

発がんメカニズムとその検証法

間野博行
自治医大・東京大学



Hallmarks of Cancer

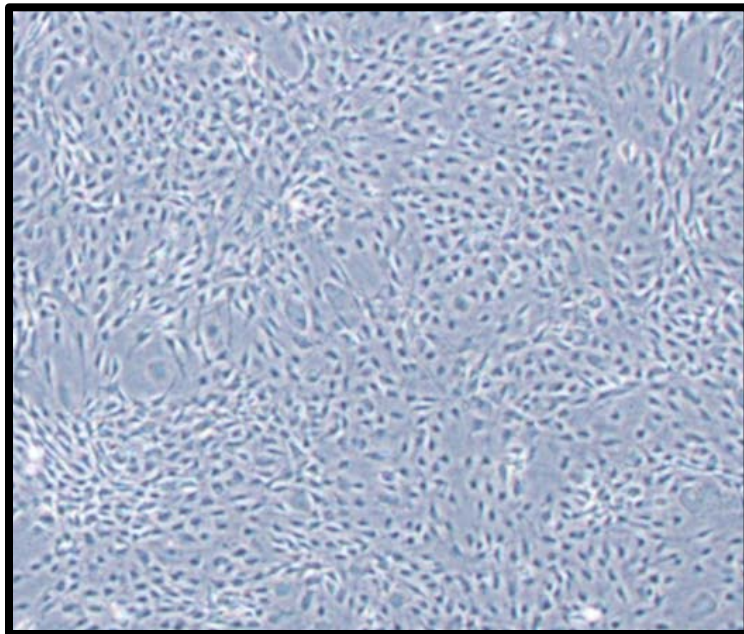
(Cell 144: 646)



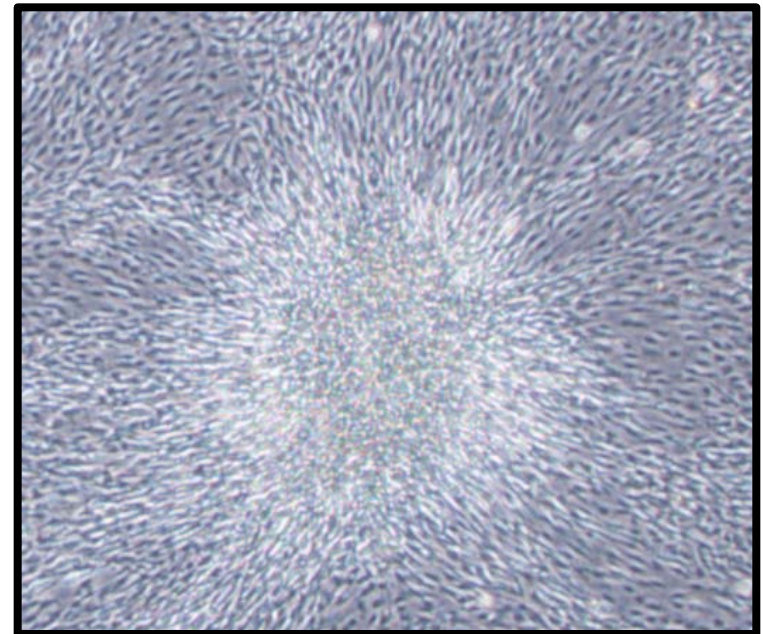
形質転換能 (transforming ability) アッセイ

1) Focus formation assay (3T3細胞, RAT1細胞)

コントロール



がん遺伝子



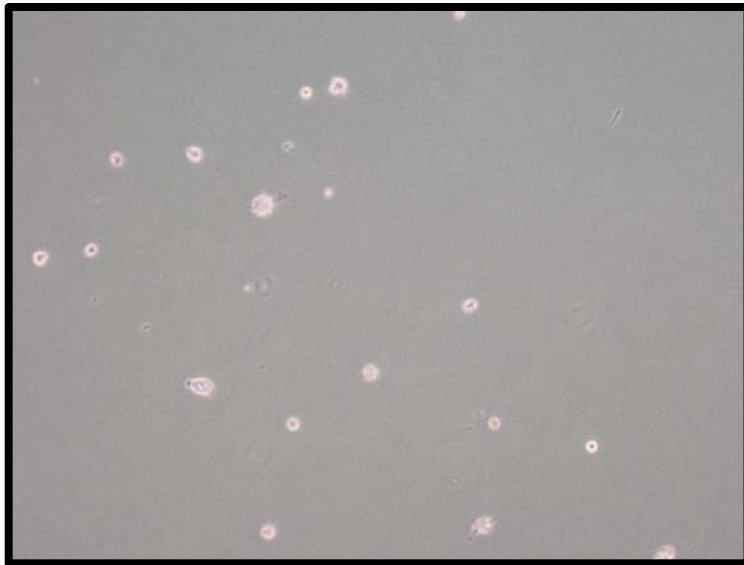
接触阻害 (contact inhibition) の消失を検出

感度-高

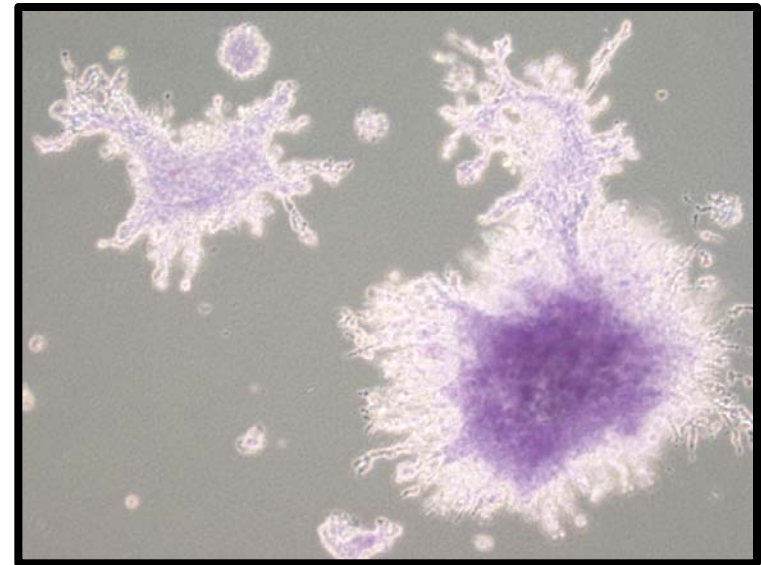
形質転換能 (transforming ability) アッセイ

2) Soft agar assay

コントロール



がん遺伝子



足場非依存性増殖
(anchorage-independent growth)を検出
感度-中

形質転換能 (transforming ability) アッセイ

3) ヌードマウス造腫瘍能アッセイ

コントロール



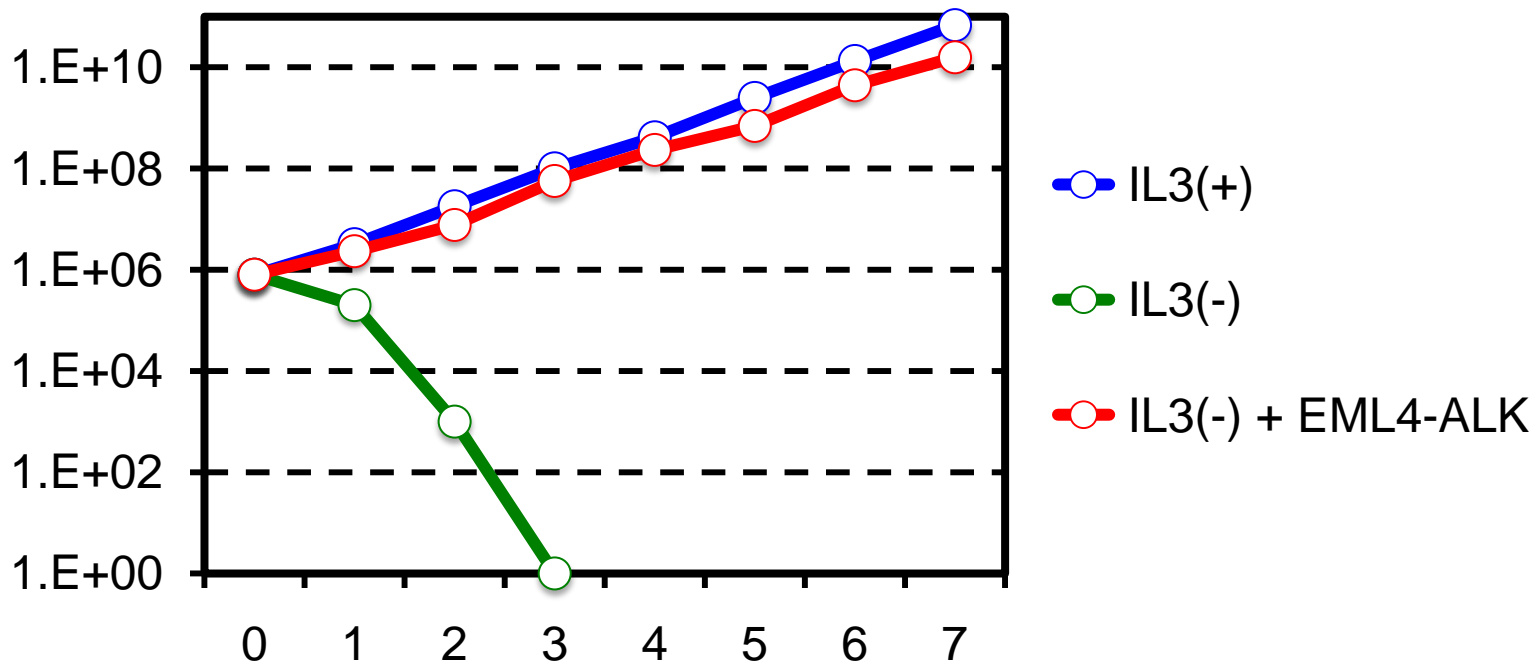
がん遺伝子



接触阻害消失・足場非依存性増殖を検出
感度-高

形質転換能 (transforming ability) アッセイ

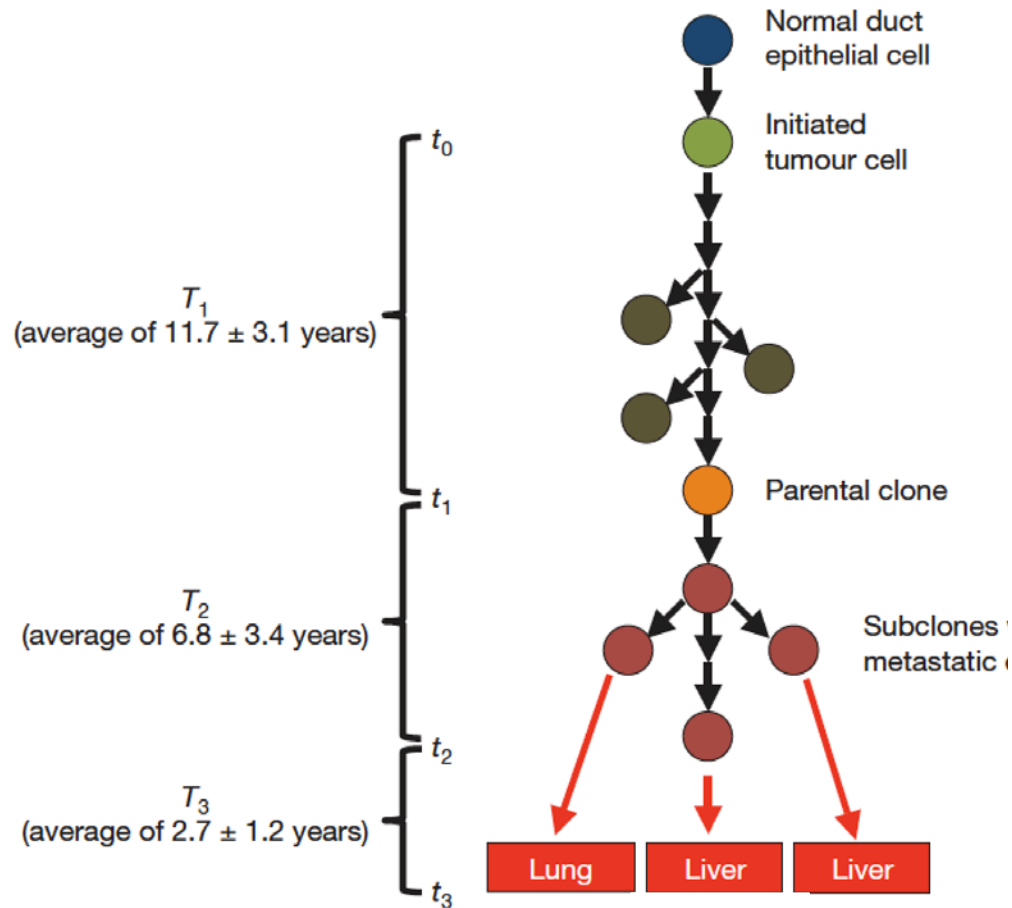
4) 成長因子非依存性増殖アッセイ



成長因子要求性の解除を検出
感度-低

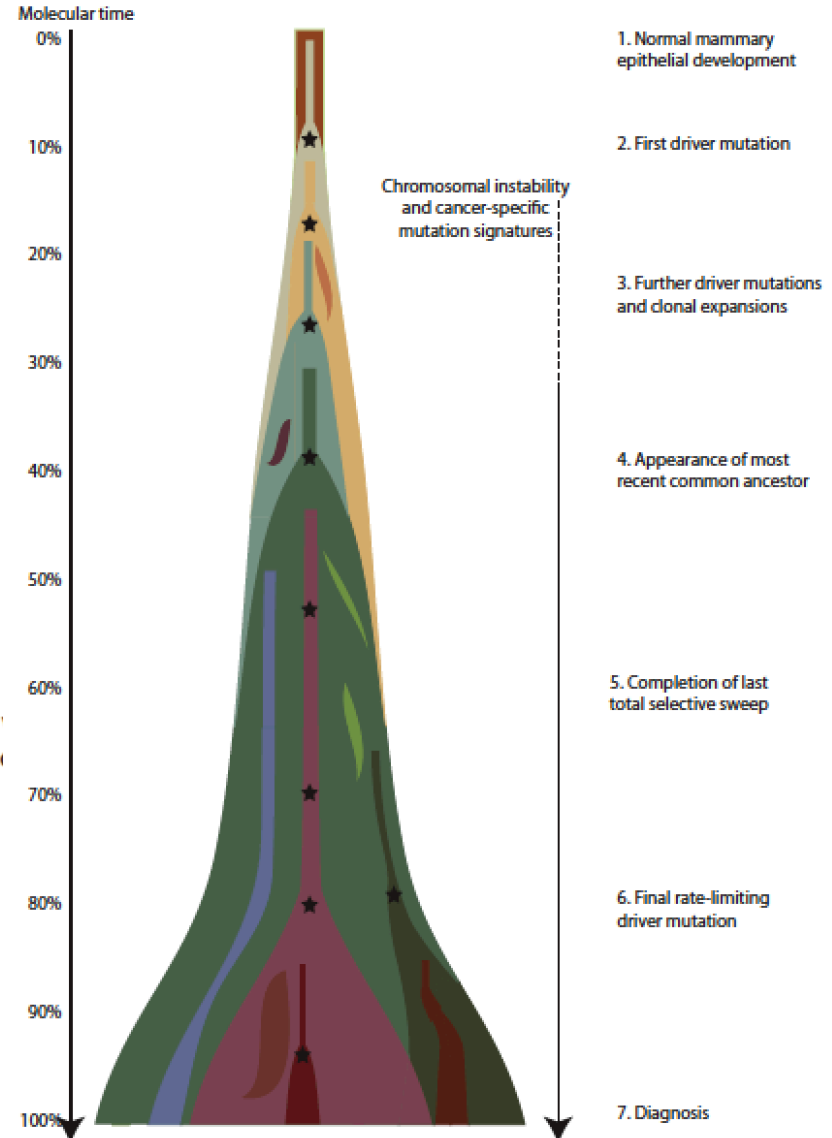
膵臓がんの進展

(Nature 467:1114)



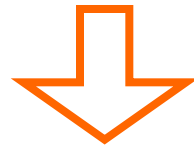
乳がんの進展

(Cell 149:1)

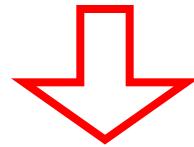


遺伝子操作がもたらす腫瘍発生—1

X染色体連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID): サイトカイン受容体common γ chain欠損によって生じる先天性免疫不全

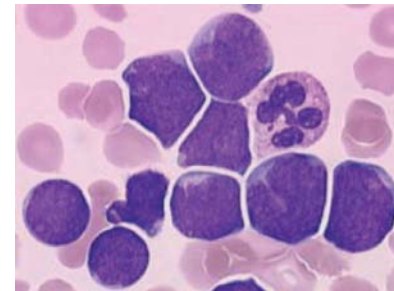


患者CD34陽性造血幹細胞に、レトロウィルスを用いてcommon γ chainを導入する遺伝子治療が、10名中9名で奏功(*NEJM* 346:1185)



3年後2名の患者にT細胞性白血病が生じる(*Science* 302:415)

両白血病共にレトロウィルスがLMO2遺伝子近傍に挿入され発現誘導されていることが確認

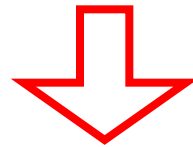


遺伝子操作がもたらす腫瘍発生—2

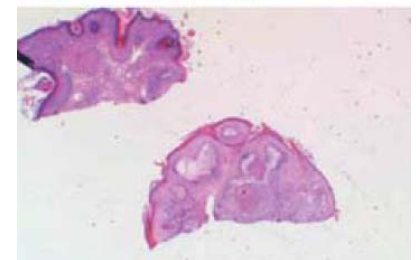
RAS-MAPK系路の酵素であるBRAFが、メラノーマの約半数で活性型変異V600Eを有する



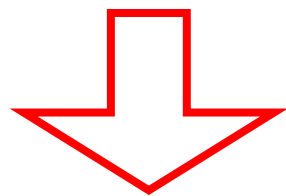
BRAF選択的阻害剤vemurafenib単剤の臨床試験=奏効率約8割
21%の症例に皮膚扁平上皮がんが発症 (*NEJM* 363:809)



皮膚扁平上皮がんの約6割にRASの活性型変異が存在 (*NEJM* 366:207)。これらはいずれもvemurafenib投与前から存在している変異と考えられた。



ヒトにおける多くのがん種は、おそらく数個
〜20個ほどの増殖寄与遺伝子変異が数十年
を経て蓄積して生じる(各遺伝子変異の
増殖への寄与率も様々)



もし増殖寄与遺伝子変異(1ヒット)を付
与すると、その影響は晩発性に生じる