

ボトムライン

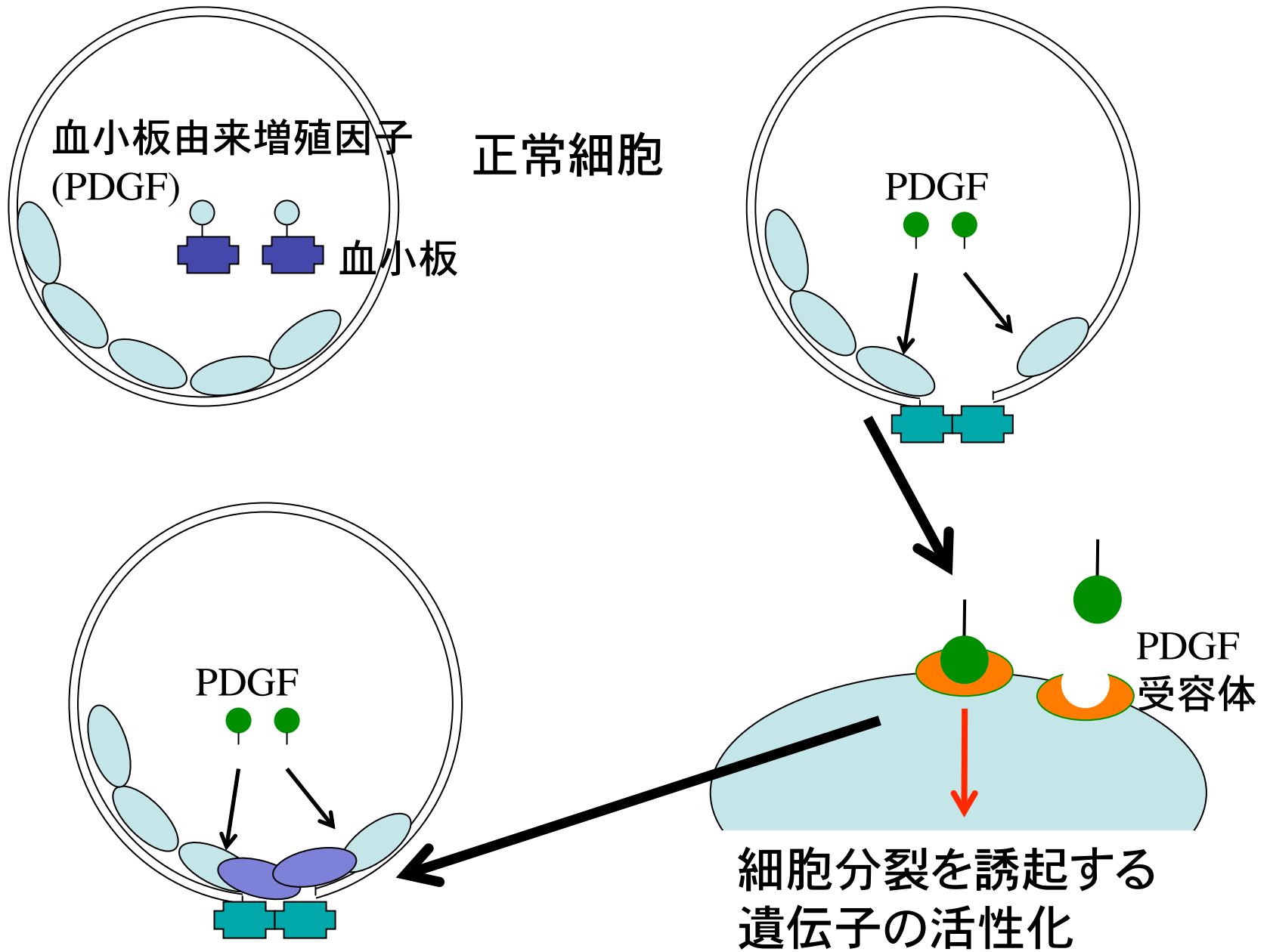
- 1: 個体(成体)において細胞増殖は負に制御されている
- 2: 細胞増殖を誘導するしくみ
- 3: 細胞周期の基幹因子とその正負の制御系
(原)癌遺伝子と癌抑制遺伝子
- 4: 変異による恒常的活性化と機能喪失
- 5: DNA損傷修復系の変異による変異頻度の加速化
- 6: 多段階発癌

「癌(がん・ガン)の定義」

この講義では、とりあえず、「ガン」とは正常な成体における細胞増殖の制御が破綻し、**無秩序に細胞が分裂し続けている状態**と考えて下さい。その結果できる細胞の塊が臓器の機能を阻害するので、死に至ると言うことで当面は理解しておいて下さい。

より正確に述べると、不死化した細胞が接触阻害等の正常細胞が持つ性質を失い(形質転換と言います)、無秩序に増殖する状態を良性腫瘍と言います。この結果できる細胞塊が周囲の組織に対する浸潤性や転移性を獲得すると悪性腫瘍となり、「ガン」とはこの状態のことを言います。

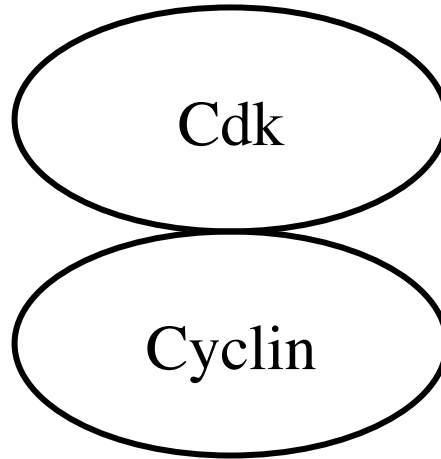
増殖因子による細胞分裂の誘導



細胞周期進行の基幹因子

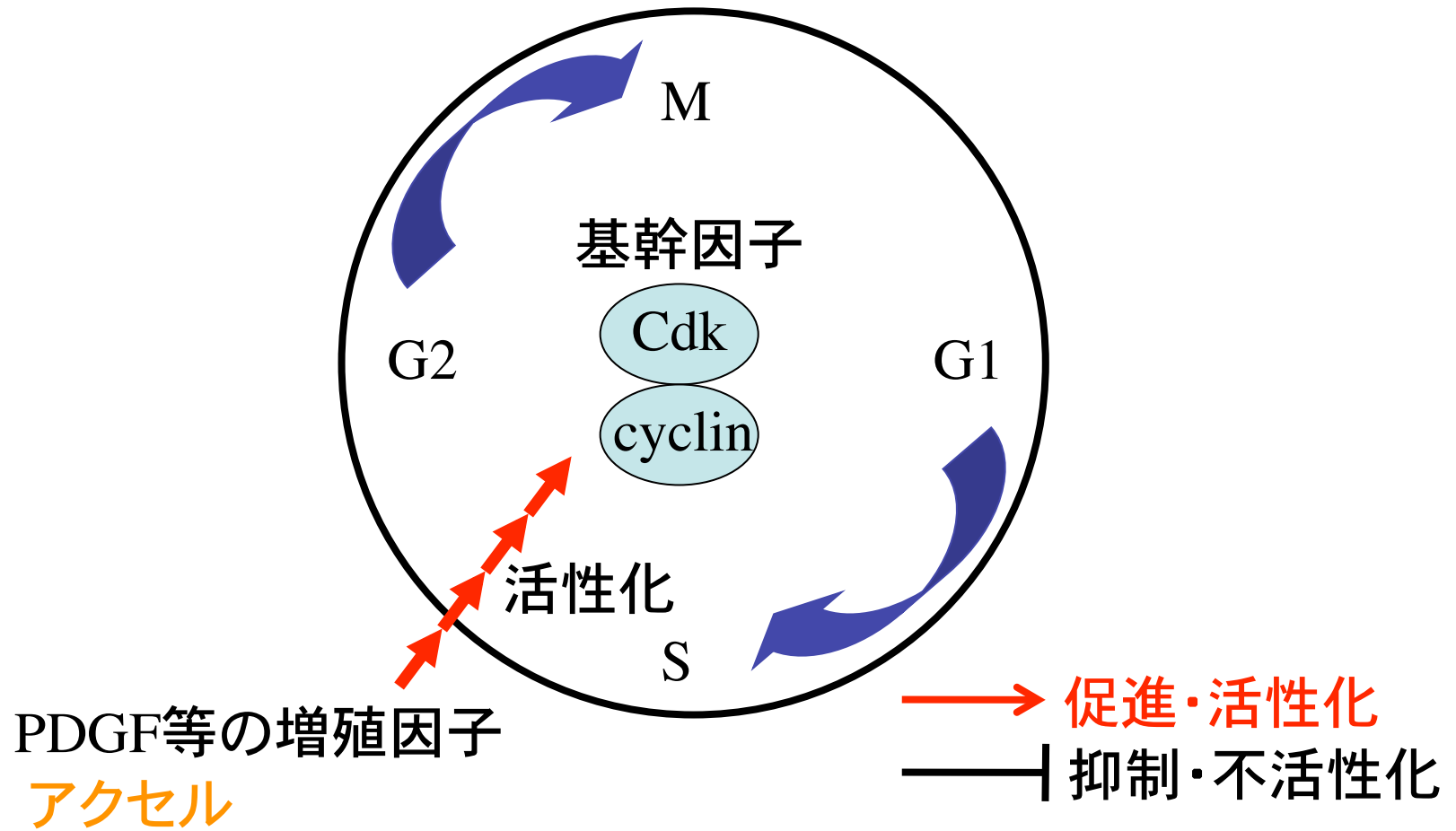
Cyclin
dependent
kinase

kinase:他のタンパク質
をリン酸化する



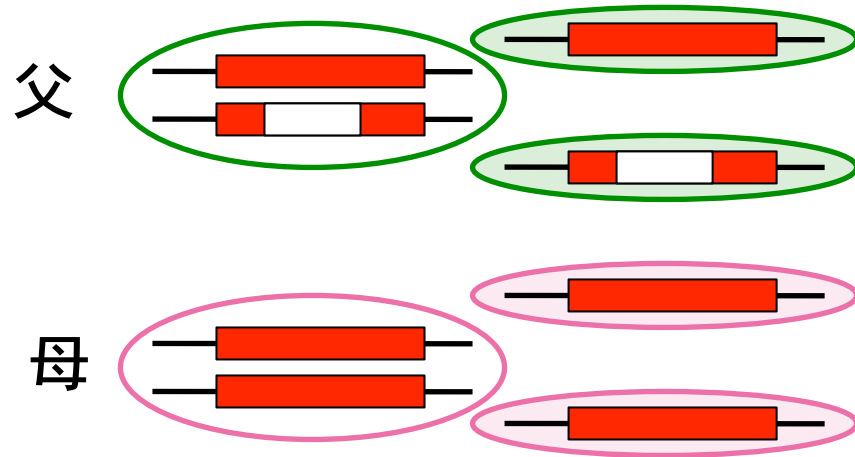
細胞週の進行に同調して、
周期的(cyclic)に量が増減

基幹因子を活性化する増殖因子

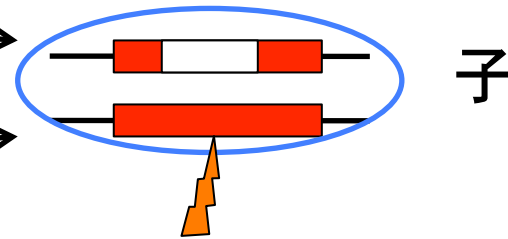


癌抑制遺伝子の発見と同定

遺伝性の(小児)ガン



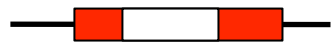
Retinoblastoma: 網膜芽細胞腫
(遺伝性の目のガン)



機能喪失につながるような変異



正常

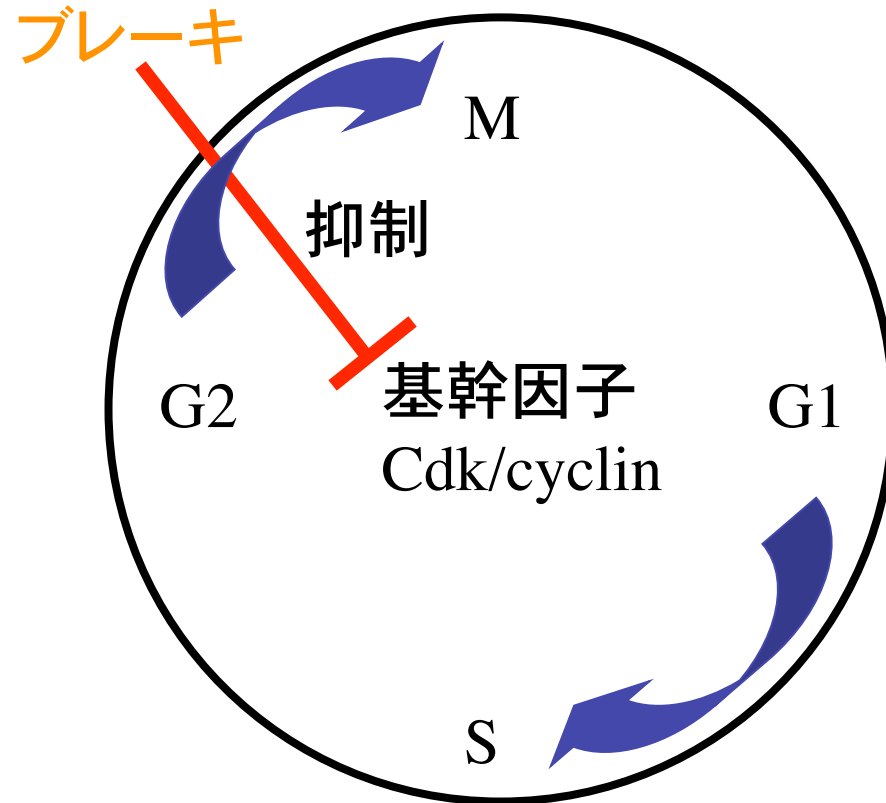


一部が欠失し、
機能喪失

この遺伝子座において両方の
対立遺伝子が機能喪失



細胞周期進行の制御

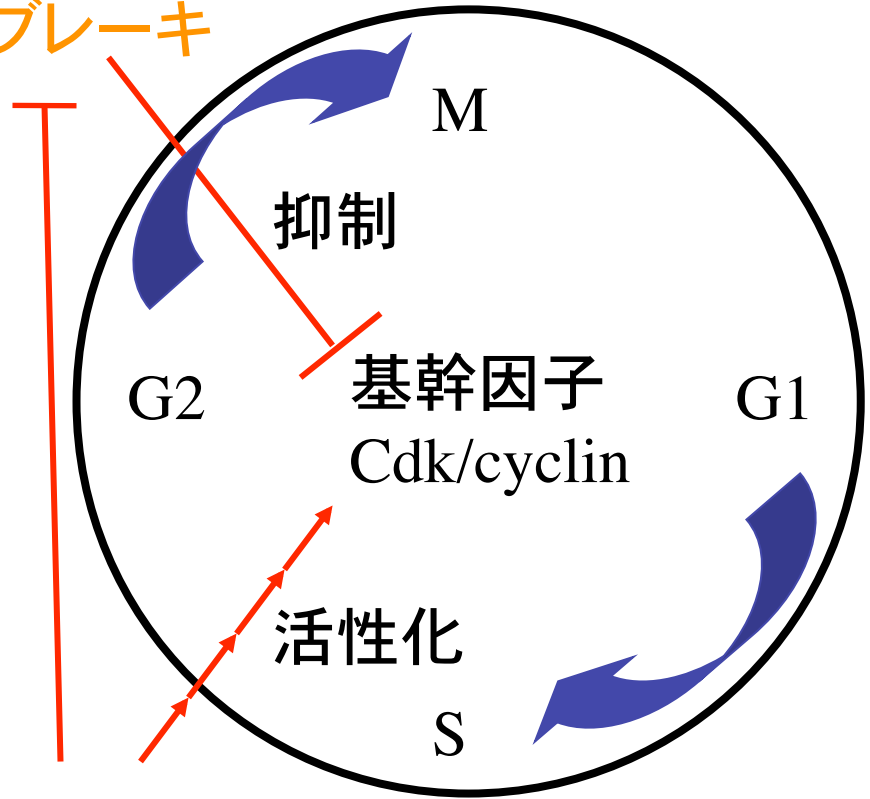


→ 促進・活性化
—| 抑制・不活性化

細胞周期進行の制御

癌抑制遺伝子

ブレーキ



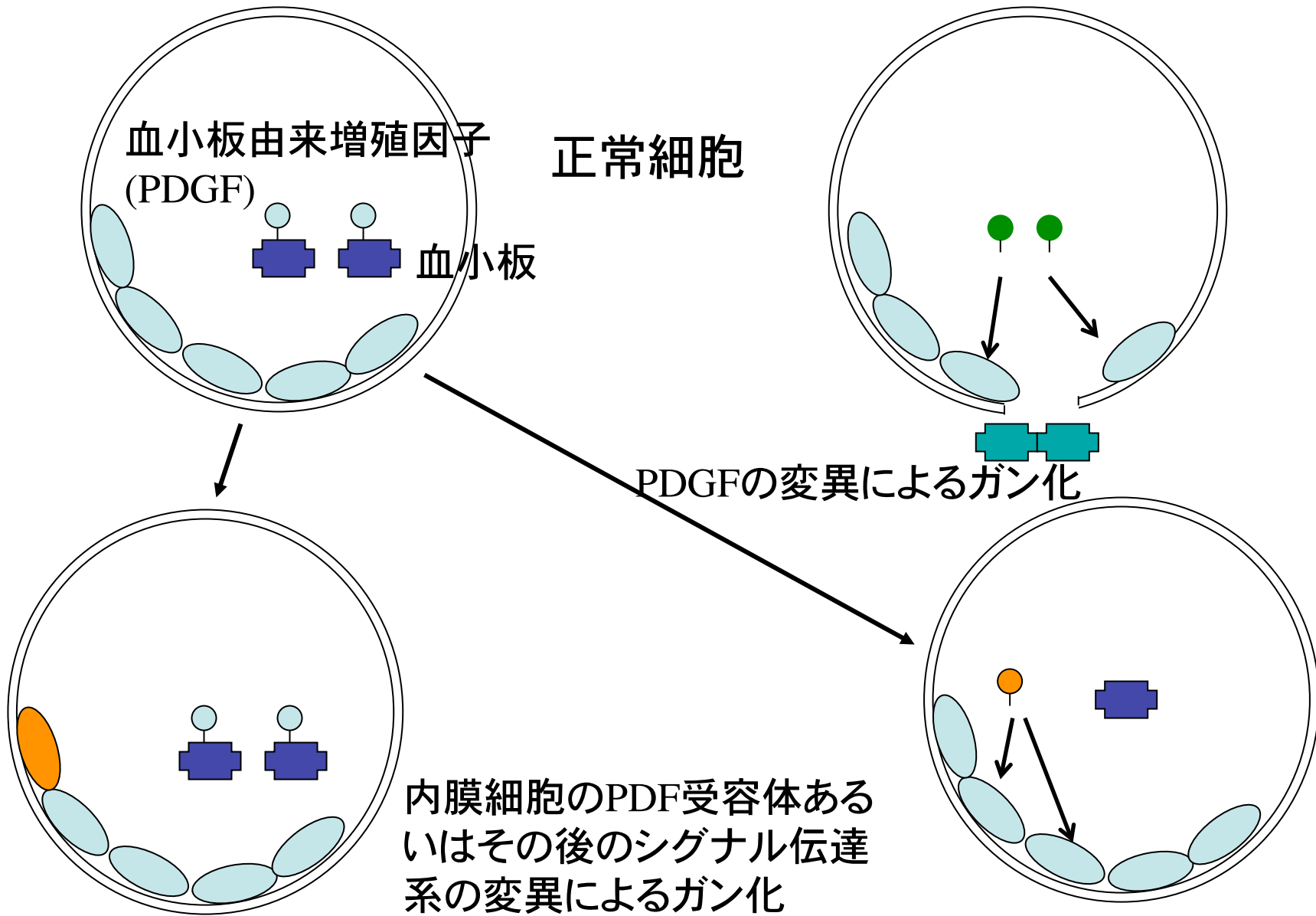
→ 促進・活性化

⊥ 抑制・不活性化

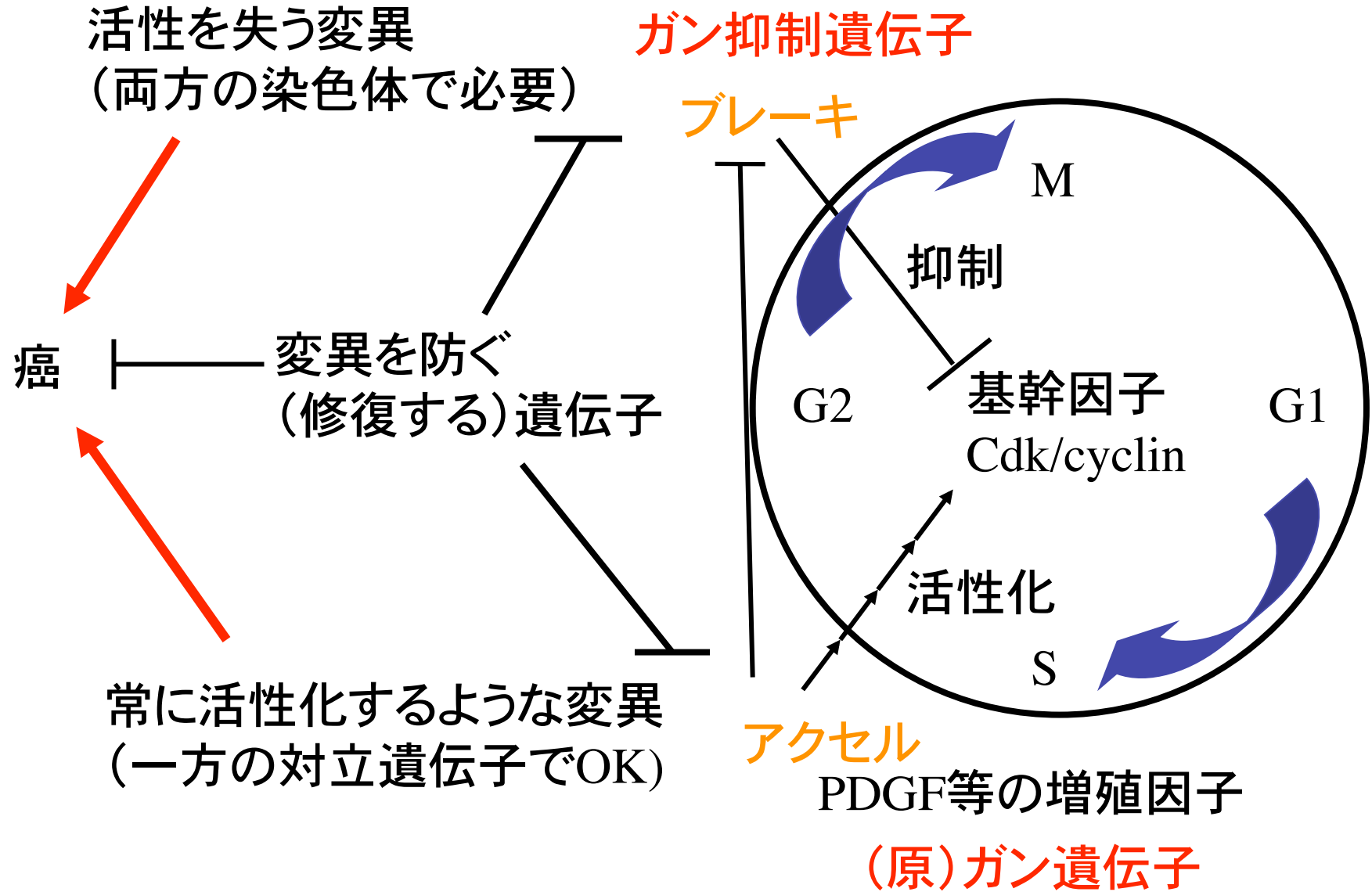
アクセル

PDGF等の増殖因子
(原)癌遺伝子

変異による細胞増殖の制御の破綻



細胞周期進行の制御と癌



ガン抑制遺伝子とガン遺伝子

PDGF, 受容体

ガン抑制遺伝子(Rb, p53)

(原)ガン遺伝子: 変異前



活性有り(機能している)

必要時のみ活性化

正常(非ガン)細胞

細胞内で一方の対立遺伝子が機能していれば、その遺伝子座は機能していると考えます。



両方の対立遺伝子の変異

一方の対立遺伝子の変異

機能喪失

(したがって、変異後の遺伝子には名前が付かない)

恒常的活性化: ガン遺伝子

ガン化

推薦図書

1: がん遺伝子に挑む(上・下)

エインジャー / 野田洋子 他(訳) / 東京化学同人 (1991)

2: がん研究レース

ワインバーグ / 野田亮 他(訳) / 岩波書店 (1999)