

大学院講義
「発がんのメカニズム」
2025.1.17

産業医科大学 産業生態科学研究所
職業性腫瘍学 藤澤浩一

本日の内容

職業に起因するがんの頻度

発がんのプロセス

多段階発がん

発がんの抑制機構

発がんに関わる遺伝子

がん進展に関わる要因

化学物質の有害性評価方法

化学物質と発がんの歴史

各種化学物質の発がんメカニズム

国内のがん罹患数と死亡数

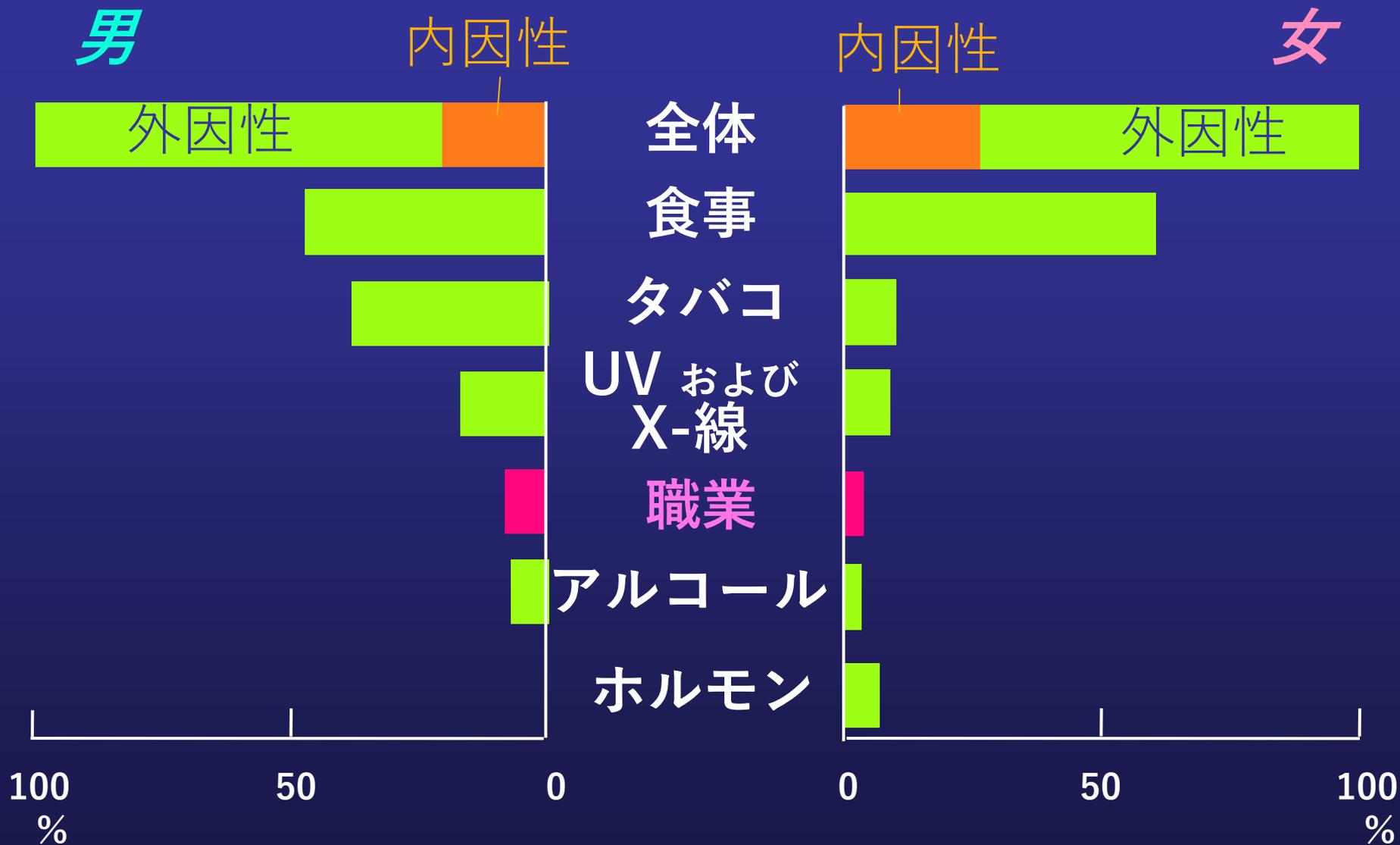
- ・ 2019年に新たに診断されたがんは999,075例（男性566,460例、女性432,607例）
 - ・ 2021年にがんで死亡した人は381,505人（男性222,467人、女性159,038人）
 - ・ 日本人が一生のうちにがんと診断される確率は（2019年）
男性65.5%（2人に1人） 女性51.2%（2人に1人）
 - ・ 日本人ががんで死亡する確率は（2021年）
男性26.2%（4人に1人） 女性17.7%（6人に1人）
- ## がん罹患数の順位（2019年）

	1位	2位	3位	4位	5位
総数	大腸	肺	胃	乳房	前立腺
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮

がん死亡数の順位（2021年）

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
男性	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃

人癌の要因



職業に起因するがんの割合

- Doll & Peto 1981: 4% of US cancer
- Simonato et al, 1988: 0.6-40% of lung cancers (仏)
- Leigh et al, 1997 “WHO Global Burden of Disease” Direct & indirect methods: 6-10%
- Nurminen & Karjalainen, 2001: 8% of cancers in Finns
- Steenland et al, 2003: 2.4-4.8% of US cancers
- Rushton et al, 2008: 4.9%が労働関連発がん性物質に起因 (UK)
- Micallef 2015 2.3% (仏)

2015年のフランスでは、推定7905人の新しいがん症例(男性7336人、女性569人)が職業被ばくに起因しており、すべての新規がん症例の2.3%(男性と女性でそれぞれ3.9%と0.4%)を占めた。男性と女性の間では、肺がんが最も影響を受け、次に男性では中皮腫と膀胱がん、女性では中皮腫と卵巣が続いた。

2004年イギリスでの職業に起因するがんについて

Table 2 Cancer registrations in 2004 attributable to occupation by exposure and cancer sites with at least 14 total attributable registrations

Carcinogen or occupation	Cancer site ^a																Total attributable cancer registrations ^b	
	Bladder	Brain	乳 Breast	Cervix	Larynx	Leukaemia	肺 Lung	中 Mesothelioma	Nasopharynx	皮 NMSC	NHL	Oesophagus	Ovary	Sinonasal	STS	Stomach ^c		Other sites
Asbestos					8		2223	1937								47		4216
Shift work (including flight personnel)			1957															1957
Mineral oils	296						470			902				55 ^d				1730
Solar radiation										1541								1541
Silica							907											907
Diesel engine exhaust	106						695											801
PAHs: coal tars and pitches										475 ^e								475
Painters	71						282									83		359
TCDD (dioxins)							215				74				27			316
Environmental tobacco smoke (non-smokers)							284											284
Total registrations attributable to occupation	550	14	1969	18	56	38	5442	1937	15	2862	140	188	33	126	27	157	26	13,598
Total cancer registrations in GB (2004)^k	9878	3933	43,202	2612	2112	5202	37,378	2037	189	67,220	8236	7488	6197	378	1063	7970	22,034^l	339,156^m

Table 2 Cancer registrations in 2004 attributable to occupation by exposure and cancer sites with at least 14 total attributable registrations

Carcinogen or occupation	Cancer site ^a																Total attributable cancer registrations ^b	
	Bladder	Brain	Breast	Cervix	Larynx	Leukaemia	Lung	Mesothelioma	Nasopharynx	NMSC	NHL	Oesophagus	Ovary	Sinonasal	STS	Stomach ^c		Other sites
Asbestos																		4216
Shift work (including night work)																		1957
Mineral oils																		1730
Solar radiation																		1541
Silica																		907
Diesel engine exhaust																		801
PAHs: coal tars and benzo(a)pyrene																		475
Painters																		359
TCDD (dioxins)							215				74				27			316
Environmental tobacco smoke (non-smokers)							284											284
Total registrations attributable to occupation	550	14	1969	18	56	38	5442	1937	15	2862	140	188	33	126	27	157	26	13,598
Total cancer registrations in GB (2004)^k	9878	3933	43,202	2612	2112	5202	37,378	2037	189	67,220	8236	7488	6197	378	1063	7970	22,034^l	339,156^m

職業起因がん 13,598
 ----- = 0.040
 全てのがん 339,156
[4 %]

年度別業務上疾病の新規支給決定件数(日本)

(単位:件)

分 類	年 度				
	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度
1 業務上の負傷に起因する疾病	4,221	4,263	4,460	4,491	4,474
2 物理的因子による疾病(がんを除く) 〔有害光線、電離放射線、異常気圧、 異常温度、騒音、超音波等〕	756	1,264	1,019	1,071	756
3 身体に過度の負担のかかる作業態様に起因する疾病 〔腰痛、振動障害、上肢障害等〕	1,322	1,391	1,519	1,441	1,388
4 化学物質等による疾病(がんを除く) 〔厚生労働大臣が指定する化学物質 等による疾病を含む。〕	213	210	210	213	235
5 粉じんの吸入による疾病 〔じん肺症等〕	333	277	272	222	197
6 細菌、ウイルス等の病原体による疾病 (うち、新型コロナウイルス感染症)	115	133	122	4,716 (4,556)	19,618 (19,526)
7 がん原性物質若しくはがん原性因子又はがん原性工程における業務による疾病 〔職業がん〕	924	929	1,029	968	951
8 長期間にわたる長時間の業務その他血管病変等を著しく増悪させる業務による脳血管疾患及び虚血性心疾患等	253	238	216	194	172
9 心理的負荷による精神障害	506	465	509	608	629
10 前各号に掲げるもののほか、厚生労働大臣の指定する疾病	2	0	2	2	2
11 その他業務に起因することの明らかな疾病 (うち、新型コロナウイルス感染症のワクチン接種に係るもの(発熱症状等))	0	0	1	5	862 (858)
計	8,645	9,170	9,359	13,931	29,284

(※) 新型コロナウイルス感染症については、別途厚生労働省労働基準局補償課にて取りまとめている『新型コロナウイルス感染症に係る月別労災請求・決定件数』による。

職業がんの労災補償状況

(単位：人)

疾 病 名	年 度	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度
ベンジジンにさらされる業務による尿路系腫瘍		2	3	1		1
ペーターナフチルアミンにさらされる業務による尿路系腫瘍		3	1	1	1	2
4-アミノジフェニルにさらされる業務による尿路系腫瘍						
4-ニトロジフェニルにさらされる業務による尿路系腫瘍						
ビス(クロロメチル)エーテルにさらされる業務による肺がん						1
ベリリウムにさらされる業務による肺がん						
ベンゾトリクロライドにさらされる業務による肺がん						
石綿にさらされる業務による肺がん		335	376	375	340	348
石綿にさらされる業務による中皮腫		564	534	641	607	578
ベンゼンにさらされる業務による白血病						1
塩化ビニルにさらされる業務による肝血管肉腫又は肝細胞がん						2
オルトートルイジンにさらされる業務による膀胱がん		—	—	1	1	
1,2-ジクロロプロパンにさらされる業務による胆管がん		1		4	1	2
ジクロロメタンにさらされる業務による胆管がん		1	1	2	3	2
電離放射線にさらされる業務による白血病、肺がん、皮膚がん、骨肉腫、甲状腺がん、多発性骨髄腫又は非ホジキンリンパ腫		2	2	1	6	3

職業がんの労災補償状況（続き）

オーラミンを製造する工程における業務による尿路系腫瘍					
マゼンタを製造する工程における業務による尿路系腫瘍					
コークス又は発生炉ガスを製造する工程における業務による肺がん	10	10	3	3	5
クロム酸塩又は重クロム酸塩を製造する工程における業務による肺がん又は上気道のがん	2			1	1
ニッケルの製錬又は精錬を行う工程における業務による肺がん又は上気道のがん					
砒素を含有する鉱石を原料として金属の製錬若しくは精錬を行う工程又は無機砒素化合物を製造する工程における業務による肺がん又は皮膚がん		1			
すす、鉱物油、タール、ピッチ、アスファルト又はパラフィンにさらされる業務による皮膚がん					
亜鉛黄又は黄鉛を製造する工程における業務による肺がん					
ジアニシジンにさらされる業務による尿路系腫瘍			1		
その他のがん	4	1		5	5
計	924	929	1,030	968	951

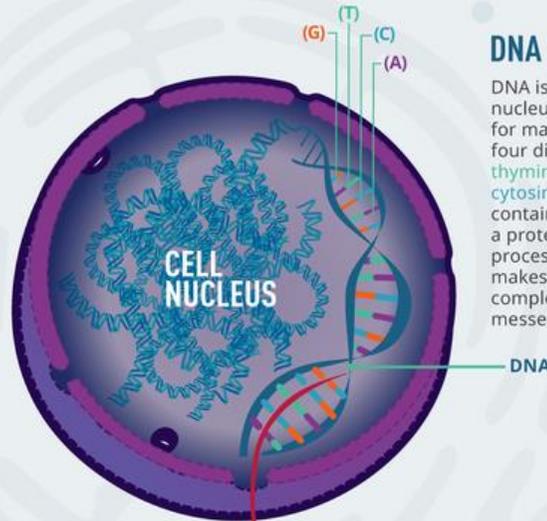
(注)「職業がん」とは、労働基準法施行規則別表第1の2第7号に該当する疾病をいう。

「亜鉛黄又は黄鉛を製造する工程における業務による肺がん」及び「ジアニシジンにさらされる業務による尿路系腫瘍」については、労働基準法施行規則別表第1の2第10号に該当する疾病である。

ヒトの細胞数	37兆個
細胞の大きさ	約 10~30 μm 、赤血球の直径は約 7 μm 、神経細胞は数cm
ゲノムの数と ゲノムの塩基数	46本の染色体 (23対) 30億塩基対 (bp) ハプロイドあたり
遺伝子数	約 20,000~25,000 の遺伝子
ヘイフリックの限界点	約 50回程度 の分裂を行った後、分裂が停止
テロメアとは	テロメアは染色体末端にある構造で、細胞分裂ごとに短縮し、老化や寿命に関与する
がんとは	細胞が制御を失い異常に増殖し、周囲組織に浸潤や破壊を行い、遠隔転移する、上皮性がんや肉腫、血液がんなどがある

発がんのメカニズム：DNAからタンパクへ

NATIONAL CANCER INSTITUTE



DNA

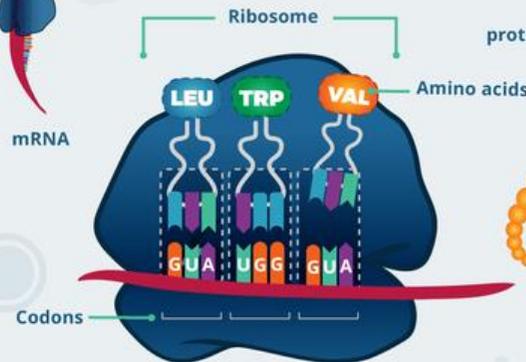
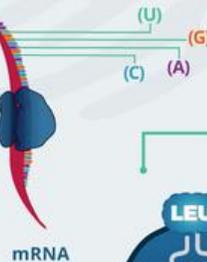
DNA is a molecule in the cell nucleus that contains instructions for making proteins. It is made of four different bases: adenine (A), thymine (T), guanine (G), and cytosine (C). A segment of DNA that contains the information for making a protein is called a gene. In the process of **transcription**, DNA that makes up a gene is copied into a complementary molecule called messenger RNA (mRNA).

GENETIC — CHANGES — AND CANCER

HOW GENETIC INFORMATION CREATES PROTEINS

RNA

mRNA is also made of four bases: adenine (A), uracil (U), guanine (G), and cytosine (C). mRNA moves from the nucleus to the cytoplasm where it interacts with ribosomes, the protein factories of the cell. There, through a process called **translation**, mRNA is translated into amino acids. A sequence of three mRNA bases is called a codon, and each codon is translated into a specific amino acid. There are 20 different kinds of amino acids in humans.



PROTEIN

As an mRNA molecule is translated, a chain of amino acids is formed. The chain eventually folds into a three-dimensional protein. The shape of a protein determines its function. Proteins have millions of functions in cells.

CELL MEMBRANE

TYPES OF GENETIC MUTATIONS IN CANCER

遺伝子について

ゲノムDNA

遺伝子 1

遺伝子 2

遺伝子 3

遺伝子 4

エンハンサー

プロモーター

エクソン 1

エクソン 2

エクソン 3

ATG スタート

イントロン

イントロン

ストップコドン

転写

未成熟mRNA

エクソン 1

エクソン 2

エクソン 3

イントロン

イントロン

スプライシング

ATG スタート

成熟mRNA

エクソン 1

エクソン 2

エクソン 3

polyA tail

翻訳

ストップコドン

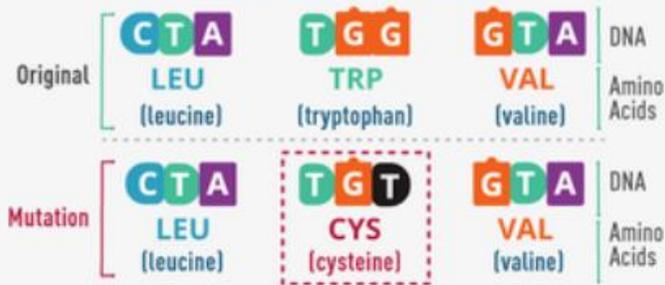
5' 非翻訳領域

タンパク

3' 非翻訳領域

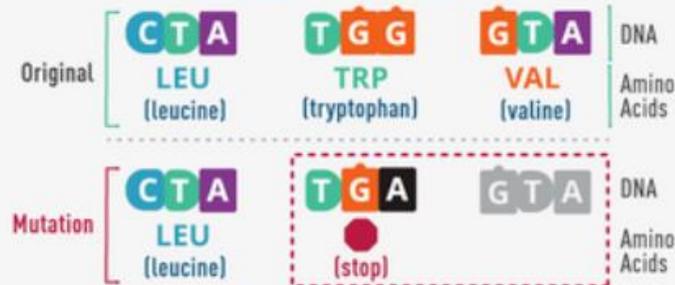
Mutationの種類

MISSENSE MUTATION



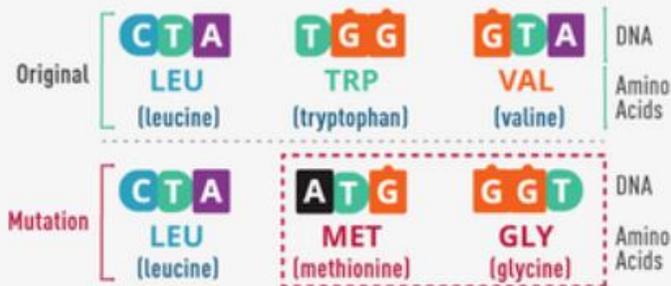
A missense mutation is a change of a single DNA base that results in a change in the amino acid sequence. Sometimes a single amino acid change can greatly alter the protein's function.

NONSENSE MUTATION



A nonsense mutation is a change of a single DNA base that creates a "stop" codon, which terminates translation. The result is a shortened protein that may not function or that may have an abnormal function.

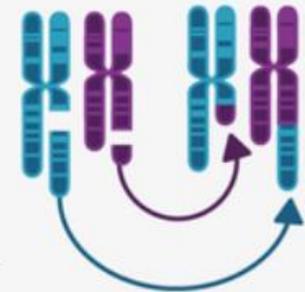
FRAMESHIFT MUTATION



A frameshift mutation results from the addition or removal of DNA bases that shifts the DNA sequence and the corresponding amino acid sequence. The result is a protein whose sequence, structure, and function are very different from those of the original protein.

CHROMOSOME REARRANGEMENTS

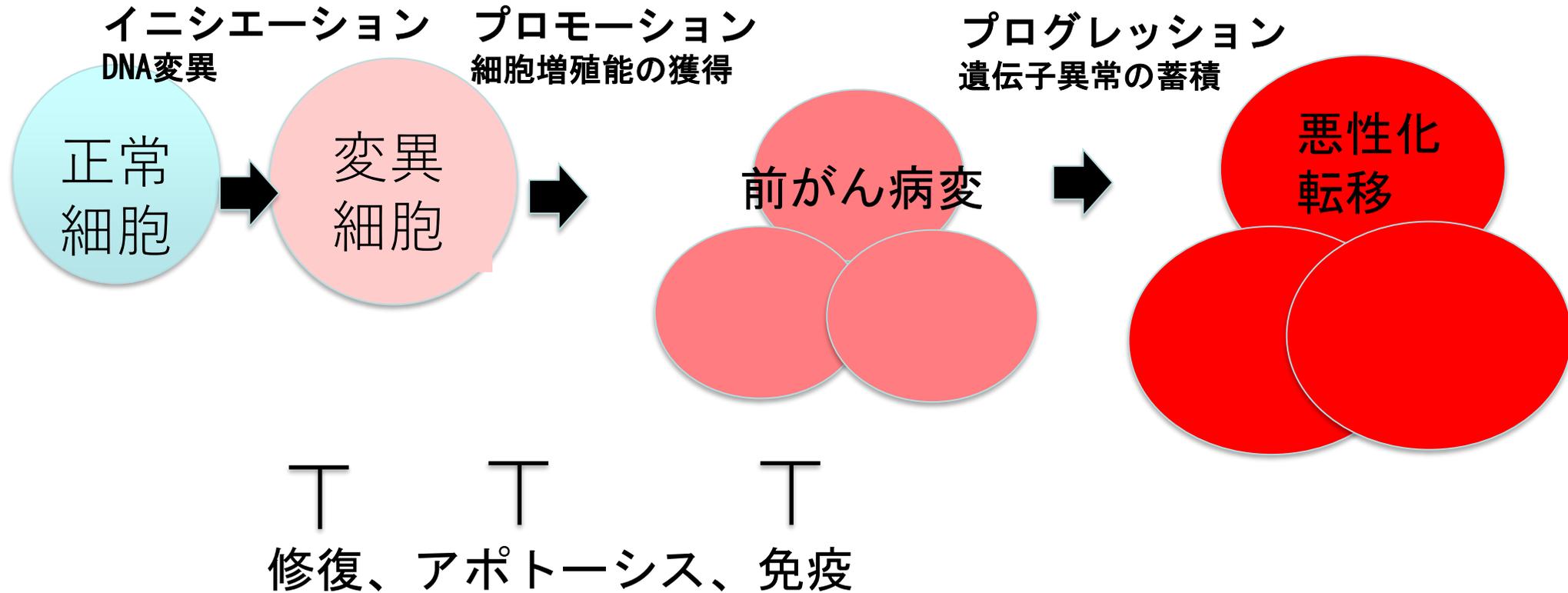
DNA is wound tightly into structures called chromosomes. Chromosome rearrangements can occur when a piece of a chromosome breaks and is lost entirely (deletion), moves to a different chromosomal location (translocation), flips directions (inversion), or is repeated (duplication). These rearrangements can alter several genes at once. For example, they can generate fusion genes, in which parts of two separate genes are joined together. Proteins made from fusion genes sometimes cause cancer.



[cancer.gov/genetics](https://www.cancer.gov/genetics)

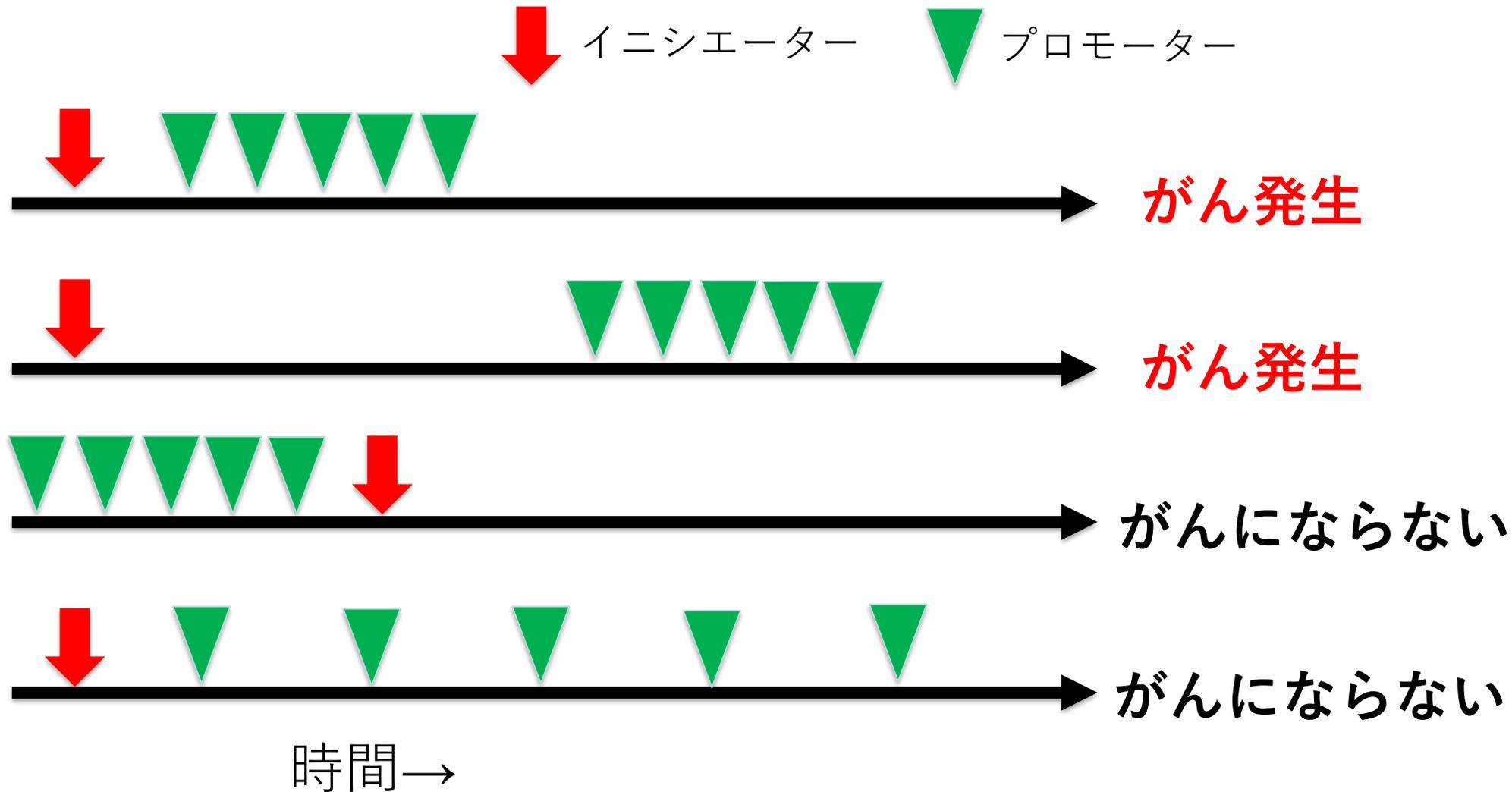
がん発生のプロセス

発がん説



発がん過程は常にこのような段階にきっちりと区分されるようなことはなく、連続する突然変異が必要である。しかしこの古典モデルは発がんを理解する概念的枠組みとして依然有益である。

発がんイニシエーターとプロモーターの関係



発がんイニシエーター

発がんイニシエーター（英: carcinogenic initiator）とは、がんの原因物質のうち、細胞のDNAに損傷を与えて突然変異を起こす物質のことを指す。発がんイニシエーターは、がんの発生において最初の一步となる物質であり、がんの発生に必要な不可欠な役割を果たすと考えられている。

一次発がん物質 直接DNAをアルキル化する

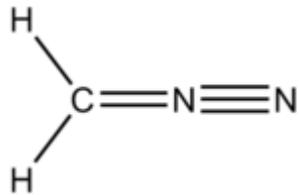
二次発がん物質

発がんイニシエーター

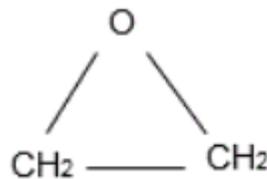
一次発がん物質：DNAを直接アルキル化する

アルキル基：アルカン (C_nH_{2n+2}) (メタン、エタン、) からHを除いた炭化水素基 CH_3- 、 C_2H_5- など

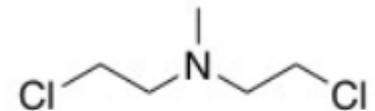
- ① ハロゲン化アルキル：ヨウ化メチル CH_3I など
- ② ジアルキル硫酸：ジメチル硫酸など $(CH_3O)_2SO_2$
- ③ ジアゾ化合物：ジアゾメタンなど
- ④ ヘテロ三員環化合物：エチレンオキシドなど
- ⑤ マスタード類：ナイトロジェンマスタードなど



ジアゾメタン



エチレンオキシド



ナイトロジェンマスタード
(化学兵器、抗がん剤)

発がんイニシエーター

発がんイニシエーター（英: carcinogenic initiator）とは、がんの原因物質のうち、細胞のDNAに損傷を与えて突然変異を起こす物質のことを指す。発がんイニシエーターは、がんの発生において最初の一步となる物質であり、がんの発生に必要な不可欠な役割を果たすと考えられている。

一次発がん物質 直接DNAをアルキル化する

二次発がん物質 生体内代謝による求電子基を持つようになるもの

求電子剤：電子を受け取る側

求核剤：電子を与える側

化学物質の代謝

Xenobiotic: 生体異物

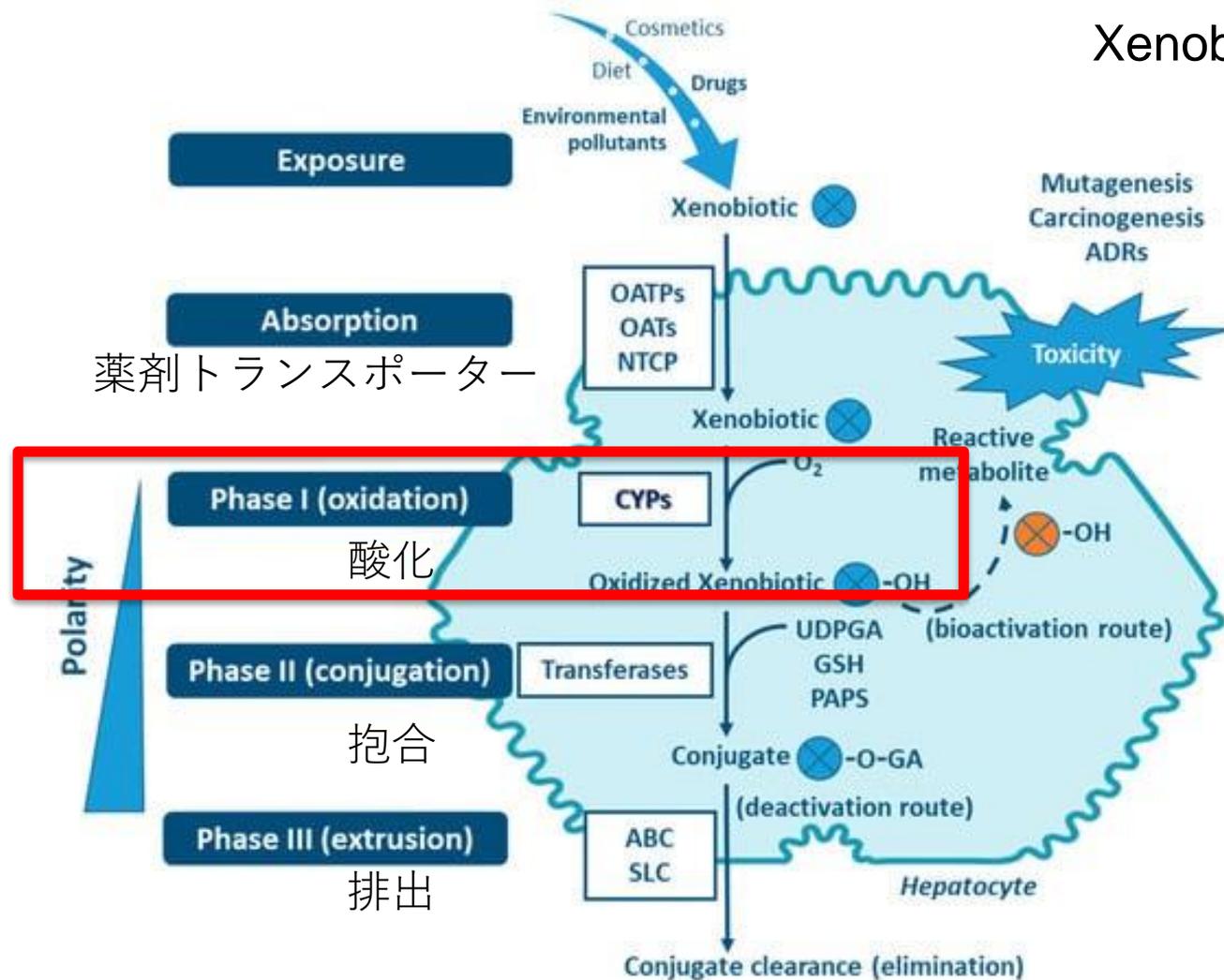
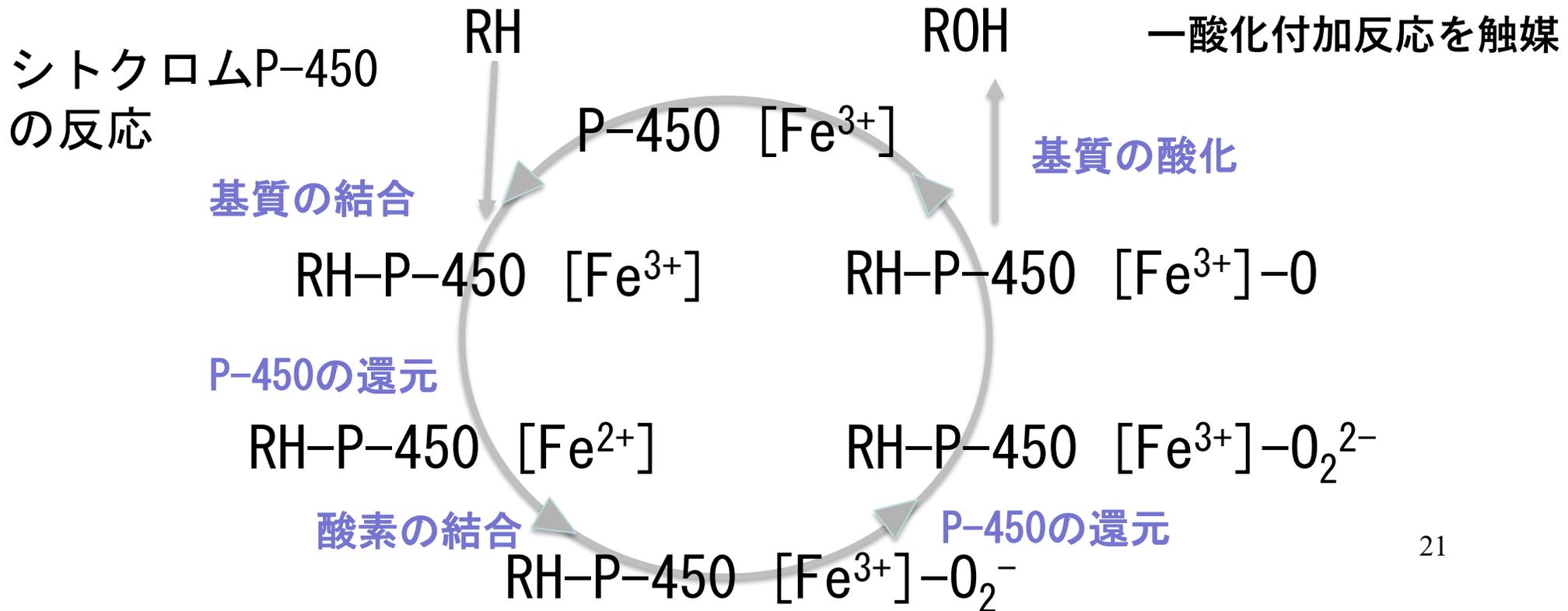


図 .肝細胞における生体異物代謝と生体内変化におけるCYPの中心的な役割。ここで例示したヒドロキシル化に加えて、CYPは、他の様々な生体内変換反応を触媒する。

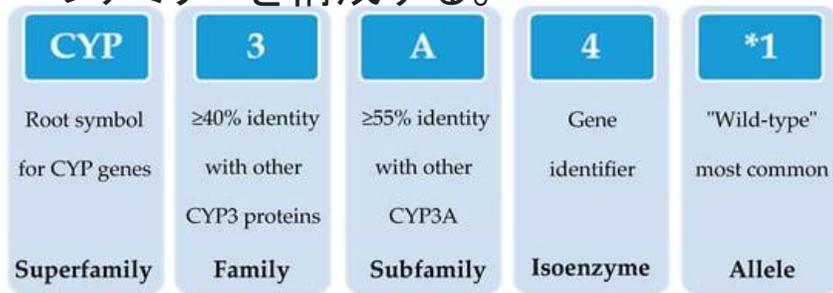
化学物質の代謝 第I相反応

- ・ 異物である化学物質が取り込まれるときの反応
- ・ 薬物代謝を司る酵素は肝臓に多く存在 肺など他の臓器にも存在する
- ・ 薬物代謝とは薬物を親水性にして排出しやすくする
- ・ 第 I 相反応は, シトクロムP450 (CYP)による酸化機構
- ・ 脂溶性の薬物の水溶性を高める反応で, 水酸基を導入する反応が代表的



CYPとは

Cytochrome P450 "Cyto": 細胞 (kytos = 細胞)。"Chrome": 色 (chroma = 色)
 Klingenberg がラット肝臓のミクロソームに一酸化炭素と結合して 450nm に光吸収極大を示す
 “Carbon monoxide-binding pigment” の存在を発見 pはピグメント
 臨床的、生理学的、毒物学的に重要なさまざまな化合物の代謝に関与する膜結合ヘムタンパク質のスーパーファミリーを構成する。



Isozyme 同じ反応をする酵素であるが、由来する組織・分子量・等電点などが異なる酵素
 クレアチンキナーゼ (CKM,CKB) が有名

表 1.CYPおよび主要なアイソザイムによって代謝される化合物の主なクラスは、それらの生体内変化に関与した。

化合物のクラス	CYPアイソザイム
ステロール	1B1, 7A1, 7B1, 8B1, 11A1, 11B1, 11B2, 17A1, 19A1, 21A2, 27A1, 39A1, 46A1, 51A1
生体異物	1A1, 1A2, 2A6, 2A13, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 3A4, 3A5, 3A7
脂肪酸	2J2, 2U1, 4A11, 4B1, 4F11, 4F12, 4F22, 4V2, 4X1, 4Z1
エイコサノイド	4F2, 4F3, 4F8, 5A1, 8A1
ビタミン	2R1, 24A1, 26A1, 26B1, 26C1, 27B1, 27C1
不明	2A7, 2S1, 2W1, 4A22, 20A1

ミクロソームCYP(必須電子供与体としてのCPR)は黒、ミトコンドリアCYP(必須電子供与体としてのアドレノドキシソ/アドレノドキシソレダクターゼ)は緑色。

化学物質の代謝 第II相反応

- ・第II相反応は、分子中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基などに対して、糖、硫酸、アミノ酸などの生体成分を結合させる反応（抱合反応）
- ・第II相反応では、第I相反応と異なり分子量はかなり増大するが、そのかわり水溶性も大いに高まる
- ・薬物自体に直接、第II相反応が起こる場合もあれば、第I相反応により代謝され導入された水酸基に対して第II相反応が起こる場合もある
- ・第II相反応にかかわる酵素には、UDP-グルクロン酸転移酵素、硫酸転移酵素、グルタチオンS-転移酵素、N-アセチル転移酵素、グリシン抱合酵素、メチル化酵素、グルコース転移酵素などがある
- ・アセトアミノフェンはネコに対して禁忌→ネコではアセトアミノフェンに対するグルクロン酸抱合活性が欠損→毒性の強い中間代謝物による影響を受ける

発がんイニシエーター・二次発がん物質

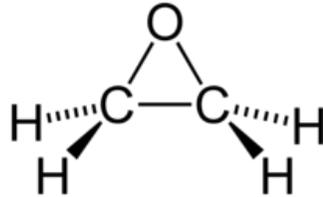
二次発がん物質：生体内代謝により求電子（親電子）基を持つようになったもの
エポキシド、ニトロニウムイオン、メチルカチオンを生成するものが多い

アルキル化剤

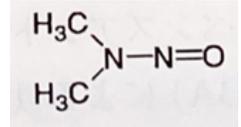
・カルボニウムイオン



・脂肪族エポキシド



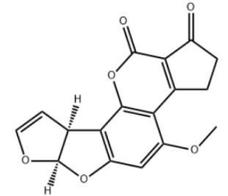
ジメチルニトロソアミン



アフラトキシンB1

エポキシド

3員環のエーテルであるオキサシクロプロパン（オキシラン）を構造式中に持つ化合物の総称

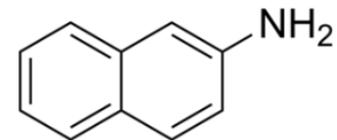


アリールアミン化剤

・ニトロニウムイオン



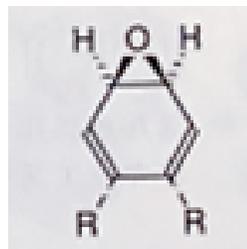
β ナフチルアミン



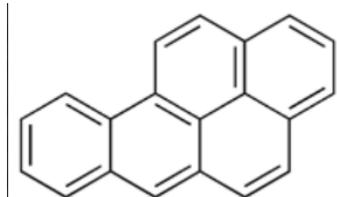
アリール基：芳香族化合物から芳香環上の水素原子1個を除いた原子団の総称

アラルキル化剤

・芳香族エポキシド



ベンゾピレン

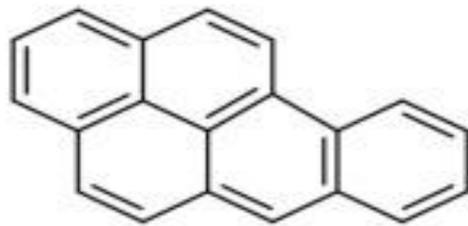


アラルキル基：芳香族環(アレーン)とアルキル基が結合したもの

発がんイニシエーター ベンゾ[a]ピレン

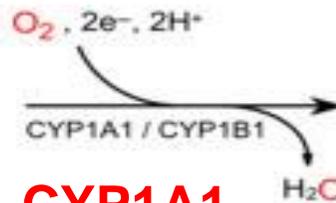
多環芳香族炭化水素 (PAHs; Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) のひとつ
主な発生源としては、石炭及び石油燃焼プラント、コークスとアルミニウムの製造プロセス、石油精製など

食品を加熱する過程でも生成され、くん製、直火焼の肉、植物油、穀物製品などに含まれる
IARCによる評価でグループ1 (ヒトに対して発がん性がある) に分類される

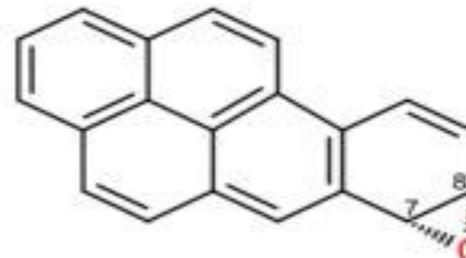


Benzo[a]pyrene

ベンゾ[a]ピレン

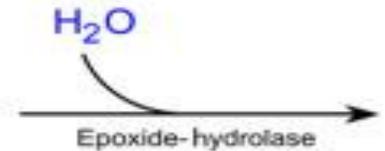


CYP1A1

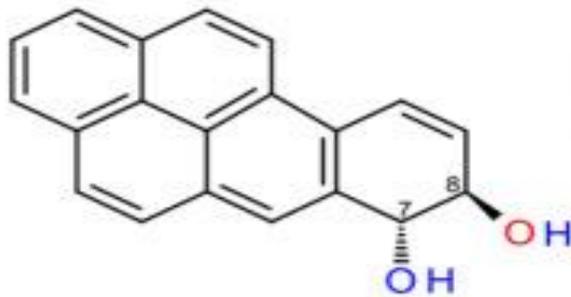


(+)Benzo[a]pyrene-7,8-epoxide

ベンゾ[a]ピレン 7,8-エポキシド

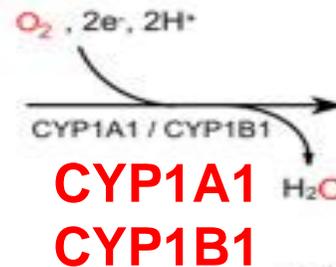


エポキシド加水
分解酵素

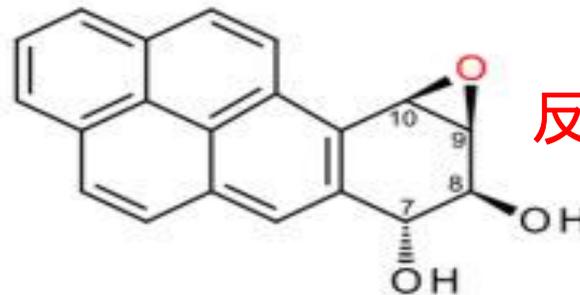


(-)Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol

ベンゾ[a]ピレン
7,8-ジヒドロジオール



CYP1A1
CYP1B1



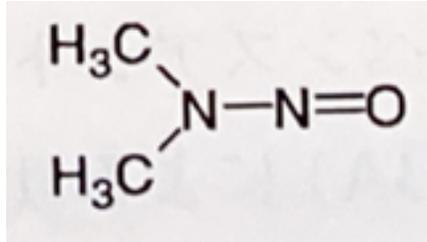
(+)Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide

7,8-ジヒドロジオール-9,10-エポキシド

反応性が高い

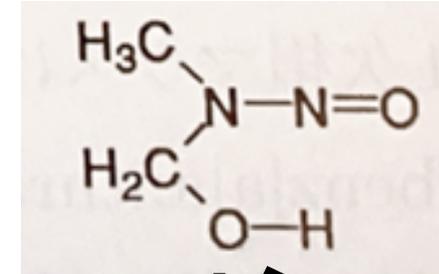
発がんイニシエーター ジメチルニトロソアミン

ジメチルニトロソアミン



CYP2E1

α -ヒドロキシニトロソアミン



ジアゾニウムヒドロキシド



N_2

OH^-

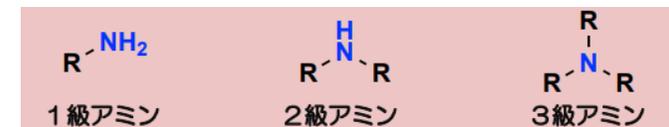
CH_3^+

DNAとの結合

第一級ニトロソアミン

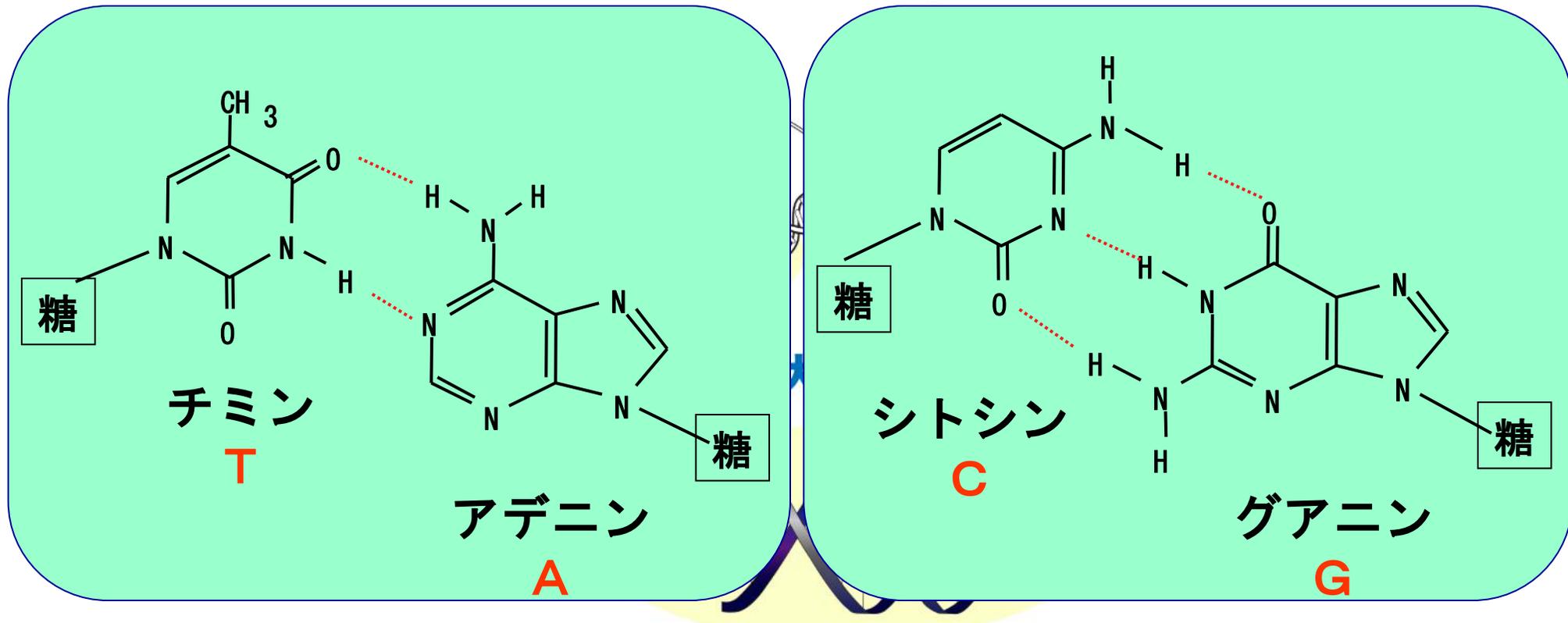
ホルムアルデヒド

アンモニアの水素原子1個を、アルキル基またはアリール基に置換したアミン



26

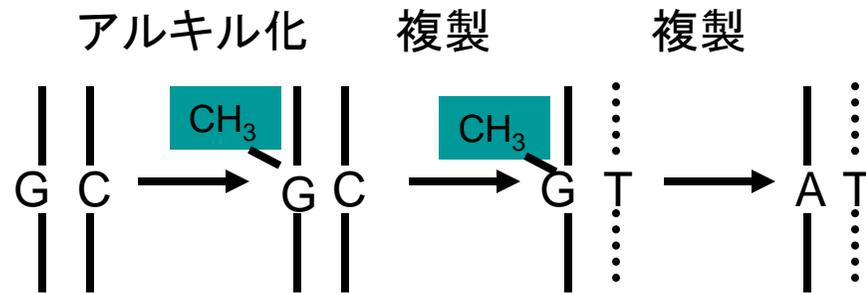
塩基対を形成する水素結合



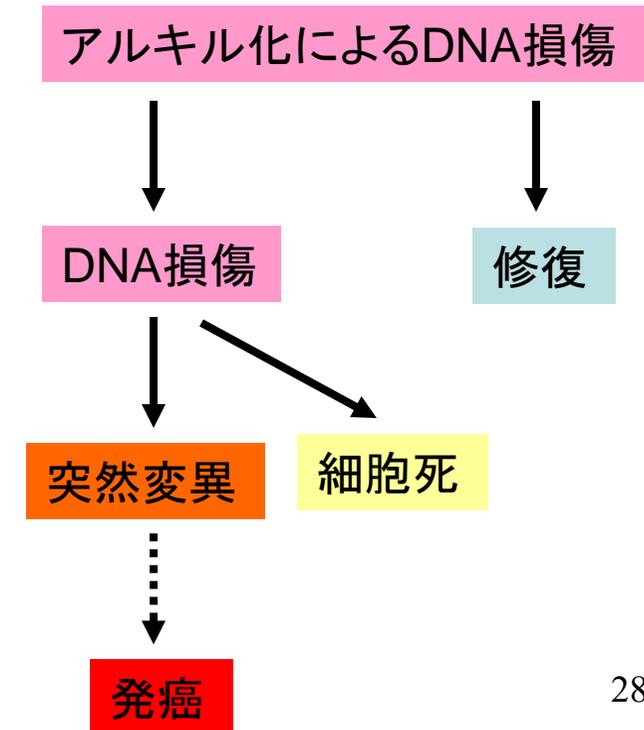
ジメチルニトロソアミンによる遺伝子変異



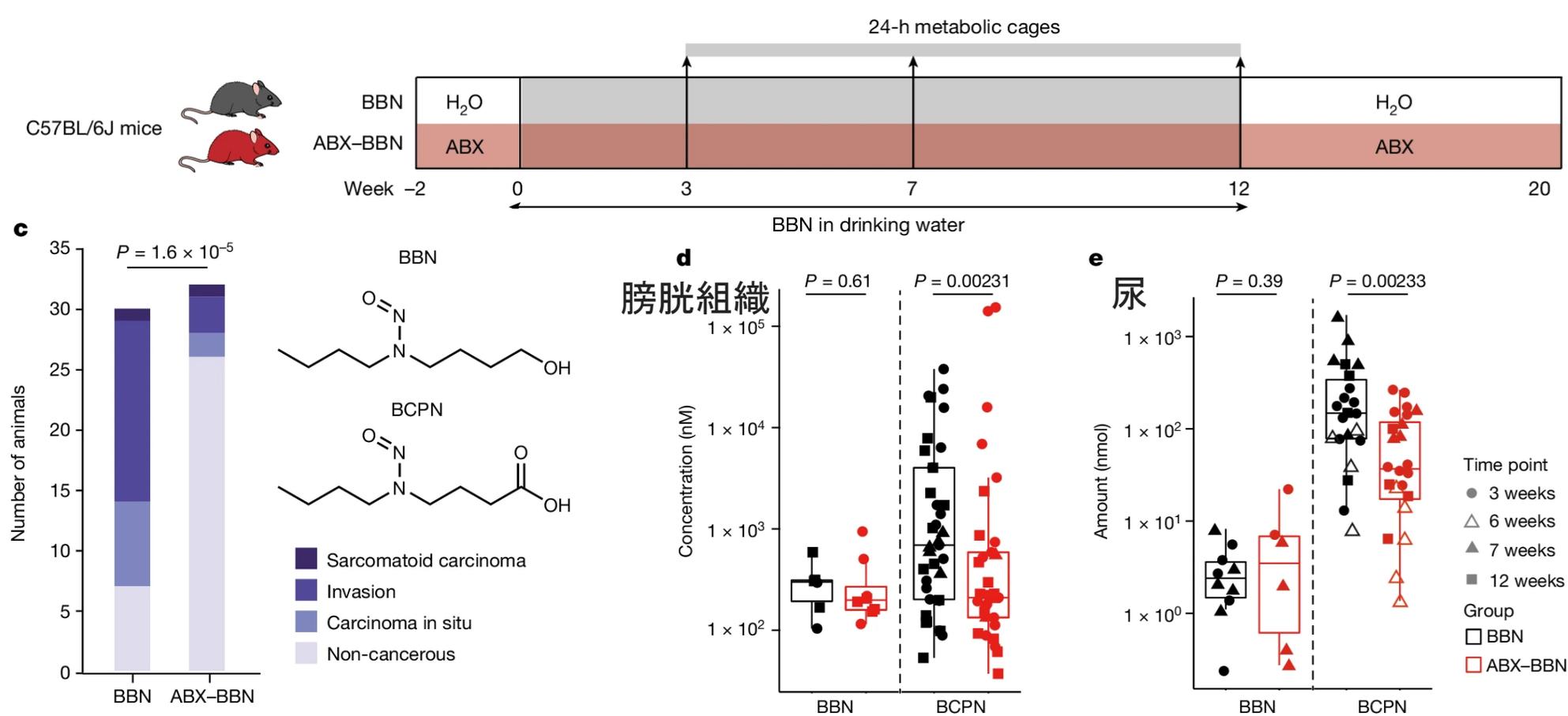
ジメチルニトロソアミン
アルキル化による発癌



G:C→A:T transition

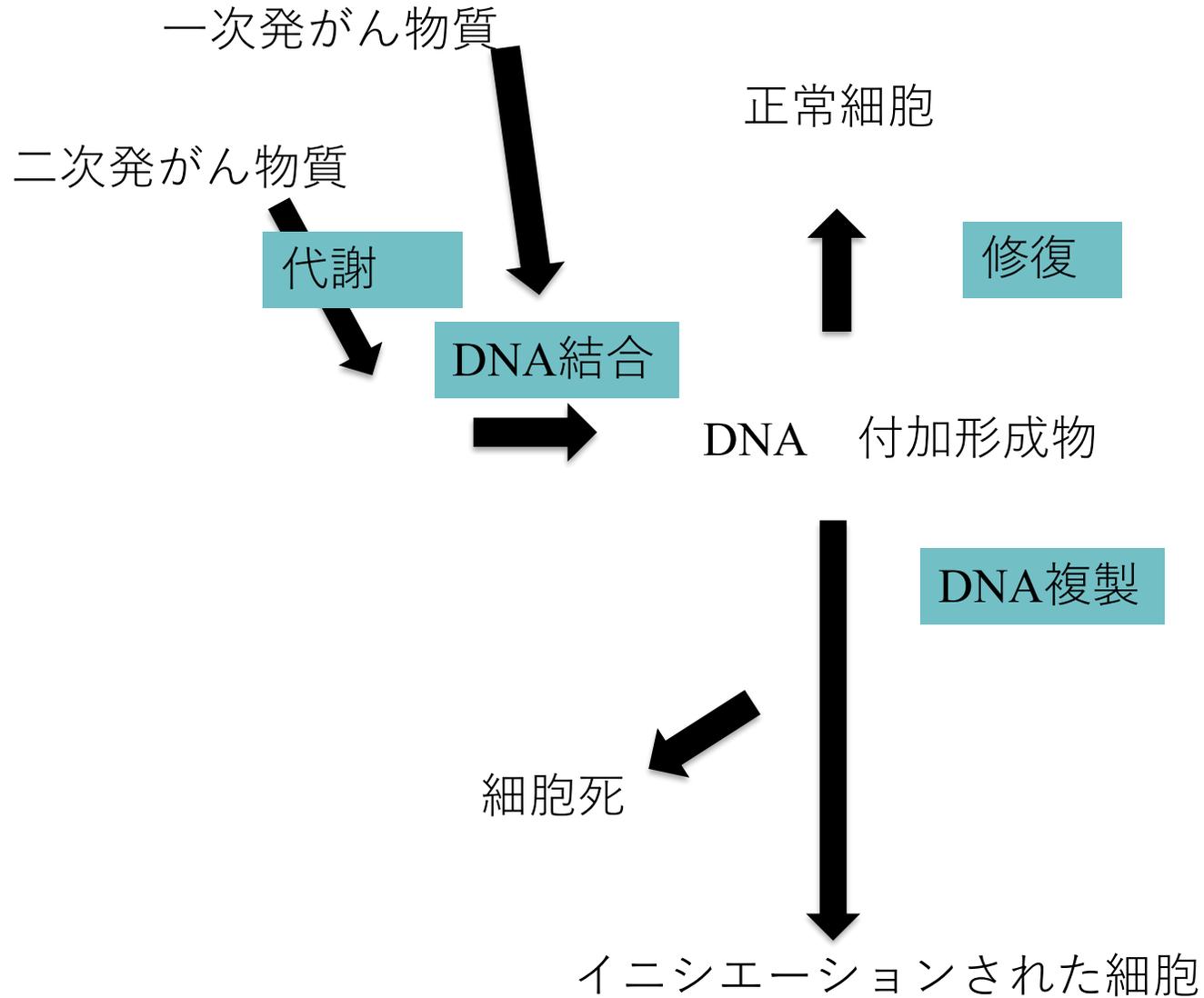


腸内細菌叢による発がん物質の代謝が遠隔組織の腫瘍を引き起こす



N-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)-ニトロソアミン(BBN)などのニトロソアミン化合物はがんを誘発することが知られている。代謝産物である*N*-ブチル-*N*-(3-カルボキシプロピル)-ニトロソアミン(BCPN)は、DNA付加体形成を通じて腫瘍形成を誘導する。大腸菌などが関与すると思われる。

発がんイニシエーター まとめ



発がんプロモーター

発がんプロモーター（はつがんプロモーター、英: carcinogenic promoter）とは、がん細胞の増殖を促進する物質のことを指す。発がんプロモーターは、がん細胞ができるまでの複雑なプロセスに関与しており、がんの発生や進行に重要な役割を果たす。

発がんプロモーターは、DNAに直接損傷を与えるわけではないが、がん細胞を増殖させることで、既存のがん細胞を増やし、がんの進行を促進することが知られている。例えば、肝臓がんの一部の発がんプロモーターは、肝臓の細胞増殖を促進し、がん細胞がより速く増殖するようになることが報告されている。

食塩 胃

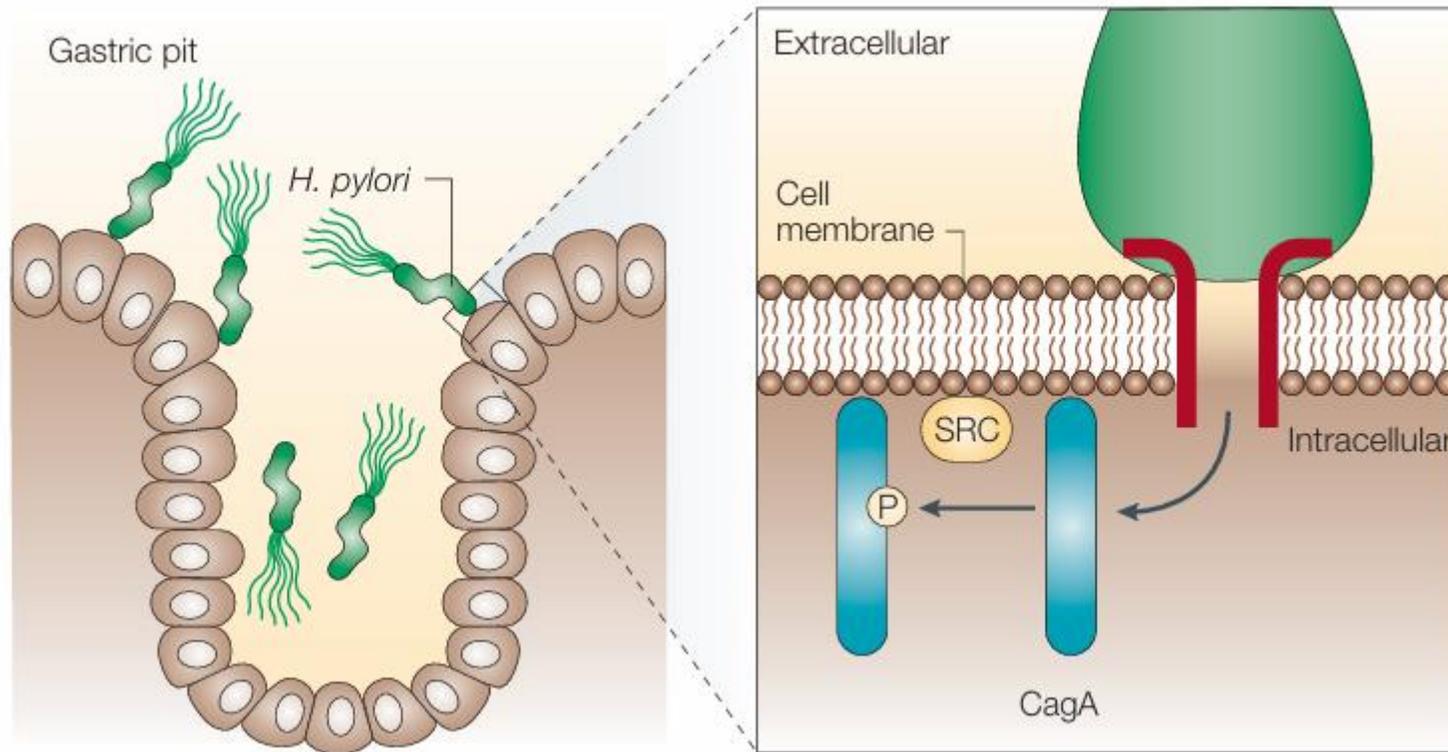
デオキシコール酸 大腸

フェノバルビタール 肝臓

オカダ酸 皮膚

ホルボールエステル 皮膚

胃がん：ピロリ菌と発がん



CagAタンパク質が宿主細胞の細胞内領域に移行

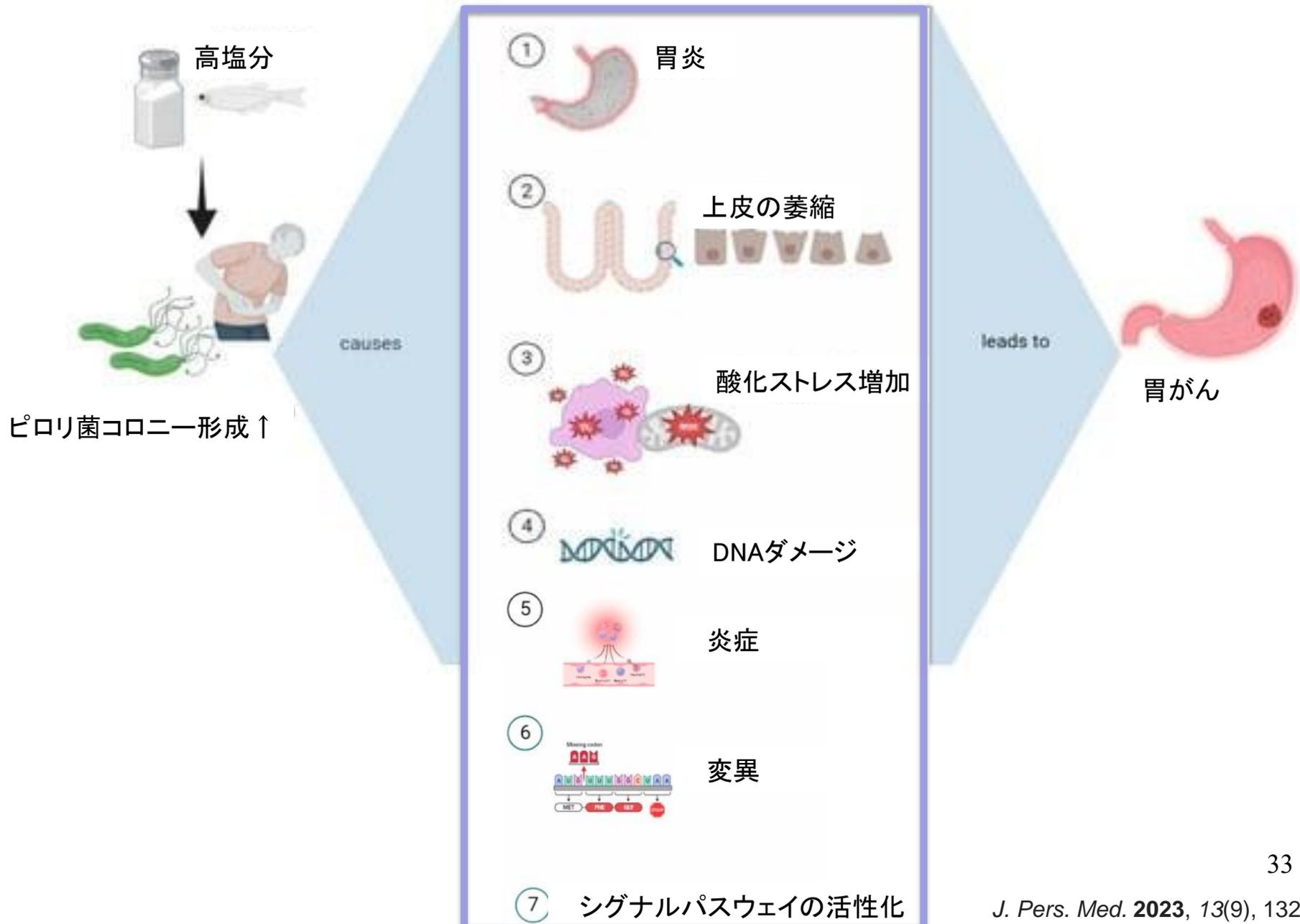
移行したCagAタンパク質は**細胞膜**に局在

SRCファミリーのチロシンキナーゼによって**EPIYA部位**でチロシンリン酸化

リン酸化されたCagAは細胞内シグナル伝達分子と相互作用し、それらの活動を攪乱
炎症、ROS（活性酸素種）が増加し、DNA損傷が誘発される、エピゲノミックな変化も起こる

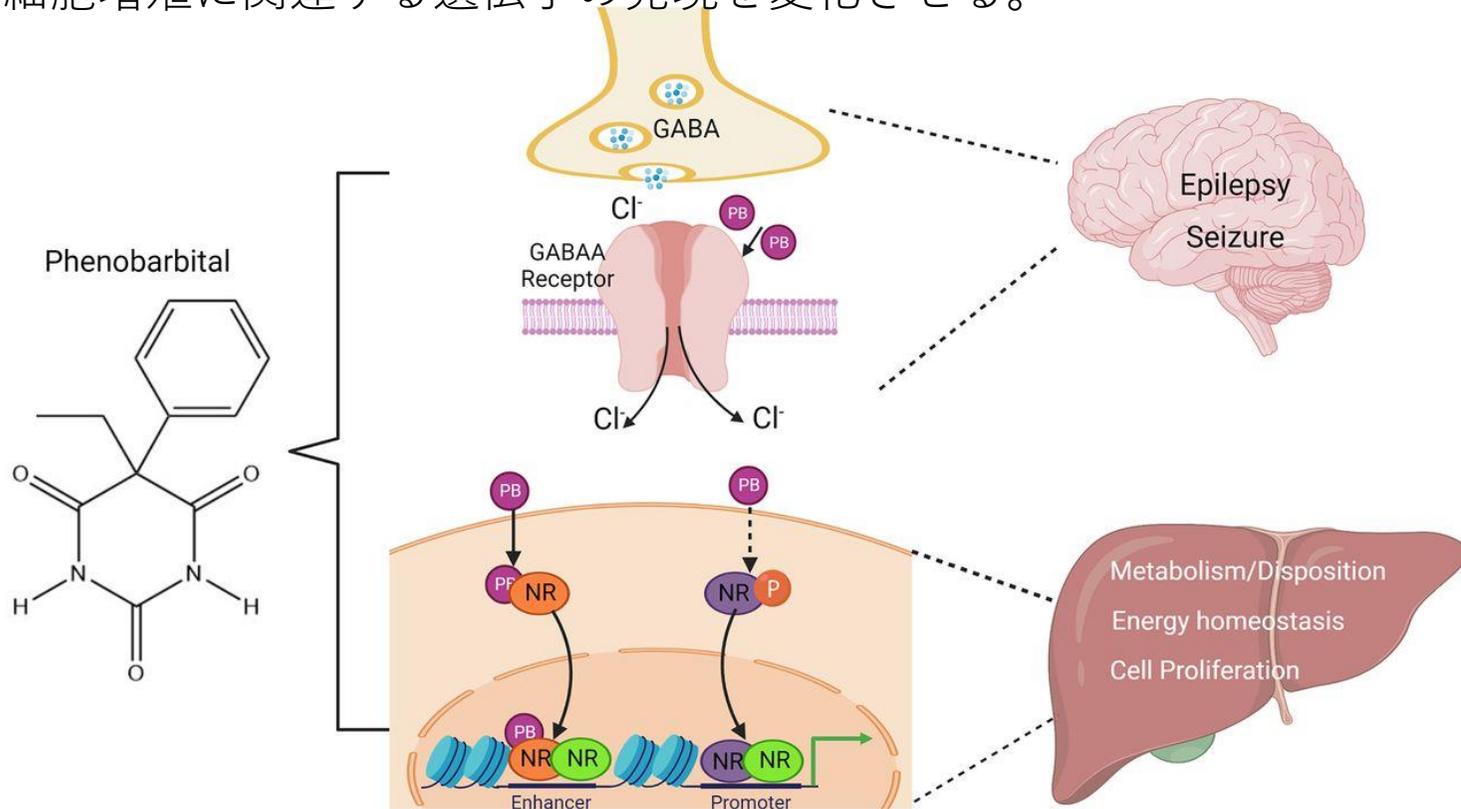
↓
発がん

食塩；胃がんプロモーター



フェノバルビタールの脳と肝臓への影響

脳内では、PBはシナプス後膜のGABA受容体に結合することにより、ニューロンのGABA応答を増強し、シナプス阻害を増加させ、発作閾値を上昇させる。肝臓では、PBは直接的および間接的なメカニズムを通じて多数の核受容体をトランス活性化し、薬物代謝、脂質とグルコースの代謝、および細胞増殖に関連する遺伝子の発現を変化させる。



核受容体: nuclear receptors (NR); 構成的アンドロスタン受容体(CAR、NR1I3)、
プレグナンX受容体(PXR、NR1I2)、エストロゲン受容体 α (ER α 、NR3A1)

CAR (Constitutive Androstane Receptor)

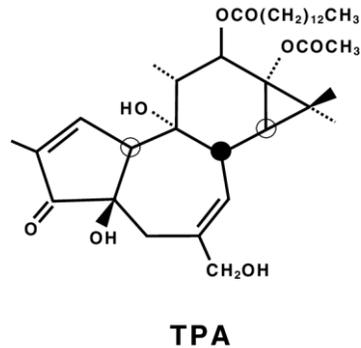
Shuaiqian Men, and Hongbing Wang Drug Metab Dispos
2023;51:210-218

Copyright © 2023 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

ASPET DRUG
METABOLISM
AND DISPOSITION

発がんプロモーター

12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート(TPA)
樹木であるハズ (学名: *Croton tiglium*) の種子



TPA

活性化

リン酸化酵素 (PKC α)

イニシエーション



プロモーションを促進する
たんぱくのリン酸化の蓄積

細胞増殖・ガンへ

脱リン酸化酵素(PP6?)

阻害

オカダ酸

有毒渦鞭毛藻により産生される毒素
クロイソカイメン (*Halichondria okadai*) から初めて単離

Article

Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants

Nature. 2023 Apr;616(7955):159-167

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05874-3>

Received: 17 June 2022

Accepted: 21 February 2023

Published online: 5 April 2023

William Hill^{1,126}, Emilia L. Lim^{1,2,126,127}, Clare E. Weeden^{1,126}, Claudia Lee^{1,2,3},
Marcellus Augustine^{1,2,3,4}, Kezhong Chen^{2,5}, Feng-Che Kuan^{6,7}, Fabio Marongiu^{8,9},
Edward J. Evans Jr⁸, David A. Moore^{1,2,10}, Felipe S. Rodrigues¹¹, Oriol Pich¹, Bjorn Bakker¹,
Hongui Cha^{2,12}, Renelle Myers¹³, Febe van Maldegem^{14,15}, Jesse Boumelha¹⁴,
Selvaraju Veeriah², Andrew Rowan¹, Cristina Naceur-Lombardelli², Takahiro Karasaki^{1,2,16},
Monica Sivakumar², Swapnanil De², Deborah R. Caswell¹, Ai Nagano^{1,2}, James R. M. Black^{2,17}.

- ・微小粒子状物質による大気汚染が、体内で既に生じている肺がん特異的な遺伝子変異細胞の増殖を促進することで腫瘍の進行を助長するという可能性を示唆した論文
- ・4カ国（英国、台湾、韓国、カナダ）での評価で、曝露されたPM2.5の濃度が上昇することとEGFR変異肺がんの発生率が上昇する
- ・PM2.5は、肺がんの2つのマウスモデル（EGFRモデルとKrasモデル）において、炎症を悪化させ、腫瘍の進行をさらに促進することが観察された
- ・PM2.5が発がんプロモーターとして作用し、既に存在している遺伝子変異細胞を増殖させる可能性

がん遺伝子

ある正常な遺伝子が修飾を受けて発現・構造・機能に異常をきたし、その結果、正常細胞のがん化を引き起こすようなもののことをいう。このとき、修飾を受ける前の遺伝子をがん原遺伝子 (proto-oncogene)

ニワトリに肉腫をつくるラウスウィルス（レトロウィルス）から*src*が見つかる

- ・ 増殖因子 Simian Sarcoma Viral (v-sis): PDGF
- ・ 増殖因子レセプター FGFR3: 線維芽細胞増殖因子レセプター
- ・ rasがん遺伝子 H-*ras*、K-*ras*, N-*ras* : GTPase
- ・ 細胞質キナーゼ BCR-ABL チロシンキナーゼ
- ・ 転写因子 C-*myc* : 転写因子
- ・ 抗アポトーシスタンパク bcl-2

がん遺伝子 ras

RAS タンパクは188-189 個のアミノ酸から成る約21kDa のGTP 結合タンパクで、KRAS、NRAS、HRAS の3種類のアイソフォームが存在します。

KRAS が12 番染色体、NRAS が1 番染色体、HRAS が11 番染色体に位置する

K-*ras* : (Kirstenラット肉腫ウイルス)

H-*ras* : (Harvey肉腫ウイルス)

N-*ras* : (Neuroblastoma)

KRAS遺伝子の変異は膵がん患者の95%以上で確認され、大腸がん、肺がん、多発性骨髄腫、子宮体がんなどの患者でも確認されている*1。

HRAS遺伝子の変異が確認されることはまれであるが、膀胱がんや甲状腺がんなどの患者で確認されている。

NRAS遺伝子の変異が確認されているのは、皮膚がん（悪性黒色腫）や多発性骨髄腫の患者である。

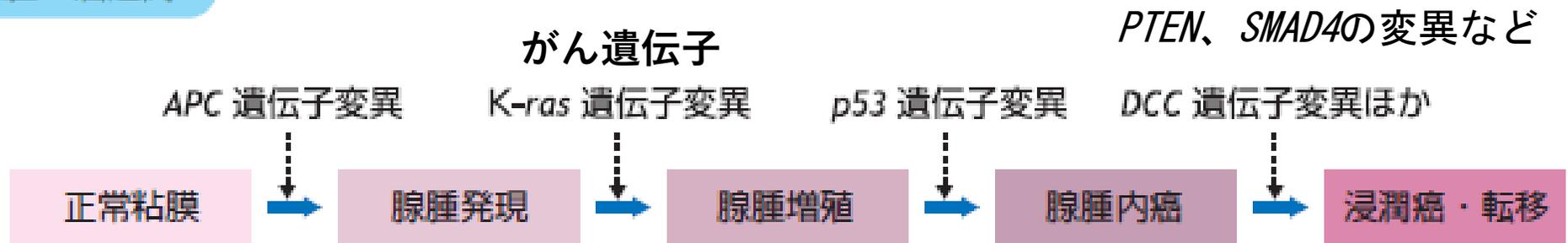
*1 Cox, A.D. et al.: Drugging the undruggable RAS: Mission possible? Nat Rev Drug Discov. 13(11): 828-851, 2014.

がん抑制遺伝子

遺伝子名	主ながんの種類	機能
<i>RB</i>	網膜芽腫	転写抑制因子
<i>TSC2</i>	結節硬化症	mTOR阻害タンパク
<i>CDH1</i>	家族性胃がん	細胞間接着
<i>TP53</i>	多くのがん	転写因子
<i>SDH8</i>	傍神経節腫	コハク産デヒドロゲナーゼ
<i>WT1</i>	ウィルムス腫瘍	転写因子
<i>PTEN</i>	消化管のがん、多くのがん	PIP3脱リン酸化
<i>BRCA1</i>	乳がん	DNA損傷修復に関与
<i>APC</i>	大腸がん	Bカテニンの分解
<i>DCC</i>	大腸がん	N-cam様タンパク
<i>miR-127</i>	多くのがん	Bcl-6を抑制

大腸がんでの遺伝子変化

腺腫-癌連関



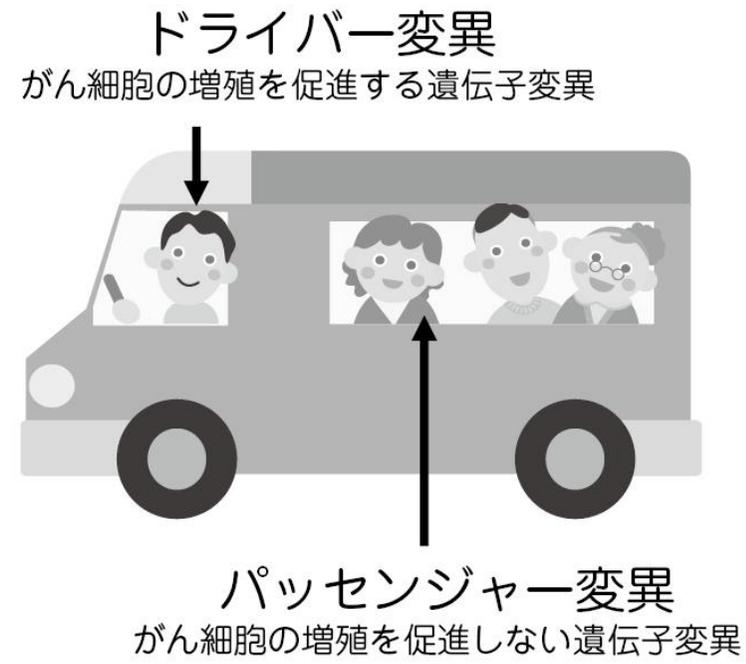
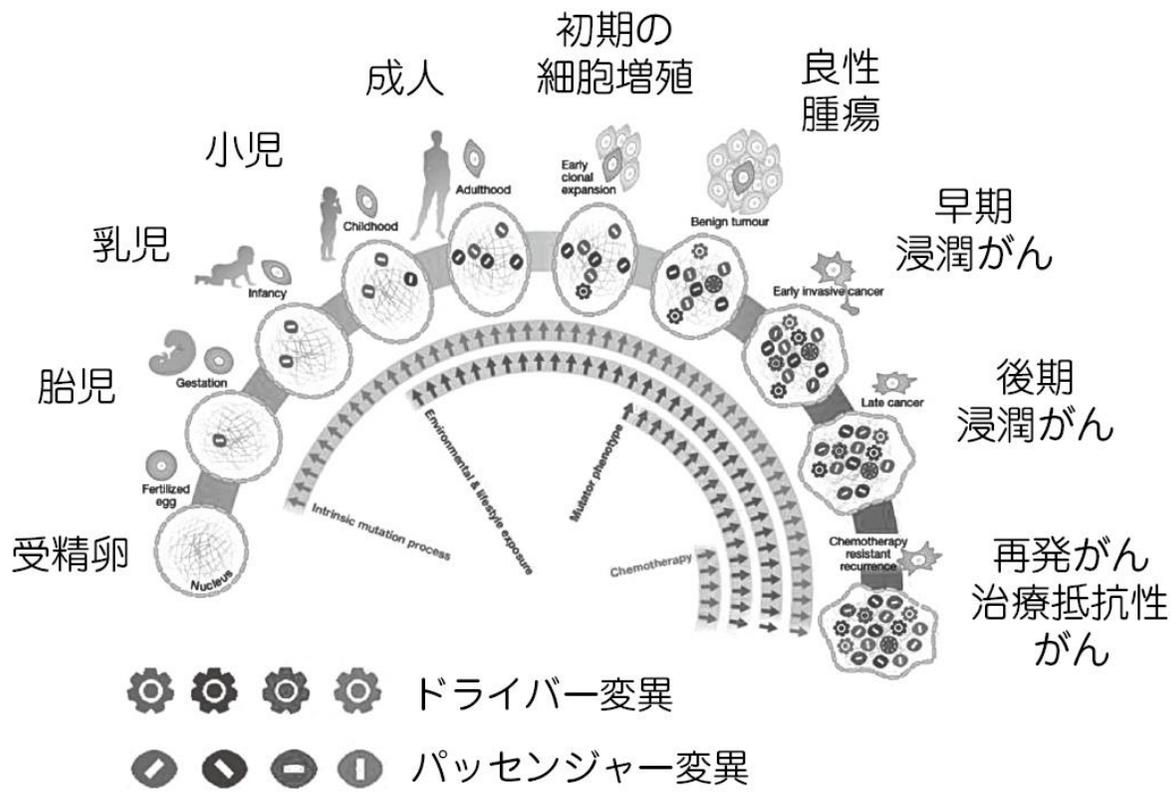


図 12. ドライバー変異とパッセンジャー変異

(左図はStrattin2013より一部改変の上引用)

DNA 修復パスウェイに異常がなくても、細胞分裂のたびに体細胞変異が生じている。たまたま細胞増殖に重要な遺伝子に、その遺伝子の機能を変化させるような変異が生じた場合で、かつその変異が増殖に有利な変異であった場合に、細胞の癌化のプロセスが開始する。

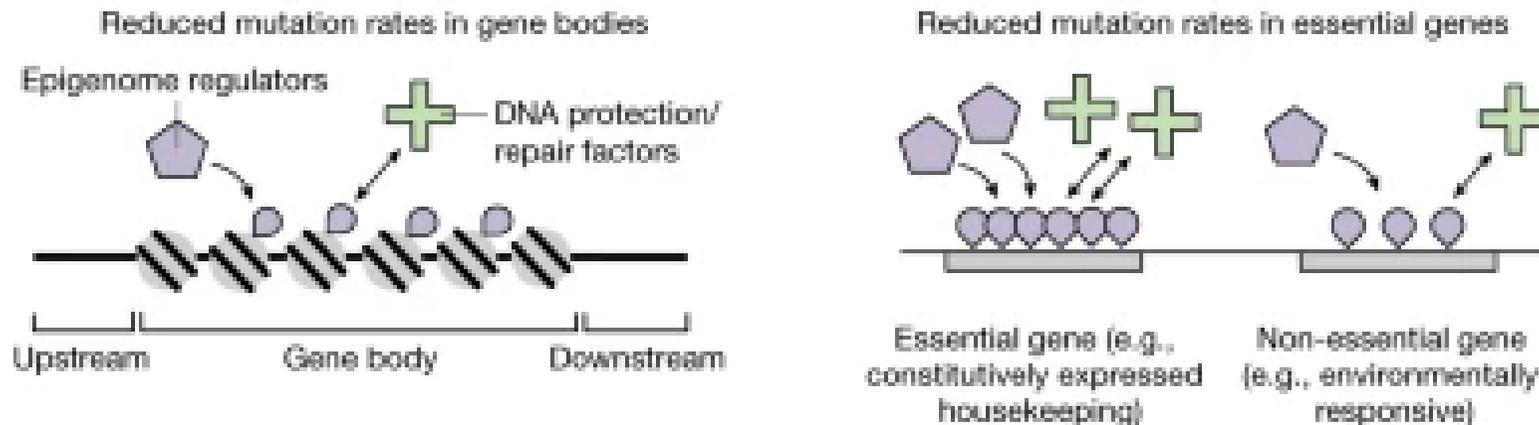
変異はランダムに起こる？

遺伝学：制約のあるゲノム領域の外に偏る変異

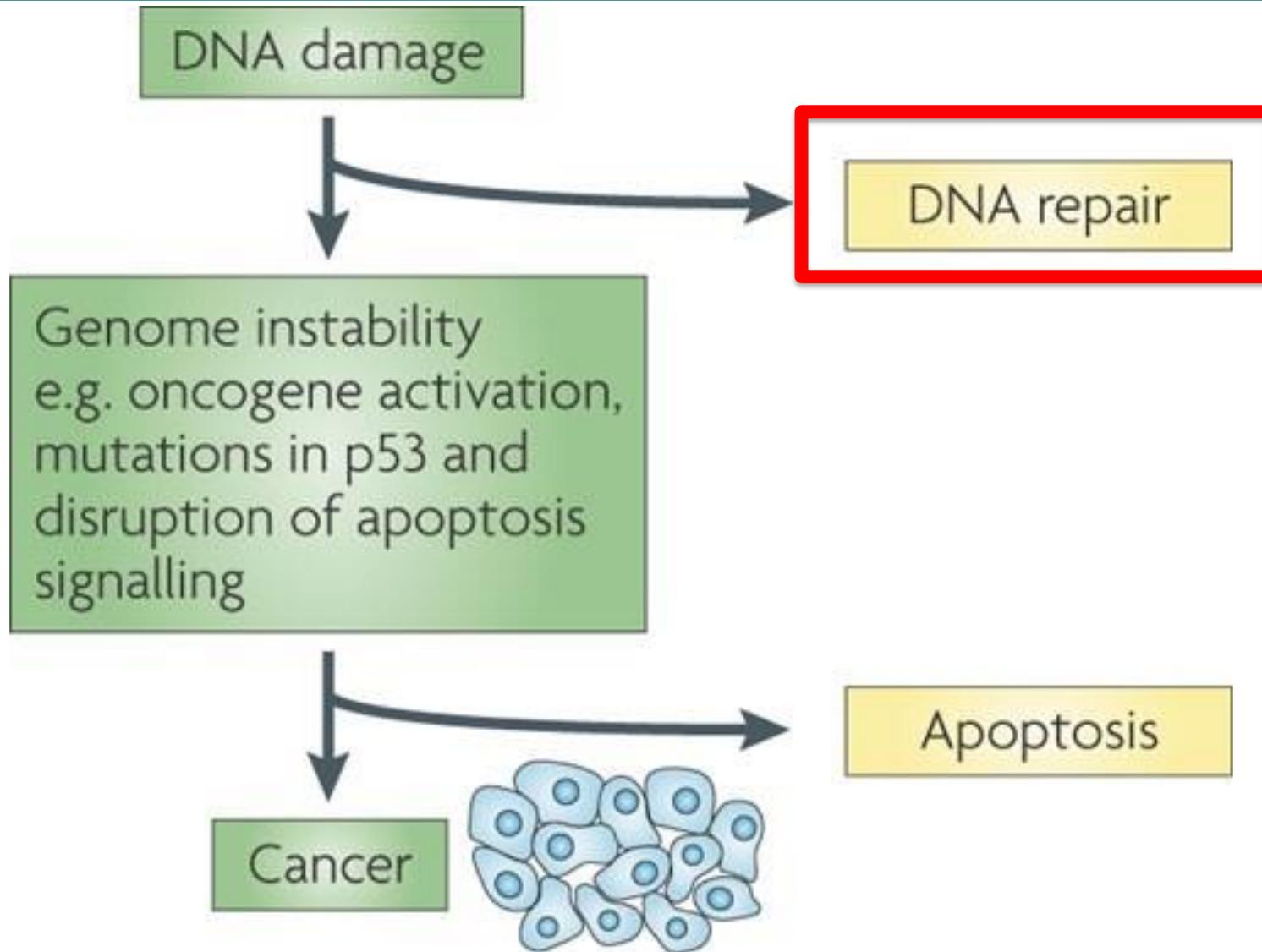
2022年2月3日 Nature 602, 7895

進化論の大前提として、変異はゲノム中でランダムに起こり、変異の分布や変異速度に見られる偏りは選択圧の結果である（そのため、機能的に重要または必須なゲノム領域では変異が非常に少なくなる）とされている。D Weigelたちは今回、シロイヌナズナ（*Arabidopsis thaliana*）の変異蓄積株で（複数世代の自然選択を受ける前に）*de novo*変異のデータを集め、この基本的な前提を検証した。彼らは、ゲノム領域での変異確率にはエピゲノム特性が関連しており、これらは遺伝子本体での変異確率の低下させると報告している。

突然変異の頻度は遺伝子内で半分に減少し、必須遺伝子では3分の2に減少

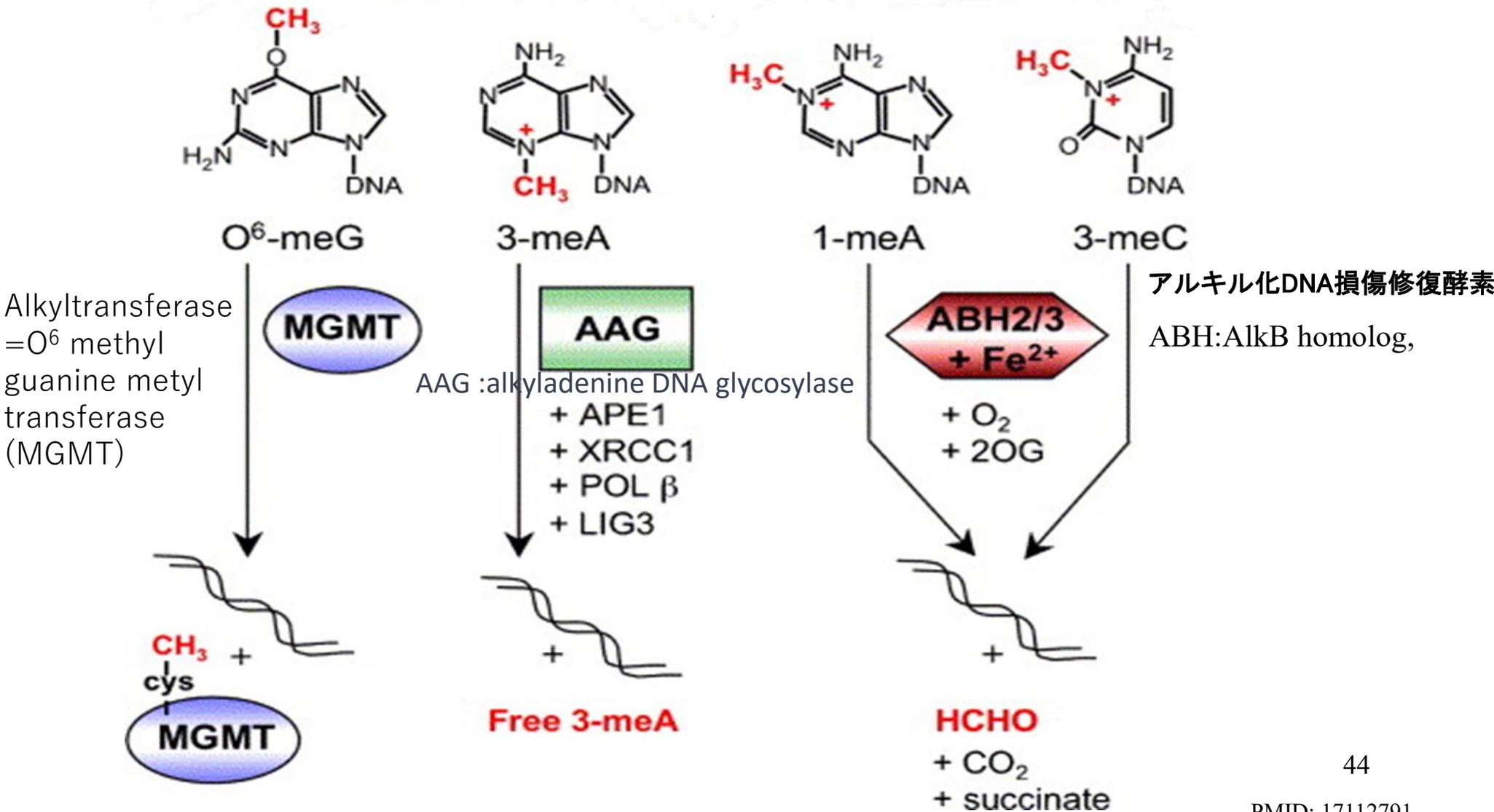


DNAがダメージを受けると

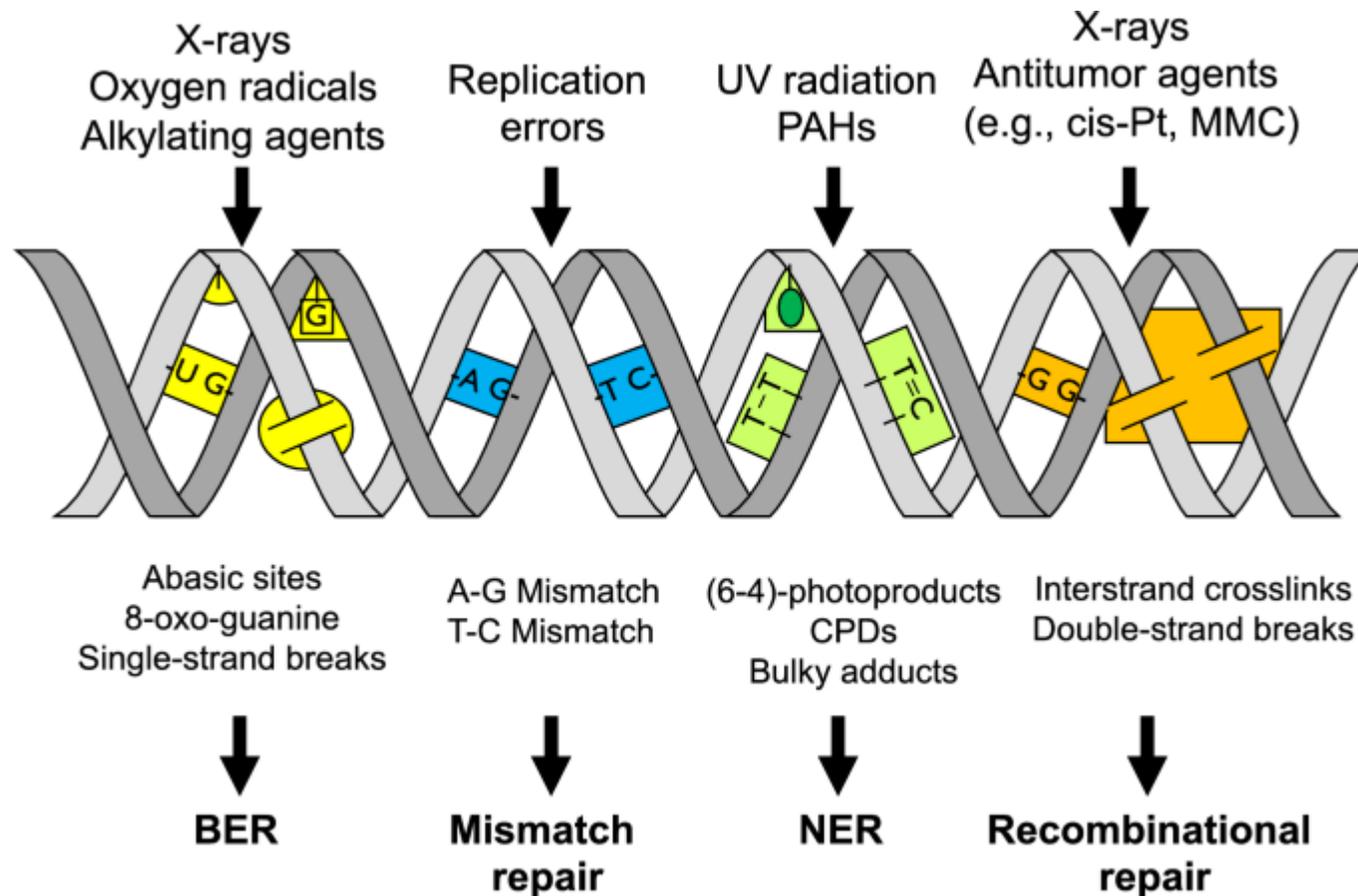


アルキル化されたDNAの修復

Major deleterious DNA lesions induced by methylating agents

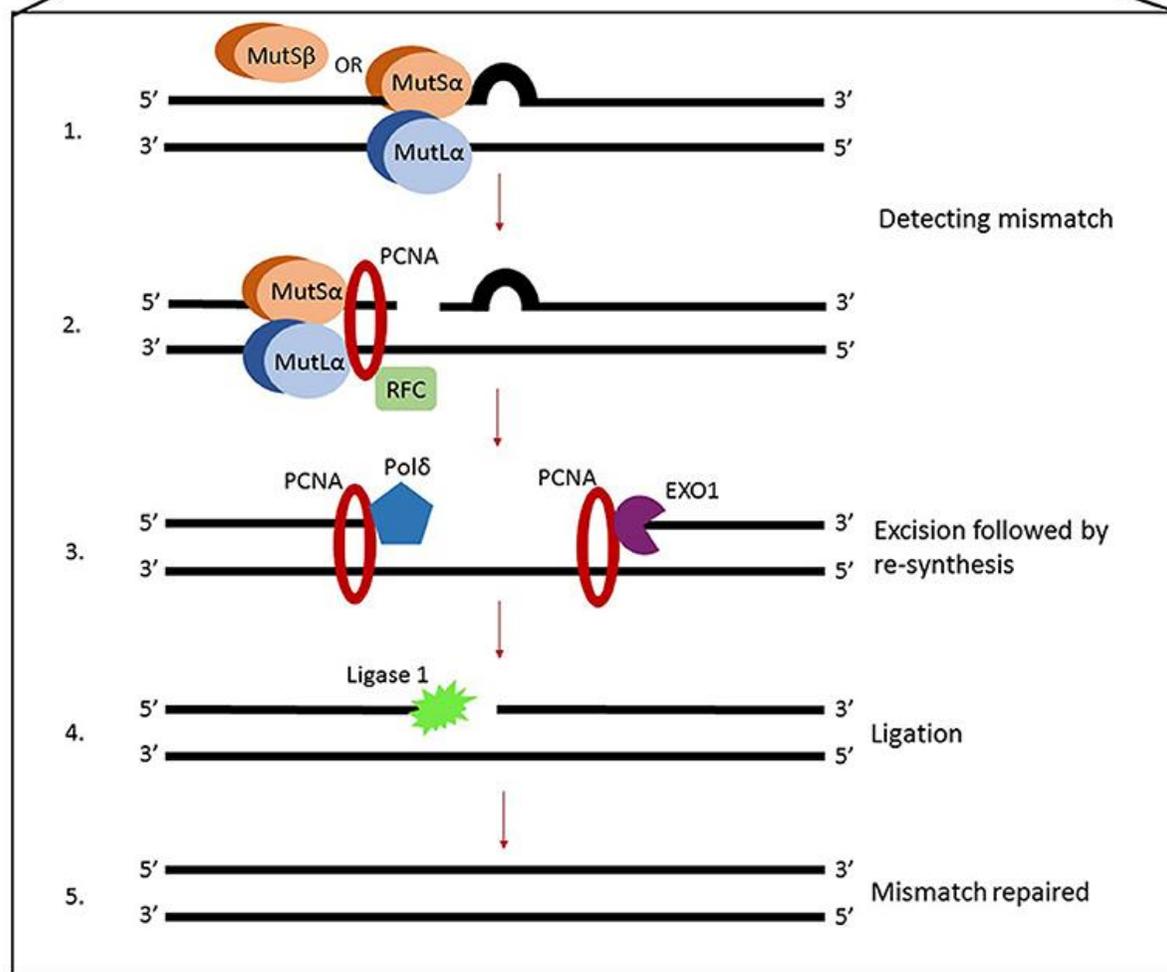
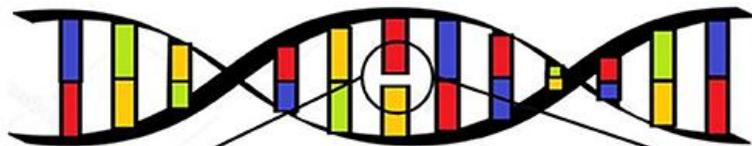


DNAダメージとDNA修復



DNA損傷の主な原因とDNA修復経路 (de Laatら1999より改変) ; BER : 塩基除去修復、NER : ヌクレオチド除去修復、CPD : シクロブタン型ピリミジン二量体、cis-Pt : シスプラチン、MMC : マイトマイシンC

ミスマッチ除去修復

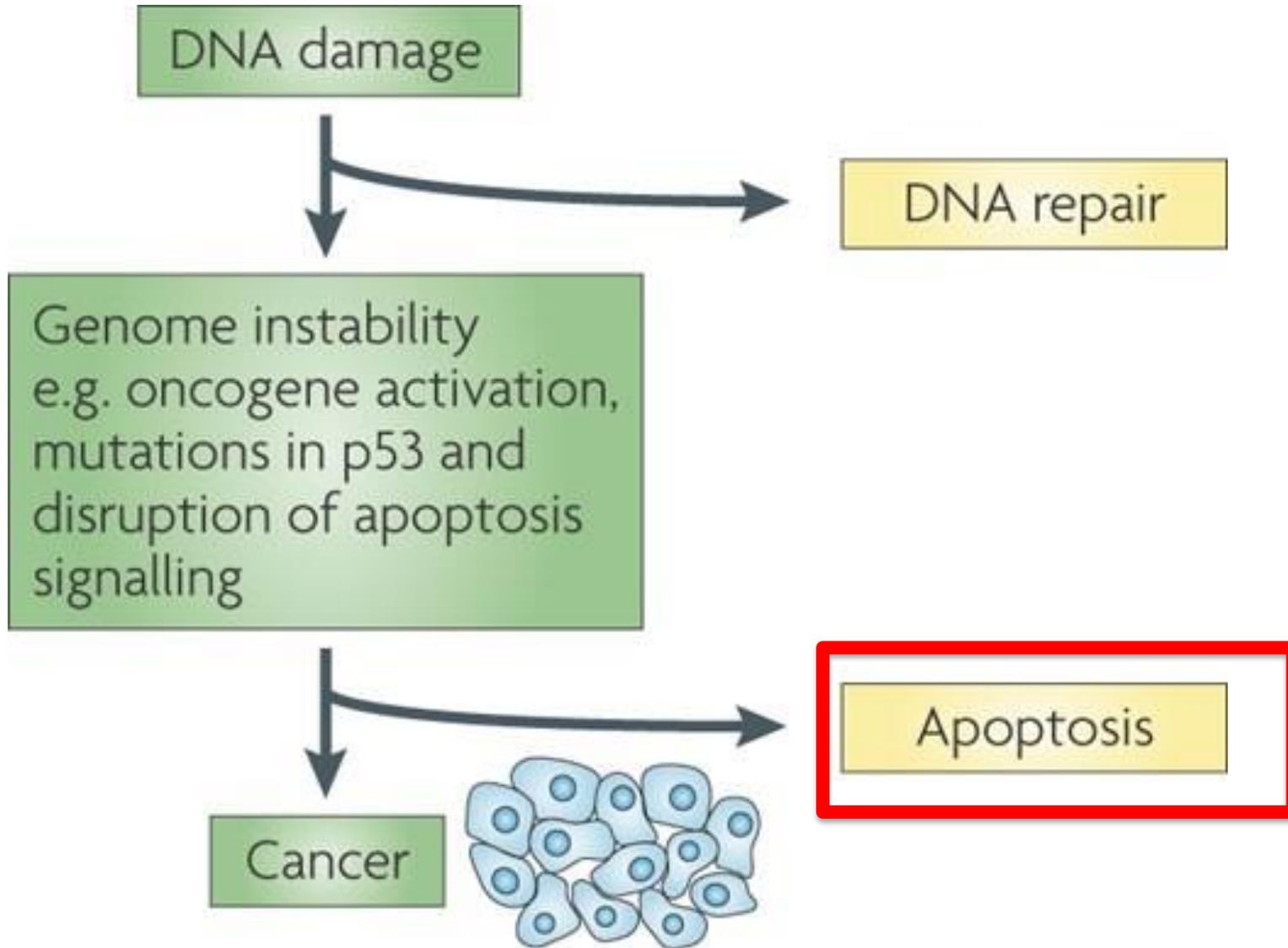


真核生物のMMRシステムの図

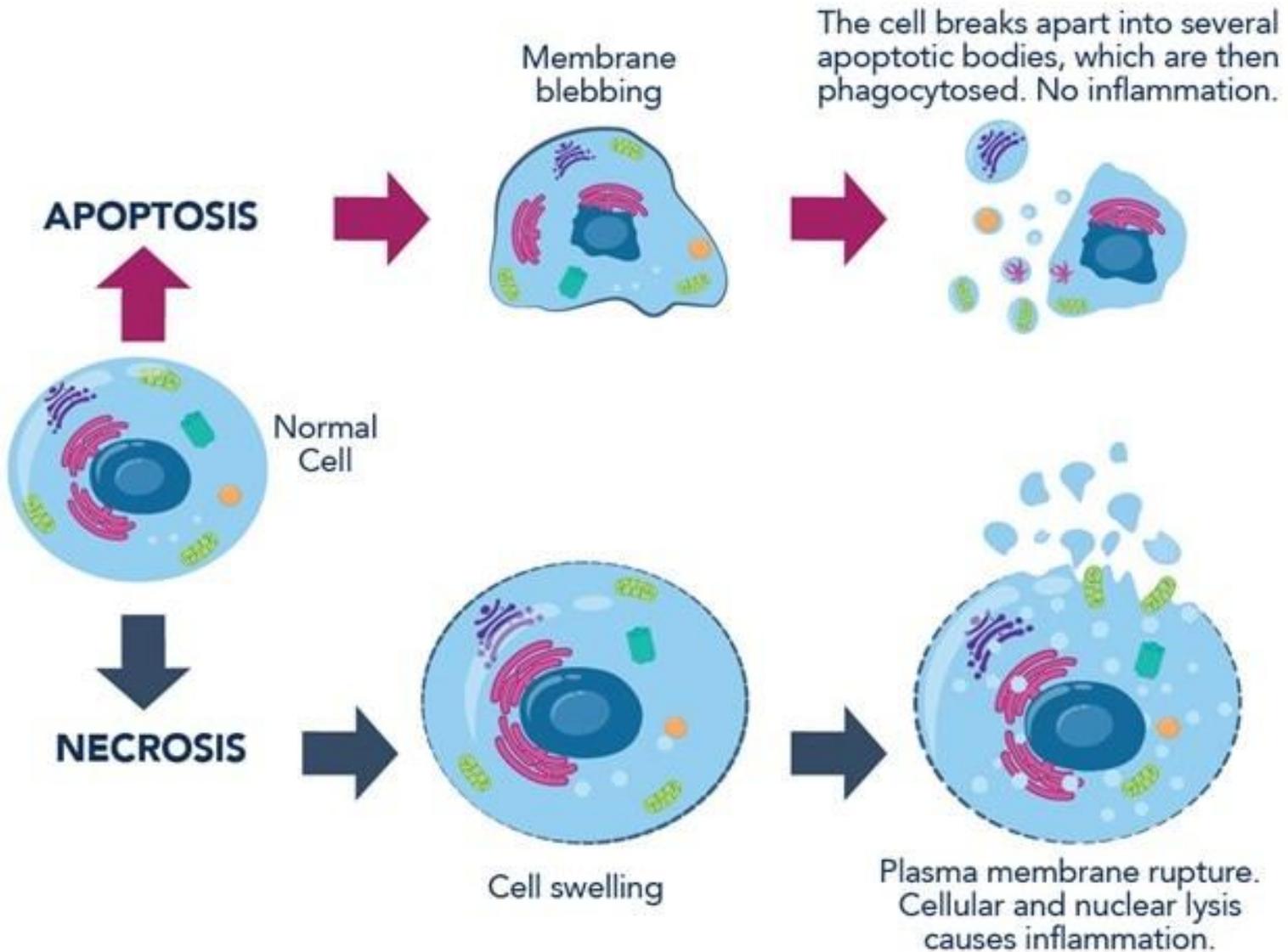
MutS α (ヒト細胞で優勢なヘテロ二量体MSH2-MSH6) または MutS β (別のヘテロ二量体) が、DNAのミスマッチを認識して結合することで修復が開始される。他の分子がこの複合体にリクルートされ、主にMutL α (ヘテロ二量体MLH1-PMS2)、増殖細胞核抗原 (PCNA) や複製因子C (RFC) も含まれる。このアセンブリは、PMS2のエンドヌクレアーゼ活性を開始させ、ミスマッチ近くに一本鎖切断を作り、エキソヌクレアーゼ1 (EXO1) の侵入部位を開く。このプロセスを通じてDNA損傷が最終的に解消される。

遺伝性非ポリポーシス大腸がん (リンチ症候群)

DNAがダメージを受けると



アポトーシスとは

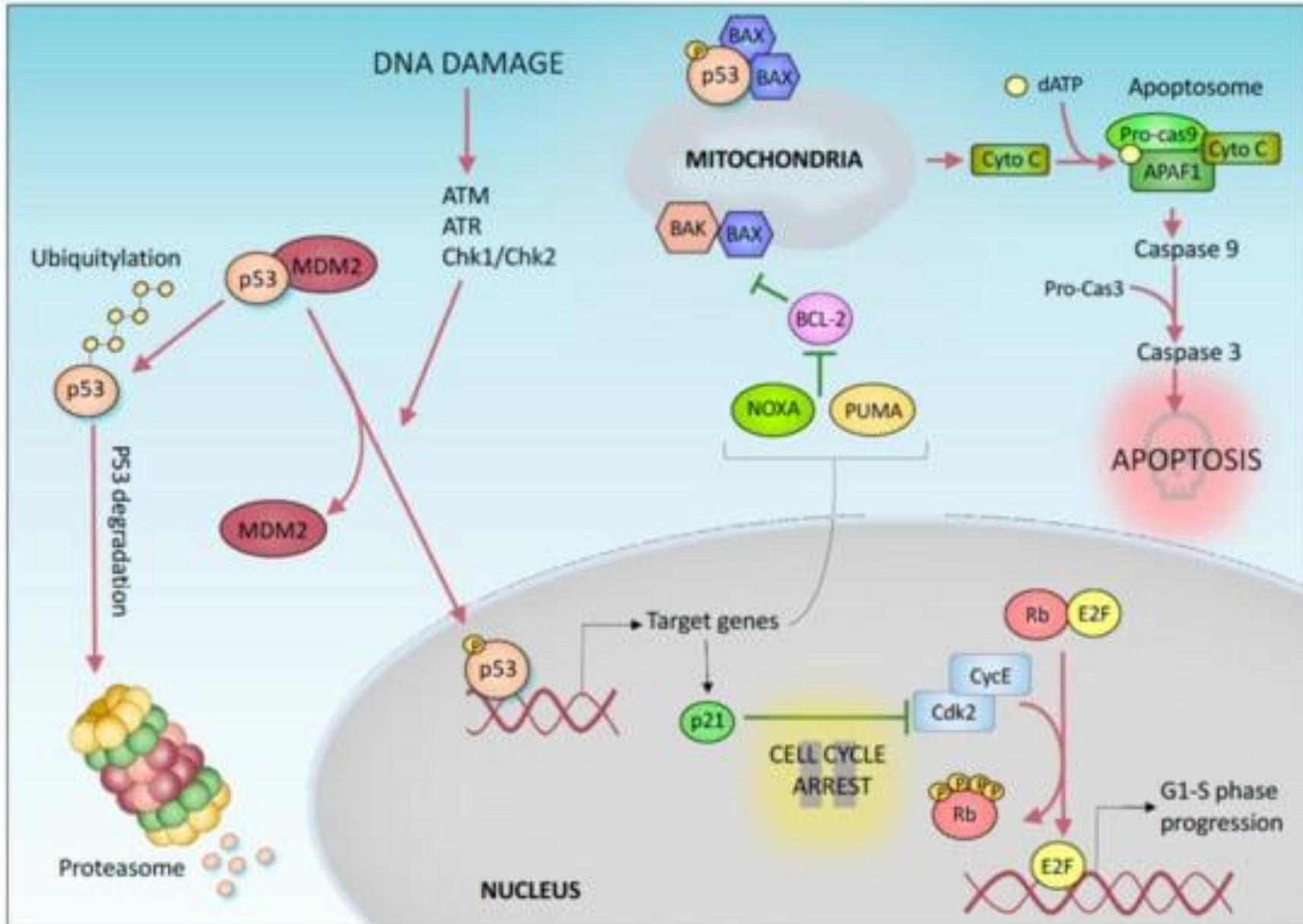


(して突
ング)

ヒ
、

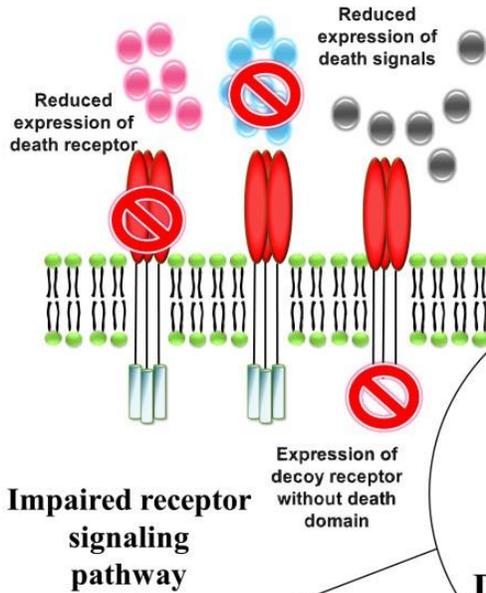
蛋白質が正常な細胞の生存を維持し、必要に応じてアポトーシスによる細胞死を実行

P53とアポトーシス



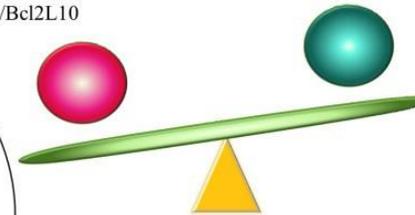
アポトーシス回避と発がん

死受容体シグナル伝達の障害



アポトーシス促進タンパク質と抗アポトーシスタンパク質のバランスの乱れ

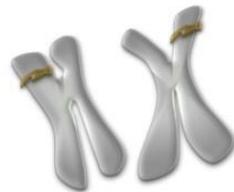
- Overexpression of antiapoptotic proteins**
- Group I**
Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, A1/BF-1, BclB/Bcl2L10
- Underexpression of proapoptotic proteins**
- | Group II | Group III |
|--|-------------------|
| Bid, Bim, Puma, Noxa, Bad, Bmf, Hrk, Bik | Bax, Bak, Bok/Mtd |



Disrupted balance of Bcl-2 family of proteins

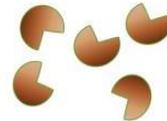
Dysregulated Apoptosis & Cancer

Defects/ mutations in p53



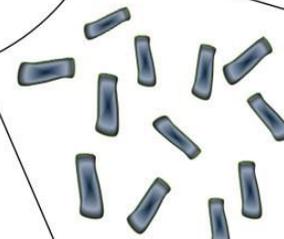
p53の欠失・変異

Reduced expression of caspases



カスパーゼの低下

Increased expression of IAPs

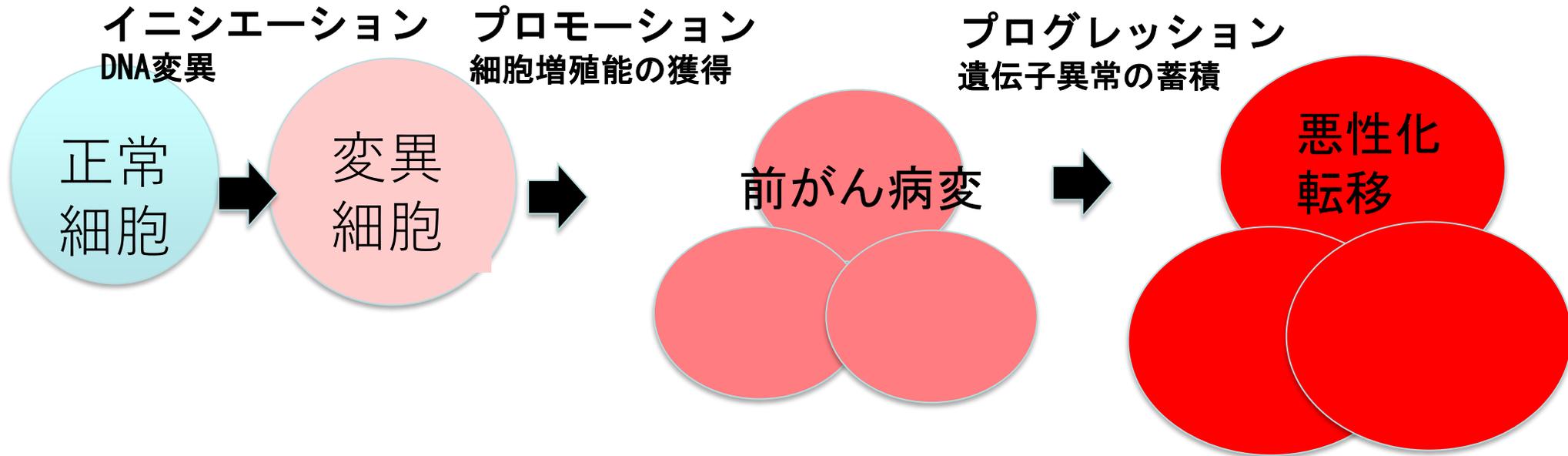


インヒビターの増加

IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein)

がん発生のプロセス

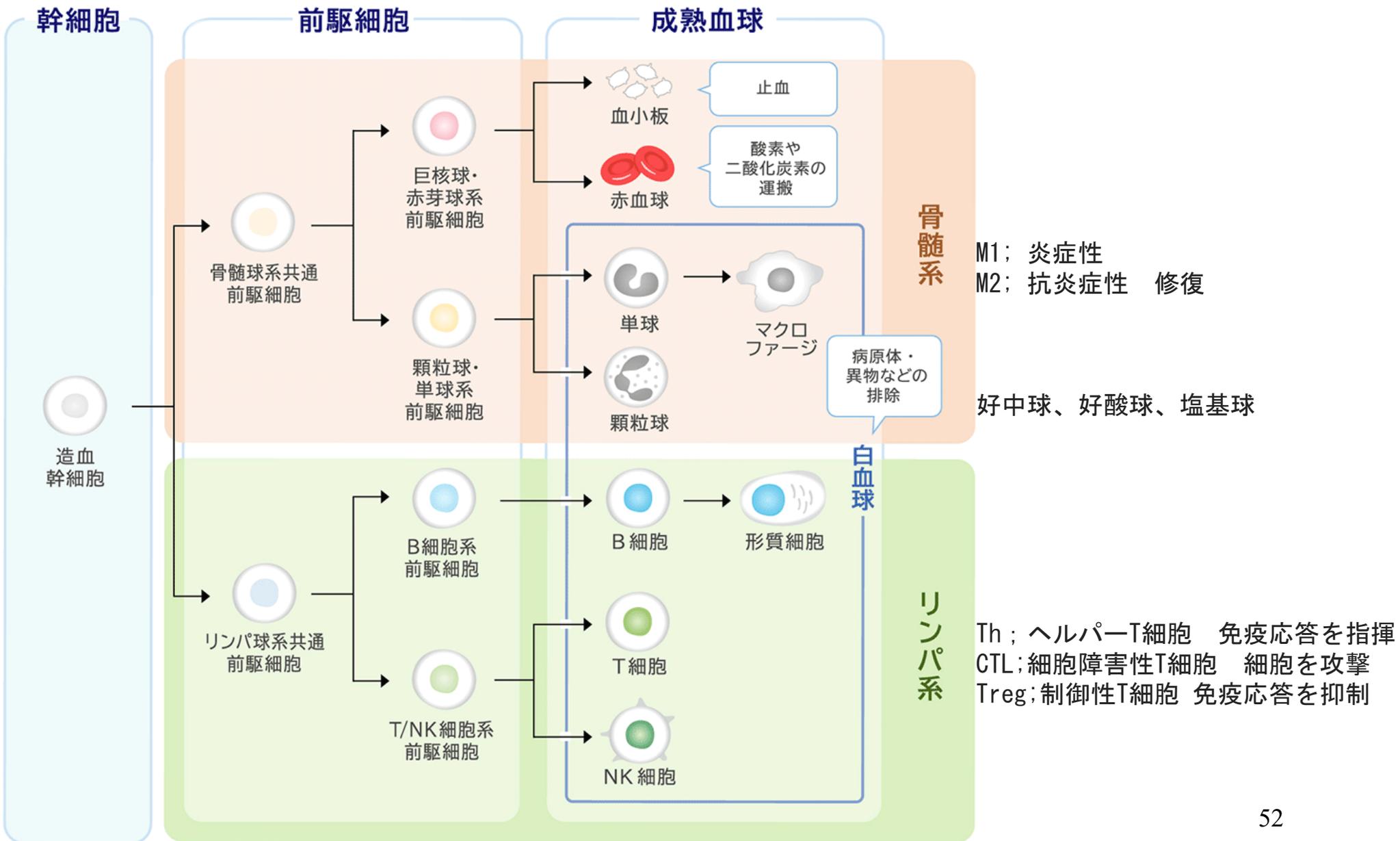
発がん説



抑制のメカニズム；修復、アポトーシス、**免疫**

発がん過程は常にこのような段階にきっちりと区分されるようなことはなく、連続する突然変異が必要である。しかしこの古典モデルは発がんを理解する概念的枠組みとして依然有益である。

がんと免疫 血球細胞の種類



自然免疫：NK細胞

NK細胞 (natural killer; NK)

全身をパトロールしながら、がん細胞やウイルス感染細胞などを見つけ次第攻撃するリンパ球

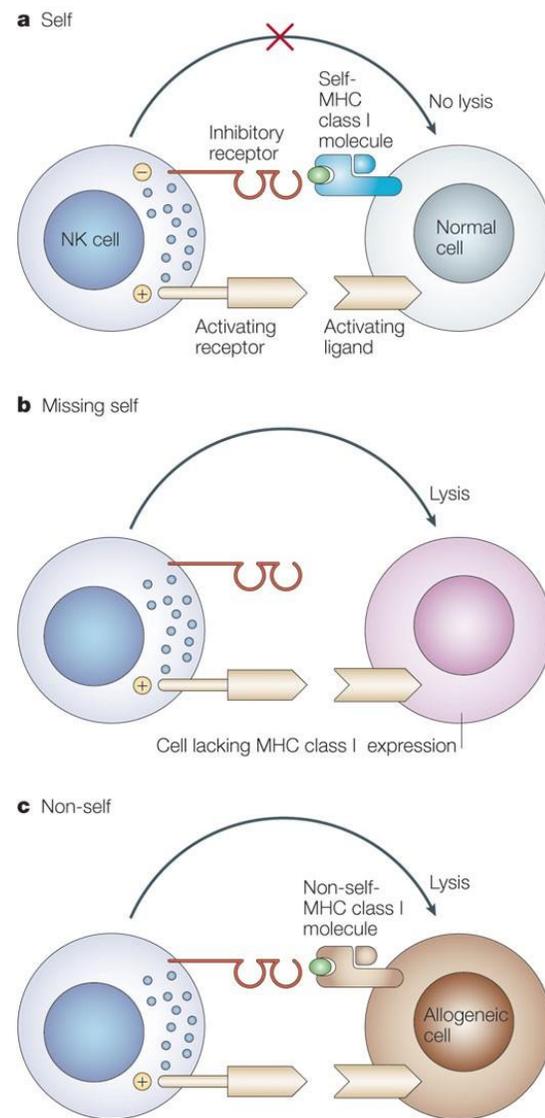
生まれながらに備わっている自然免疫

血液中に存在するリンパ球の10~30%を占める

パーフォリン (標的細胞の細胞膜に孔を開けるタンパク) グランザイム (標的細胞に細胞死を誘導する一群のセリンプロテアーゼ) などの細胞傷害因子を持っている

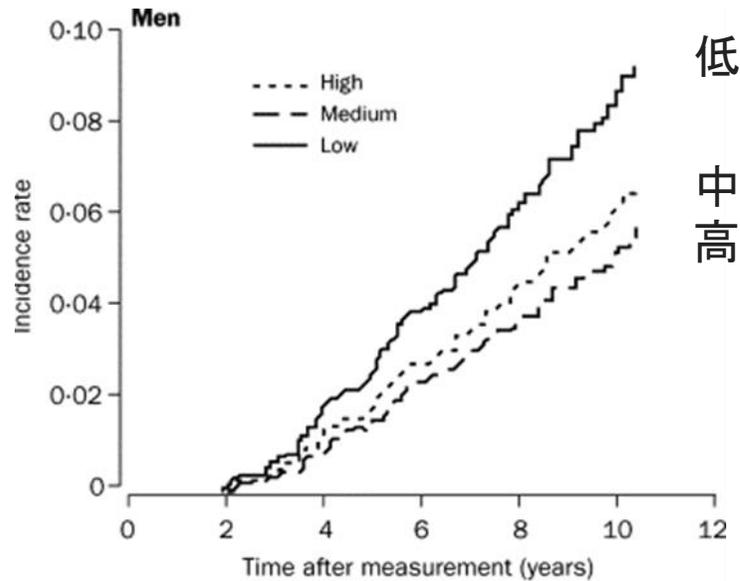
がん細胞

遺伝子変異による異常タンパク
MHCクラス1の減少 など

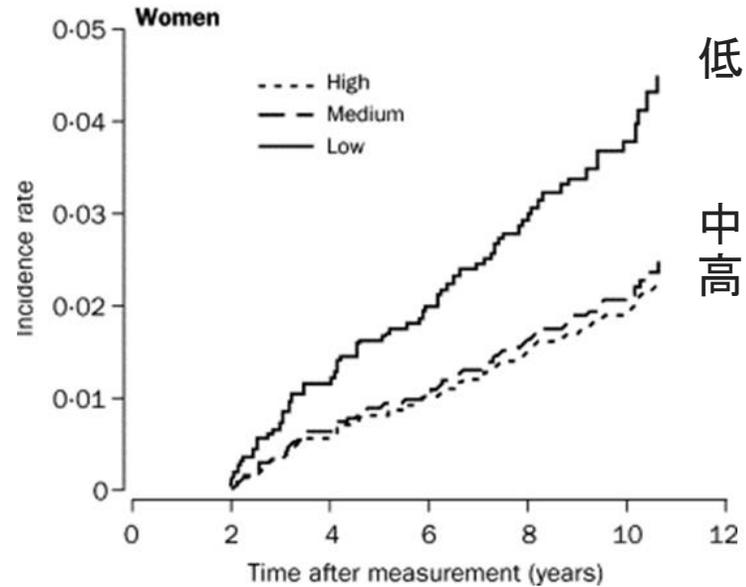


末梢リンパ球の自然細胞障害活性と発がん

末梢リンパ球細胞障害活性

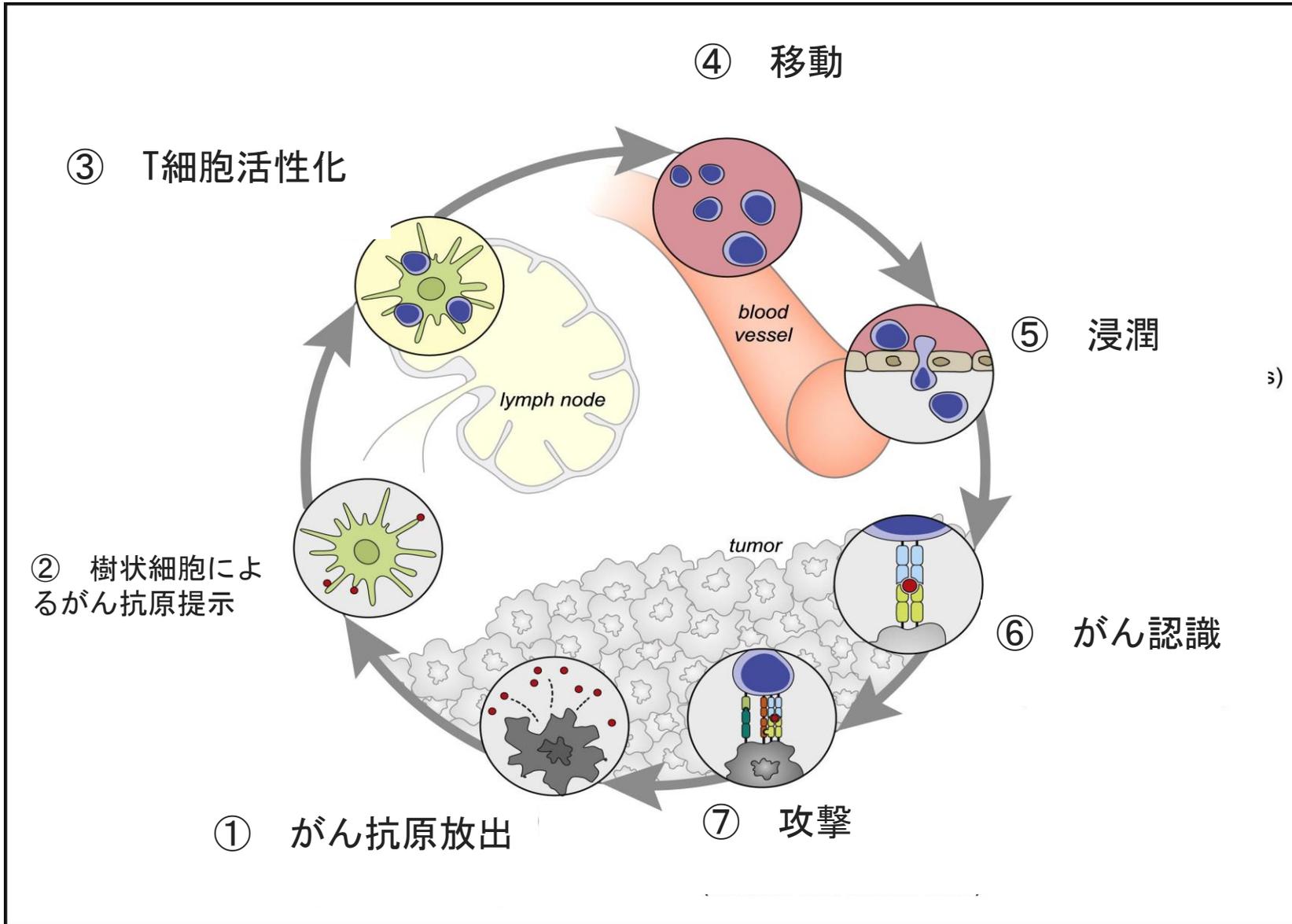


末梢リンパ球細胞障害活性



埼玉県での前向きコホート研究
NK活性の強さで分けて、11年にわたり評価したもの

がん免疫によるがん細胞の除去（免疫療法）



遺伝子変異の蓄積
ゲノム不安定性
アポトーシス回避
免疫回避

がん微小環境
転移
代謝シフト
老化
酸化ストレス

ゲノム不安定性

ゲノム不安定性 (genomic instability) は、細胞がそのゲノム (DNA 配列や染色体構造) を正確に維持できない状態を指す

ゲノム不安定性はがんの特徴的な性質のひとつであり、腫瘍の発生、進行、および治療抵抗性に重要な役割を果たす

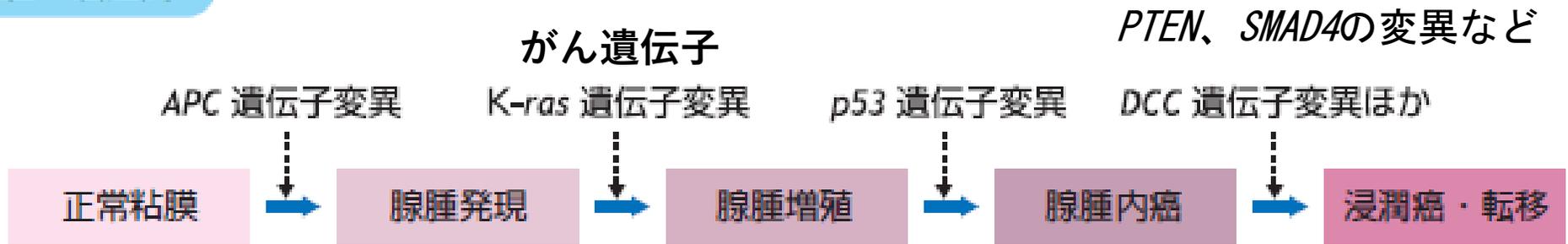
ゲノム不安定性には、染色体不安定性(CIN)とマイクロサテライト不安定性(MSI)が含まれる (マイクロサテライト; 短い塩基配列が何度も繰り返す領域)

染色体不安定性CINは殆どのがん細胞で認められ、複製ストレスに伴って生じた損傷(DSB)が“相同組換え修復 (HR) で修復され難い背景”で誘導される。

マイクロサテライト不安定性(MSI)はミスマッチ修復 (MMR) 欠損の背景で誘導され、同様に生じたDSBの“マイクロホモロジー介在末端修復 (MMEJ) による修復間違い”に伴って誘導される

大腸がん進展に関わるエピジェネティックな変化

腺腫-癌連関



エピジェネティックな変化
DNAメチル化
ヒストン修飾



遺伝子の発現異常

エピジェネティックな変化と発がん

Epigenetic modifications			Commonly used evaluation methods
Histone modifications		<ul style="list-style-type: none"> Western blot Mass spectrometry Chromatin immunoprecipitation (ChIP) <ul style="list-style-type: none"> - ChIP on chip (microarray) - ChIP sequencing 	
DNA methylation		<ul style="list-style-type: none"> Methylation-specific PCR (MSP) Whole-genome bisulfite sequencing (WGBS) Reduced representation bisulfite sequencing (RRBS) Bisulfite pyrosequencing Combined bisulfite restriction analysis (COBRA) Methylated DNA immunoprecipitation (MeDIP) Mass spectrometry 	
Non-coding RNA	miRNA		<ul style="list-style-type: none"> Single miRNA quantitative RT-PCR smallRNA sequencing miRNA microarray
	lncRNA		<ul style="list-style-type: none"> Single lncRNA quantitative RT-PCR RNA sequencing

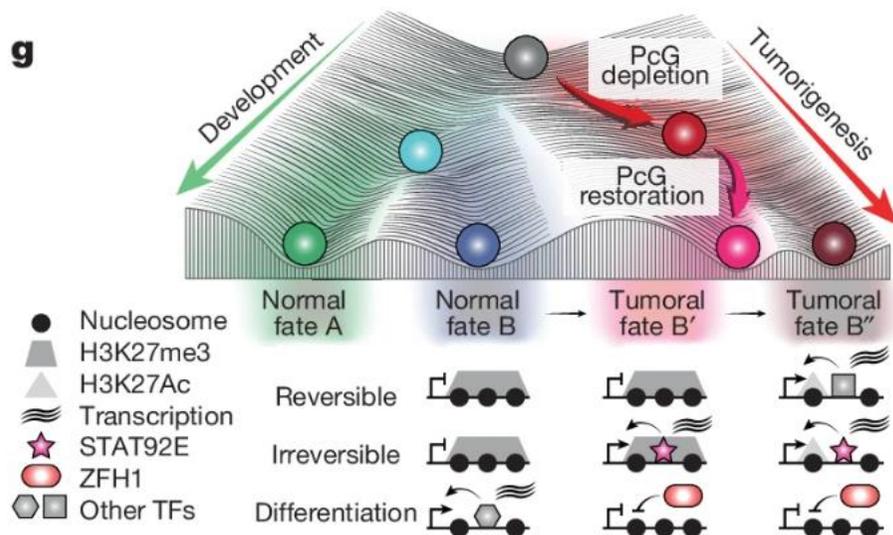
Abbreviations: Ac – acetylation; Ph – phosphorylation; Me – methylation; Ub – ubiquitination; Su – sumoylation; PCR – polymerase chain reaction; miRNA - micro RNA; RISC – RNA induced silencing complex; lncRNA - long non-coding RNA

エピジェネティックな変化のみでガンは起こるか？

腫瘍の進行を促進する上でエピジェネティック変化が重要であることは広く認識されているが、**エピジェネティックな変化だけで悪性腫瘍を引き起こすことができるかどうかは不明であった。** Parreno、Loubiereらは、ショウジョウバエ（*Drosophila*）において、一時的なエピジェネティックの乱れが腫瘍形成を引き起こすことを示した。

Polycomb群タンパク質によって媒介される転写サイレンシングの一時的な乱れが、ショウジョウバエにおいてがん細胞運命への不可逆的な転換を引き起こすのに十分である。

腫瘍形成を促進できる遺伝子の不可逆的な脱抑制と関連しており、これにはJAK-STATシグナル伝達経路の構成要素や、ZEB1オンコジーンのショウジョウバエホモログであるzfh1が含まれる。特に、このzfh1の異常な活性化は、Polycomb群タンパク質の乱れによる腫瘍形成に必要とされる。これらのデータは、**Polycomb**タンパク質の可逆的な減少が、**ドライバー変異が存在しない場合でもがんを引き起こす可能性があることを示しており、**エピジェネティックな異常による細胞運命の変化が腫瘍の発生を導く可能性を示唆している。



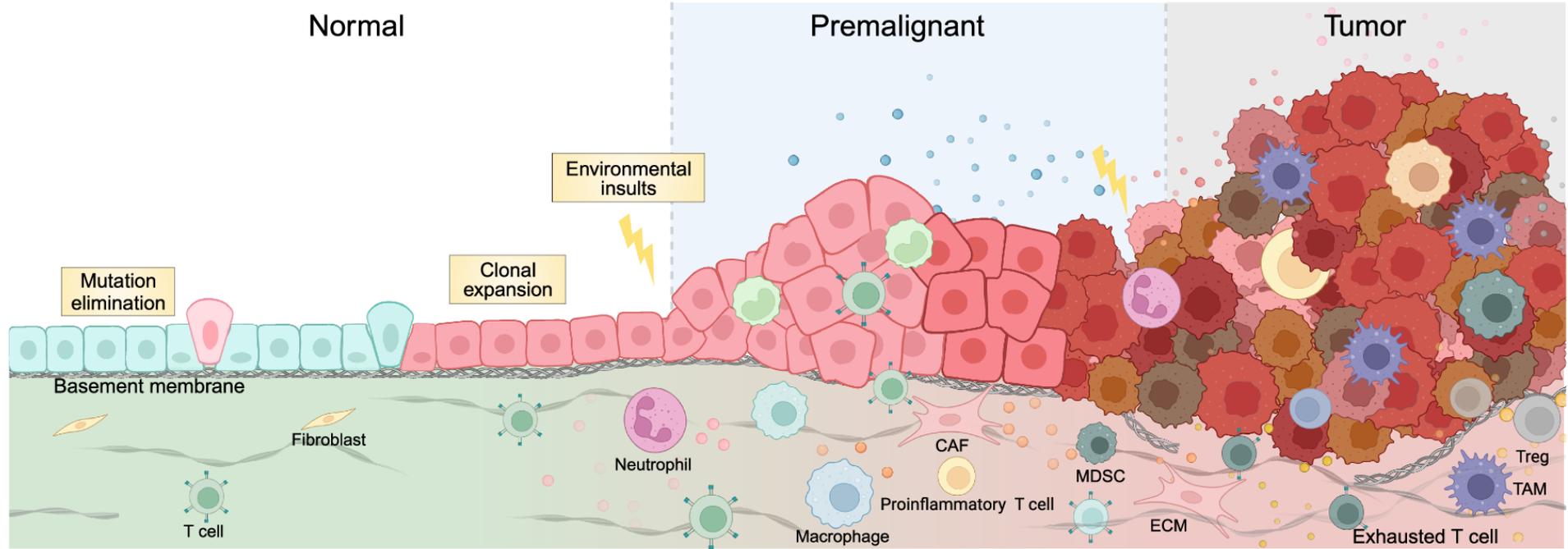
Polycomb；遺伝子発現のエピジェネティックな抑制を担う遺伝子群やタンパク質群の総称

がん微小環境 (tumor microenvironment, TME)

がんの塊は、単にがん細胞のグループではなく、免疫細胞、間質細胞、血管、細胞外マトリックス、分泌因子などを含む不均一な集合体である

新たながん微小環境は、複雑で絶えず進化する
「がん微小環境は単なる無言の傍観者ではなく、がんの進行を積極的に促進するものである」

腫瘍には、腫瘍形成促進機能と抗腫瘍性機能の両方を果たすことができる多様な適応免疫細胞と自然免疫細胞が浸潤する



Tumor suppressive microenvironment

(Epi)mutation accumulation

正常組織では、体細胞の変異が散発的に発生し、腫瘍抑制機構によって排除されるか、増殖の優位性を獲得してクローンを形成する。

変異クローンは、その増殖が制御不能となり、悪性転換が開始し、前がん病変から進行した腫瘍へと進行する。

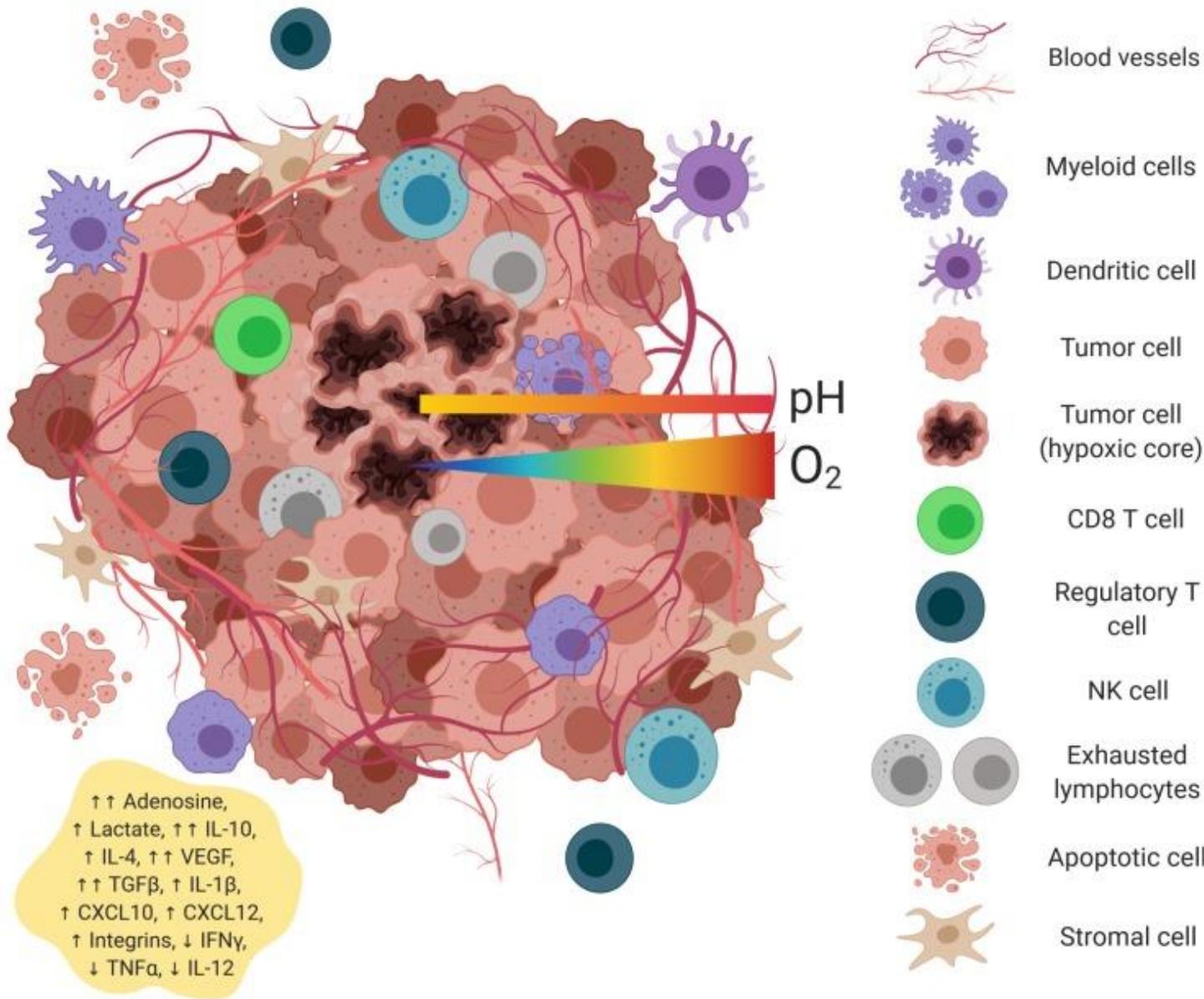
この過程で、細胞は徐々に追加の遺伝子変異やエピジェネティックな変化を蓄積し、免疫回避、構造破壊、浸潤といったますます悪性化した特徴を示す。

同時に、これらの細胞の微小環境も腫瘍抑制的な状態から悪性を助長するものへと進化する。

これには、免疫監視の機能不全、腫瘍を促進する炎症の出現、線維芽細胞がCAF（がん関連線維芽細胞）へ徐々に変化する。

CAFはがん関連線維芽細胞、TAMは腫瘍関連マクロファージ、MDSCは骨髄由来抑制性細胞、ECMは細胞外マトリックスの略。

肝がん微小環境 (tumor microenvironment, TME)



Blood vessels
 Myeloid cells
 Dendritic cell
 Tumor cell
 Tumor cell (hypoxic core)
 CD8 T cell
 Regulatory T cell
 NK cell
 Exhausted lymphocytes
 Apoptotic cell
 Stromal cell

サイトカインパターンは免疫回避性抗炎症反応にシフト

制御性免疫細胞の分化を促進

免疫細胞の活性化を阻害

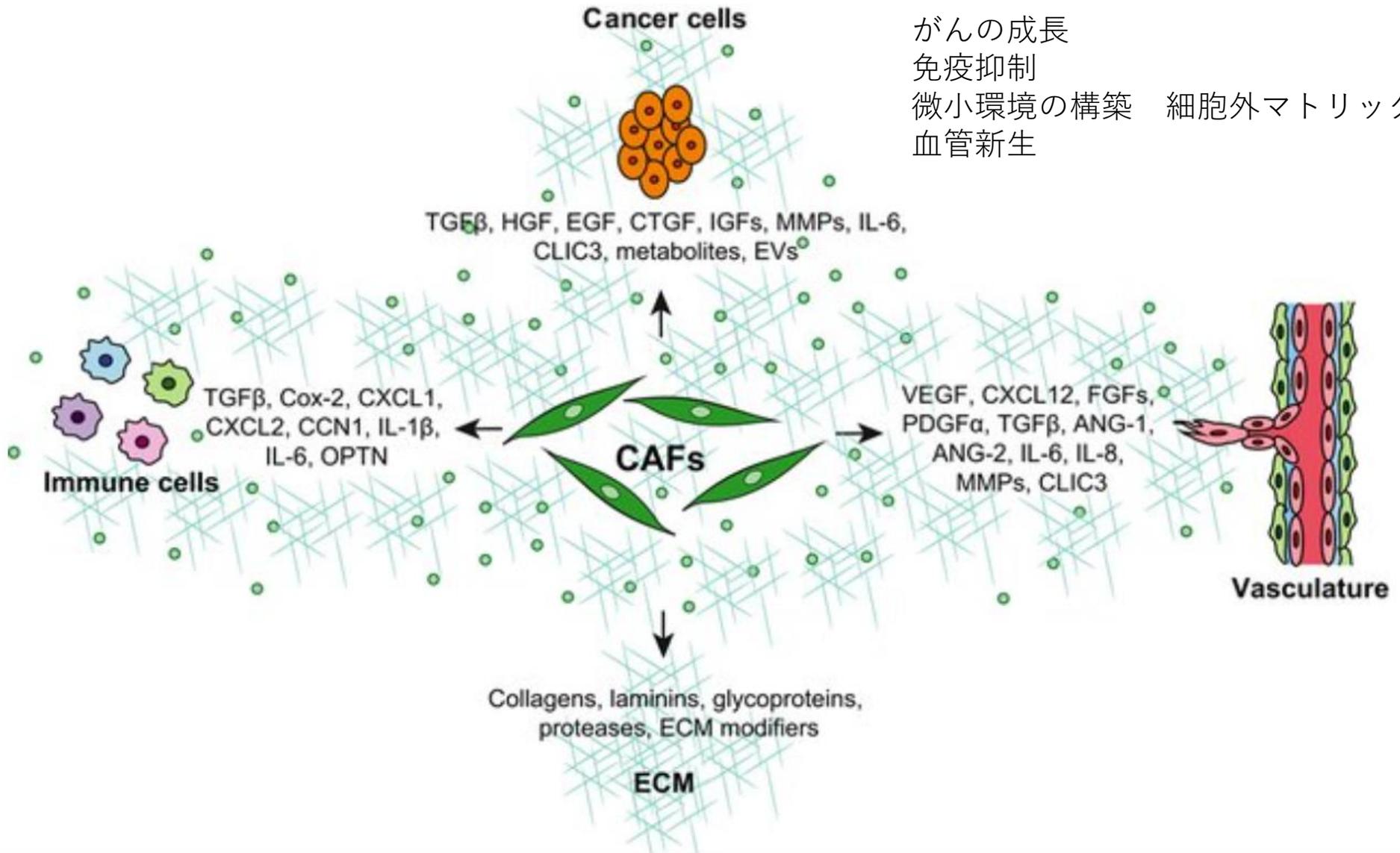
免疫細胞の死滅を誘発または増殖を停止

酸素濃度の低下、酸性pH、栄養負荷の低下、抗炎症性サイトカイン、ケモカイン、乳酸などの代謝副産物の蓄積

がん関連線維芽細胞 (CAF: cancer-associated fibroblasts) とは

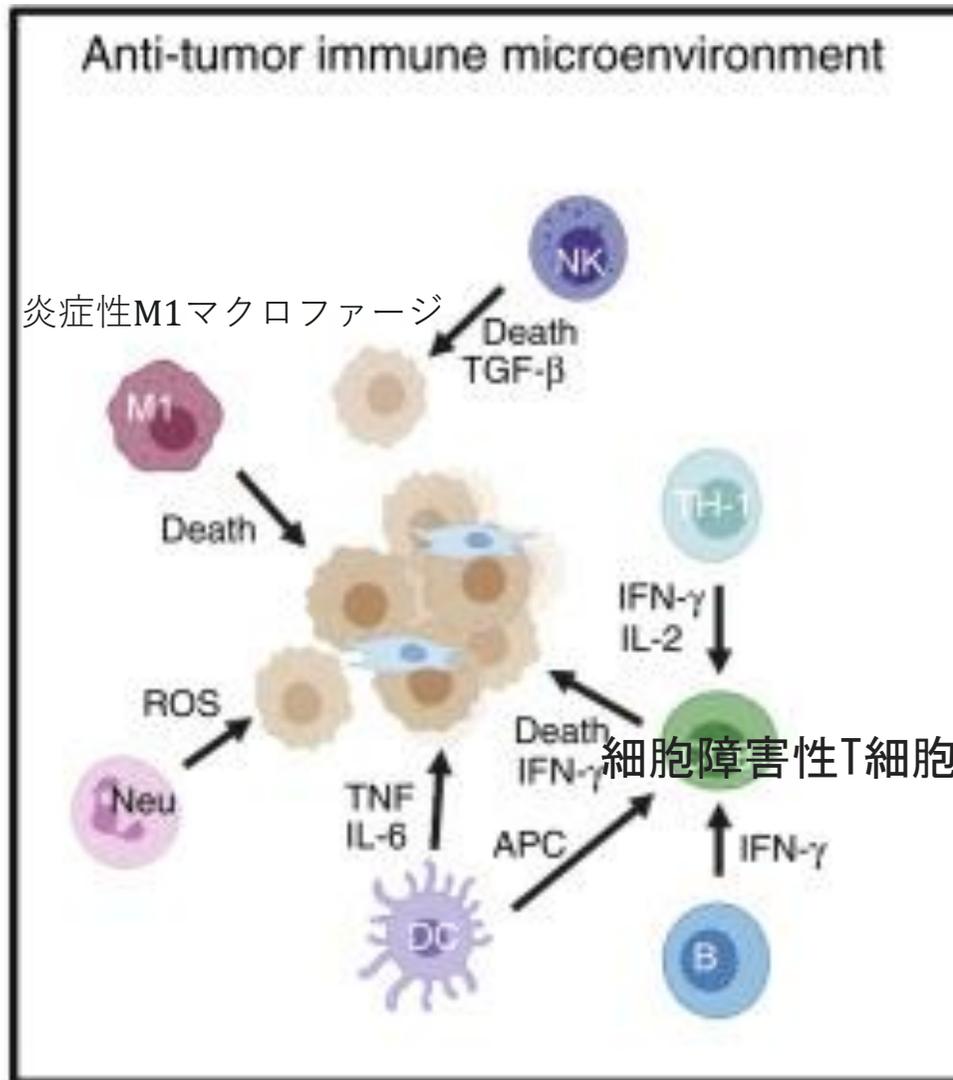
CAF; がん微小環境の重要な構成要素

がんの成長
免疫抑制
微小環境の構築 細胞外マトリックス
血管新生

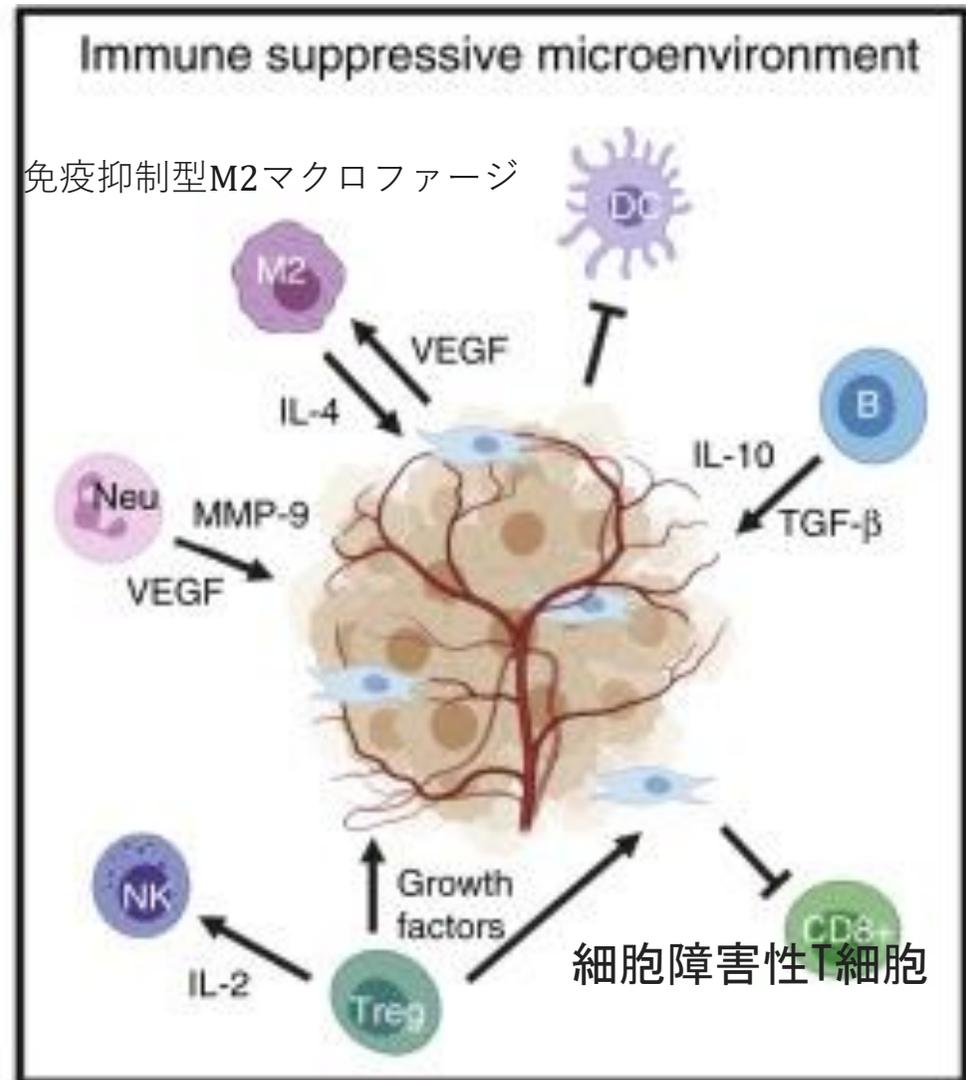


がん微小環境； 抑制と促進

抗がん



免疫抑制



晩期播種および転移カスケードモデル（乳がん）

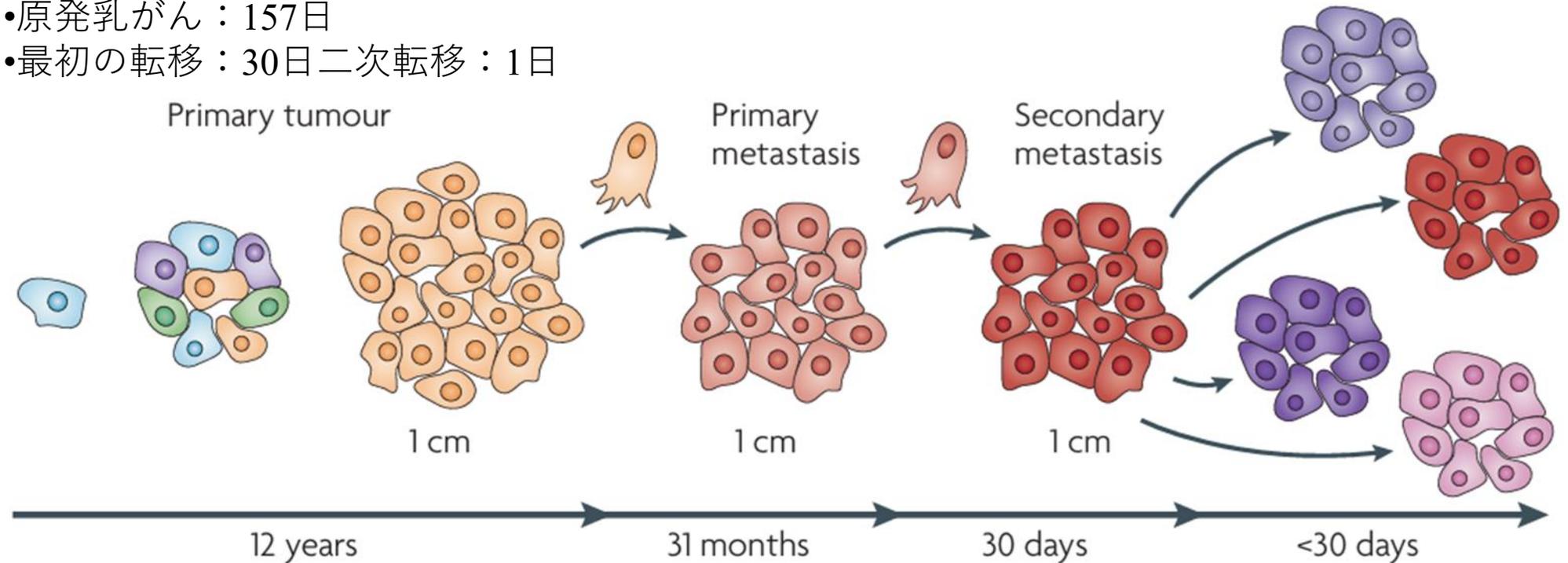
接着細胞が足場から離れ浮遊状態になると、増殖因子や栄養因子の存在下でもアポトーシスが誘導される現象で、anoikisはギリシャ語で「宿なし」を意味する。遊離細胞が異所性に増殖するのを防ぐ機構と考えられ、がん細胞の転移にはアノイクシスによる細胞死を回避する必要がある

アグレッシブな細胞が選択され、播種が開始される。

原発腫瘍および一次・二次転移では、細胞は徐々に悪性化し、最終的には転移からさらなる転移が発生し、それが患者の死につながる。

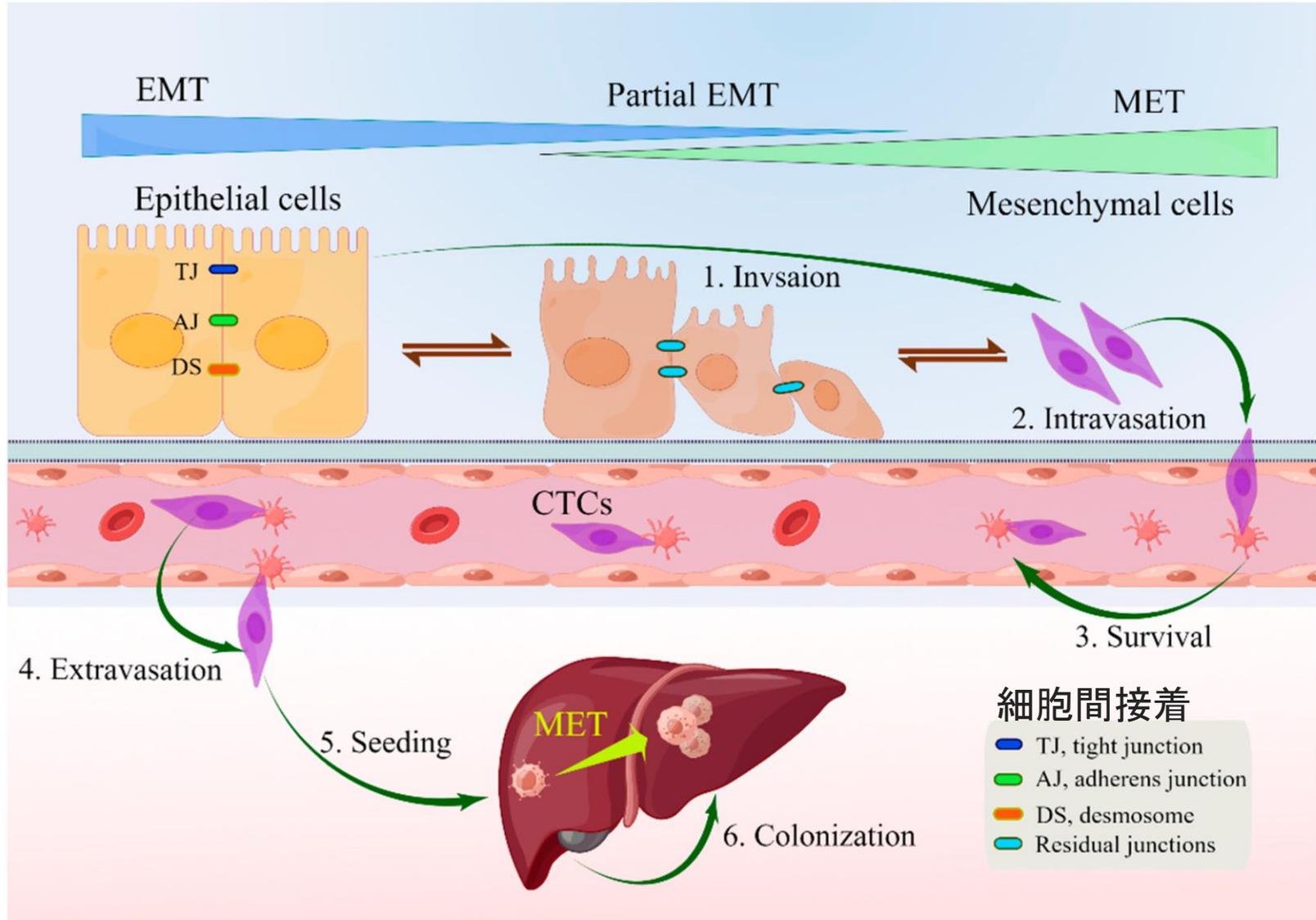
腫瘍の体積倍加時間：

- 原発乳がん：157日
- 最初の転移：30日 二次転移：1日



転移

EMT(上皮間葉移行) とMET (間葉上皮移行)



エクソソームとは

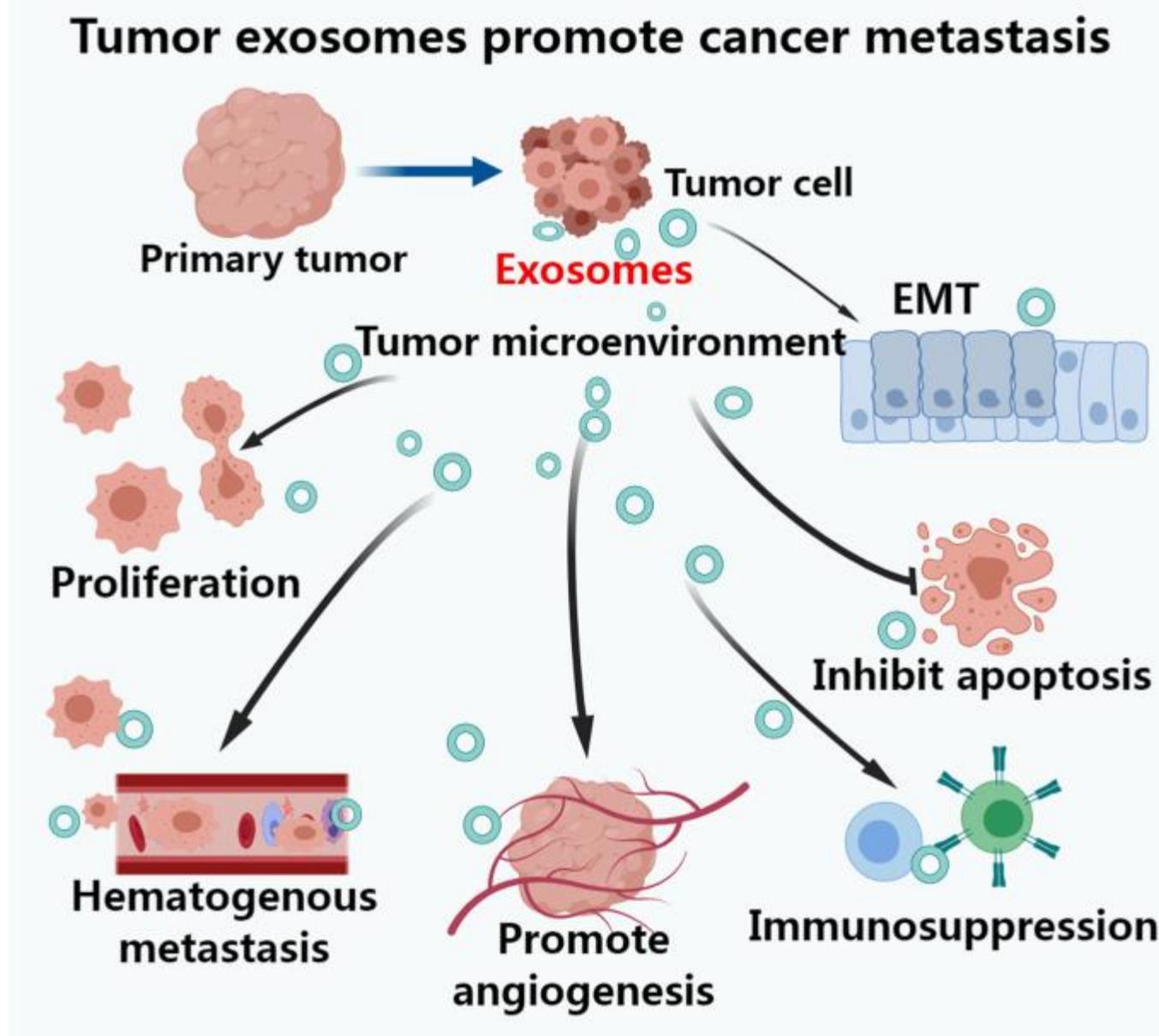
細胞間で情報を伝達する役割を持つ、直径30～150nm程度の膜構造を持つ小胞

表面は細胞膜由来の脂質、タンパク質を含み、内部には核酸（マイクロRNA、メッセンジャーRNA、DNAなど）やタンパク質など細胞内の物質を含んでいる

細胞外に放出され、他の細胞と情報を交換する

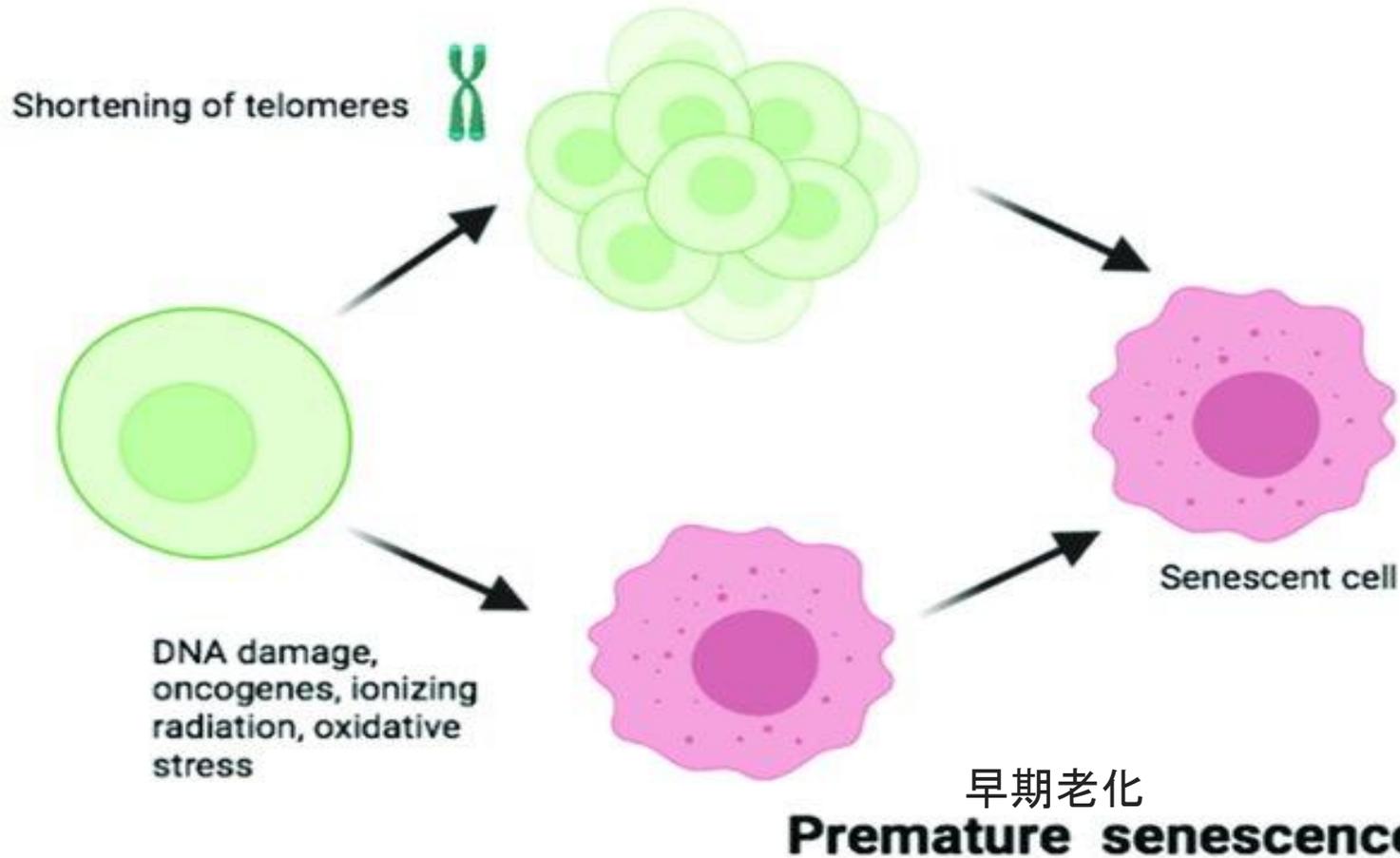
がん細胞から放出されるエクソソームはがん細胞の生存、悪性化、転移などに関与し、がん細胞に有利に働くように機能している

エクソソームはがんの転移を促進する



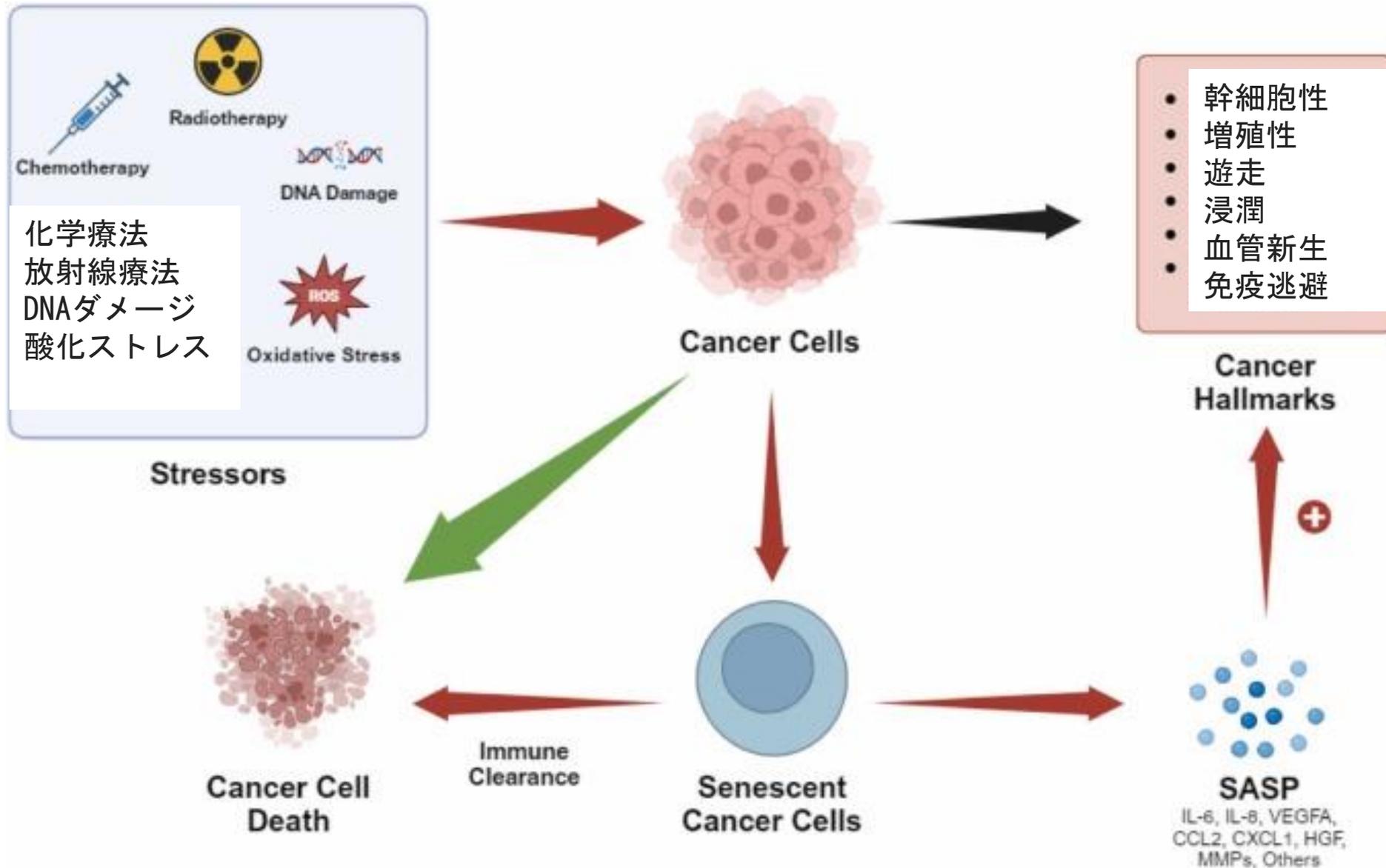
細胞老化の種類

Replicative senescence



細胞老化は、修復が困難なほどのDNA損傷を受けた細胞の分裂を停止させ、ゲノムの恒常性が破綻した細胞の増殖を制限するがん抑制機構であると考えられていた

がん細胞と老化

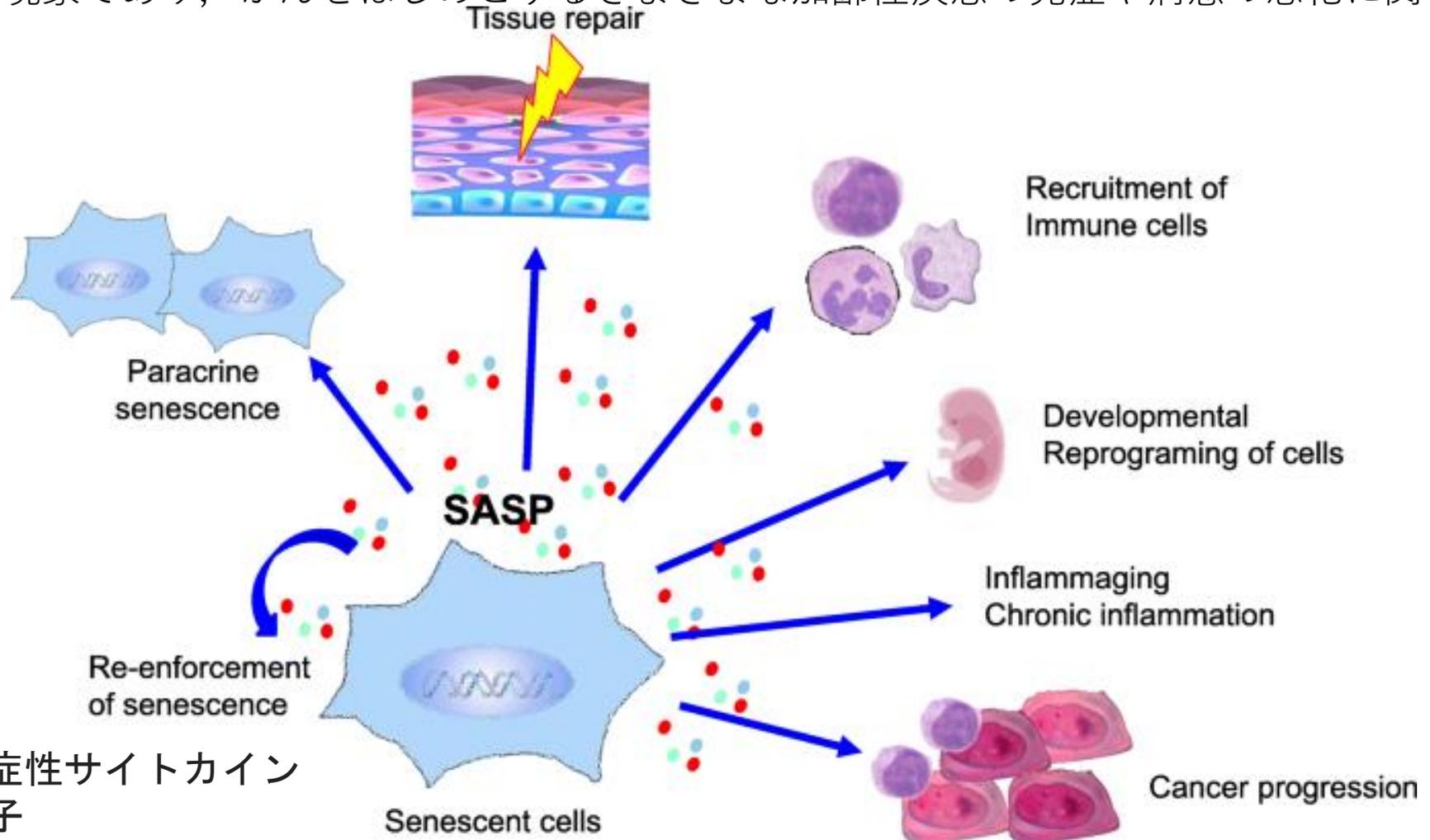


senescence-associated secretory phenotype(SASP)

細胞老化 SASPとは？

senescence-associated secretory phenotype (SASP)

細胞老化を起こした細胞から炎症性サイトカイン，ケモカイン，増殖因子などさまざまな因子が分泌される現象であり，がんをはじめとするさまざまな加齢性疾患の発症や病態の悪化に関与する



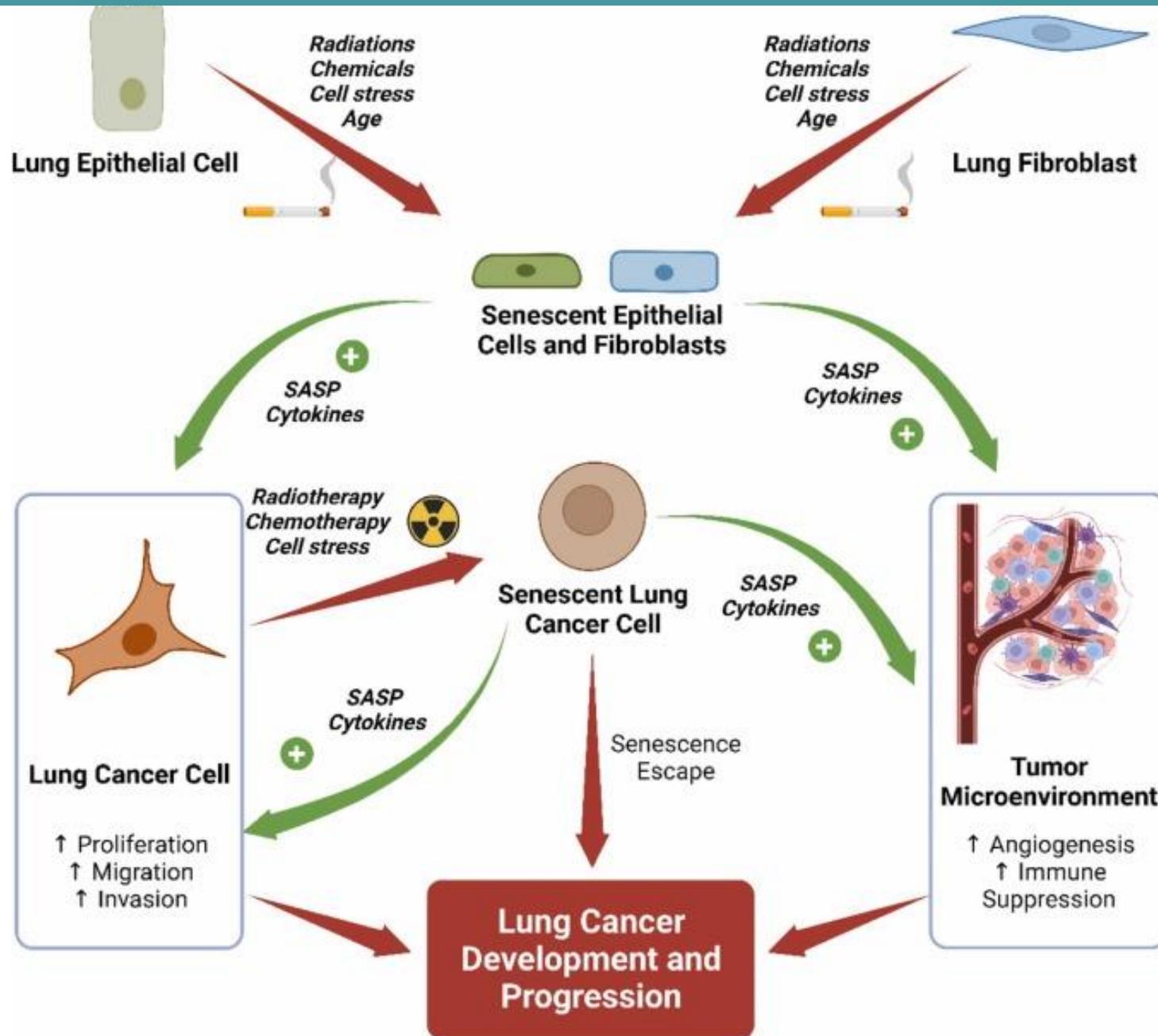
IL6, IL8, 炎症性サイトカイン

VEGF; 増殖因子

CCL2; ケモカイン

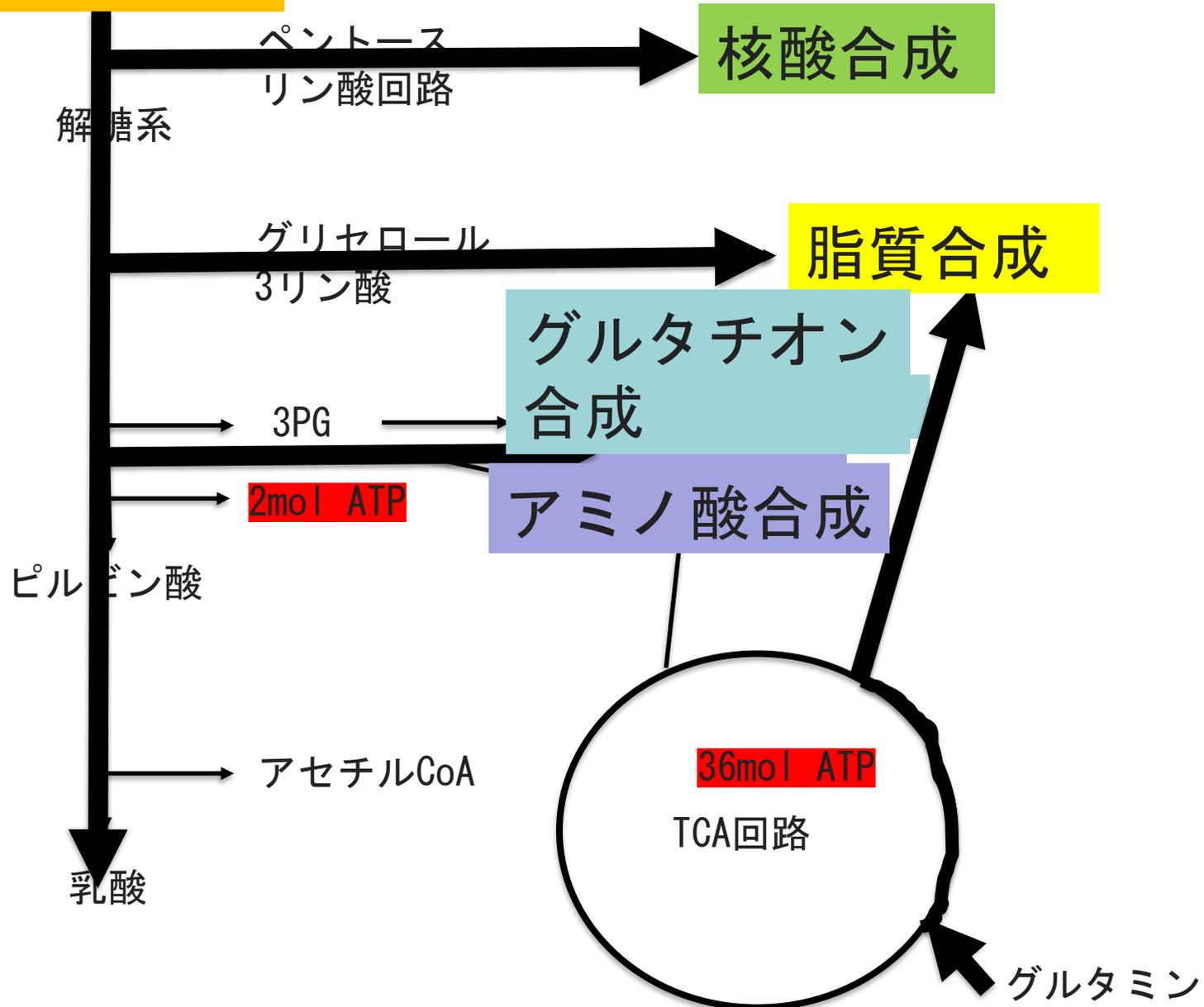
MMPs; 細胞外マトリックス分解酵素

細胞老化とがん進展

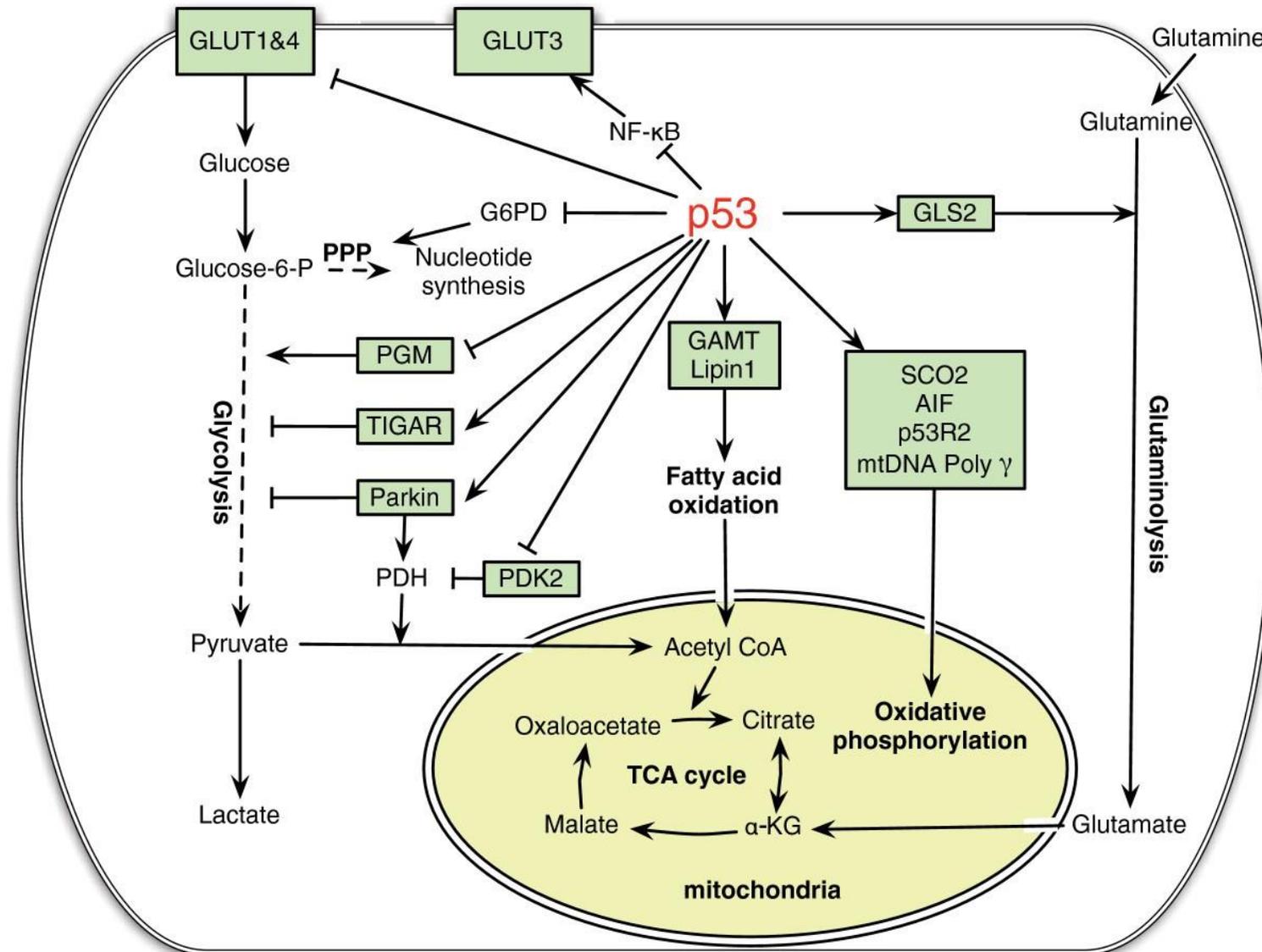


がん細胞の代謝変化

グルコース



がん細胞の代謝変化とp53



酸化ストレスとは

活性酸素

・狭義の活性酸素：

HO \cdot 、O $_2^{\cdot-}$ 、HO $_2^{\cdot}$ 、H $_2$ O $_2$ 、¹O $_2$

・広義の活性酸素：NO、ONO、O $_3$ 、過酸化脂質

抗酸化物質

・抗酸化酵素：

SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシターゼなど。

・抗酸化物質：

ビタミンE、ビタミンC、グルタチオン、カロチノイドなど。

バランス

酸化ストレスが強くなると・・・（放射線、紫外線、タバコ、ストレスなど）

生体分子の酸化
損傷

(protein, lipid,
nucleic acid)

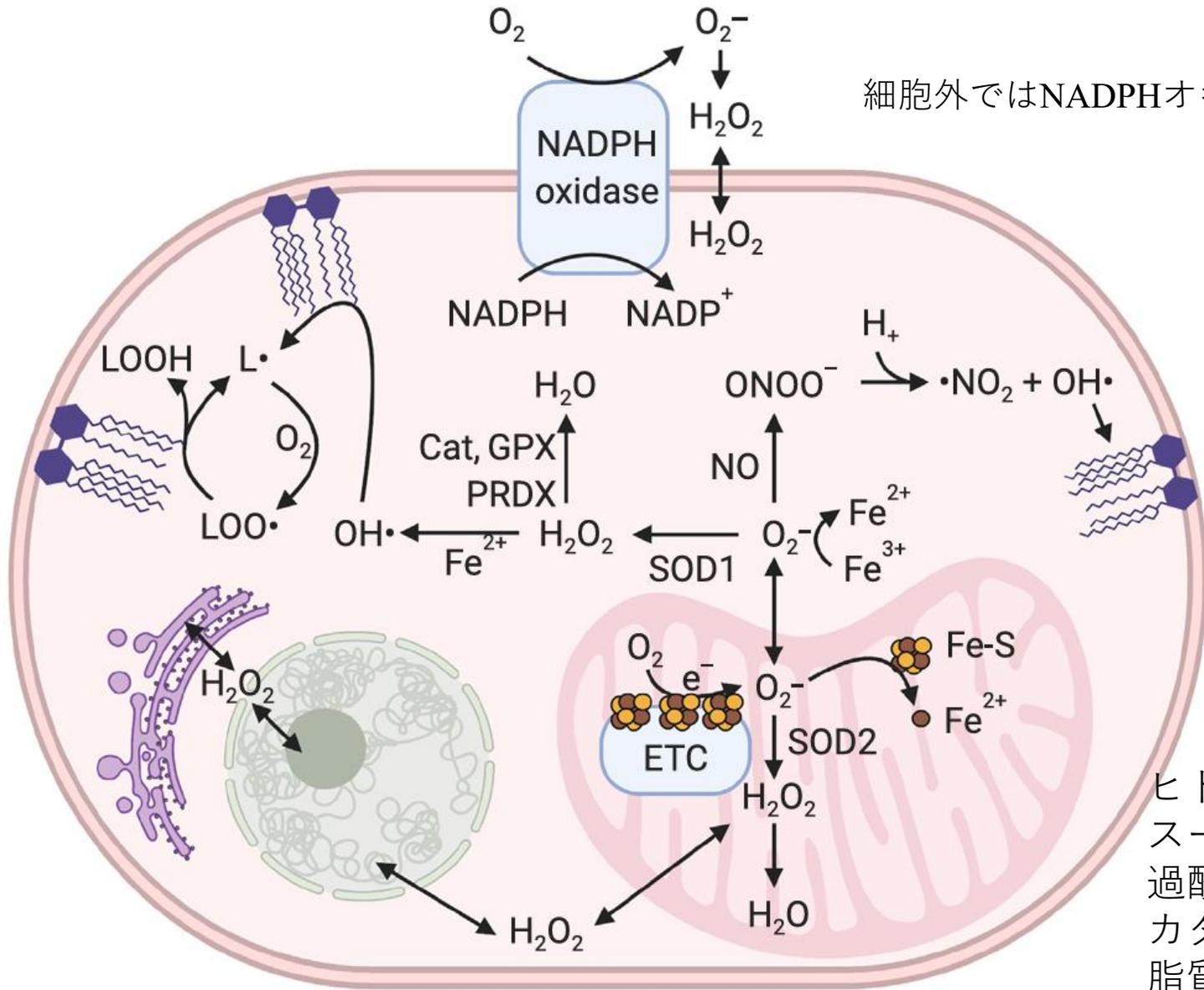
パーキンソン病、白内障、アルツハイマー病、老人性萎縮病、動脈硬化、糖尿病、高血圧、認知症、心不全、脳卒中、ガンなど

生活習慣病

変形性関節症、慢性炎症、血管病、膠原病、そのほか自己免疫疾患など

変性、免疫関連疾患

細胞内外の活性酸素種について



細胞外ではNADPHオキシダーゼによって生成

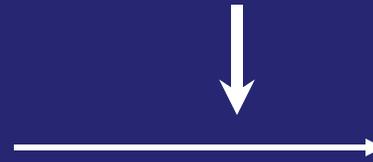
細胞内ではミトコンドリアの電子伝達系 (ETC) によって生成

ヒドロキシルラジカル ($OH\cdot$)
 スーパーオキシド (O_2^-)
 過酸化水素 (H_2O_2)
 カタラーゼ (Cat)、
 脂質過酸化ラジカル ($LOO\cdot$)

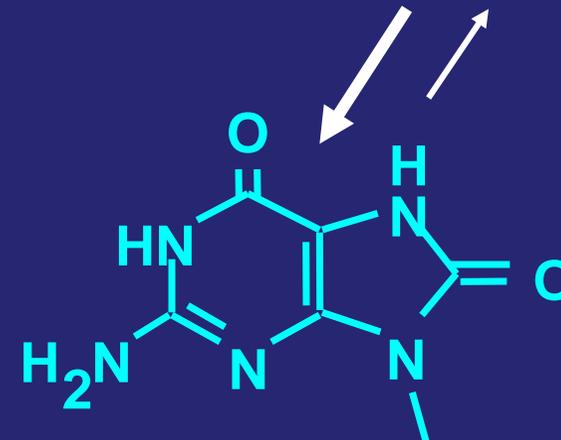
Oxygen Radical



Guanine



8-Hydroxyguanine (8-OH-Gua)

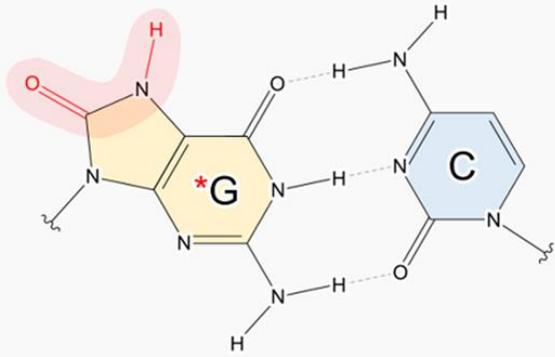


7,8-Dihydro-8-oxoguanine
(8-oxoGua)

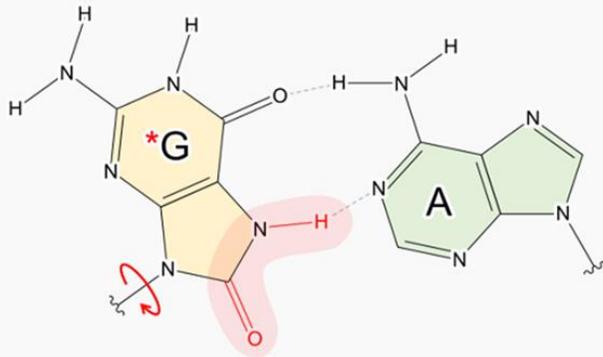
Kasai, H. & Nishimura, S.
Nucl. Acids Res., 12, 2137
(1984)

酸化ストレスによるDNAダメージの修復

a Base pairing of 8-oxoguanine

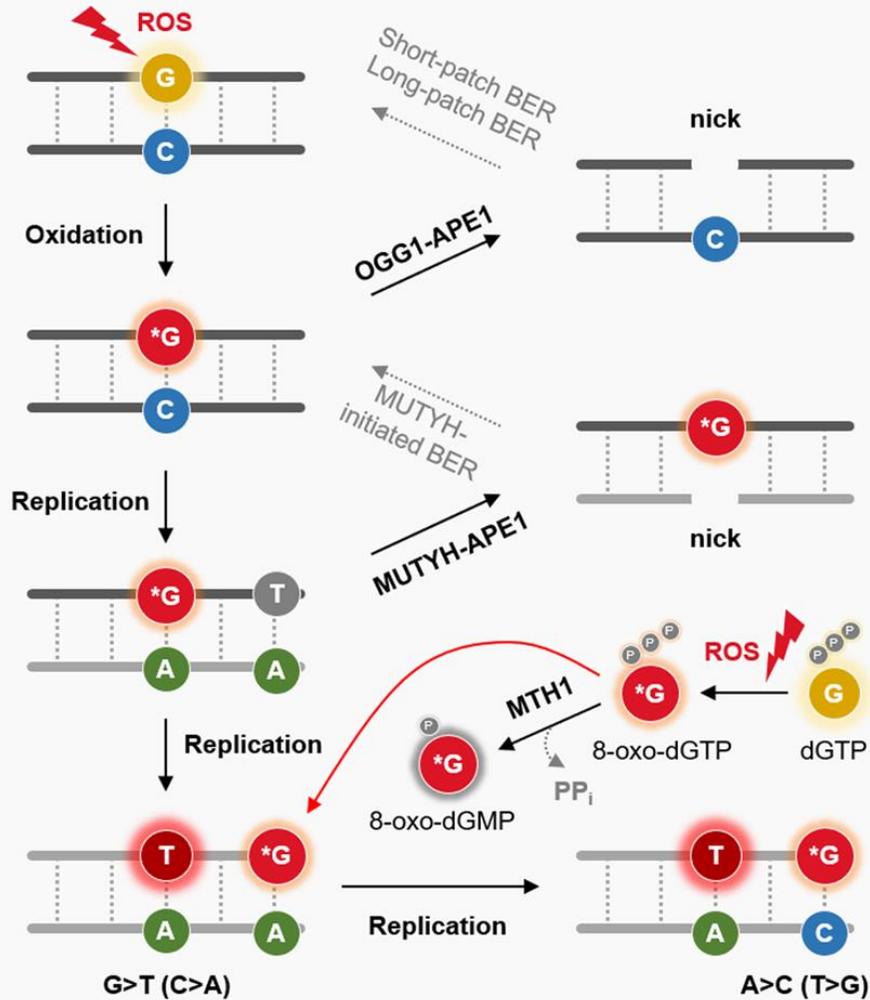


8-Oxoguanine (*anti*) : Cytosine (*anti*)



8-Oxoguanine (*syn*) : Adenine (*anti*)

b 8-Oxo-dG: mutagenesis and repair

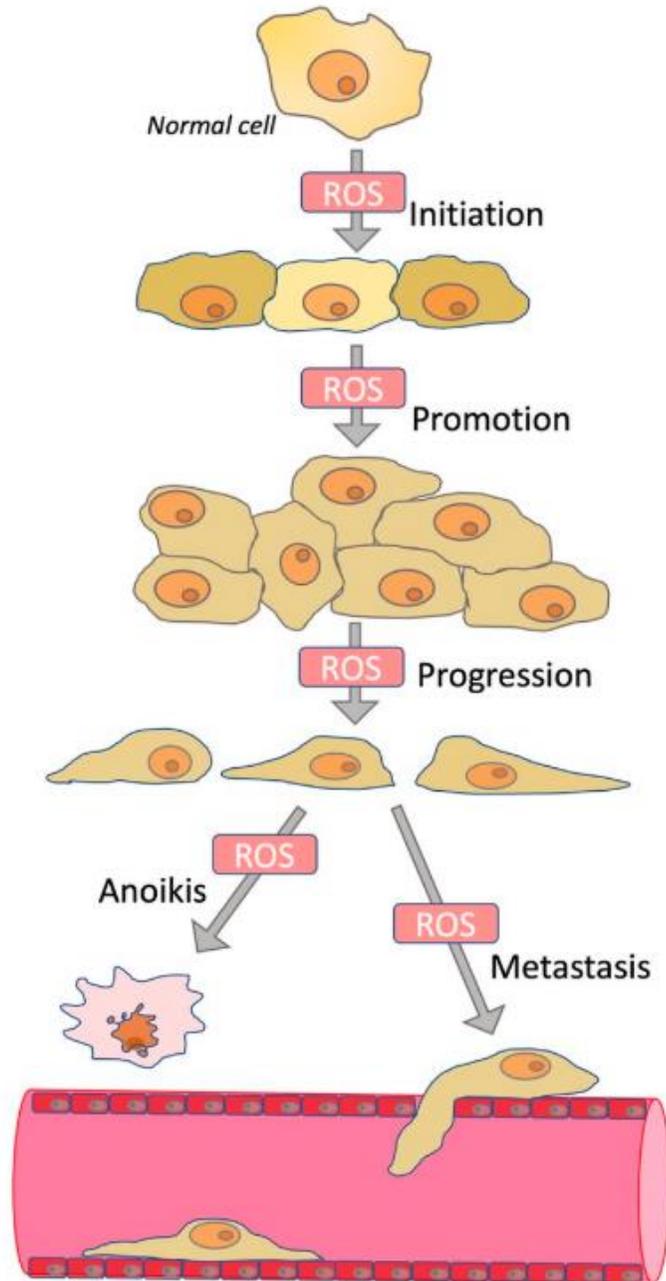


OGG1 8-oxoGを切り出してDNAから除去
 APE1 APサイト (塩基欠失部位)を認識し、その部位を切断して修復を進める酵素

塩基除去修復経路

MUTYH ミュートワイエイチ (MutY homolog)

発がんにおける活性酸素種(ROS)の役割



ROSは突然変異を誘発

ROSは細胞増殖を刺激

上皮間葉転換 (EMT) に関与
遊走性や浸潤性を獲得し、転移能が向上

細胞外マトリックスの分解を助け、
がん細胞の移動や血管内侵入

ご清聴ありがとうございました

