもある)

src (トリ肉腫ウイルス中にあるがん遺伝子) -----チロシンキナーゼ

erbB (トリ赤芽腫症ウイルスのがん遺伝子) -----EGF 受容体

ras (ハーベイ肉腫ウイルス) ----- GTP 結合タンパク質

myc (トリ骨髄細胞症ウイルス) -----転写因子として遺伝子を発現させる

v-H-ras はハーベイ肉腫ウイルス中の発ガン遺伝子。この遺伝子を正常細胞に導入するとがん細胞に転換する。正常細胞には、**v-H-ras** と類似した塩基配列の遺伝子が存在し、**c-H-ras** と呼ばれる。ヒトがん細胞中の **c-H-ras** を調べると、塩基の点突然変異が含まれていた。

バーキットリンパ腫で頻繁に転座を起こす染色体上の領域にある遺伝子 **c-myc** は、がん遺伝子 **v-myc** の相同遺伝子であった。

がん抑制遺伝子-----細胞の増殖を抑制する遺伝子(p.125)

がん細胞ではしばしばがん抑制遺伝子に変異してその作用が減弱している

p53

Rb (網膜芽細胞種より見つかる)

<参考>

分子標的薬

ゲフィチニブ (イレッサ)

EGF 受容体のチロシンキナーゼによる

自己リン酸化反応を特異的に阻害

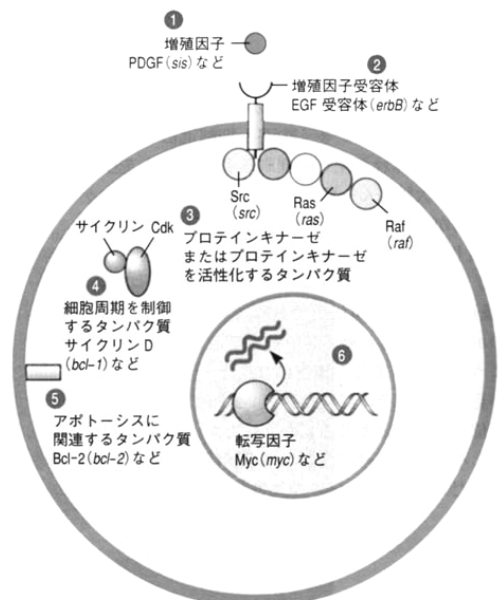
→肺がん細胞増殖シグナルの遮断

メシル酸イマチニブ (グリベック)

慢性骨髄性白血病の原因となる

Bcr-Abl チロシンキナーゼを選択的に

阻害する



がん原遺伝子にコードされるタンパク質をまとめた模式図

(1)増殖因子、(2)増殖因子受容体、(3)プロテインキナーゼと、プロテインキナーゼを活性化するタンパク質、(4)細胞周期を制御するタンパク質、(5)アポトーシスを誘導または阻害するタンパク質、(6)DNA結合タンパク質といったものが、がん原遺伝子にコードされている。

細胞の老化

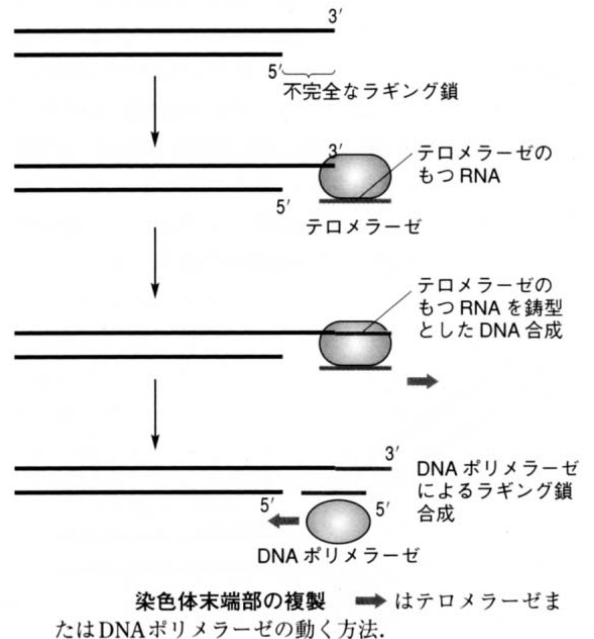
正常細胞 ----- 分裂回数に限度がある
 分裂の際にテロメアが短くなり、テロメアがある程度短くなると分裂を停止

正常なのに分裂能力が低下しない細胞----
 幹細胞、生殖細胞、発生初期の細胞
 これらの細胞は短くなったテロメアを再び伸張する酵素を持っている

テロメラーゼ

(生物系薬学Ⅱ p.116 参照)

がん細胞-----無限の増殖能
 テロメラーゼを持つ



練習問題

1. 細胞が分裂すると、テロメアの繰り返し構造が短くなる。
2. がん細胞には、DNA 末端の構造を維持する () の活性がある。
3. 正常細胞は常に分裂・増殖を繰り返している。
4. がん細胞では、接触阻害が見られなくなっている。
5. がんが発生する原因は、遺伝子上の塩基の変異が大きく関係している。
6. 紫外線は遺伝子の変異を引き起こすが、ウイルス感染は遺伝子には影響しない。
7. 代表的なプロモーター活性物質として () がある。
8. 発がん性を示す代表的な化学物質として () がある。
9. がん細胞は、異なる種類の細胞との接着は排除する。
10. がんの発症に関わる遺伝子は、正常の細胞 DNA 中にも存在する。
11. がん遺伝子は、細胞増殖に関するシグナル伝達系に作用して、がんを発症させる。
12. () は代表的ながん抑制遺伝子である
13. ゲフィチニブなど分子標的薬は、細胞増殖刺激の情報伝達系を阻害する。

正解: 1. ○ 2. テロメラーゼ 3. × 4. ○ 5. ○ 6. × (影響する)
 7. ホルボールステル (PMA) 8. ベンツ[a]ピレン、アフラトキシン B1
 9. × (排除しない) 10. ○ 11. ○ 12. p53、Rb 13. ○