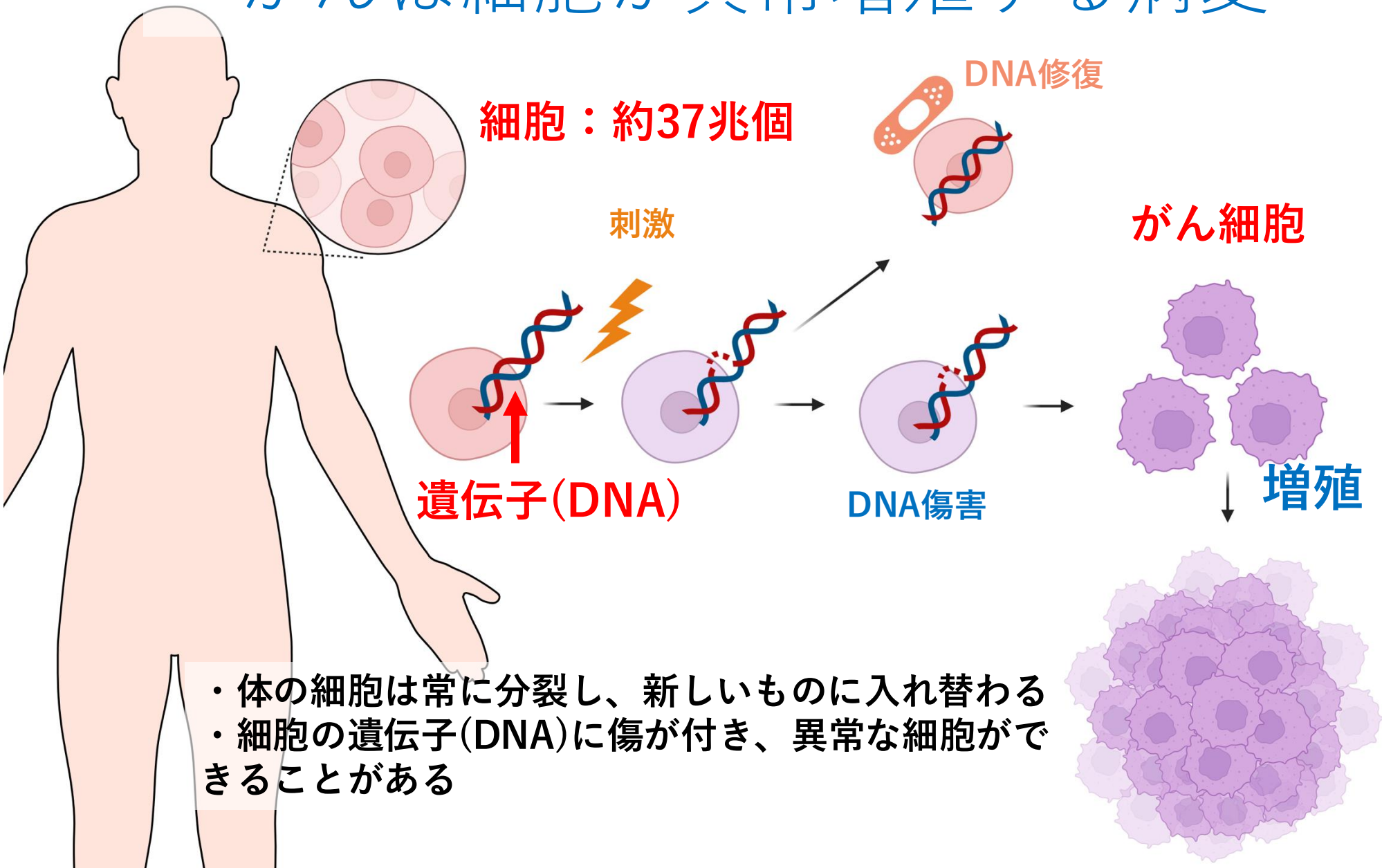
腫瘍生物学の基礎

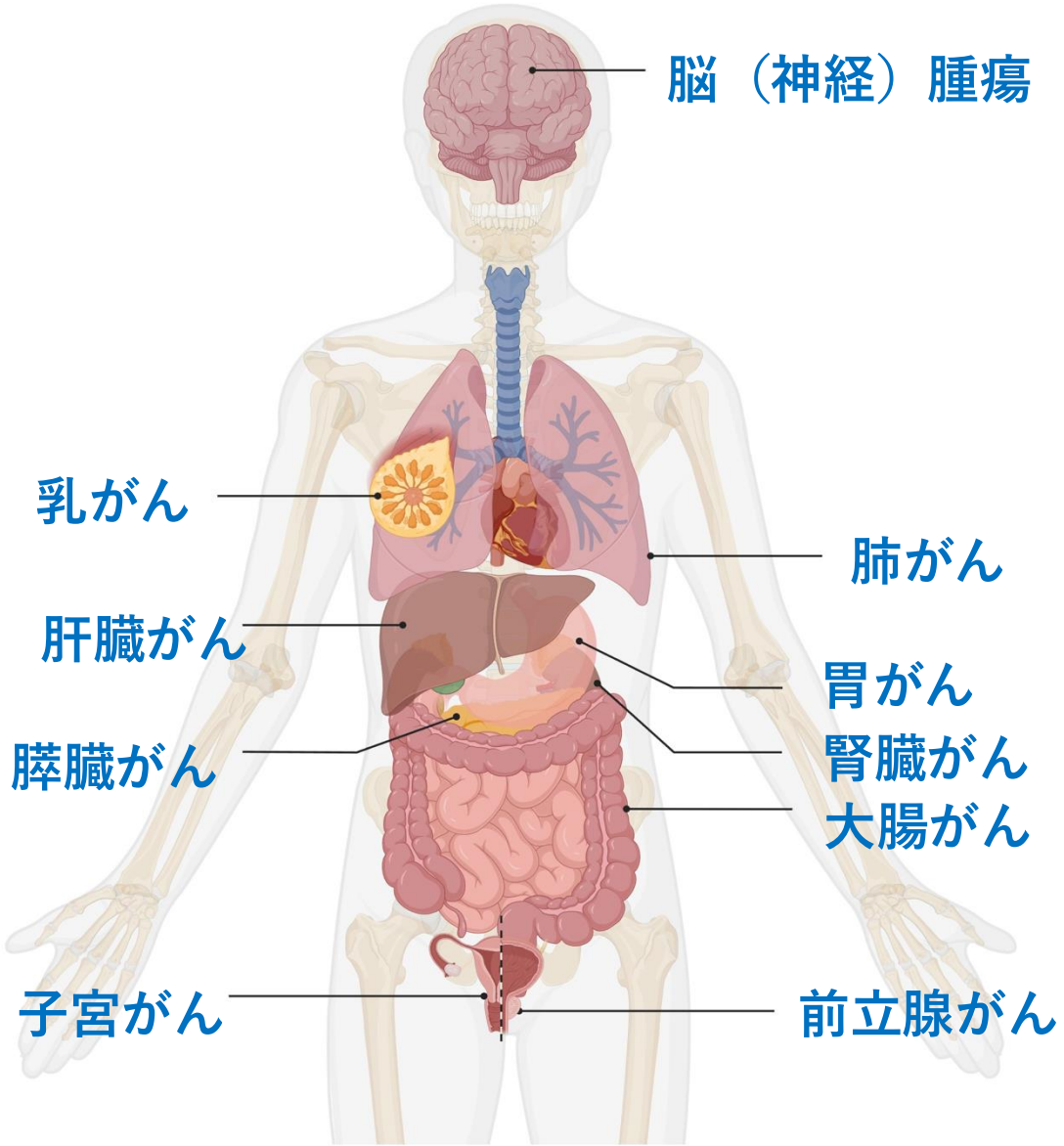
東京大学先端科学技術研究センター
ニュートリオミクス・腫瘍学分野　大澤毅

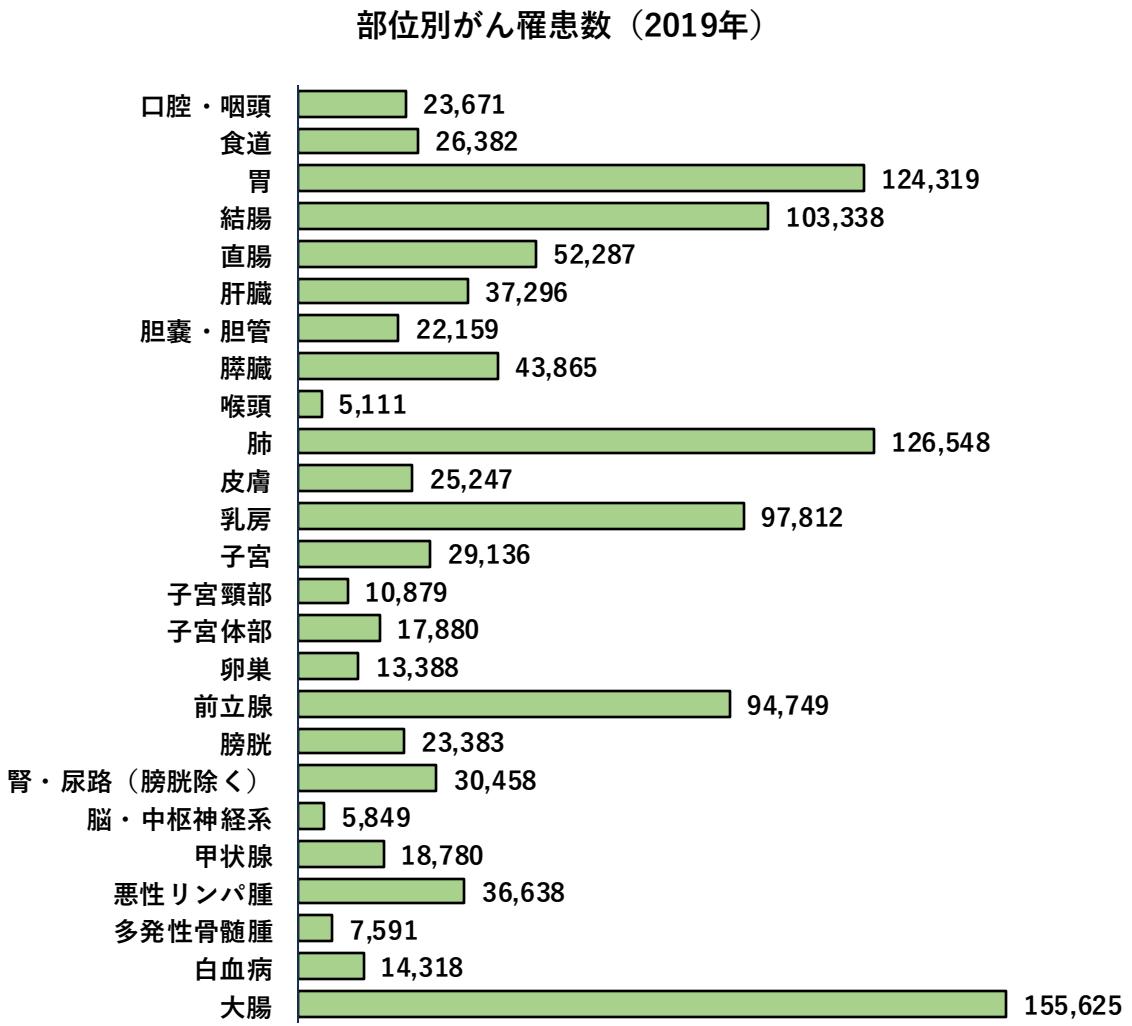
がんは細胞が異常増殖する病変



・体の細胞は常に分裂し、新しいものに入れ替わる
・細胞の遺伝子(DNA)に傷が付き、異常な細胞ができることがある

主ながんの種類





国立がん研究センターがん情報サービス「全国がん登録」2019年データより

4.1人に１人はがんで亡くなっている

図６　主な死因別にみた死亡率（人口 10 万対）の年次推移

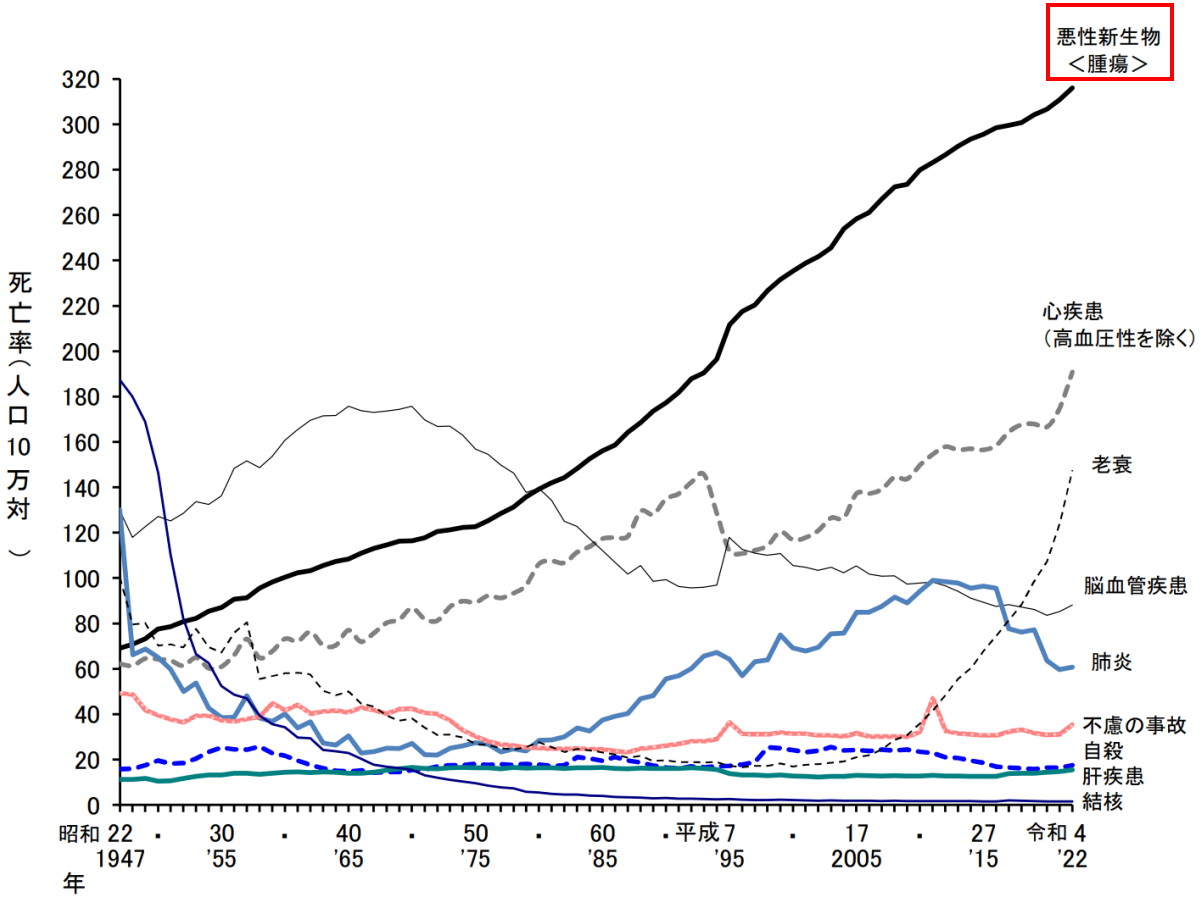
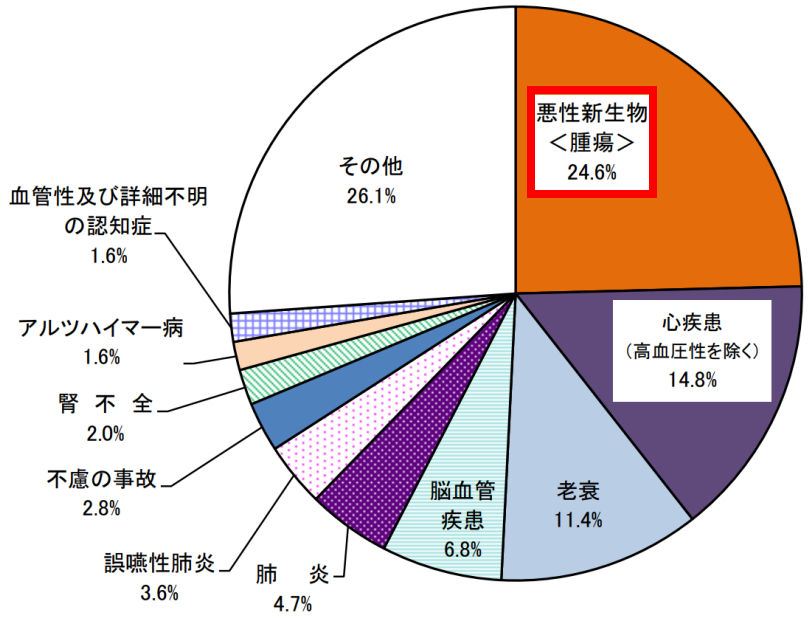


図５　主な死因の構成割合（令和４年(2022)）



厚生労働省　令和4年(2022) 人口動態統計月報年計(概数）の概況より抜粋

・がんは1981年以来 日本における死亡原因第１位
・高齢化社会の到来により死亡率は増加し続けている

2人に１人はがんになる現代

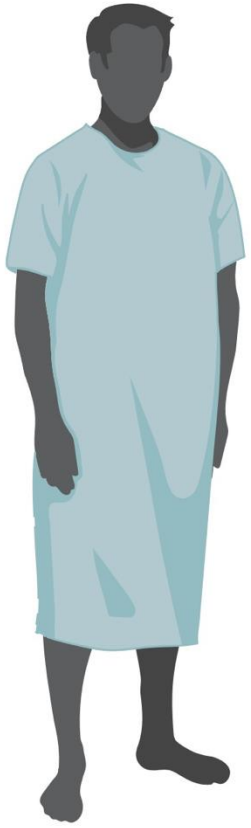
男性

生涯がんになる確率

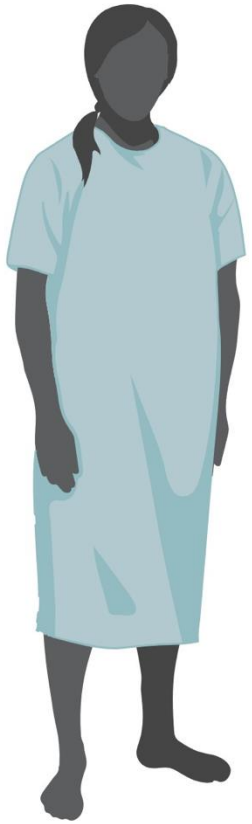
62 %

がんで死亡する確率

25 %



女性



生涯がんになる確率

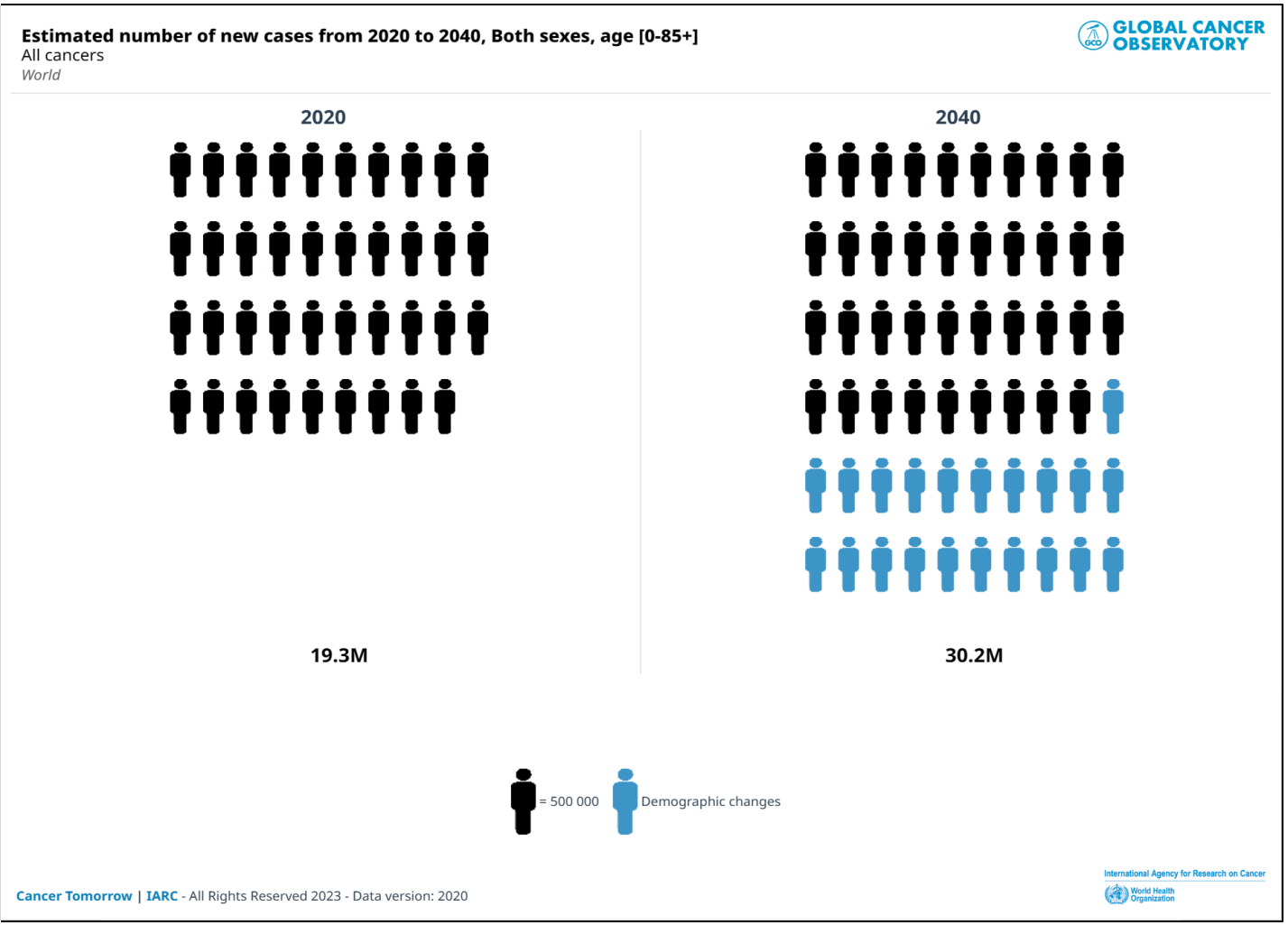
47 %

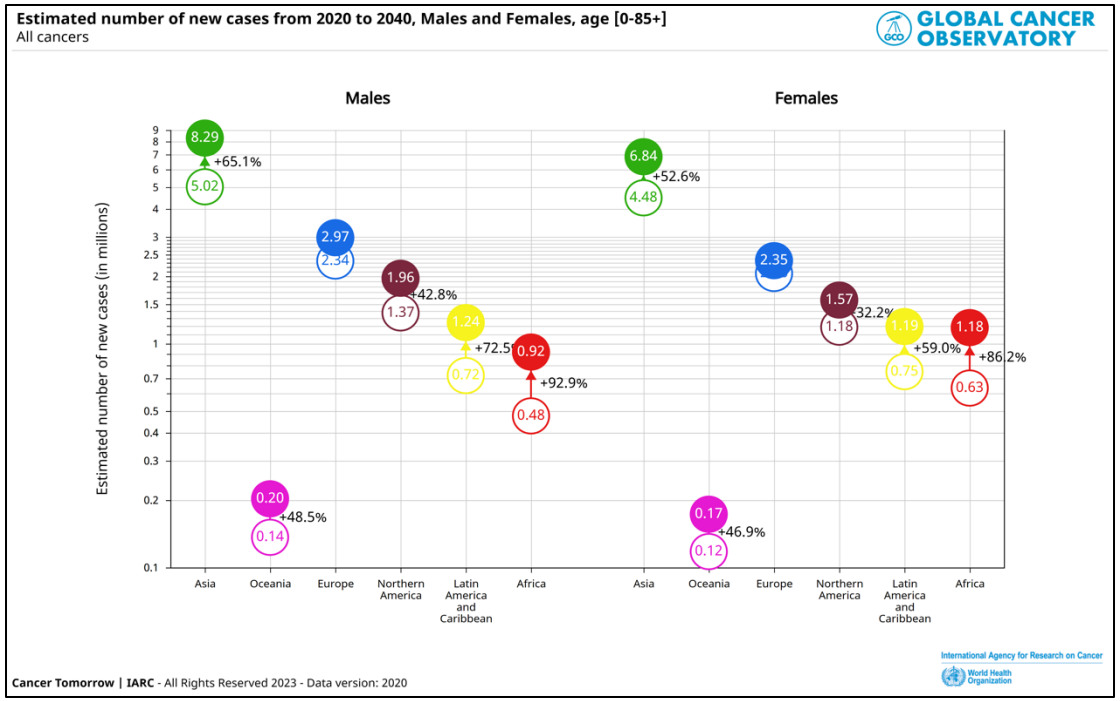
がんで死亡する確率

15 %

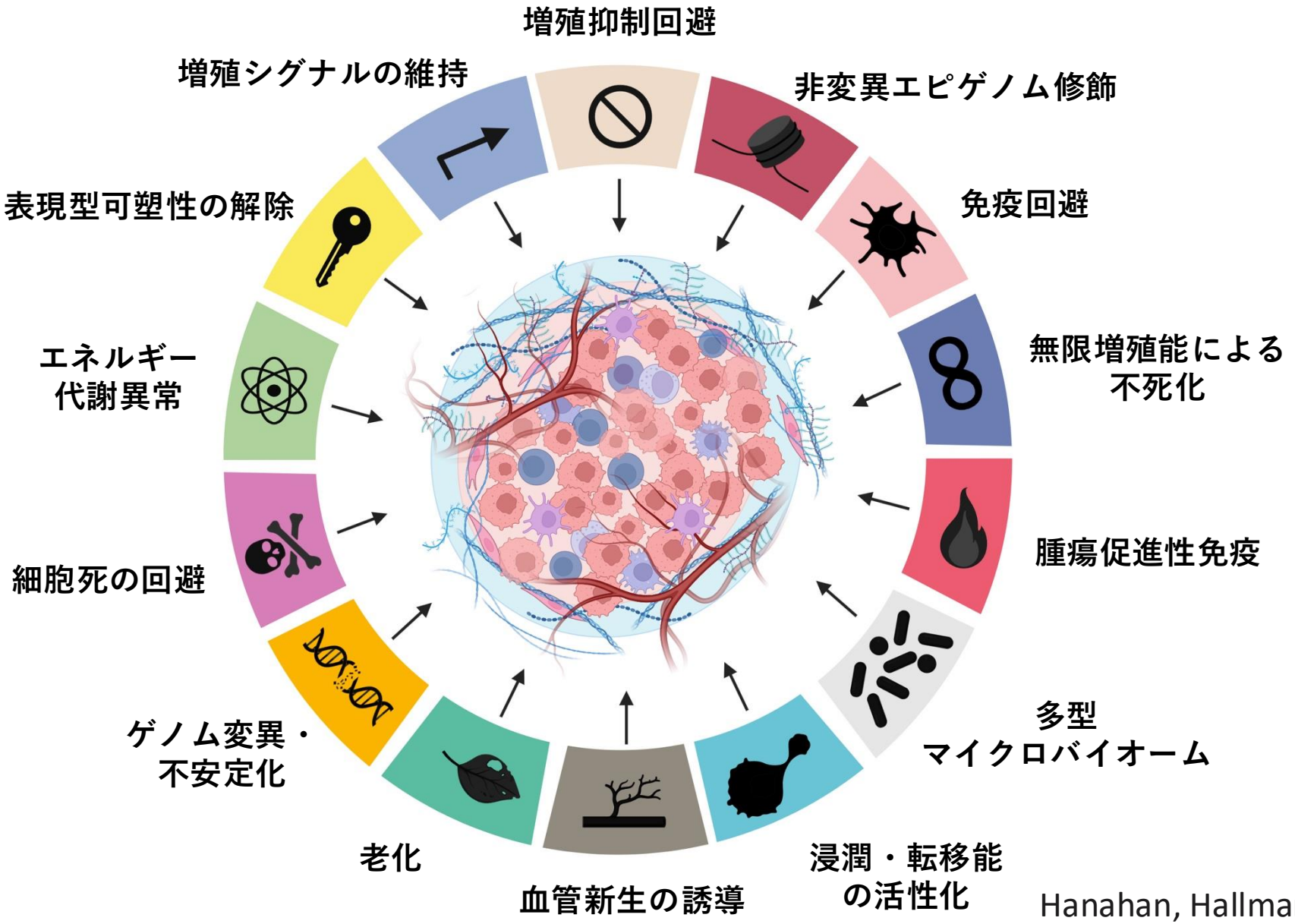
国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」2014年,2017年データより

2040年には世界で3000万人ががん患者に



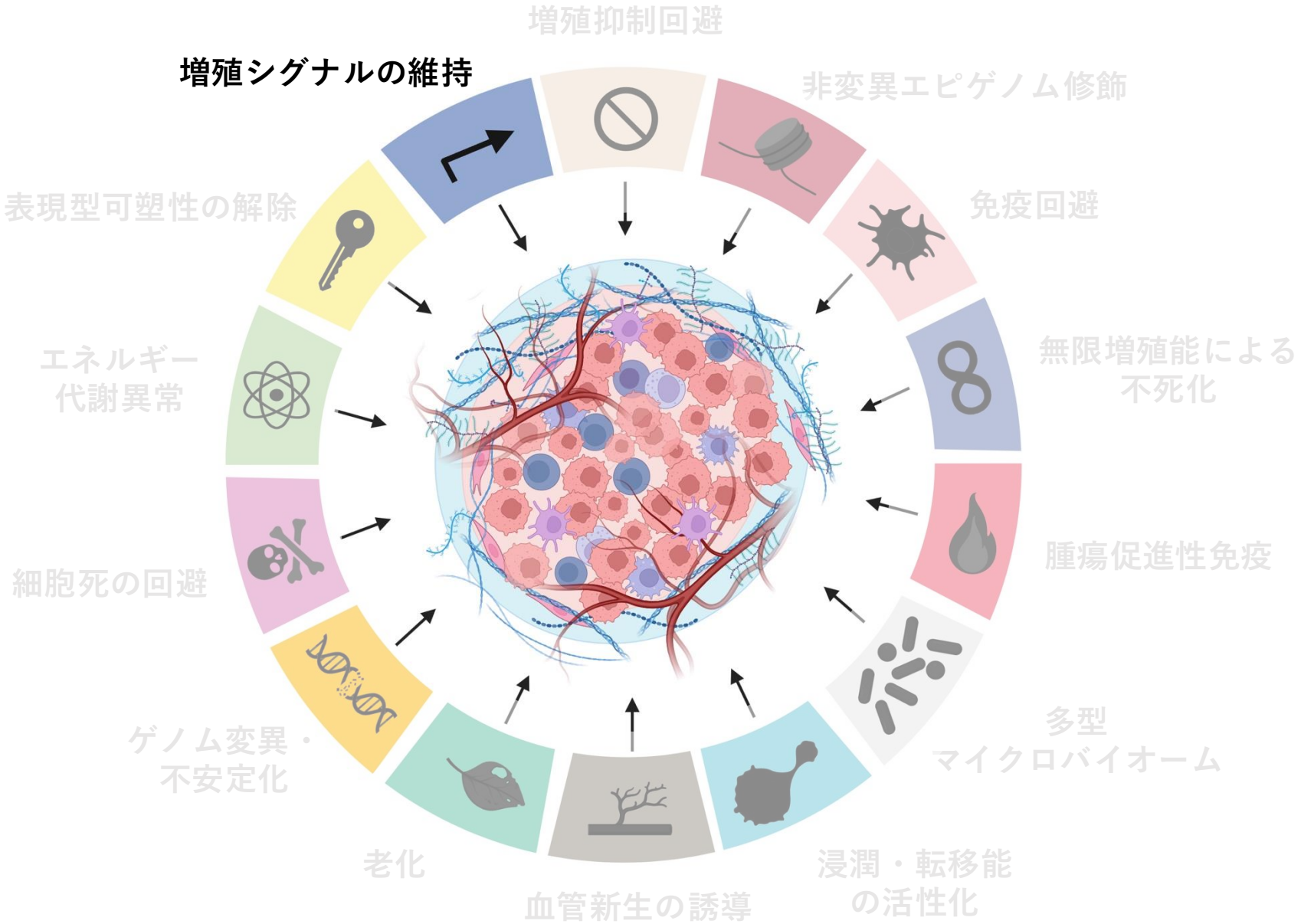


がんの悪性化を導く様々な特徴



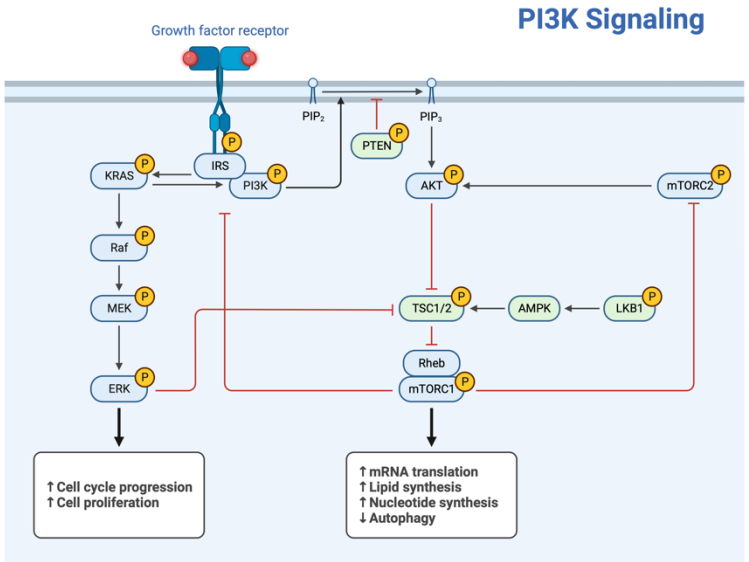
Hanahan, Hallmarks of Cancer (2022)

がんの悪性化を導く様々な特徴

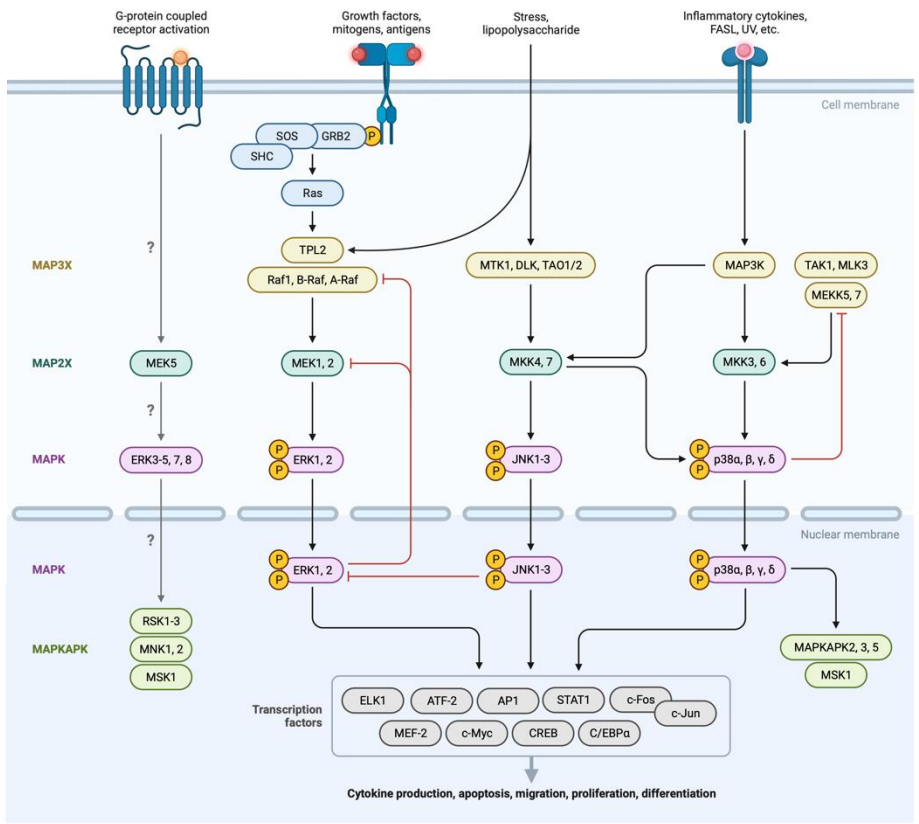


増殖シグナルの持続

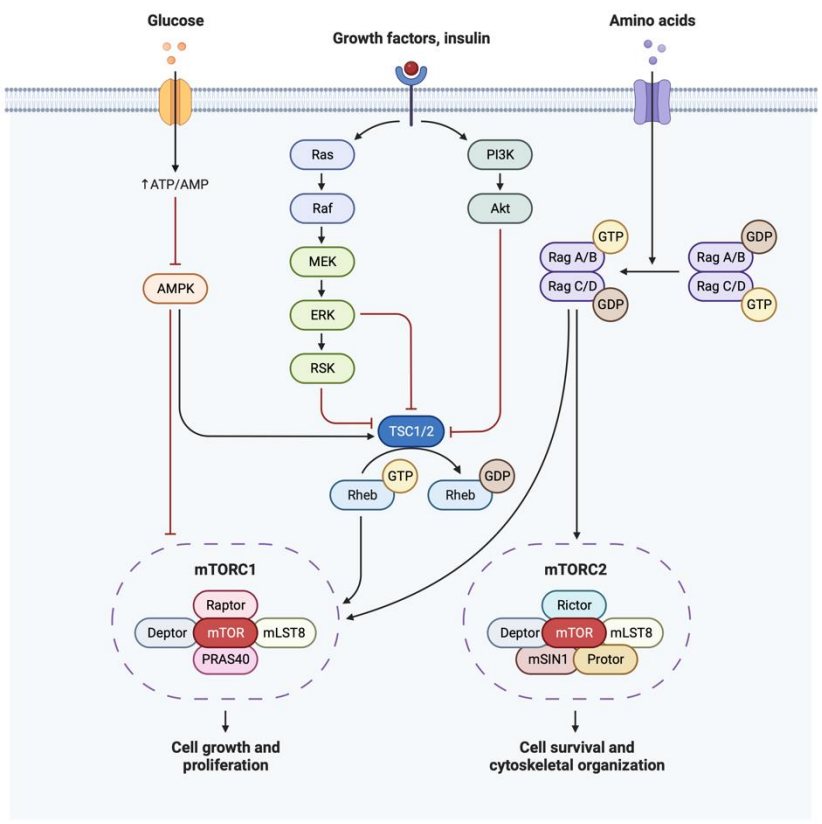
PI3Kシグナル



MAPK／ERKシグナル

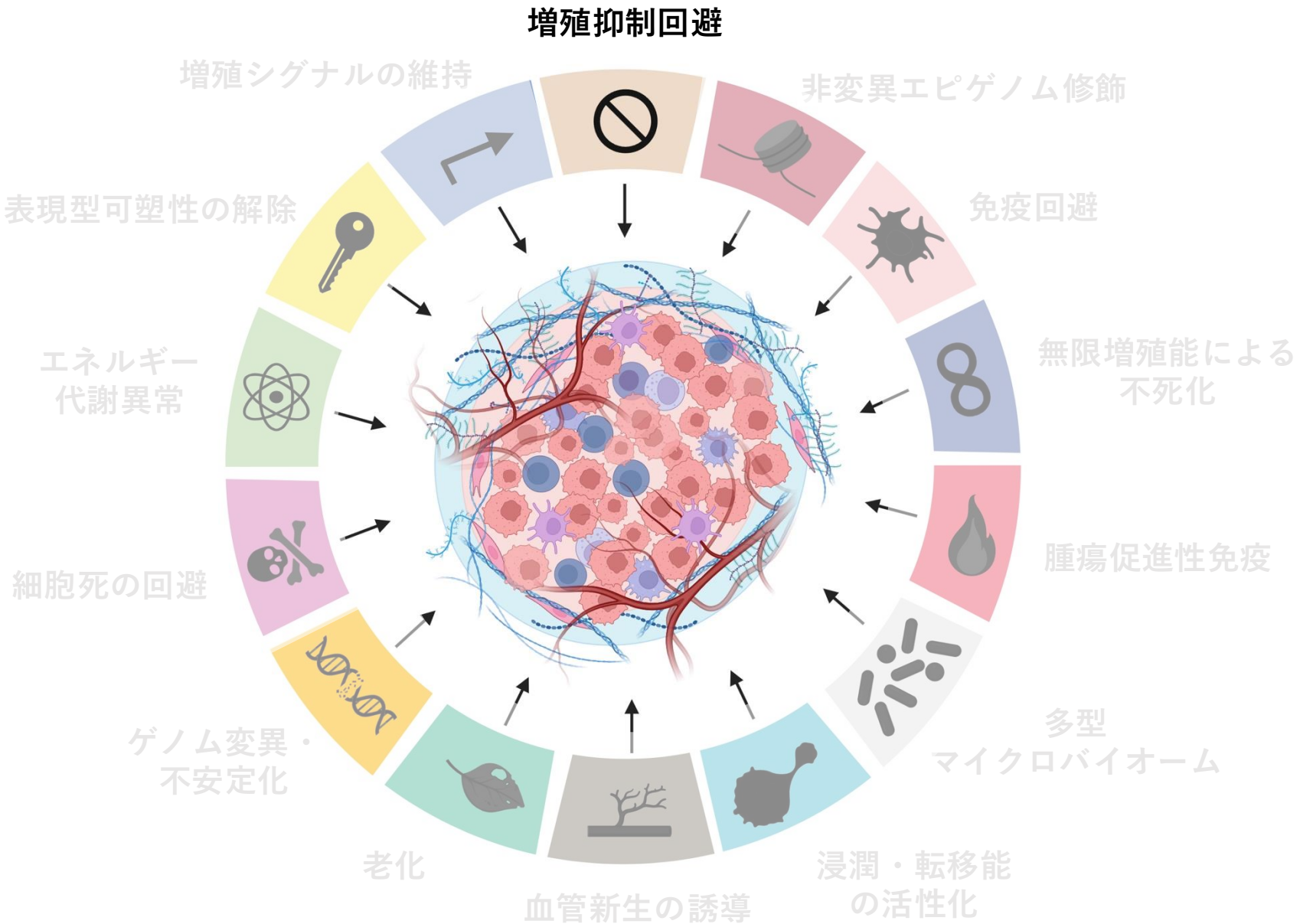


mTORシグナル

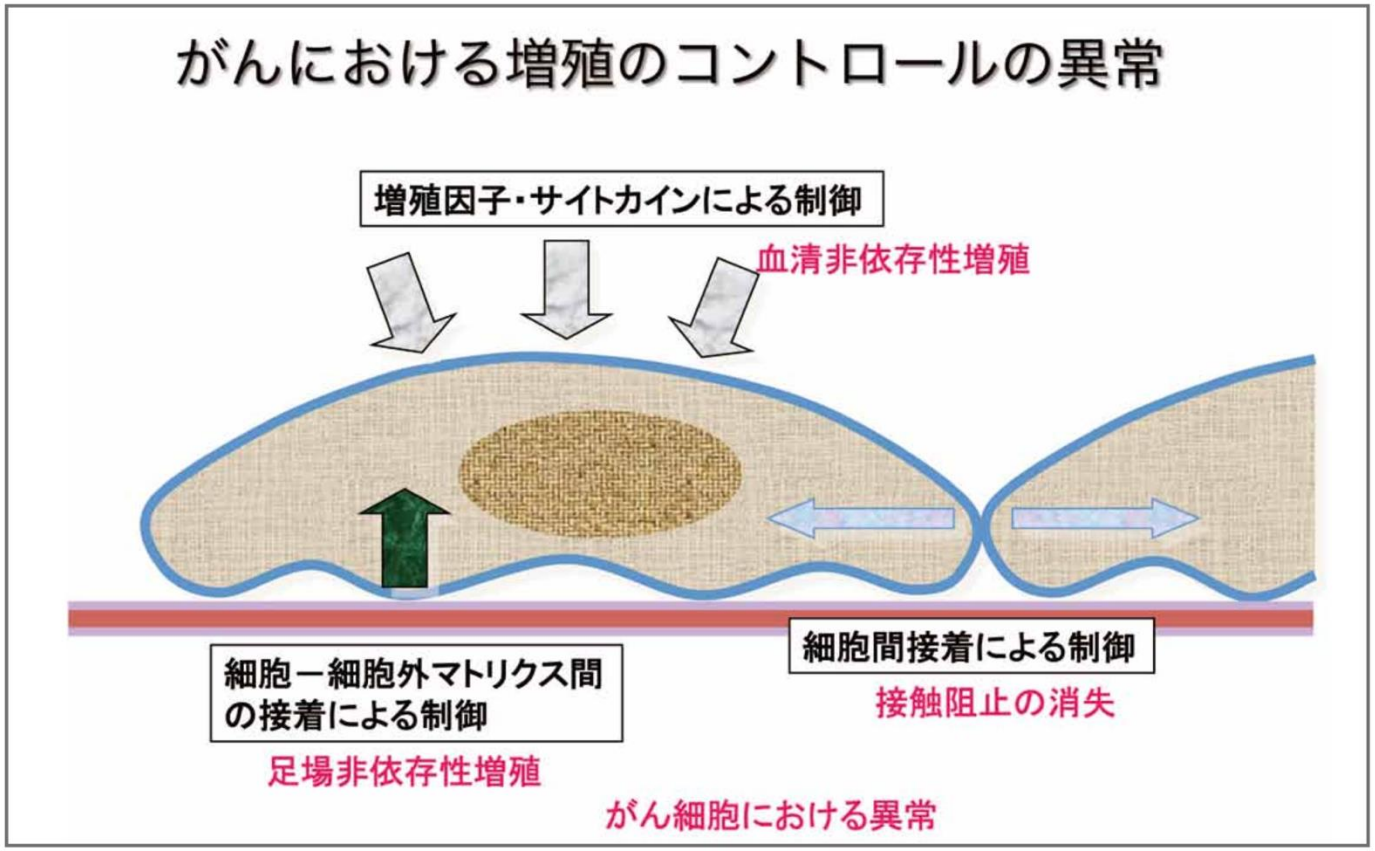


- がん細胞は、がん遺伝子またはがん抑制遺伝子の変異による増殖シグナルの活性化により、外部シグナルに依存しない自己増殖を行う

がんの悪性化を導く様々な特徴



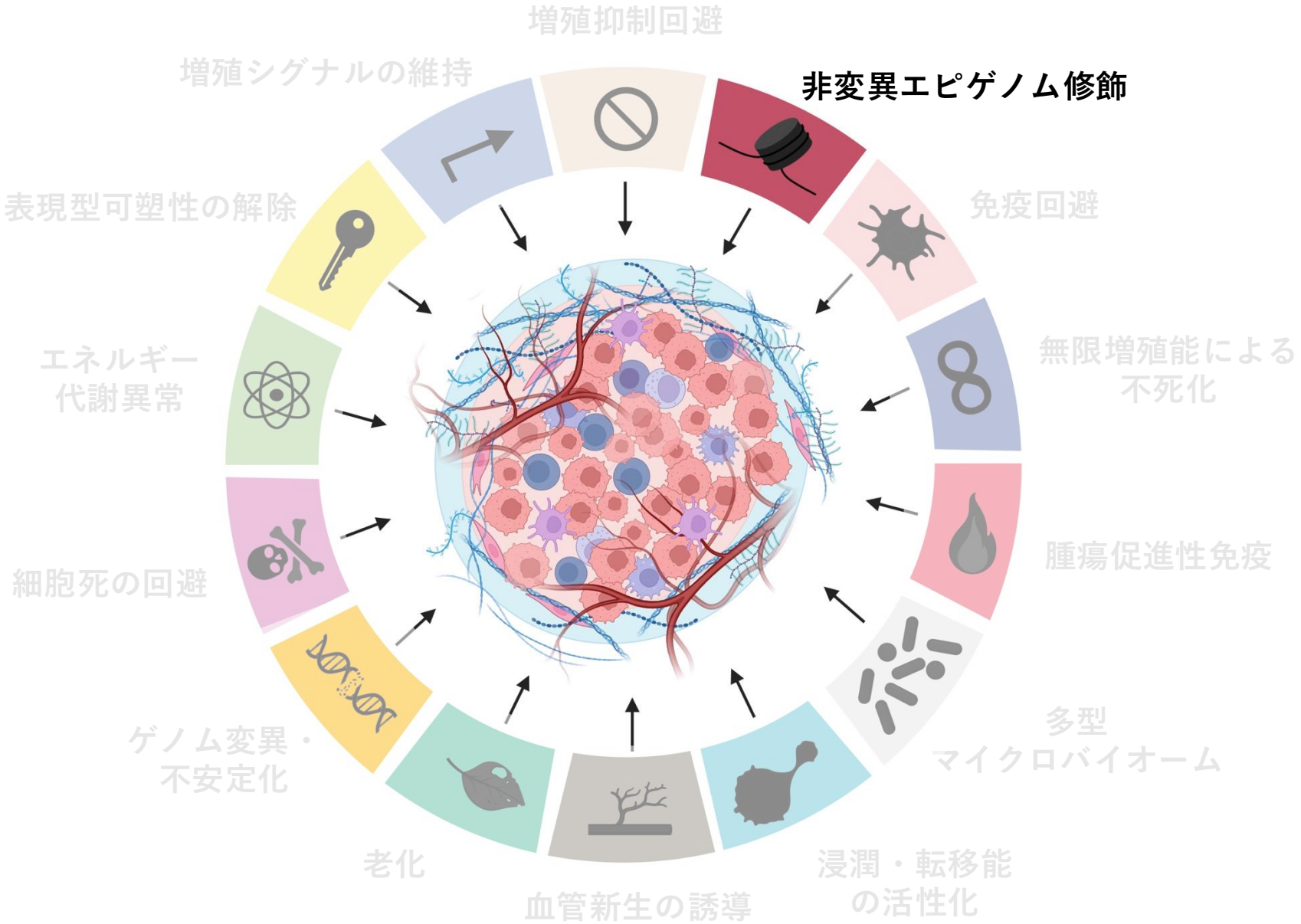
増殖抑制の回避



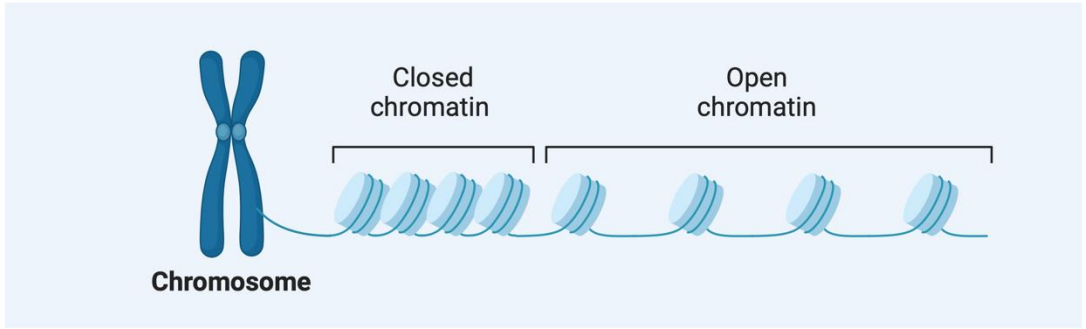
国立がん研究センター

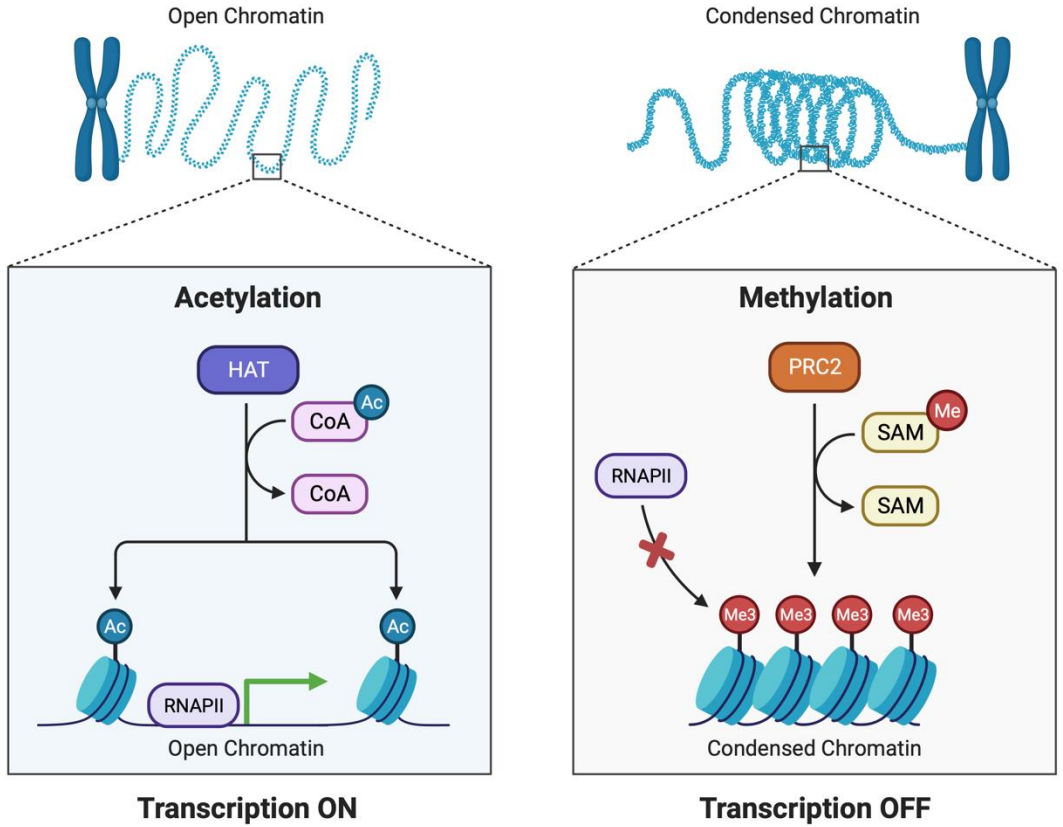
- がん細胞は、細胞間接着に起因する接触阻止機構や浮遊状態における足場依存性が失われ、増殖抑制シグナルに不応答性となる。

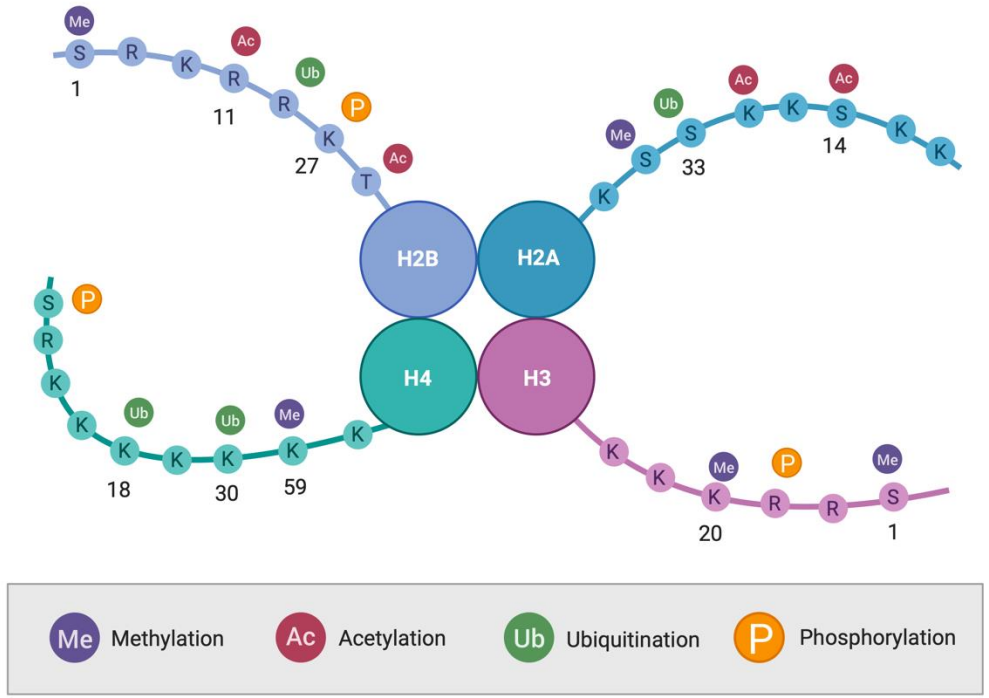
がんの悪性化を導く様々な特徴



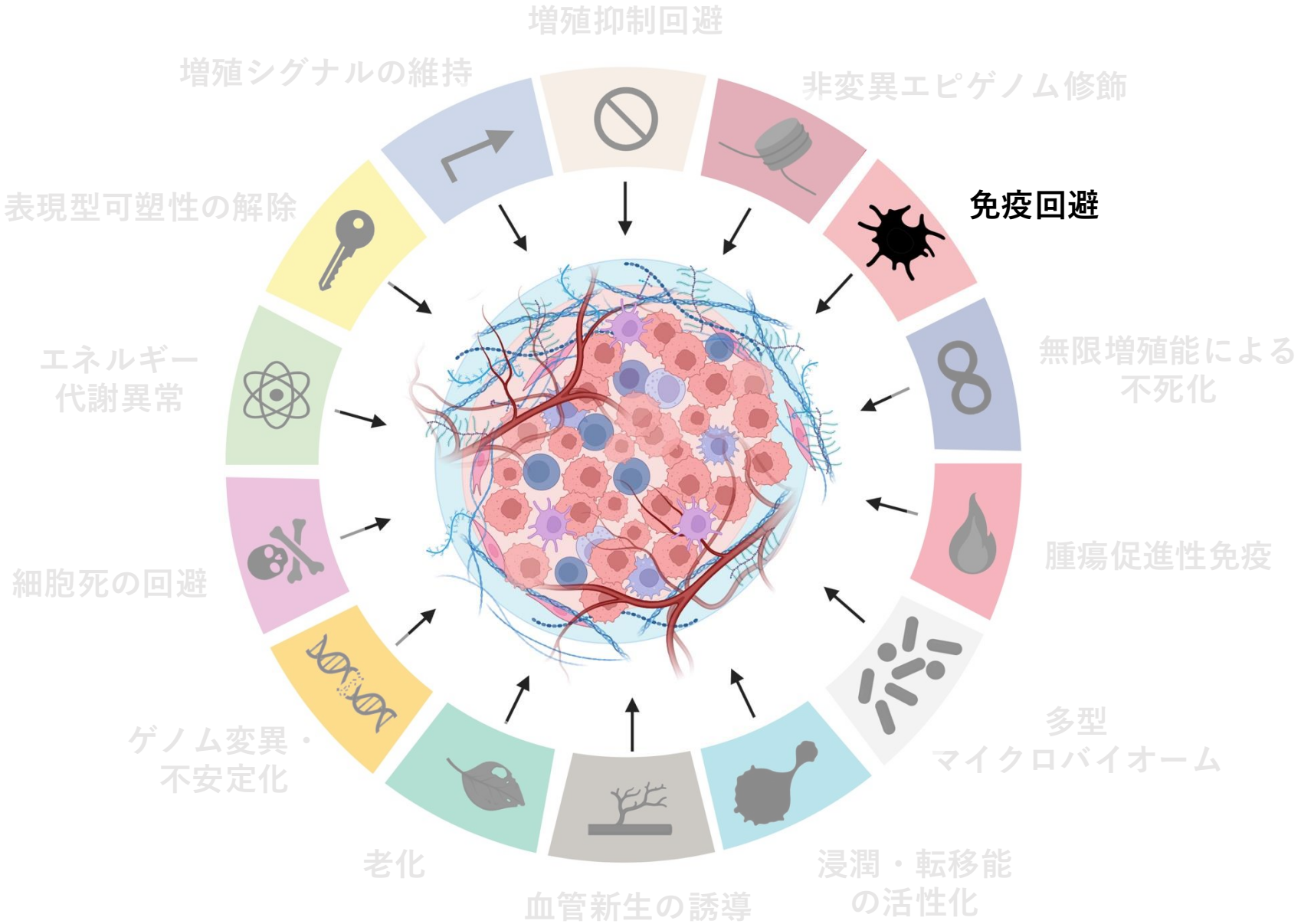
ヒストン修飾によるクロマチンリモデリング







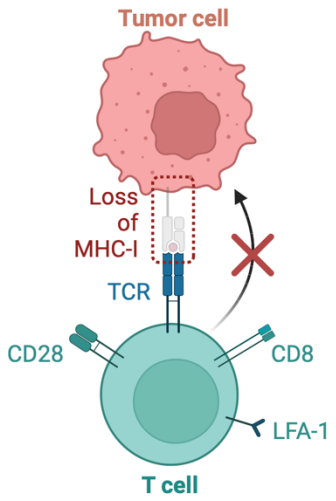
がんの悪性化を導く様々な特徴



免疫回避

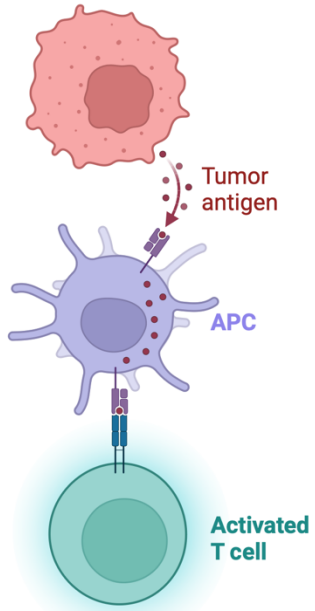
Mechanisms by which Tumors Avoid Immune Recognition

Low immunogenicity



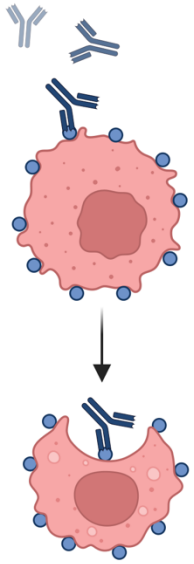
- No peptide: MHC ligand
- No adhesion molecules
- No co-stimulatory molecules

Tumors treated as self antigen



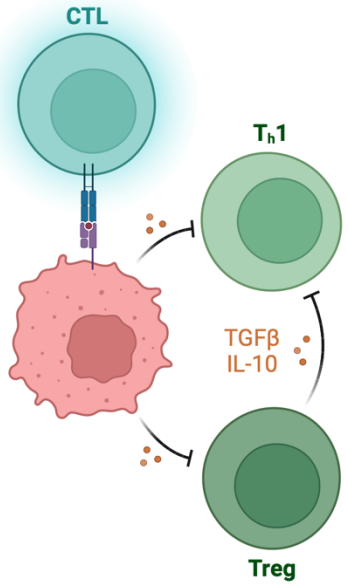
In absence of co-stimulation, tumor antigens are taken up and presented by APCs to tolerize T cells.

Antigenic modulation



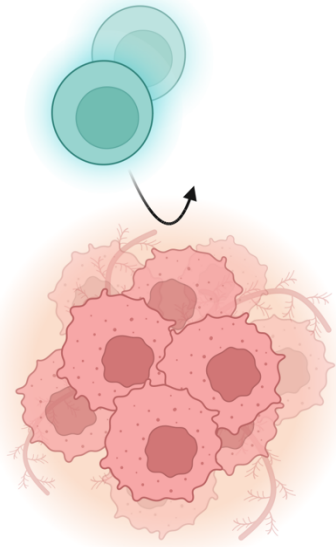
Antibody against tumor cell-surface antigens induces endocytosis and degradation of the antigen, and immune selection of antigen-loss variants.

Tumor-induced immune suppression



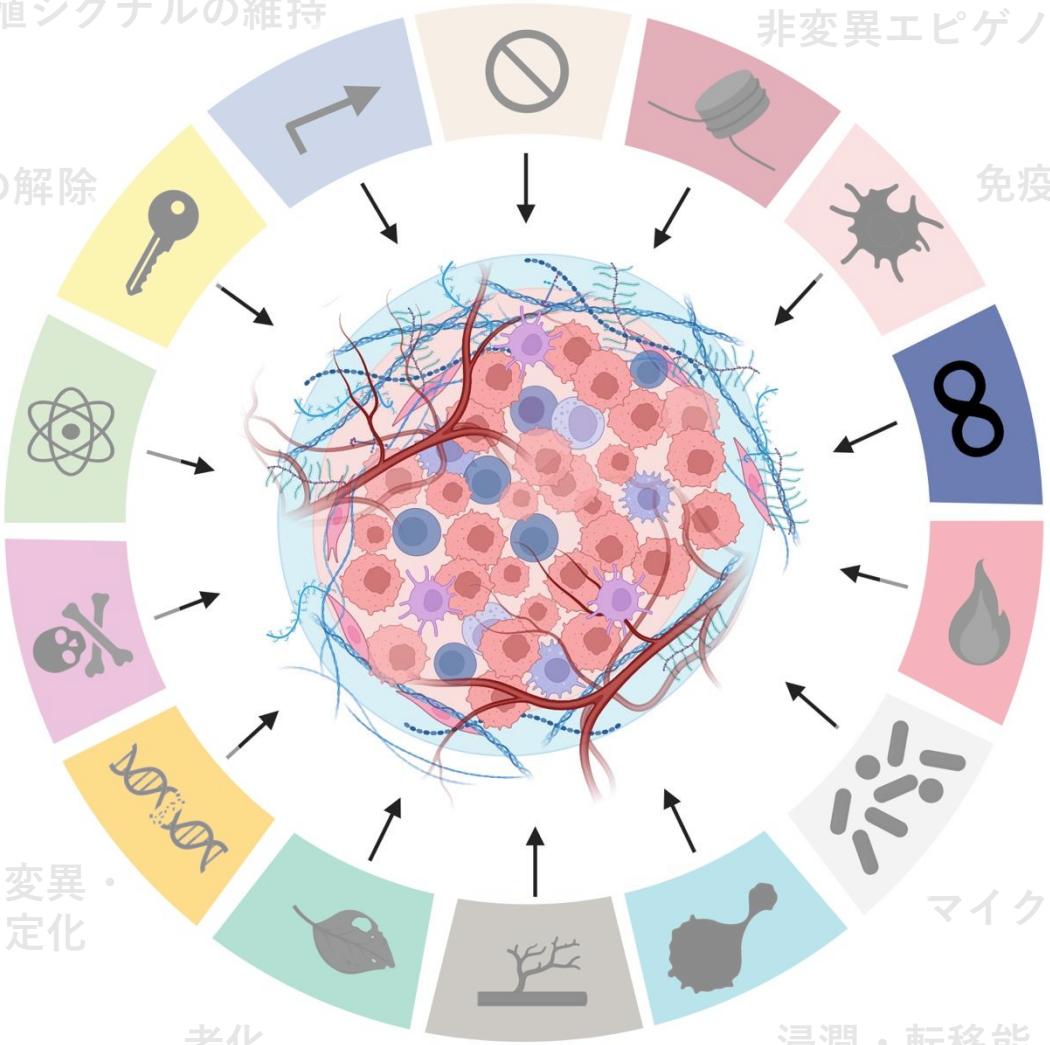
Factors (e.g. TGFβ, IL-10, IDO) secreted by tumor cells directly inhibit T cells and induce T regulatory cells.

Tumor-induced privileged site

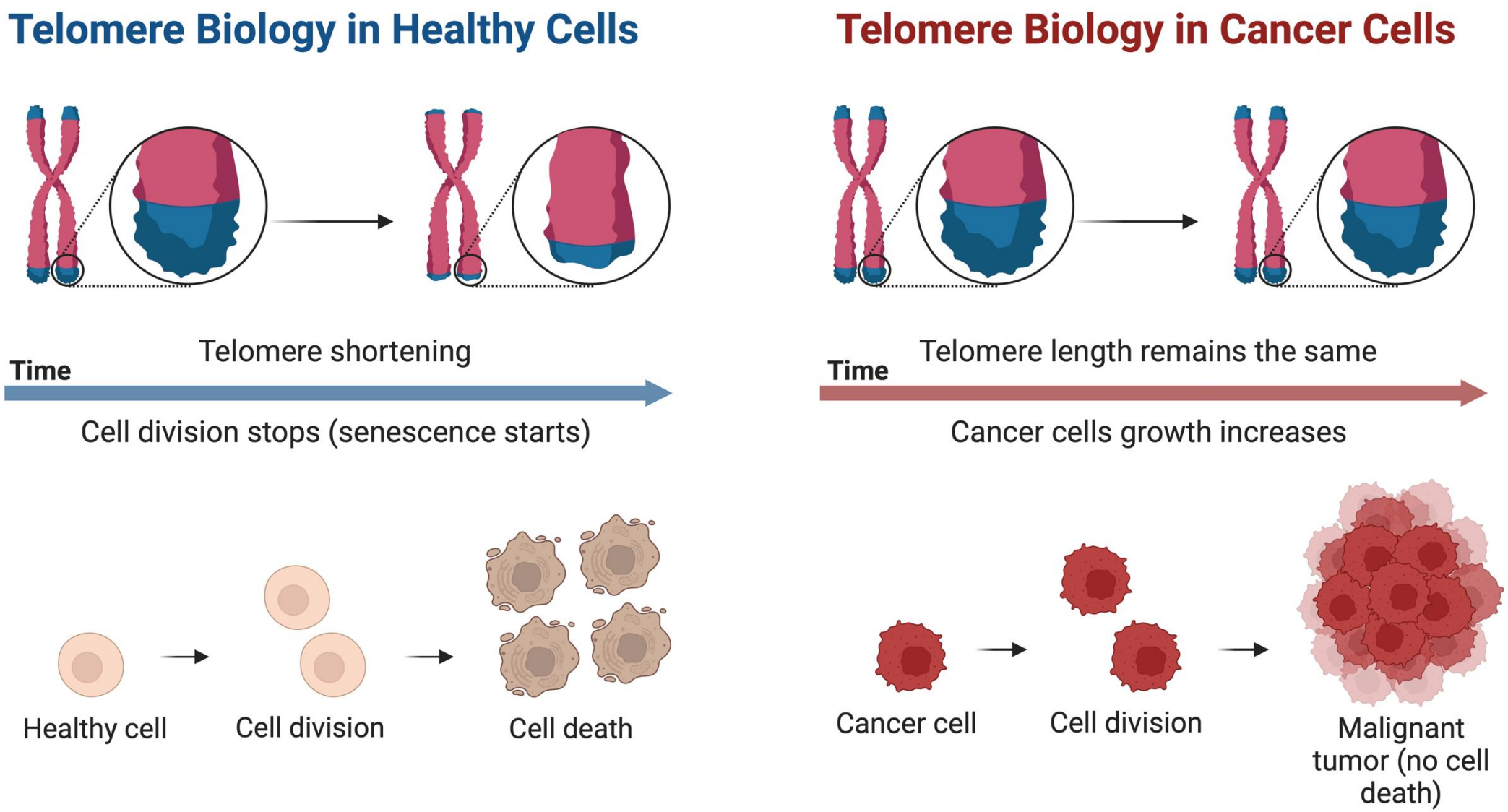


Factors secreted by tumor cells create a physical barrier to the immune system.

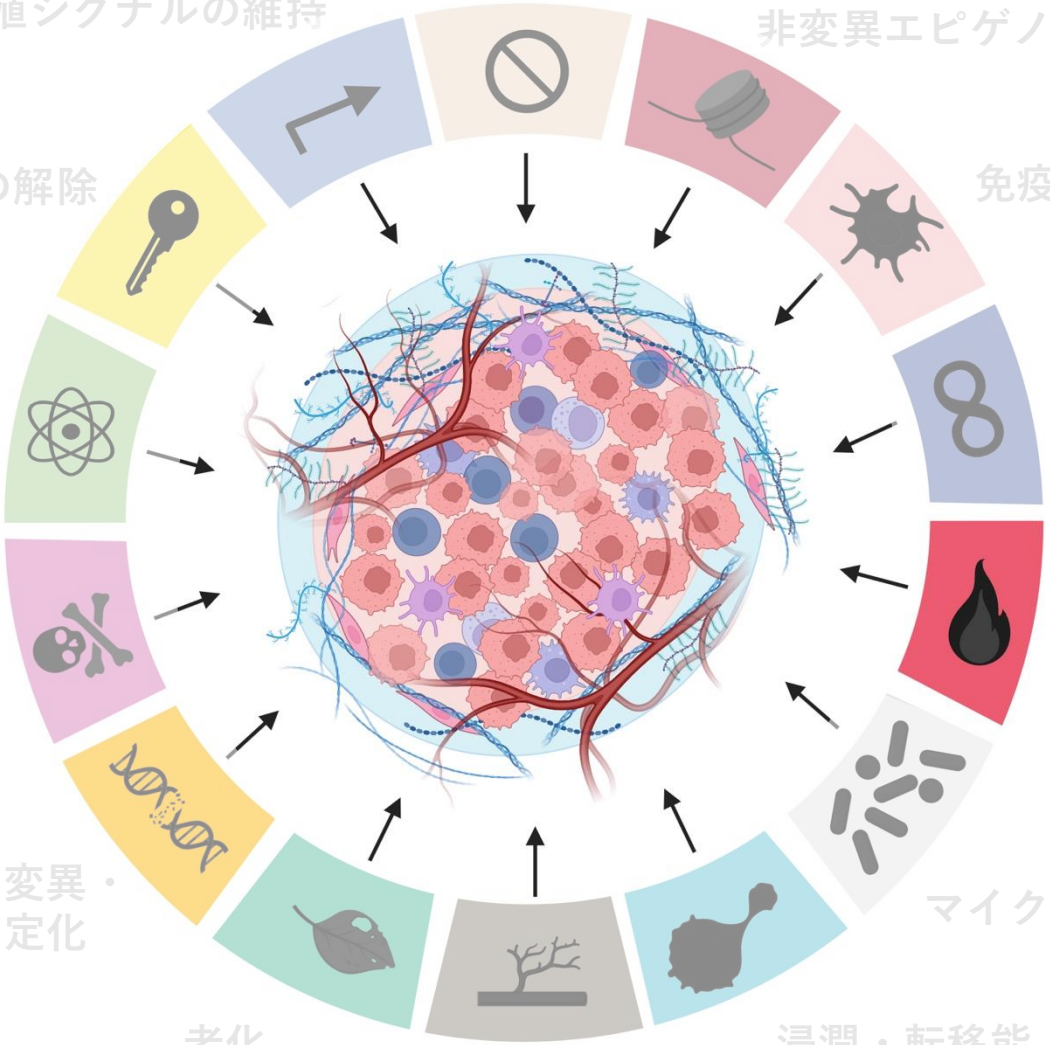
がんの悪性化を導く様々な特徴



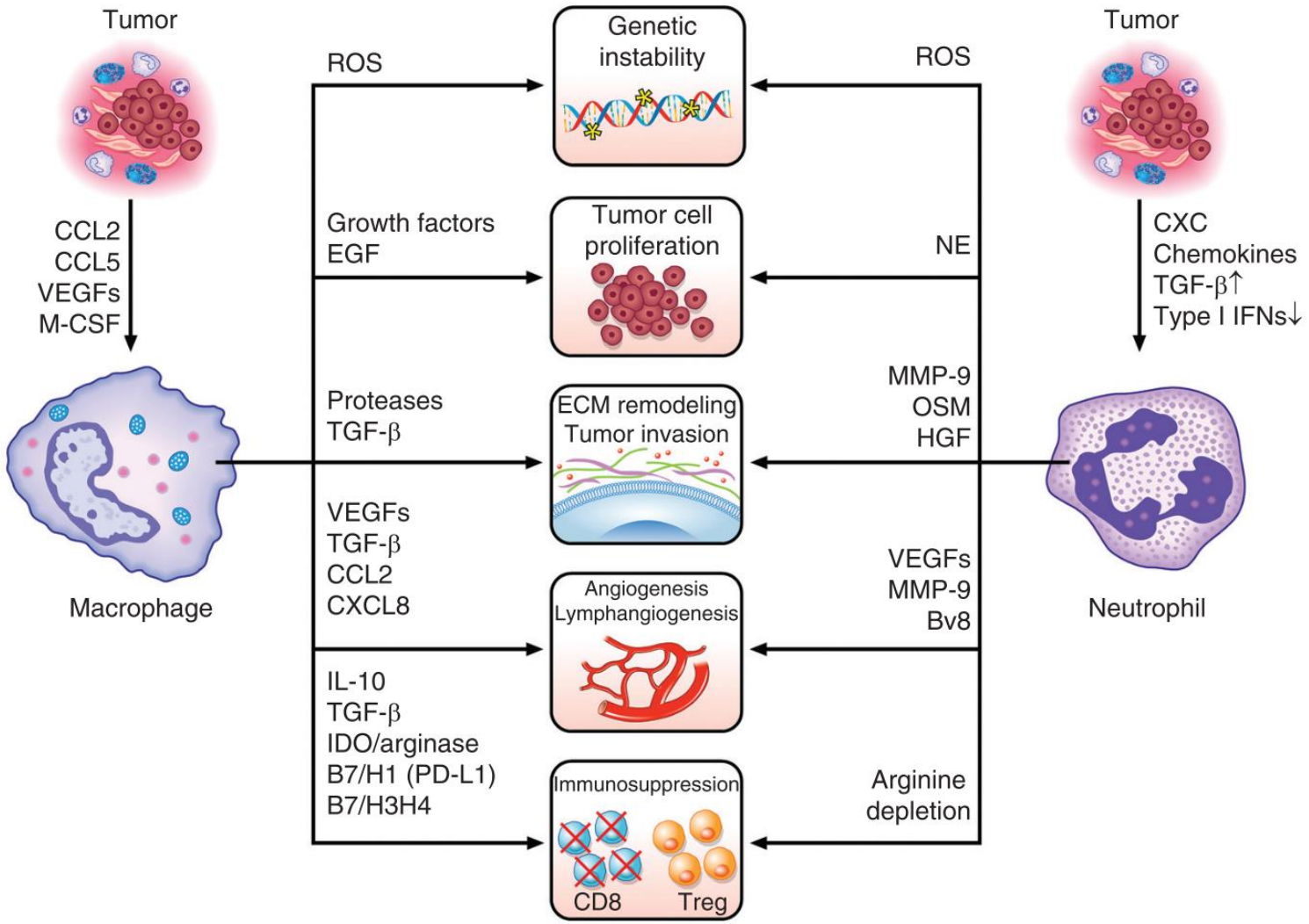
無限増殖能による不死化



がんの悪性化を導く様々な特徴

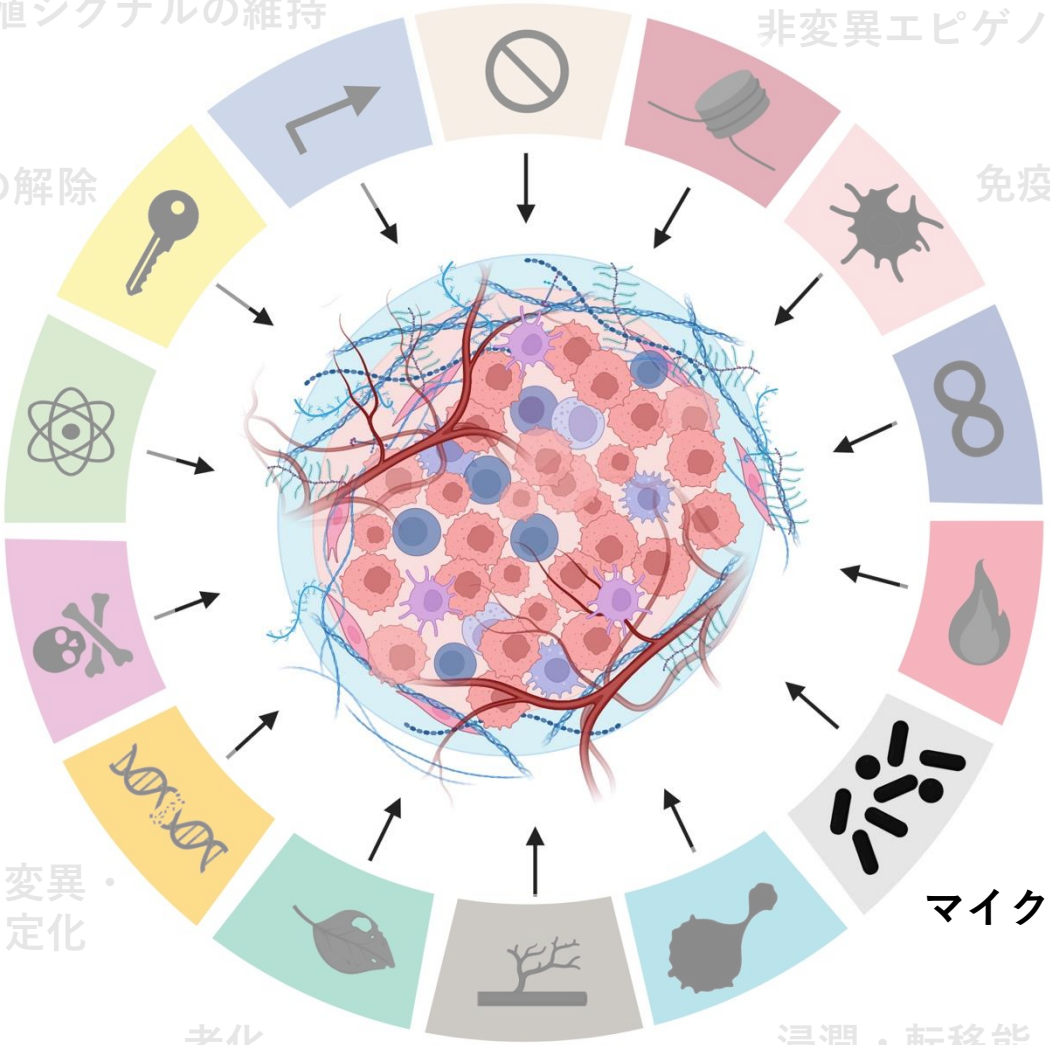


腫瘍促進性免疫



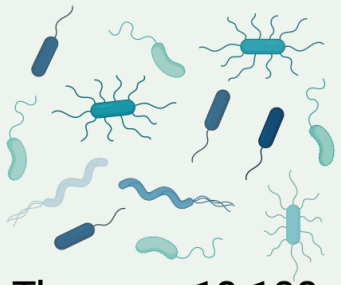
M. R. Galdiero, G. Marone and A. Mantovani. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018

がんの悪性化を導く様々な特徴



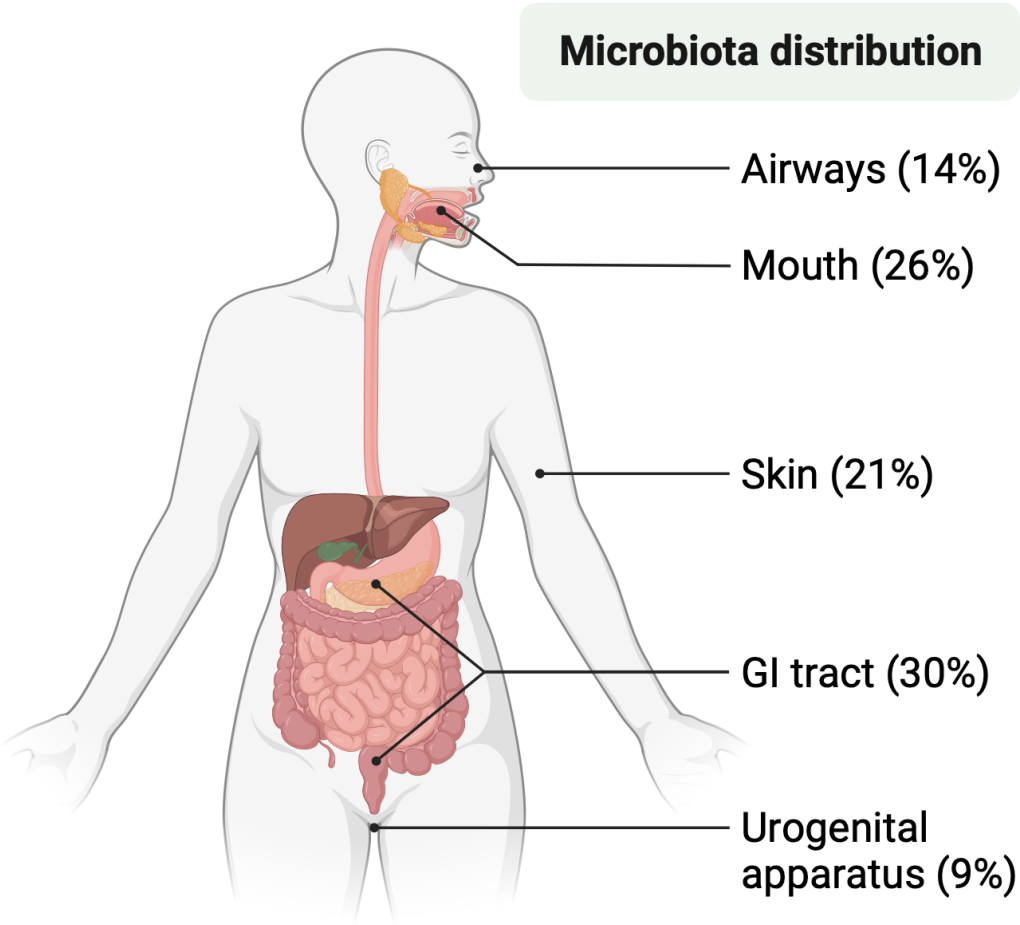
多型マイクロバイオームががんを促進する

More bacteria reside in human body than the actual human cells. It is estimated that the ratio of microbes to human cells is 1.3:1!

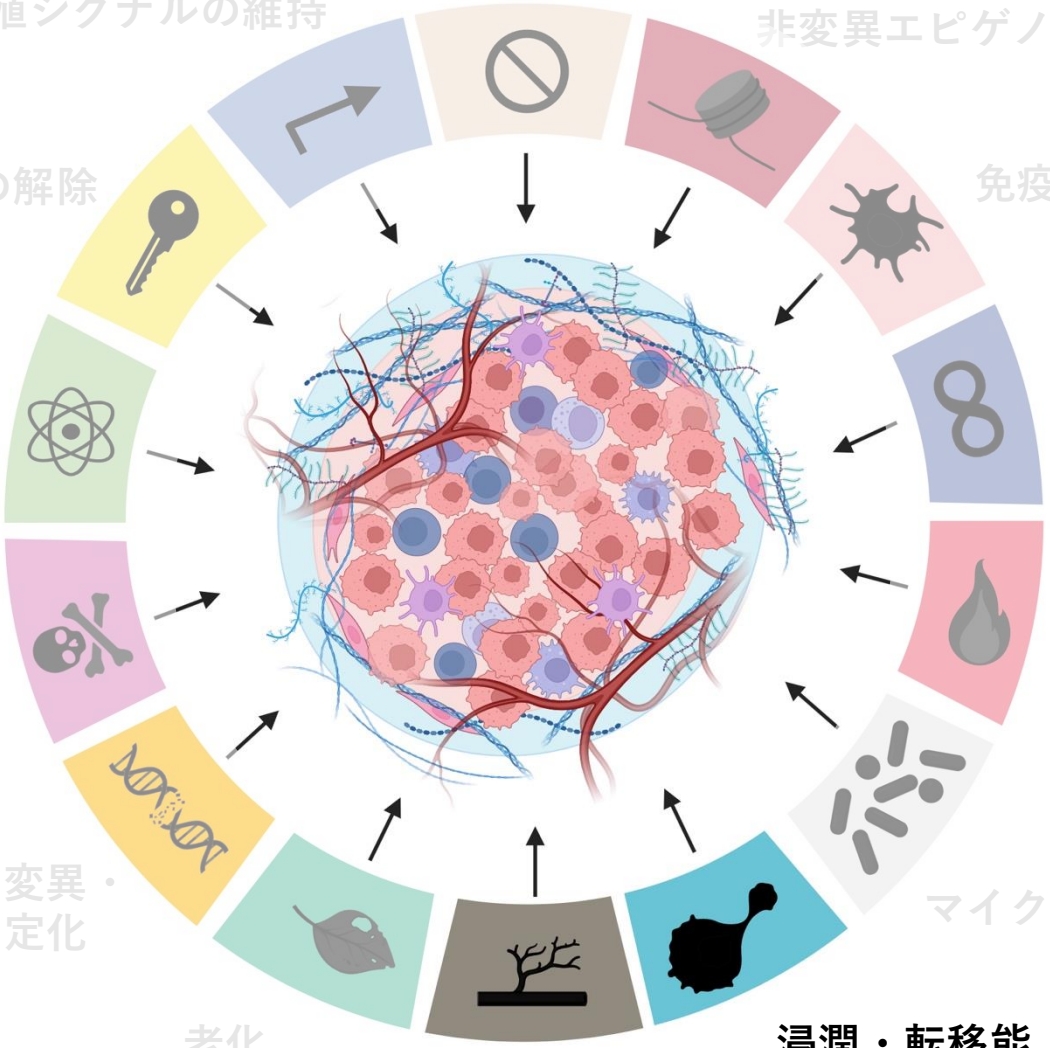


There are 10-100 trillion symbiotic bacteria in the human body, and >10,000 species

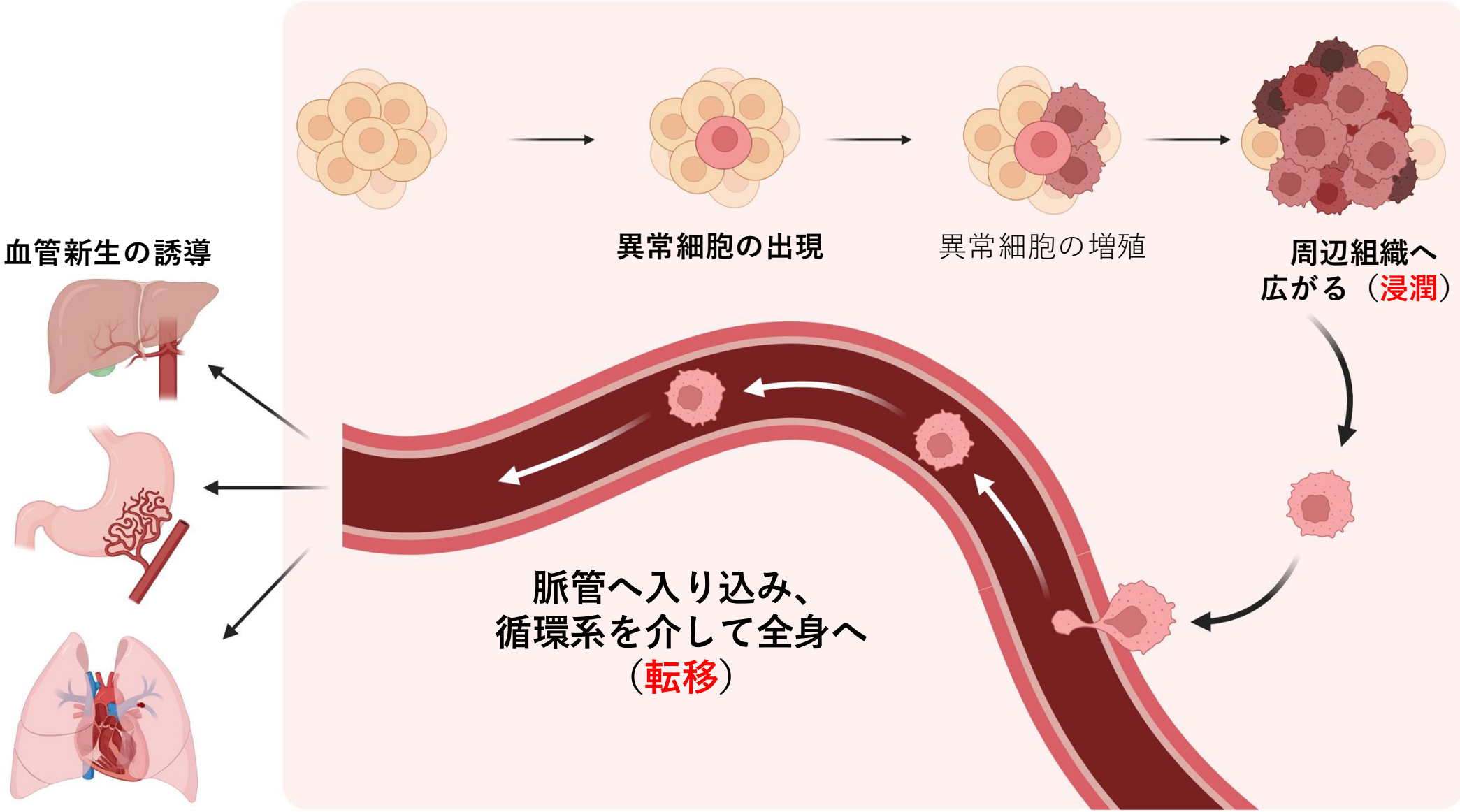
Symbiotic bacteria are potentially pathogenic if they move from one body site to another



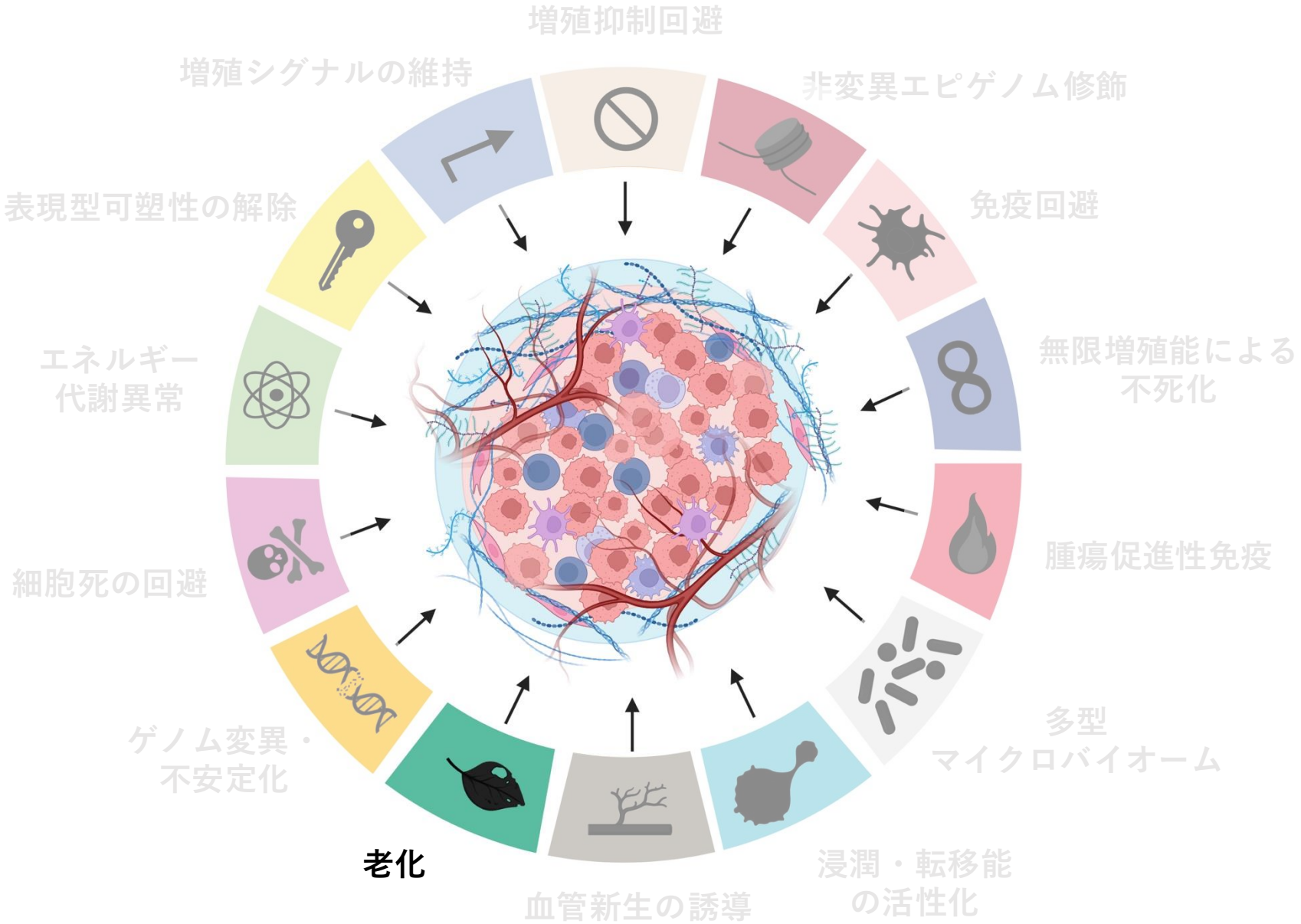
がんの悪性化を導く様々な特徴



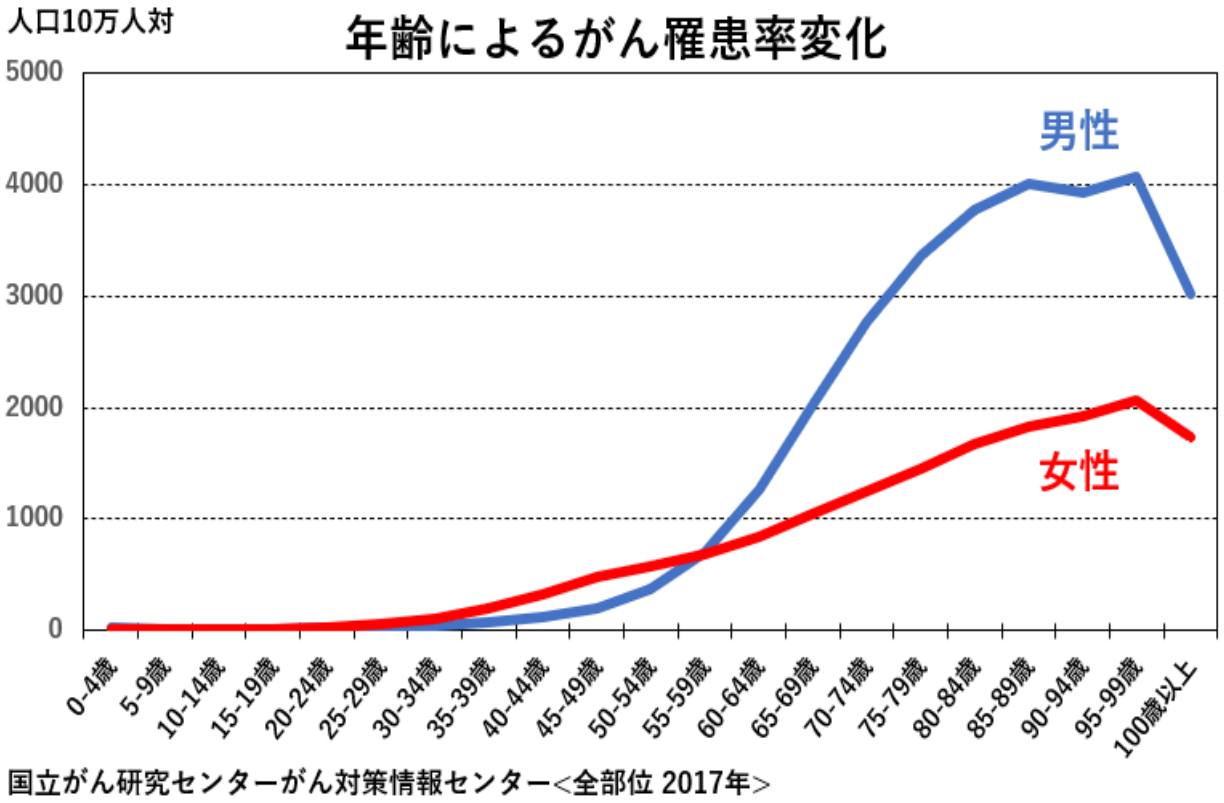
がんの浸潤・転移

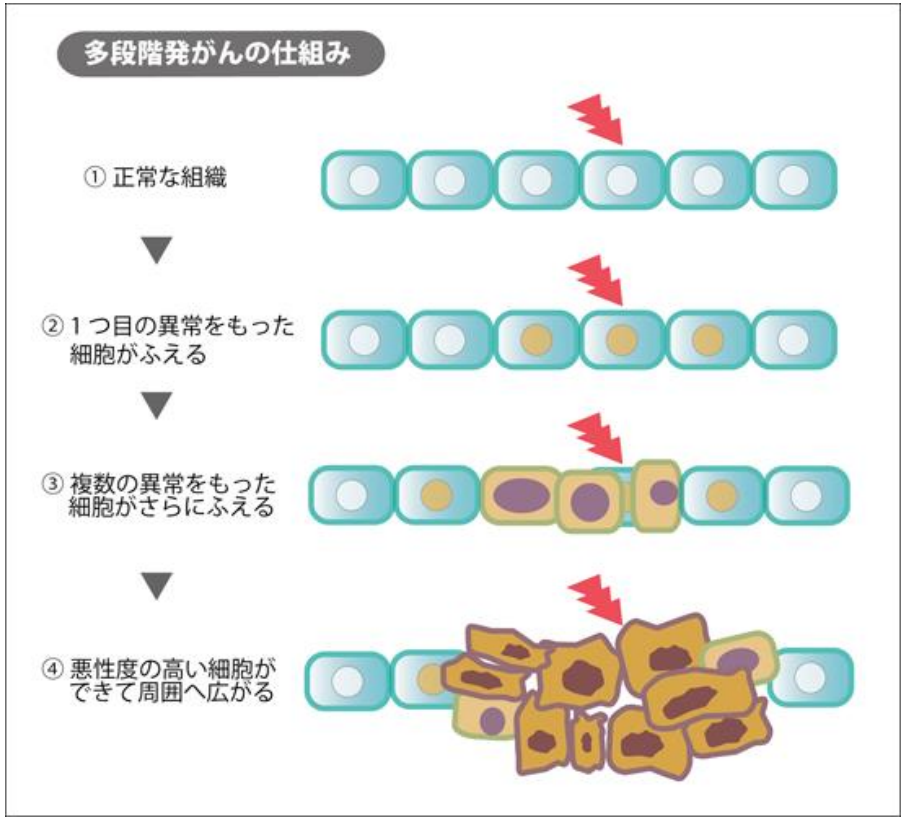

異常細胞の出現
異常細胞の増殖
周辺組織へ
広がる（浸潤）
血管新生の誘導
脈管へ入り込み、
循環系を介して全身へ
（転移）

がんの悪性化を導く様々な特徴



高齢化とがん

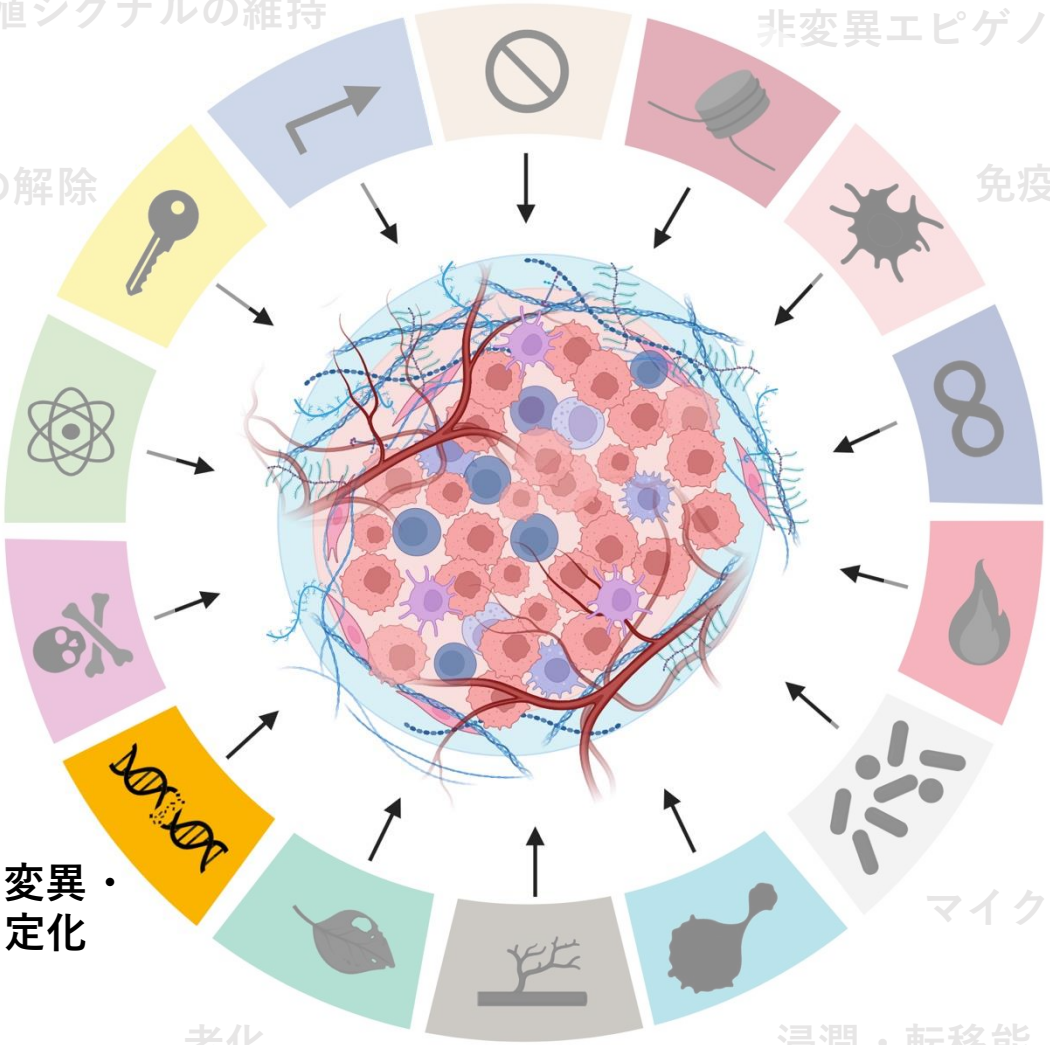




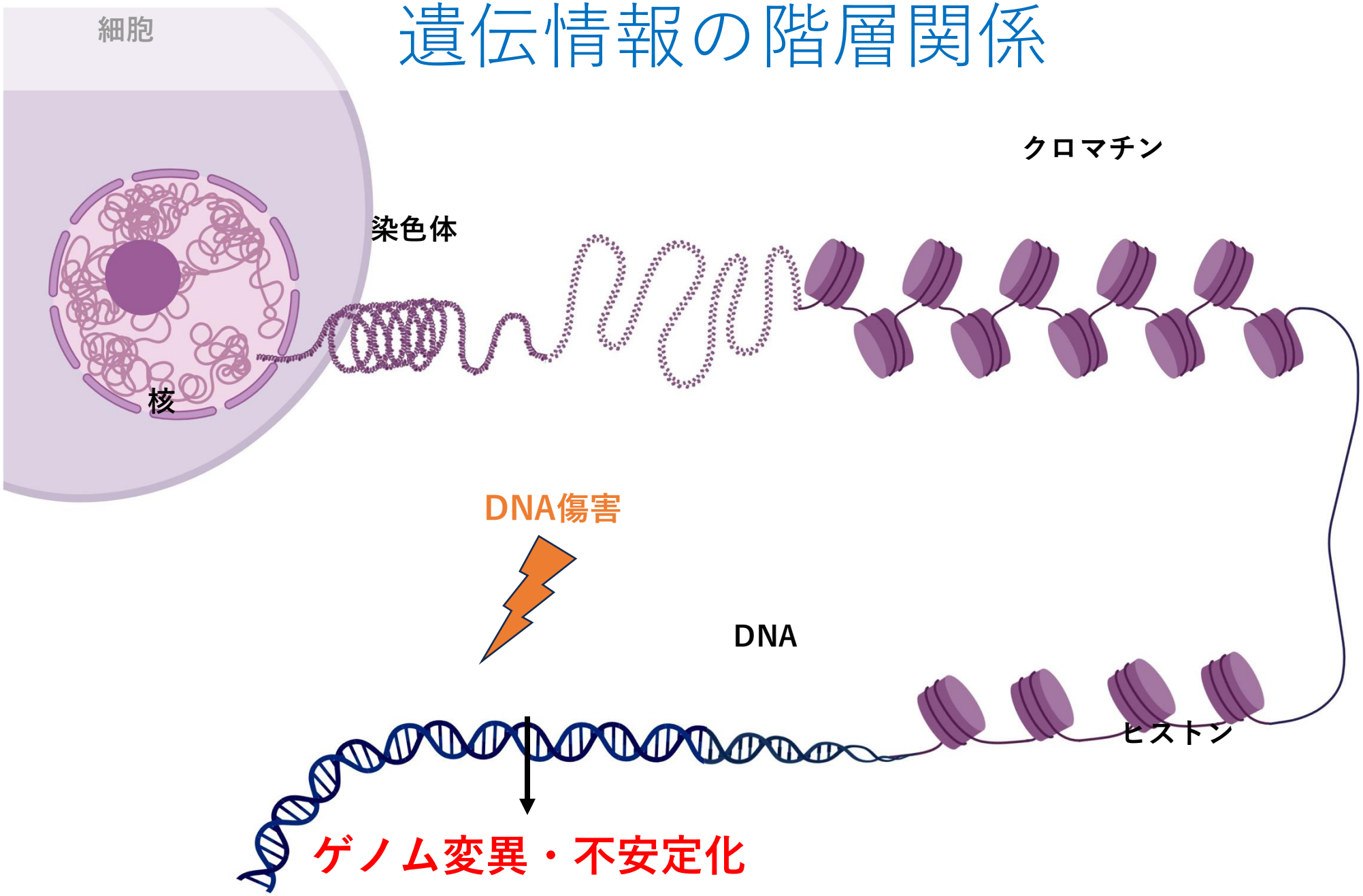
国立がん研究センターがん対策情報センター

- 放射線・化学物質・喫煙などの時間依存的な暴露の増加により発がん性遺伝子変異が蓄積
- 免疫機能の低下によりがん細胞が排除できなくなる

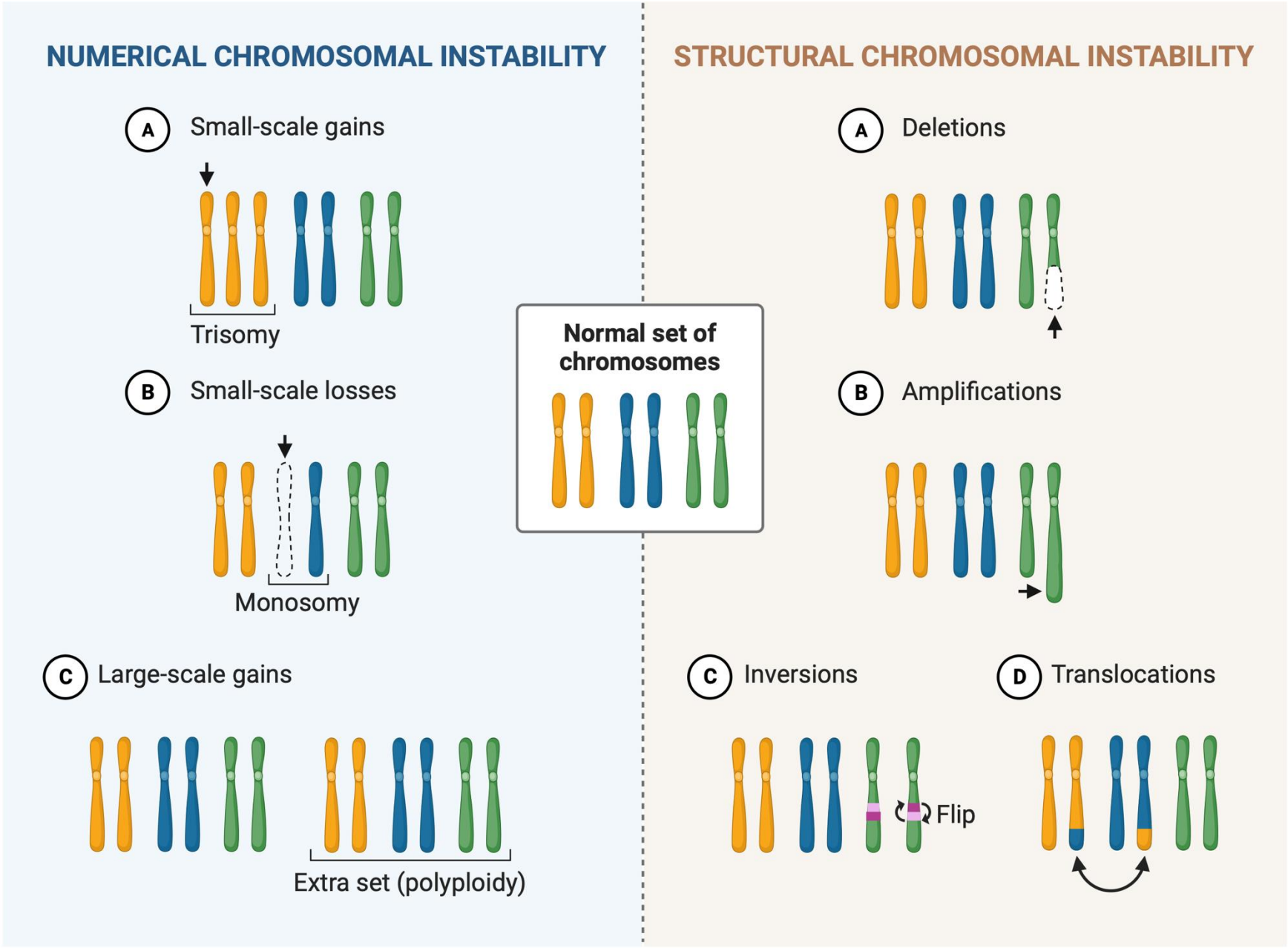
がんの悪性化を導く様々な特徴



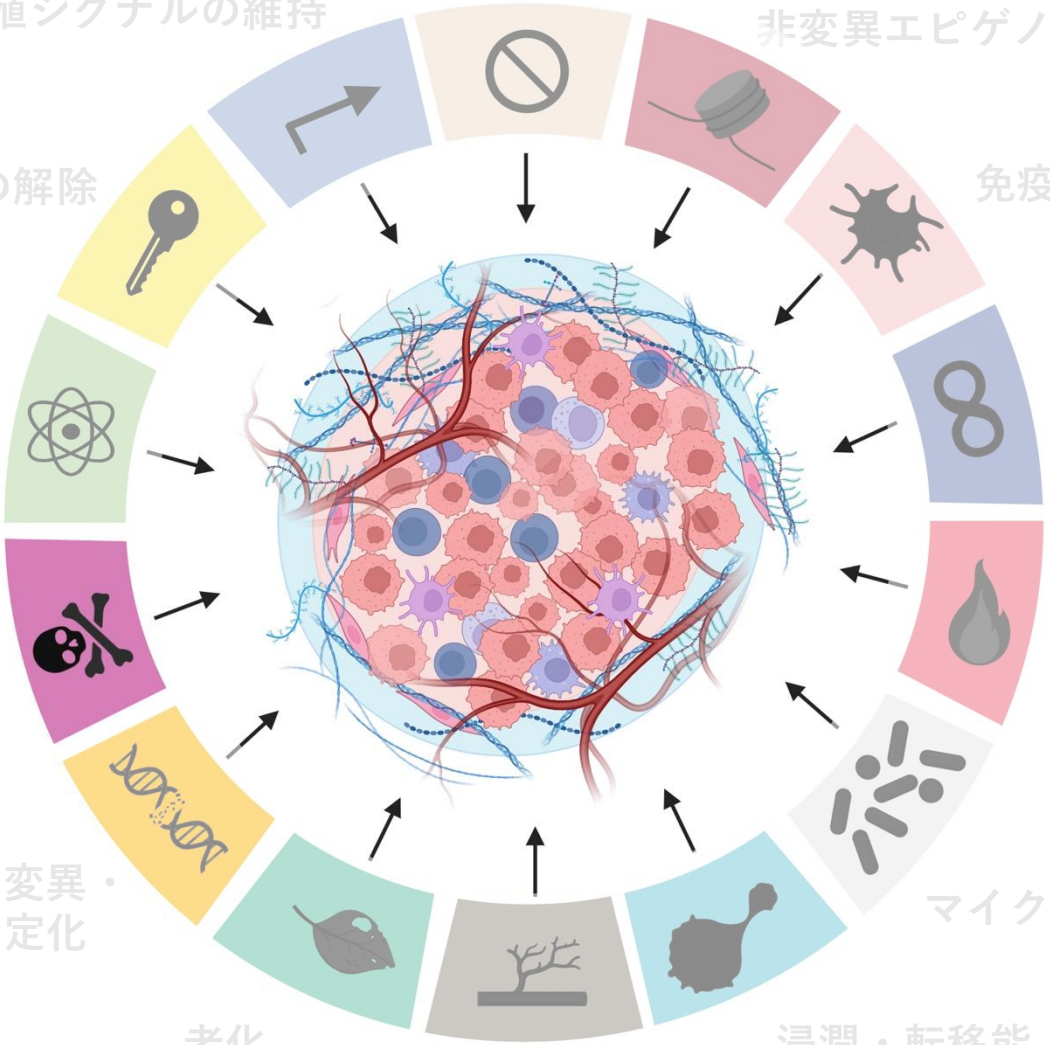
遺伝情報の階層関係



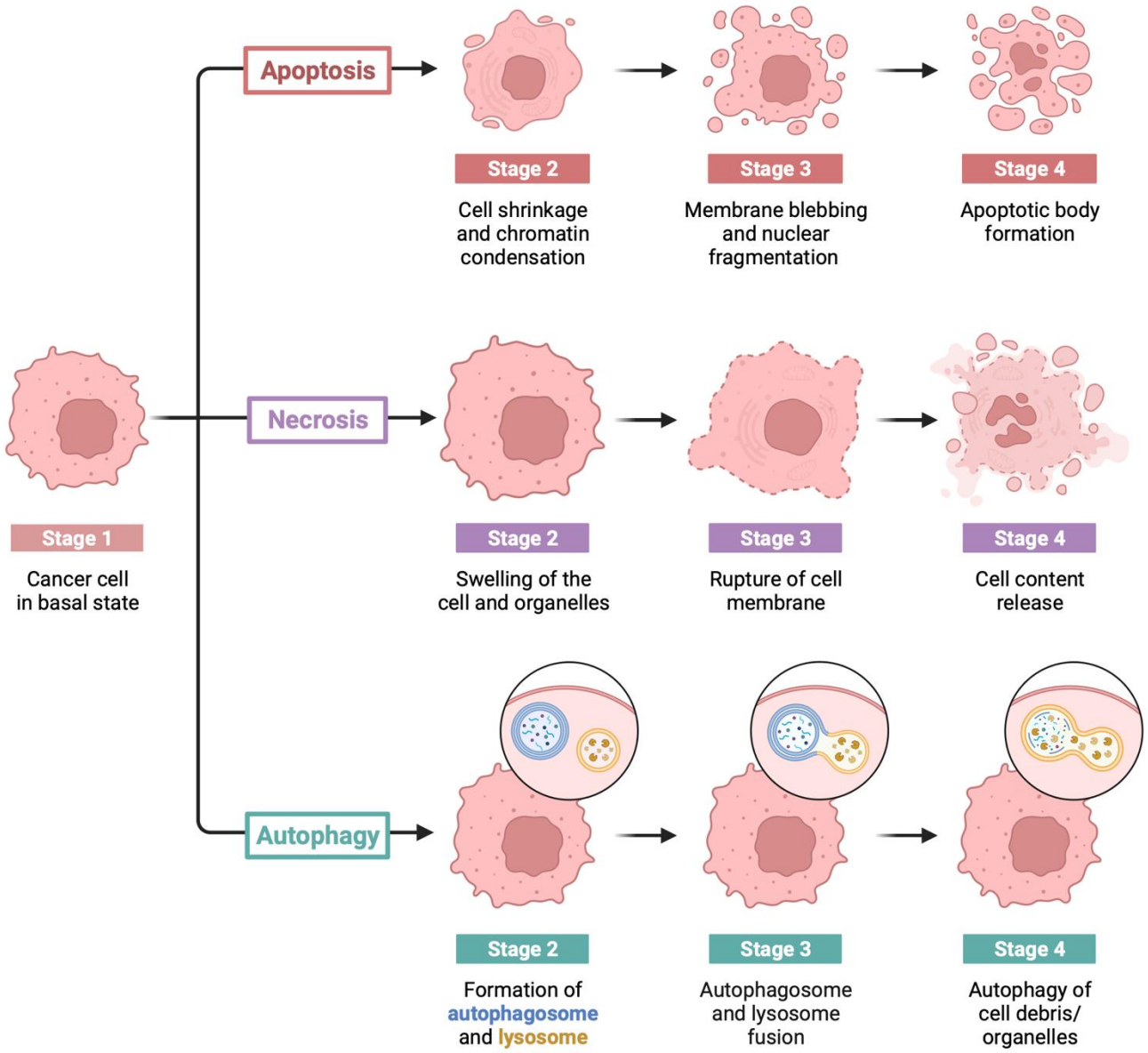
ゲノム情報の不安定化


NUMERICAL CHROMOSOMAL INSTABILITY
A Small-scale gains
Trisomy
B Small-scale losses
Monosomy
C Large-scale gains
Extra set (polyploidy)
Normal set of chromosomes
STRUCTURAL CHROMOSOMAL INSTABILITY
A Deletions
B Amplifications
C Inversions
Flip
D Translocations

がんの悪性化を導く様々な特徴

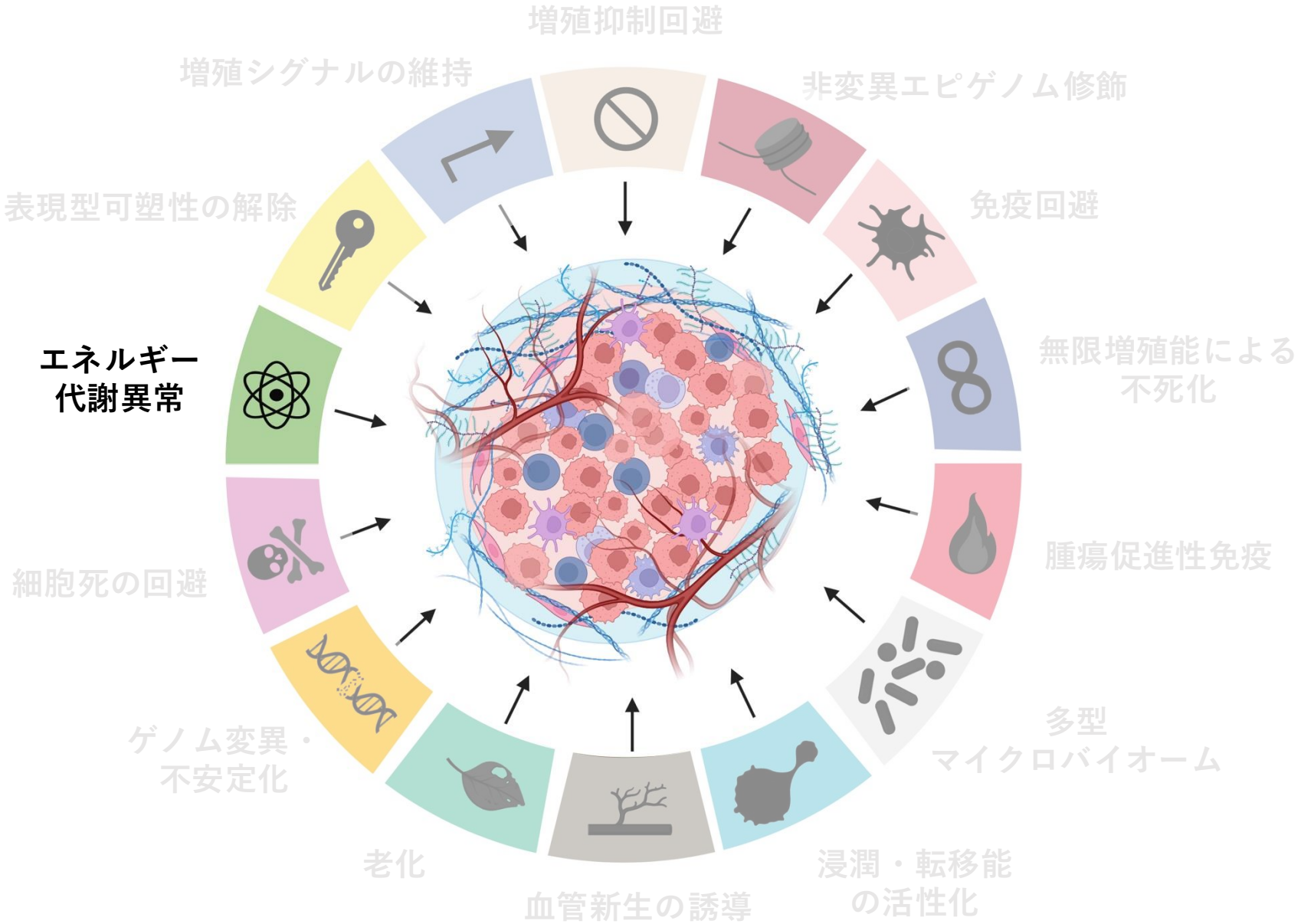


細胞死の回避

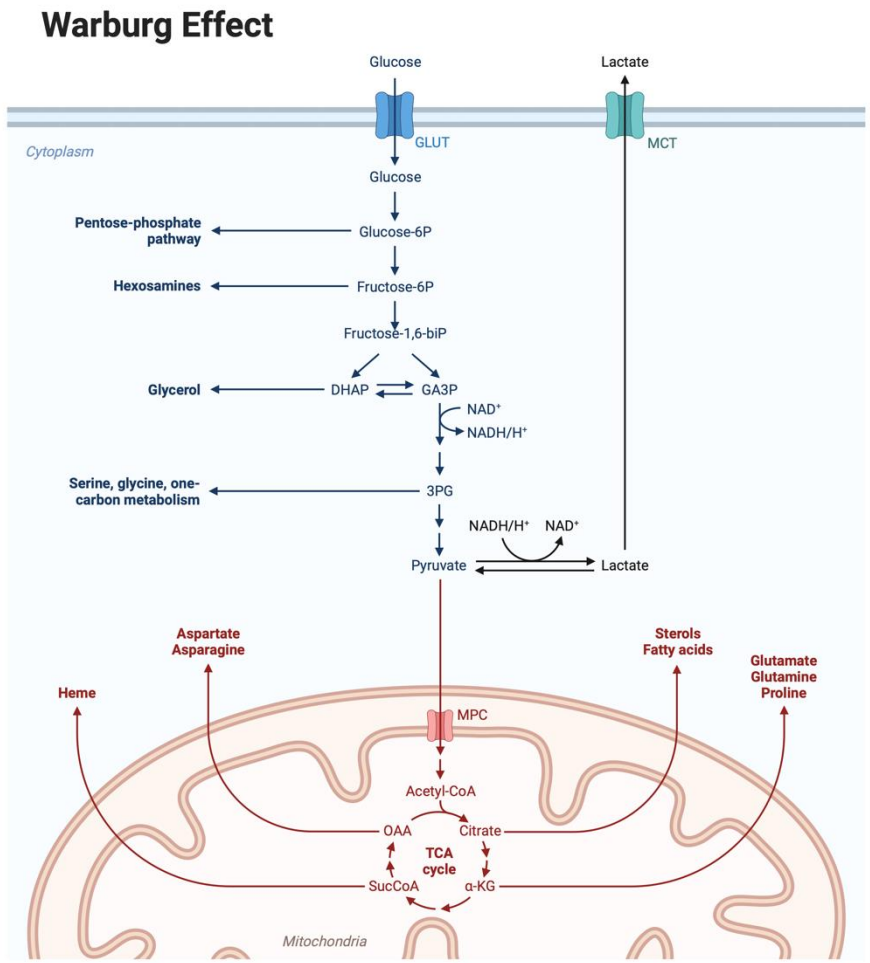


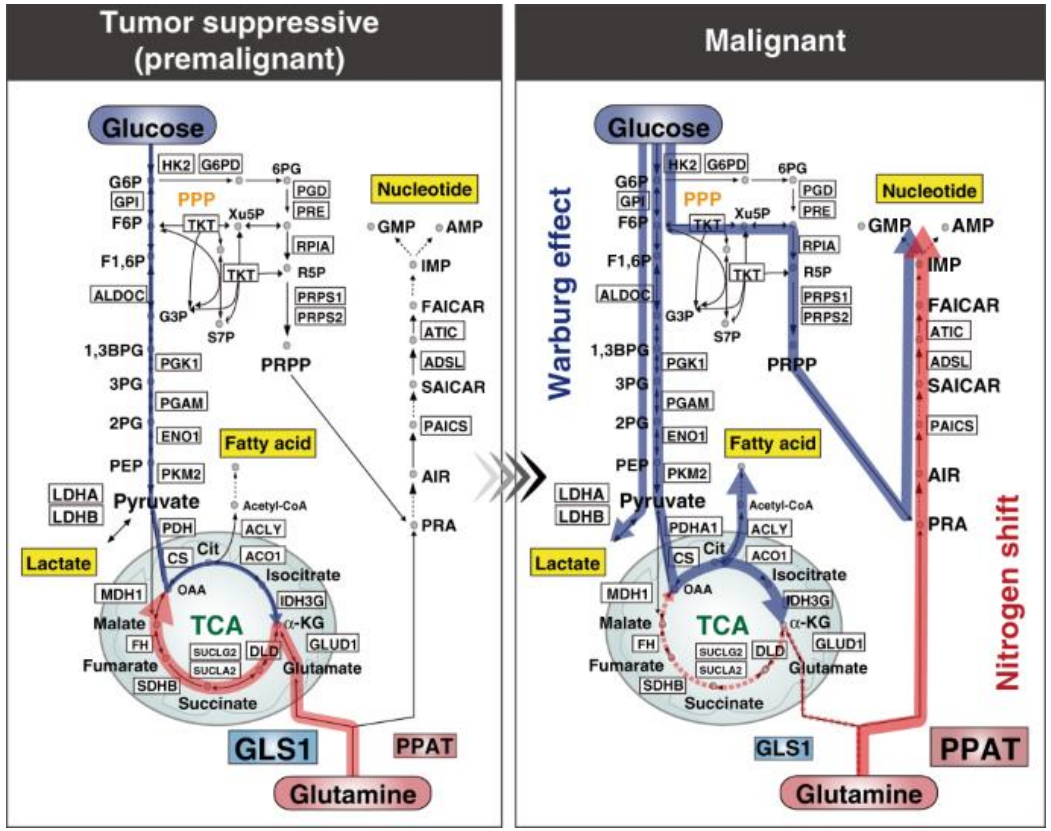
- がん細胞は
  デスレセプターシグナルの不活化や、
  オートファジーの促進によって
  細胞死に抵抗する

がんの悪性化を導く様々な特徴



エネルギー代謝異常

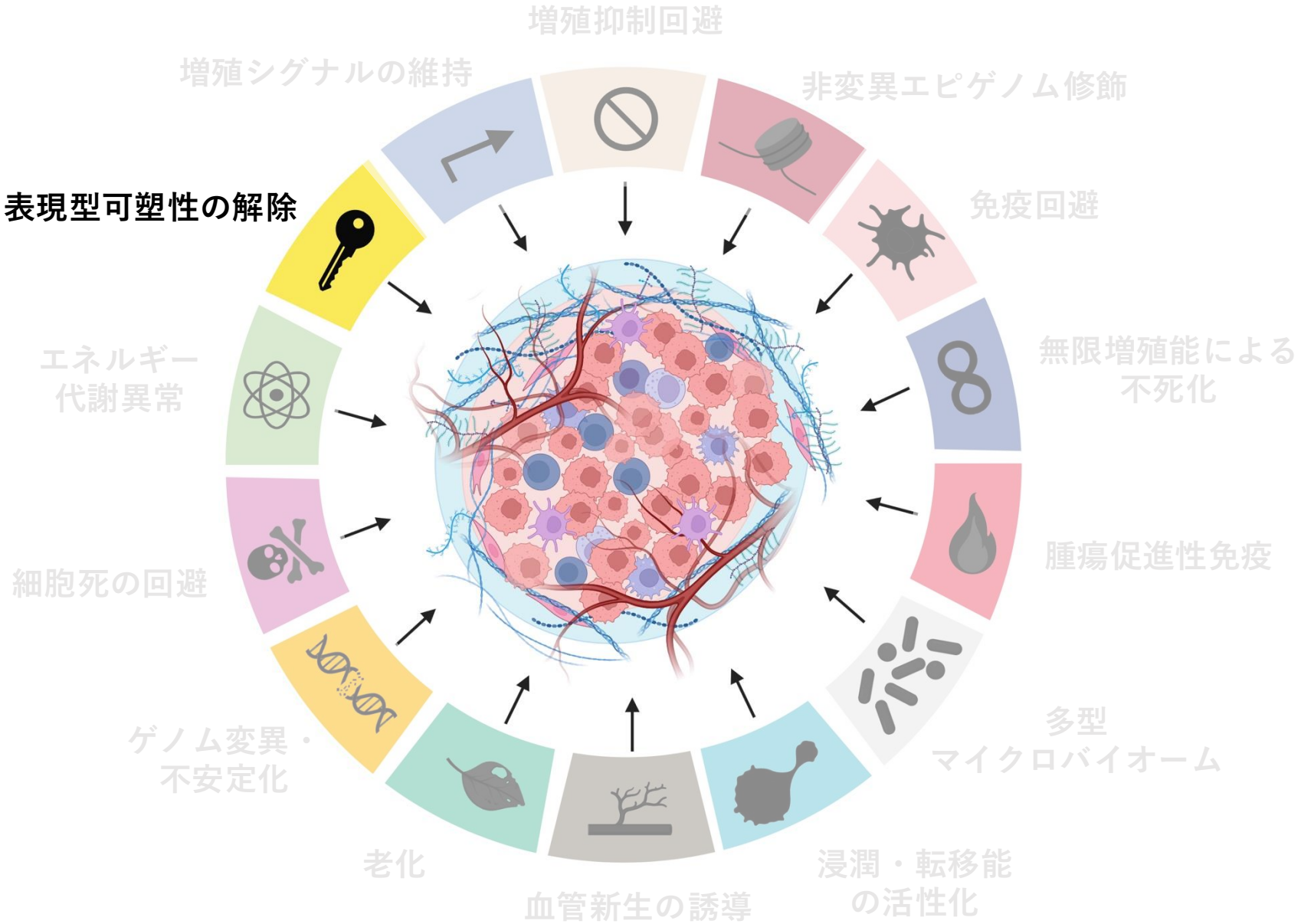




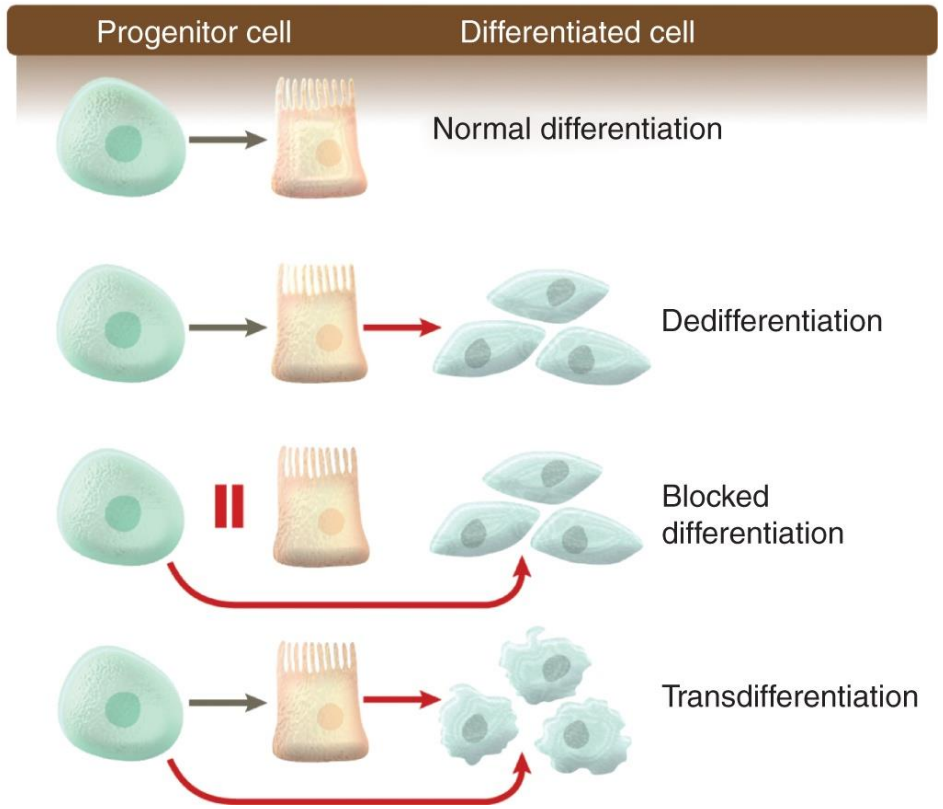
Kodama, M., Oshikawa, K., Shimizu, H. *et al*. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. *Nat Commun* **11**, 1320 (2020).

- がん細胞は
  解糖系の亢進（Warburg効果）や各種アミノ酸代謝経路の亢進により
  生存・増殖に必要なエネルギーを獲得している

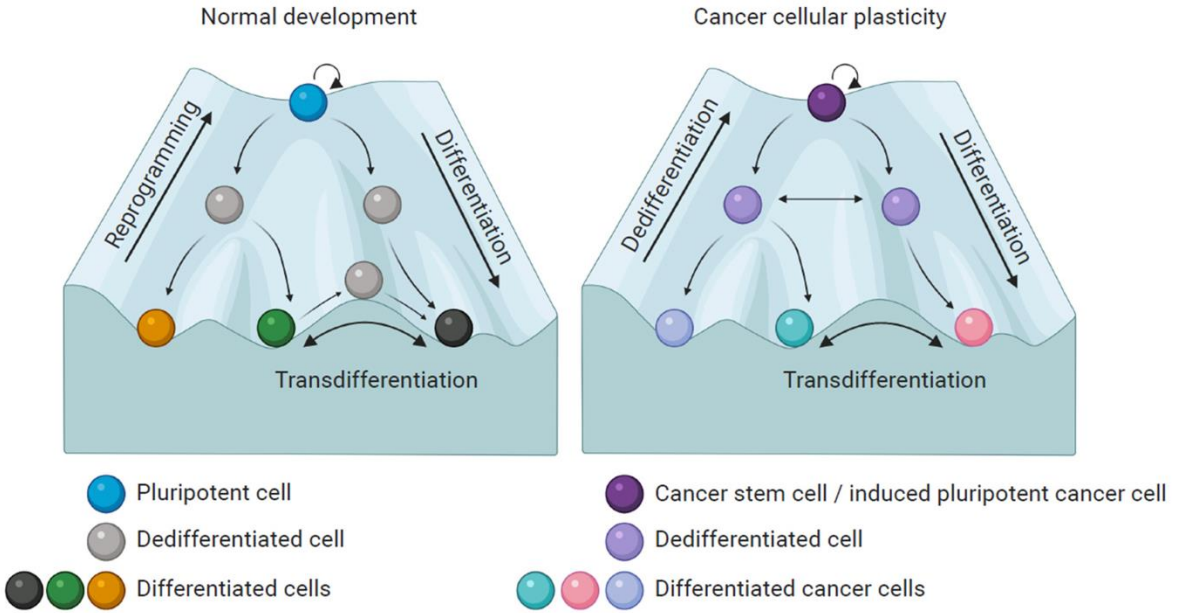
がんの悪性化を導く様々な特徴



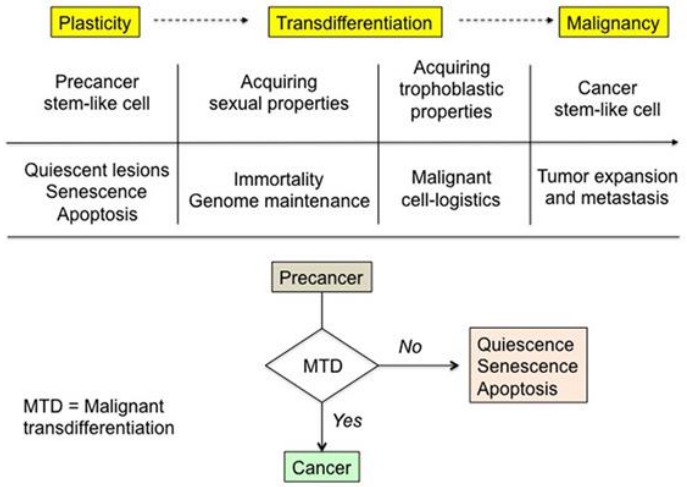
表現系の可塑性解除



Cancer Discov. 2022;12(1):31-46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059



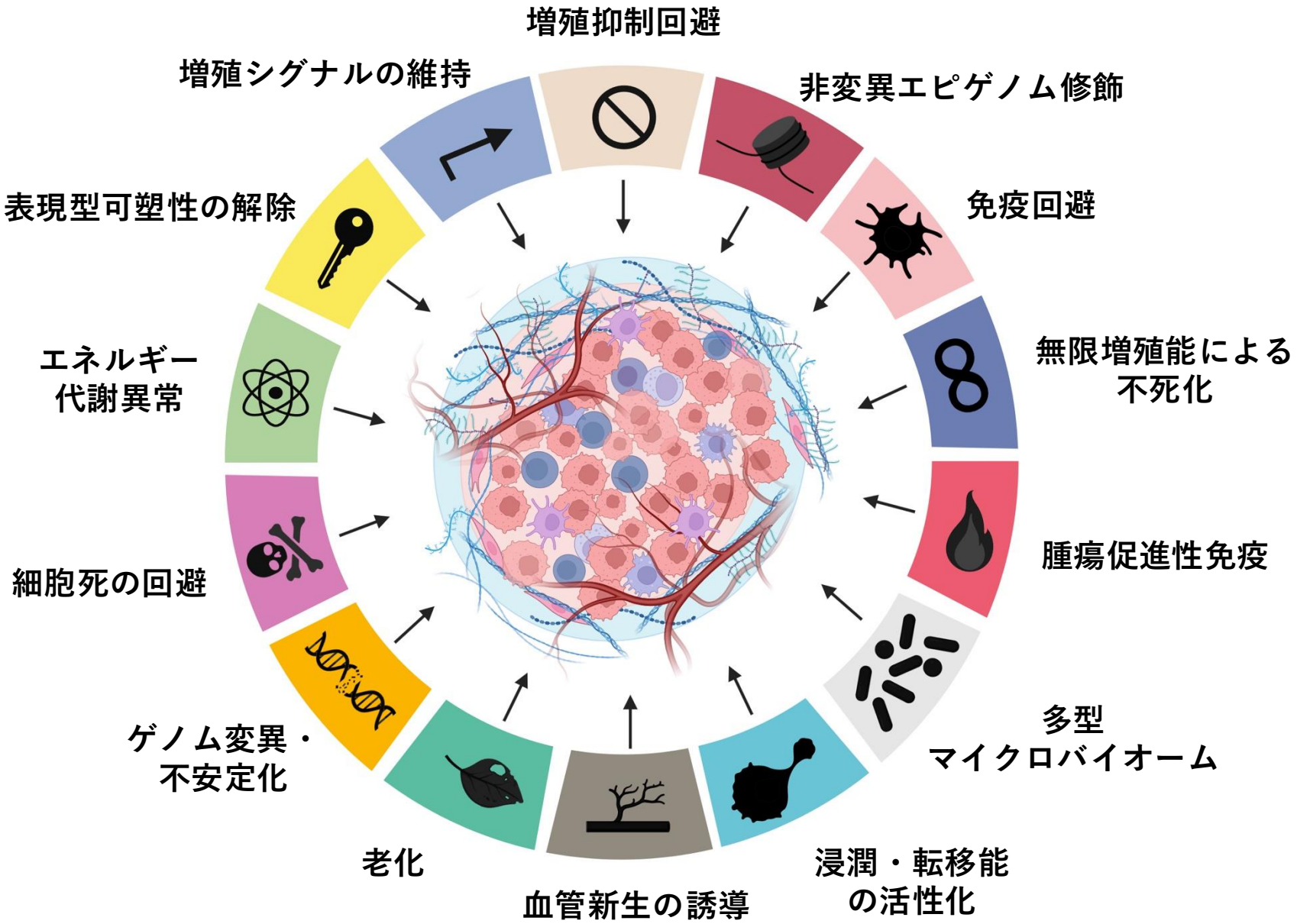
Granados K, Poelchen J, Novak D, Utikal J.
International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(21):8274.



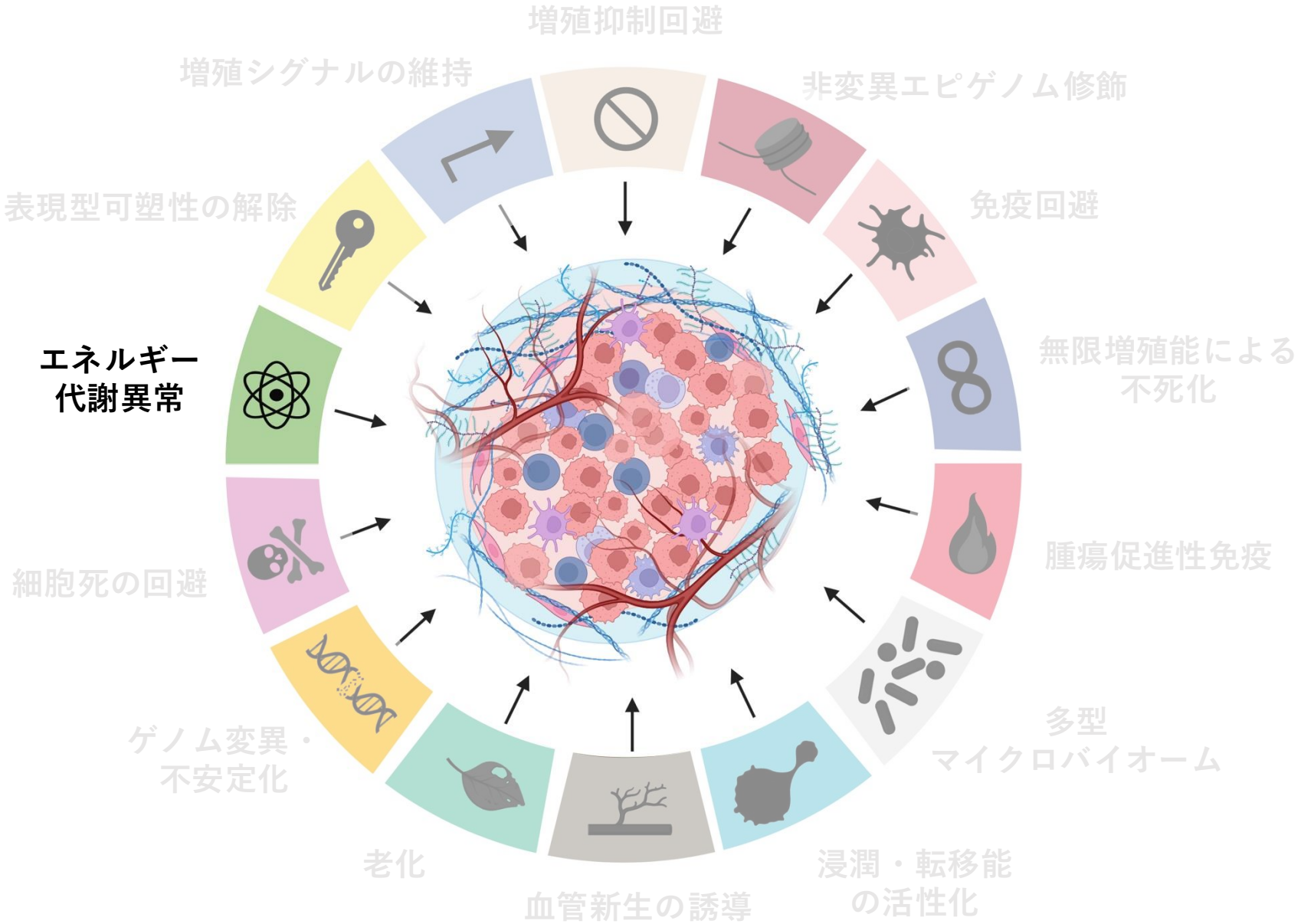
Wang DR, Wu XL, Sun YL. T.
Signal Transduct Target Ther. 2022
Sep 19;7(1):331.

- がん細胞は
  脱分化、幹細胞・前駆細胞における分化阻止、
  Transdifferentiationにより悪性化する

がんの悪性化を導く様々な特徴



腫瘍生物学の応用（代謝を中心に）につづく



ご清聴ありがとうございました