

がんゲノム (基礎編)

東京大学大学院新領域創成科学研究科 谷川千津

DNA とは

新分野を拓いた*Nature* 論文10選

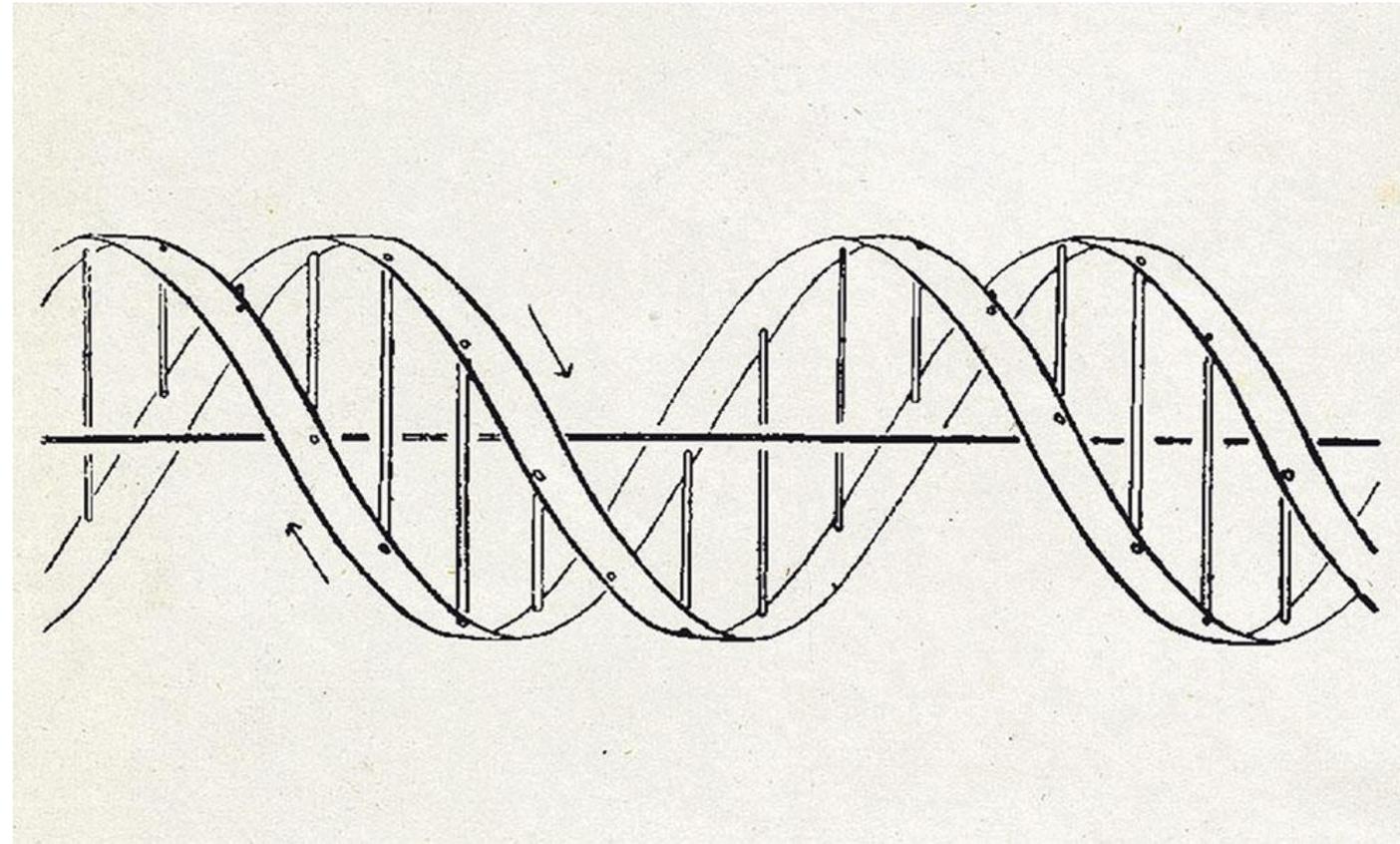
Nature | Vol 575 | 7 November 2019 |

DNAの構造

遺伝物質の正体がまだ議論の的となっていた1950年代初頭。ジェームズ・ワトソン（James Watson）とフランシス・クリック（Francis Crick）は、二本鎖DNAがらせん構造であること、またこの構造は、DNAが遺伝物質として複製機構を有する可能性を示唆していることを*Nature*で報告した。彼らの発見により遺伝物質の正体は確定し、生物学は大変貌を遂げた。

DNAの二重らせん構造

ワトソンとクリックが1953年に*Nature*で提案した、DNAの分子構造の図（クリックの妻オディールの作）。逆平行の2本の鎖（ポリヌクレオチド鎖）が、右巻きの二重らせん構造をとっている。



Nature volume 171, pages 737–738 (1953)

染色体 とは

30億塩基対



4000万～
3億塩基対



数百～
数千塩基対

ゲノム

染色体

遺伝子

DNA

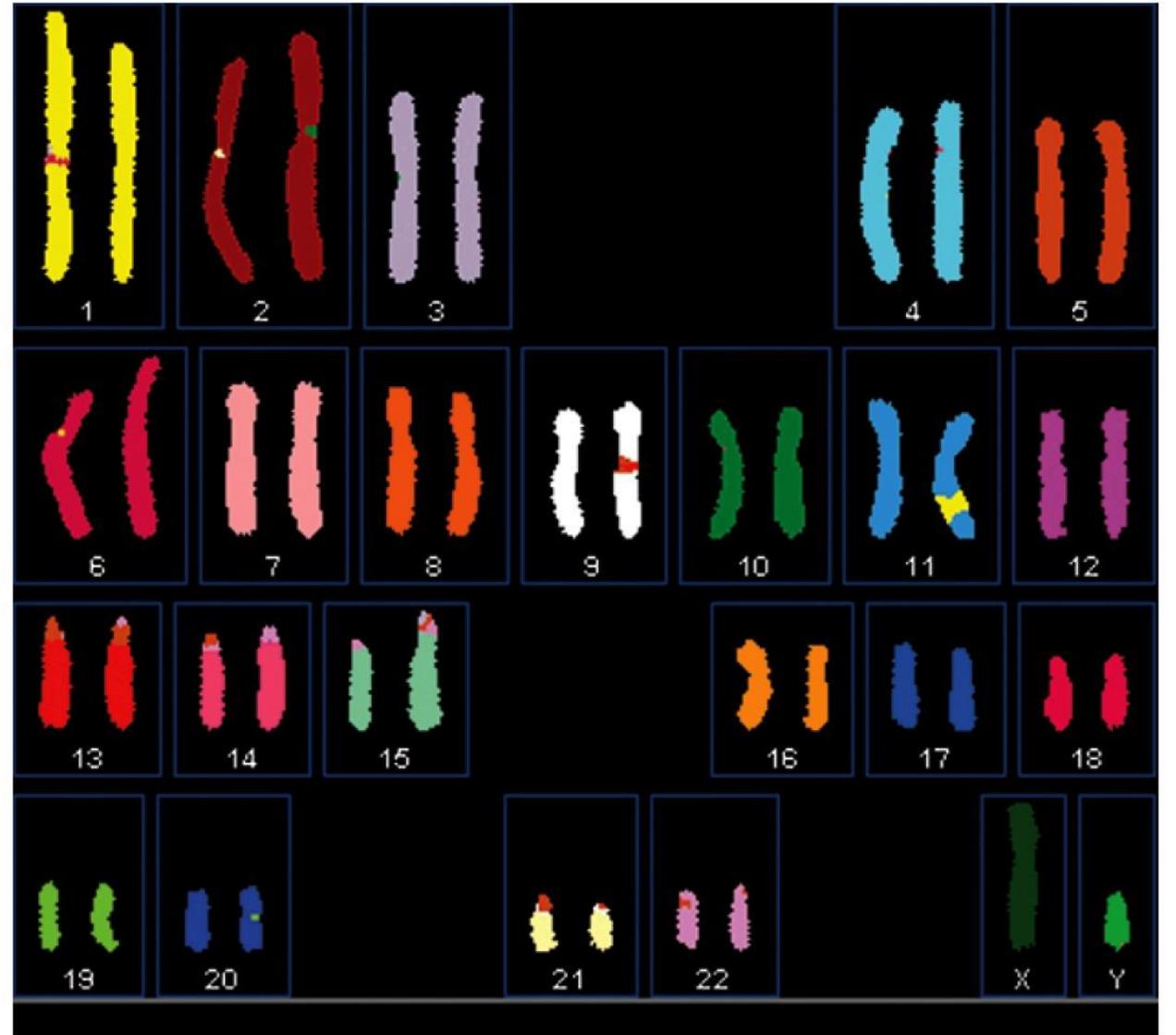
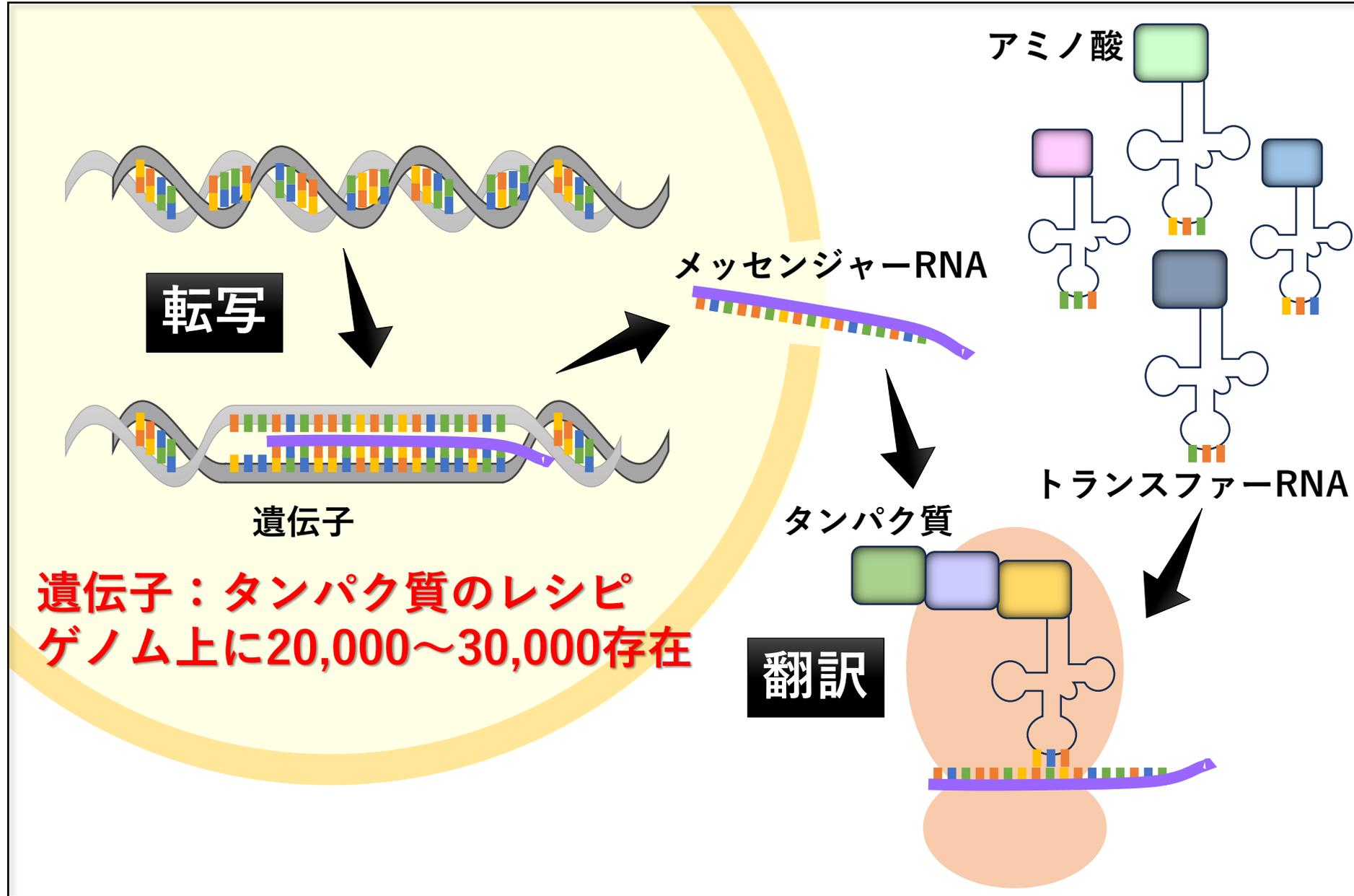


Figure 1.11b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

セントラルドグマ



ゲノムとは

genome = gene (遺伝子) + ome (全体)
遺伝情報全体

30億文字で書かれた本
= 百科事典 約1,000冊分

A, G, C, Tの4文字の暗号で
書かれている



ゲノム

染色体

遺伝子

DNA

1990年 ヒトゲノム解析計画「Human Genome Project」が開始

SCIENCE 7 Mar 1986 Vol 231, Issue 4742 pp. 1055-1056

A Turning Point in Cancer Research: Sequencing the Human Genome

RENATO DULBECCO

If we wish to learn more about cancer, we must now concentrate on the cellular genome. Nobel laureate Renato Dulbecco penned those words more than 20 years ago in one of the earliest public calls for what would become the Human Genome Project. "We are at a turning point," Dulbecco, a pioneering cancer researcher, declared in 1986 in the journal *Science*. Discoveries in preceding years had made clear that much of the deranged behavior of cancer cells stemmed from damage to their genes and alterations in their functioning. "We have two options," he wrote.

"Either try to discover the genes important in malignancy by a piecemeal approach, or ... sequence the whole genome."

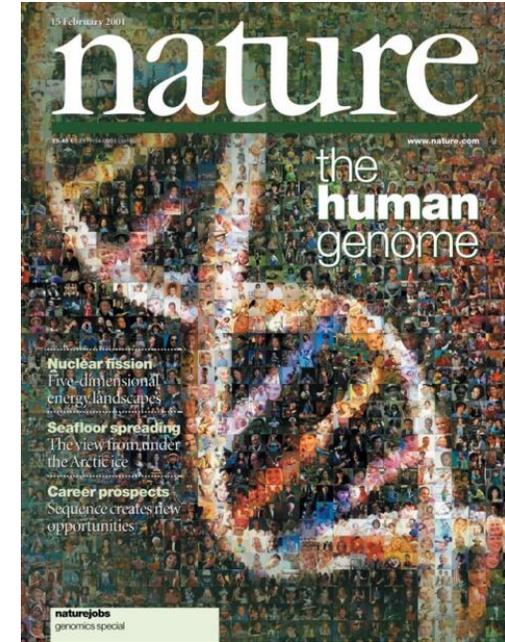
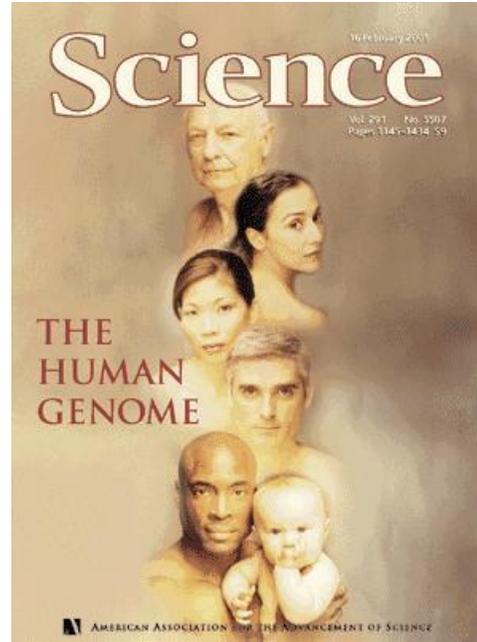
- ・6カ国20研究機関の科学者たちが参加
- ・推定20億ドル(約2700億円)以上の費用

癌の事を知るには
ゲノム全体を調べる必要がある。

断片的なアプローチで悪性腫瘍に重要な遺伝子を発見しようとするか、
あるいは.....全ゲノムの配列を決定するか。

ヒトゲノム配列の解読

プロジェクト開始後10年の**2000年6月**にヒトゲノムのドラフト配列が発表された。
ビル・クリントン米国大統領とトニー・ブレア英国首相によって**ヒトゲノムの解読**
が宣言された。



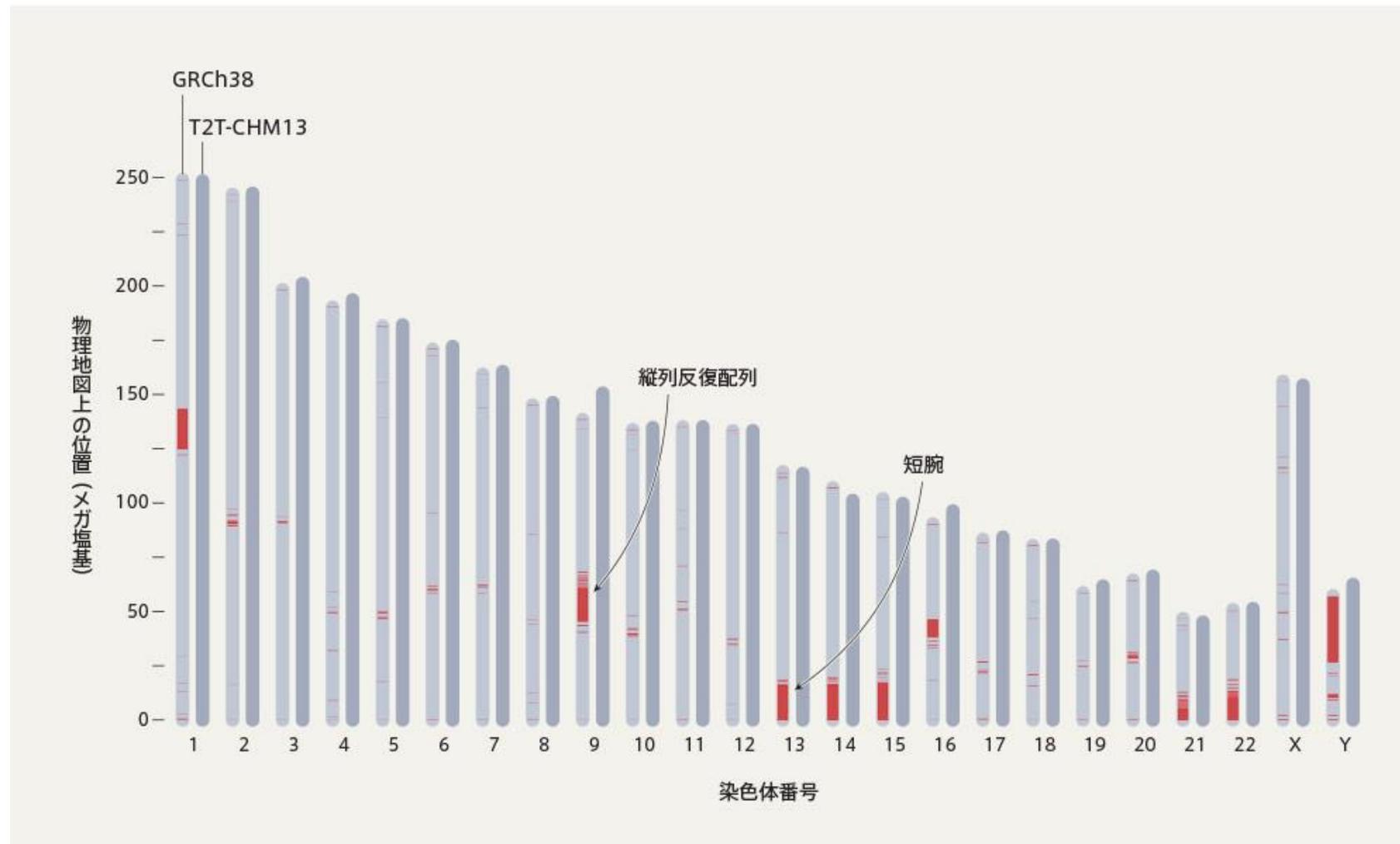
さらに**2003年4月**にはより高品質、高精度の完成版が公開された。
予定(15年間)より2年早くプロジェクトが終了した。

2022年 ヒトゲノム配列の完全解読

テロメア・ツー・テロメア (Telomere-to-Telomere ; T2T) コンソーシアム

ロングリードシーケンスによる高度反復領域の解読によりギャップ (8%) を埋めた。

9番染色体などに見られる縦列反復配列 (タンデムリピート) が多い領域や、13番染色体などに見られる非常に短い短腕 (アクロセントリック染色体) のような、正確な塩基配列決定が難しい領域にギャップが残っていた。



ほとんどのがん細胞では染色体の変化を認める

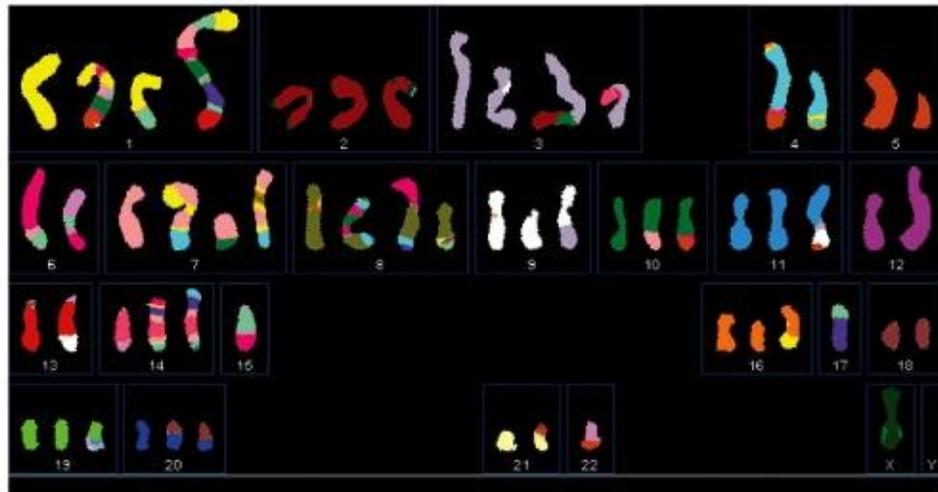
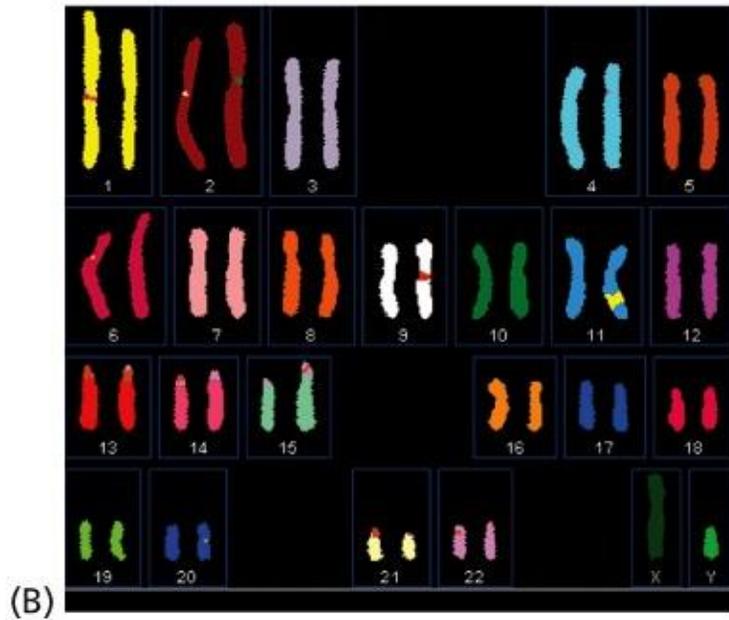
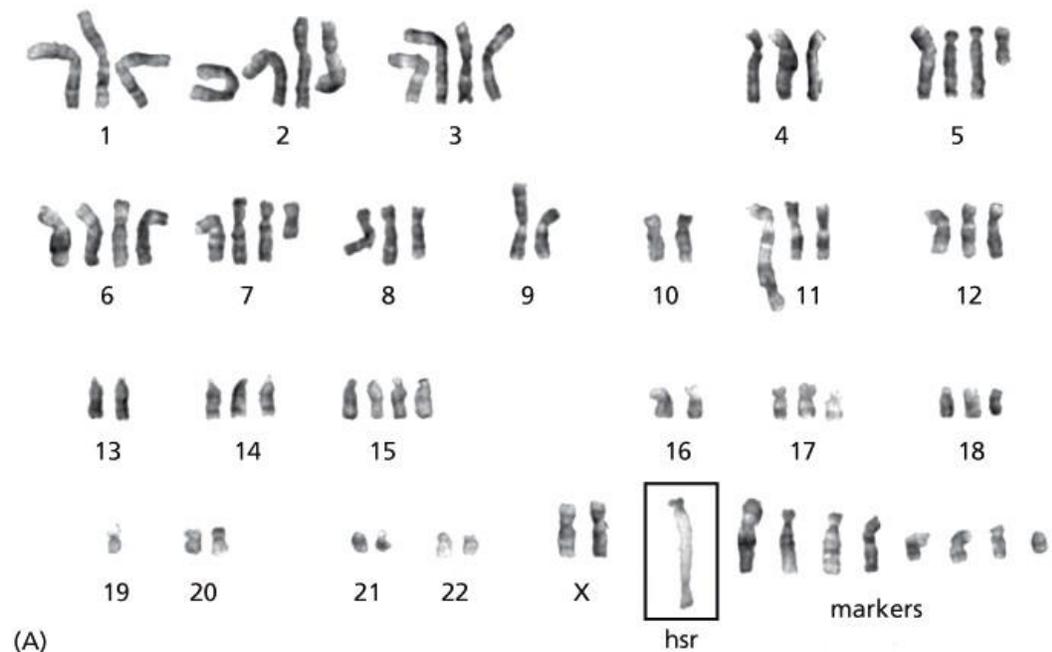
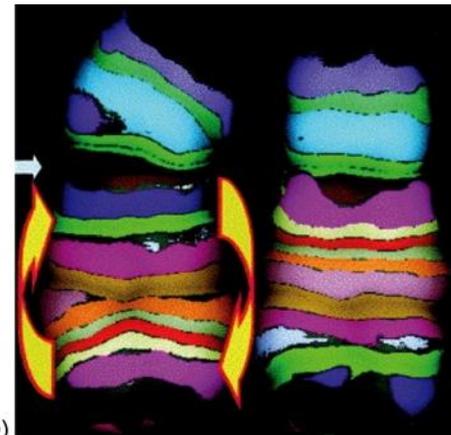


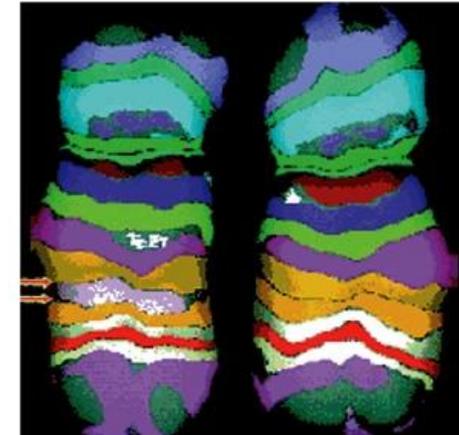
Figure 1.11 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)



(A)



(D)



(D)

Figure 1.12 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

コピー数異常、構造異常

細胞分裂の時に発生しやすい。

特定の遺伝子の発現異常や、新たな融合遺伝子が生じる可能性がある。

コピー数異常

(copy number variants; CNV)

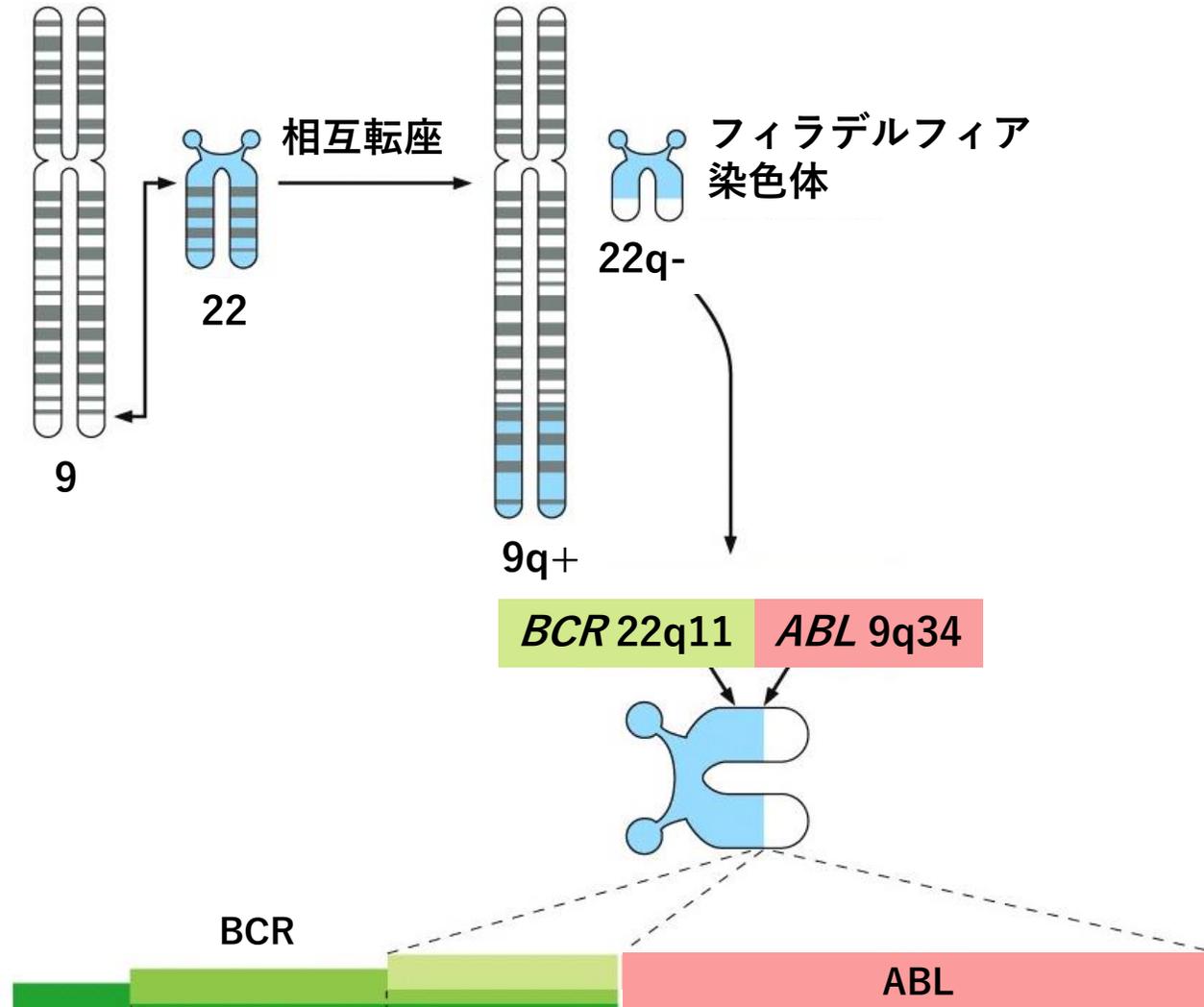
染色体上のゲノムDNAが1kb以上のサイズでコピー数変化を起こしている領域のこと。

通常、常染色体上のゲノムコピー数は2コピーだが、欠失（1コピー以下）または重複（3コピー以上）の変化が起こる。

構造異常

(structural variants; SV)

染色体の一部または全体が欠けたり、他の染色体と不適切に結合すること（欠失、重複、逆位、転座など）。



点変異、欠失、挿入

DNA複製時のエラーか損傷後のDNA修復のミスにより発生する。

参照配列

His Ser Pro Val Pro ...
C A T T C A C C T G T A C C A G
G T A A G T G G A C A T G G T C

点変異

His Ala Pro Val Pro ...
C A T G C A C C T G T A C C A G
G T A C G T G G A C A T G G T C

欠失

His His Leu Tyr ...
C A T C A C C T G T A C C A G
G T A G T G G A C A T G G T C

挿入

His Val Thr Cys Thr ...
C A T G T C A C C T G T A C C A G
G T A C A G T G G A C A T G G T C

同義変異：アミノ酸置換を伴わない変異

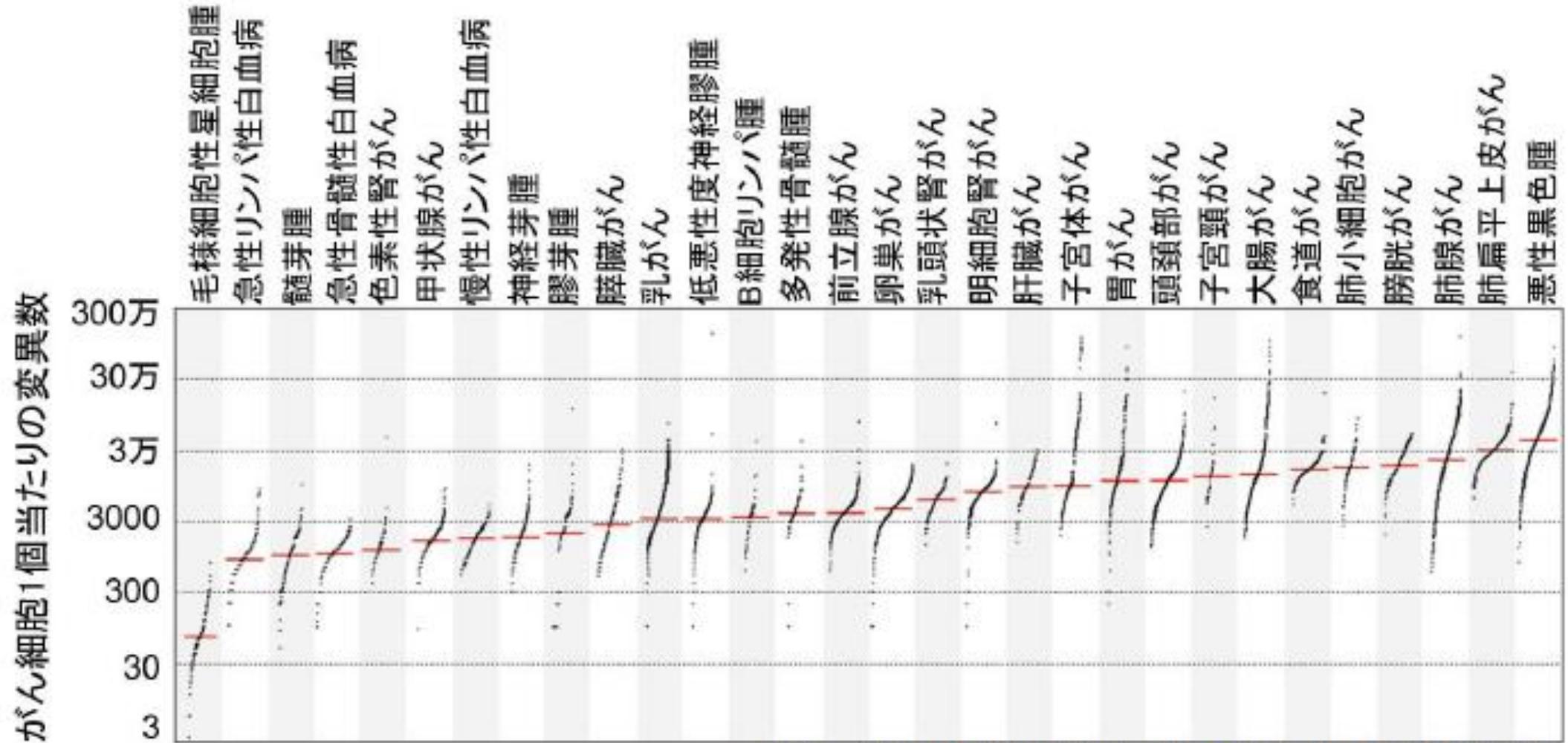
非同義変異：アミノ酸置換を伴う変異

ミスセンス変異：別のアミノ酸に置換

ナンセンス変異：終止コドンに置換

フレームシフト変異：読み枠がずれる変異

がん細胞では遺伝子変異が蓄積している



(Nature 500:415-21,2013. doi: 10.1038/nature12477を改変)

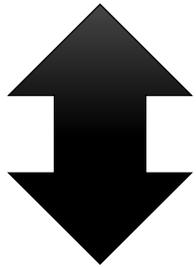
ドライバー変異とパッセンジャー変異

ドライバー変異

がんの発生や悪化の直接的な原因となる遺伝子変異のこと。変異により機能を失う場合（Loss of Function; LoF）と、新たに機能を獲得する場合（Gain of Function; GoF）がある。

ドライバー遺伝子

がん遺伝子・がん抑制遺伝子といった、発がんやがんの悪性化の直接的な原因となるような遺伝子。



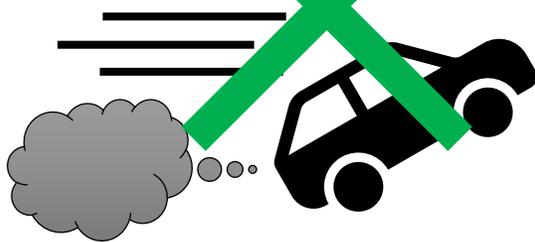
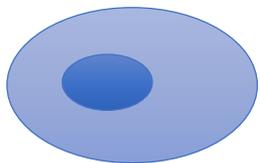
パッセンジャー変異

ゲノム不安定性によってランダムに生じるがん化に無関係な遺伝子変異。

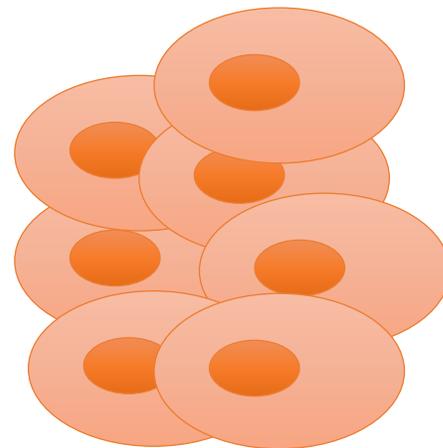
がん関連遺伝子群

~~がん遺伝子 = アクセル~~

Normal cells



Cancer cells



~~がん抑制遺伝子 = ブレーキ~~

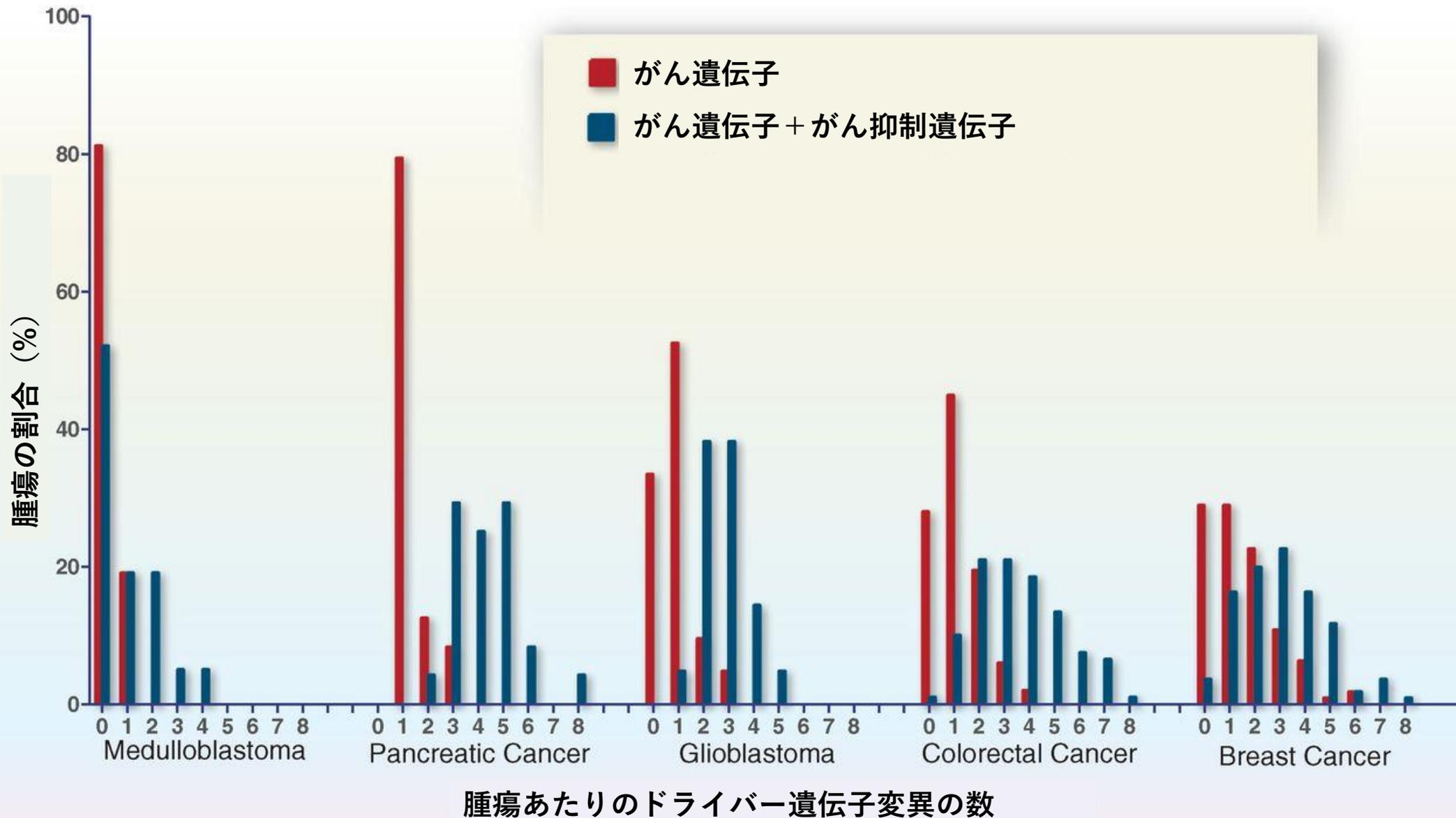


~~DNA修復遺伝子 = 修理工場~~



がん化

がん遺伝子/がん抑制遺伝子の変異数



多段階発がんに関連する遺伝子群

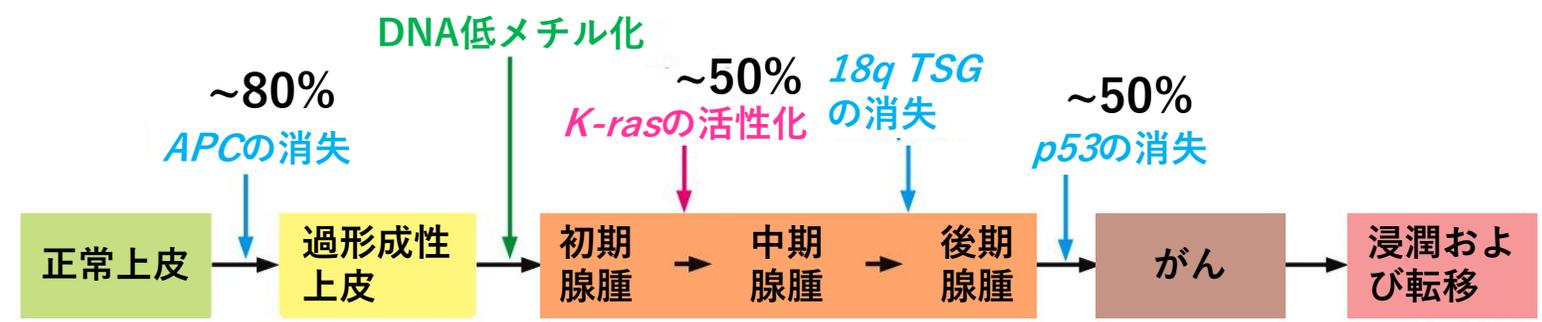
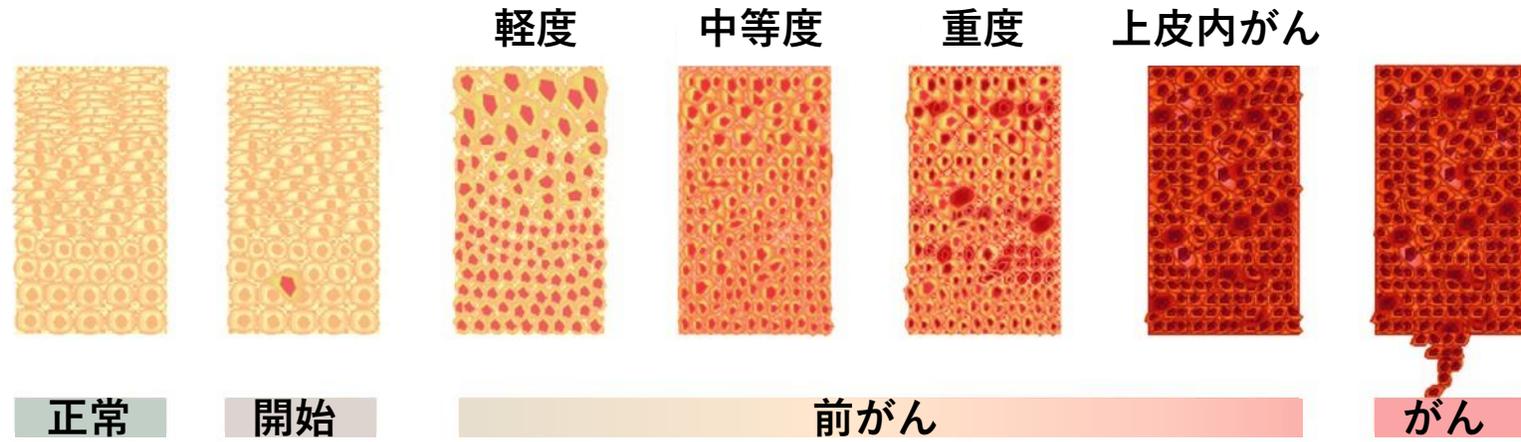
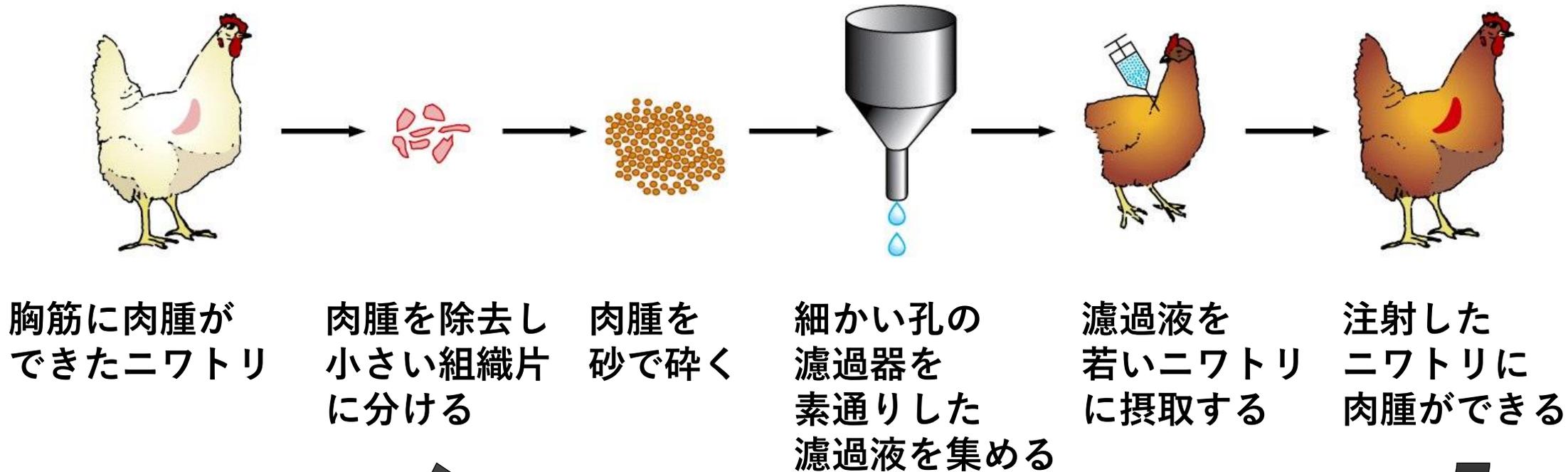


Figure 11.11 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

がん遺伝子

1909年 ペイトン・ラウスによる肉腫の移植実験



ペイトン・ラウス

Rous sarcoma virus (RSV)

形質転換 (transformation) :
正常な細胞が腫瘍細胞に転換すること

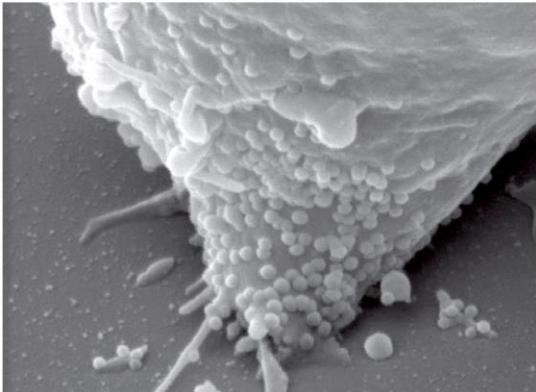
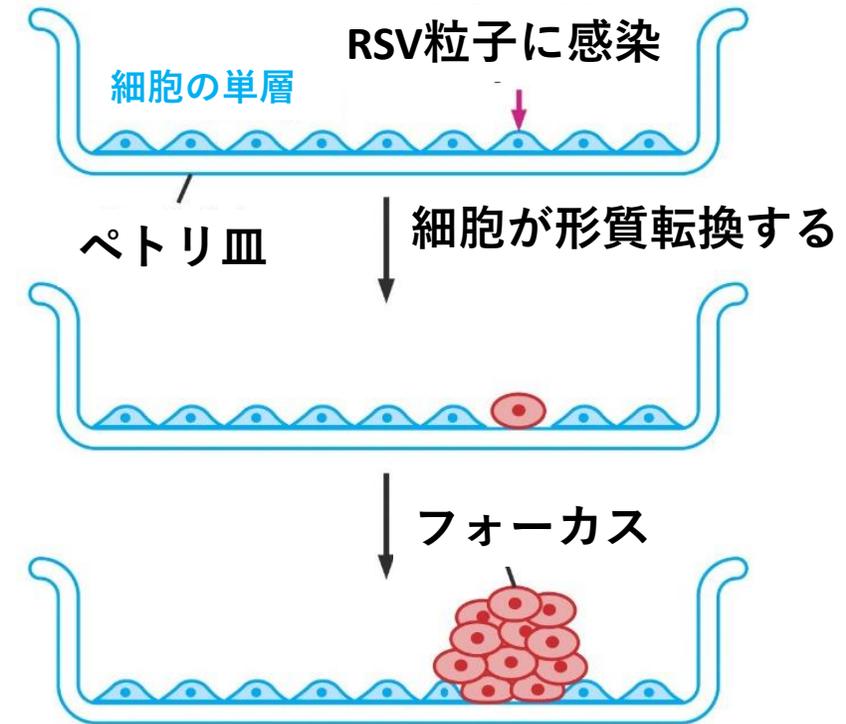
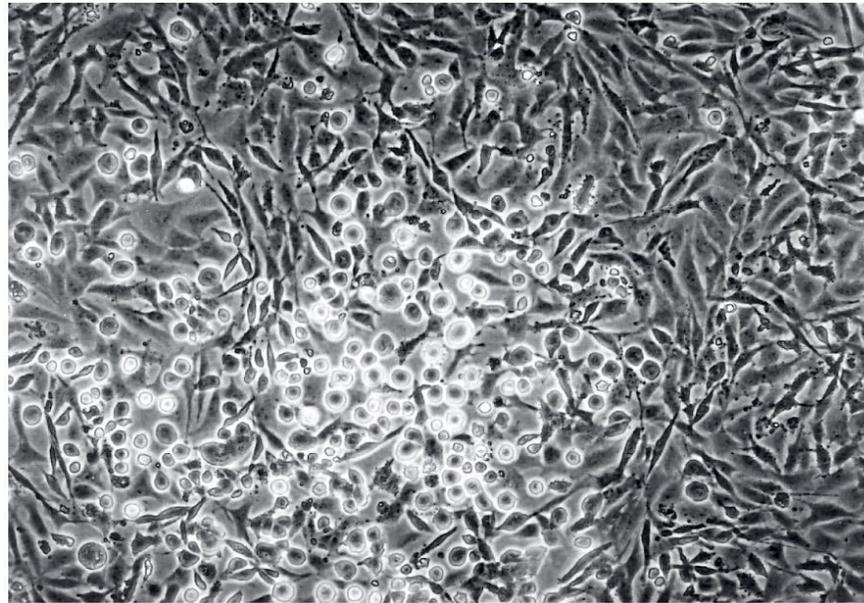
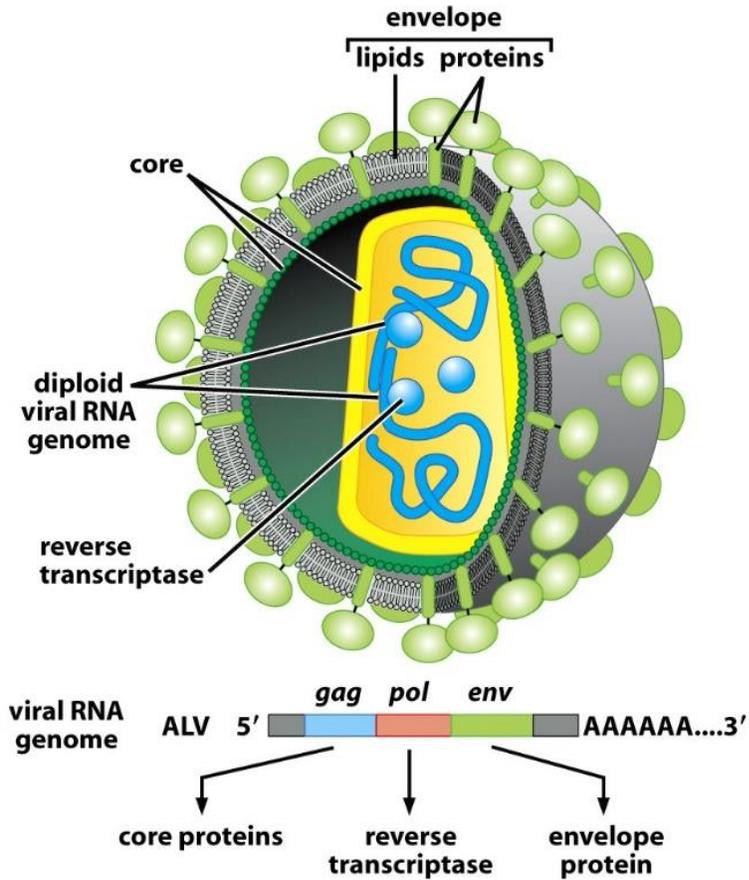
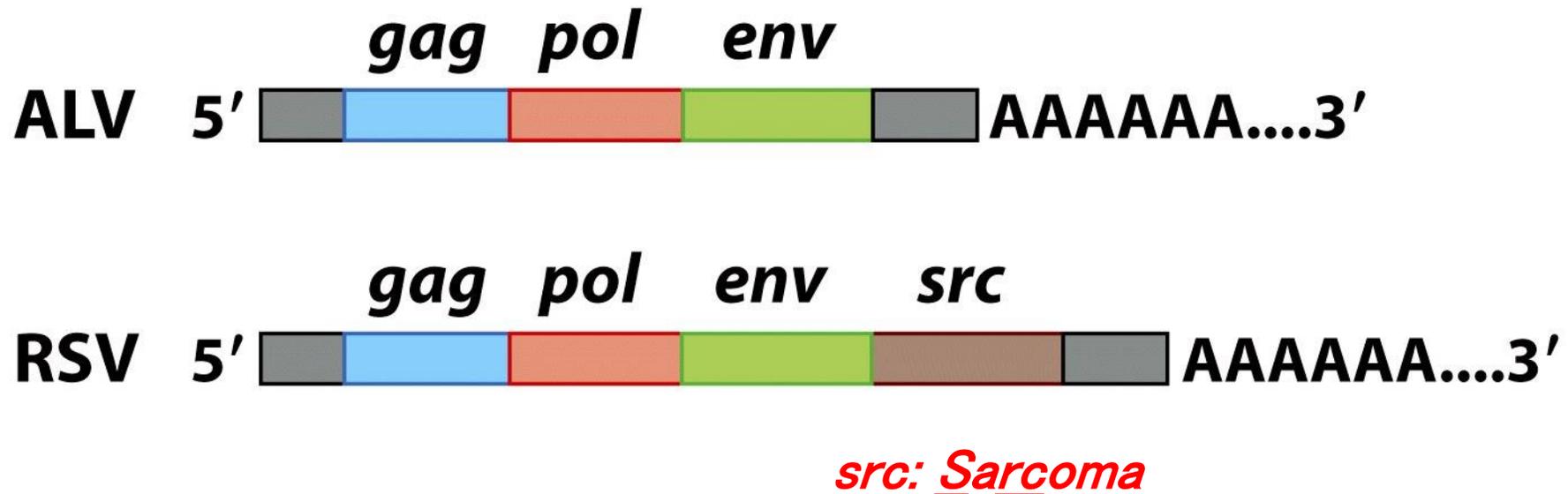


Figure 3.4a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

RSVによるがん化メカニズム

形質転換能を持たないトリ白血病ウイルス（ALV）との比較より、形質転換には“*src*”が必要と明らかとなった。



形質転換するレトロウイルスとそのウイルスが獲得したがん遺伝子

Table 3.3 Acutely transforming retroviruses and the oncogenes that they have acquired^a

Name of virus	Viral oncogene	Species	Major disease	Nature of oncoprotein
Rous sarcoma	<i>src</i>	chicken	sarcoma	non-receptor TK
Y73/Esh sarcoma	<i>yes</i>	chicken	sarcoma	non-receptor TK
Fujinami sarcoma	<i>fps</i> ^b	chicken	sarcoma	non-receptor TK
UR2	<i>ros</i>	chicken	sarcoma	RTK; unknown ligand
Myelocytomatosis 29	<i>myc</i>	chicken	myeloid leukemia ^c	transcription factor
Mill Hill virus 2	<i>mil</i> ^d	chicken	myeloid leukemia	ser/thr kinase
Avian myeloblastosis E26	<i>myb</i>	chicken	myeloid leukemia	transcription factor
Avian myeloblastosis E26	<i>ets</i>	chicken	myeloid leukemia	transcription factor
Avian erythroblastosis ES4	<i>erbA</i>	chicken	erythroleukemia	thyroid hormone receptor
Avian erythroblastosis ES4	<i>erbB</i>	chicken	erythroleukemia	EGF RTK
3611 murine sarcoma	<i>raf</i> ^e	mouse	sarcoma	ser/thr kinase
SKV770	<i>ski</i>	chicken	endothelioma (?)	transcription factor
Reticuloendotheliosis	<i>rel</i>	turkey	immature B-cell lymphoma	transcription factor
Abelson murine leukemia	<i>abl</i>	mouse	pre-B-cell lymphoma	non-receptor TK
Moloney murine sarcoma	<i>mos</i>	mouse	sarcoma, erythroleukemia	ser/thr kinase
Harvey murine sarcoma	<i>H-ras</i>	rat, mouse	sarcoma	small G protein
Kirsten murine sarcoma	<i>K-ras</i>	mouse	sarcoma	small G protein
FBJ murine sarcoma	<i>fos</i>	mouse	osteosarcoma	transcription factor
Snyder–Theilen feline sarcoma	<i>fes</i> ^f	cat	sarcoma	non-receptor TK
McDonough feline sarcoma	<i>fms</i>	cat	sarcoma	CSF-1 RTK
Gardner–Rasheed feline sarcoma	<i>fgr</i>	cat	sarcoma	non-receptor TK

野生型ウイルスRNA

原がん遺伝子

v-src : ウイルスの形質転換能を持つsrc、virus src

c-src : 細胞のsrc、cell src ← **原がん遺伝子 proto-oncogene**

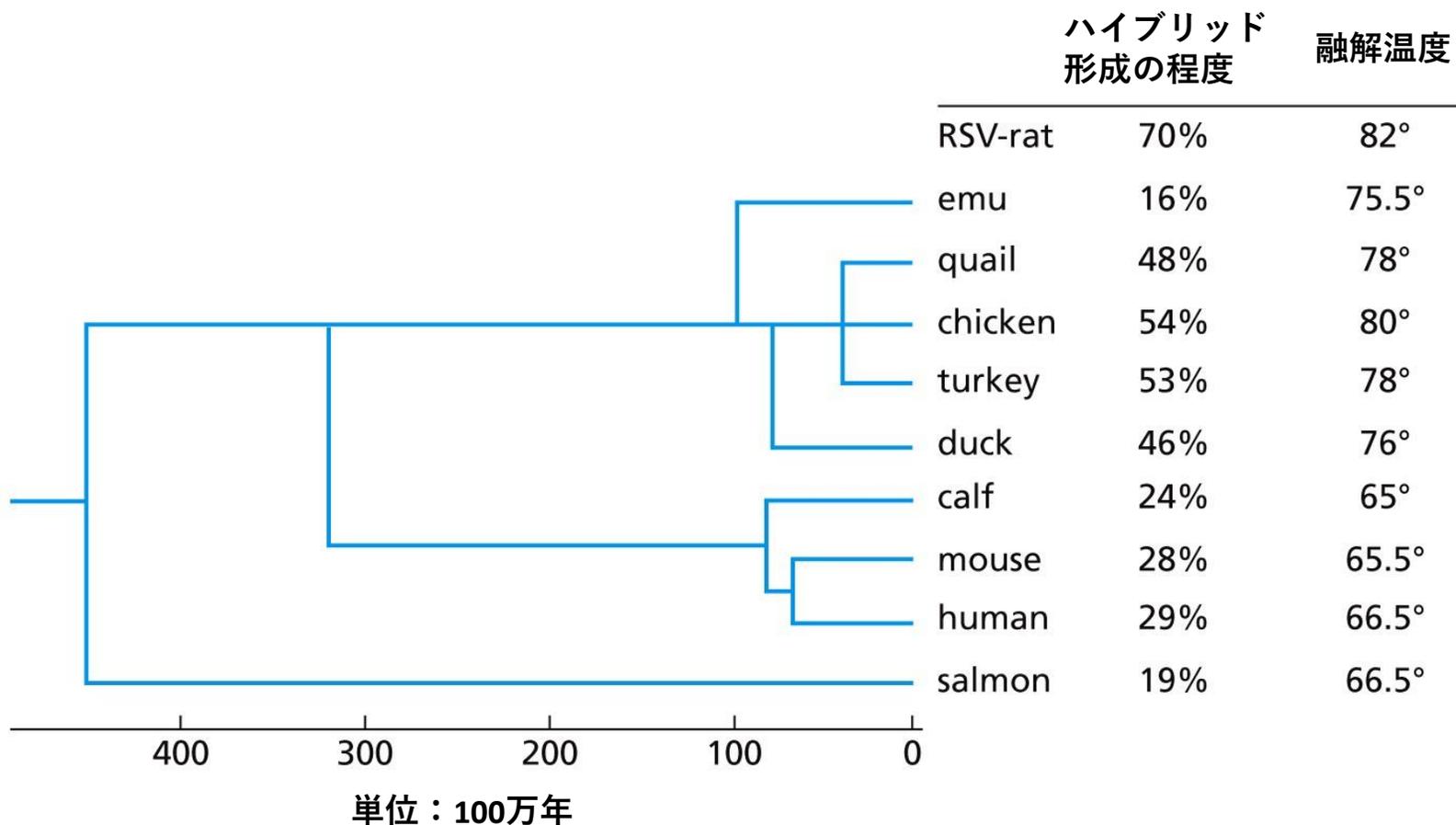
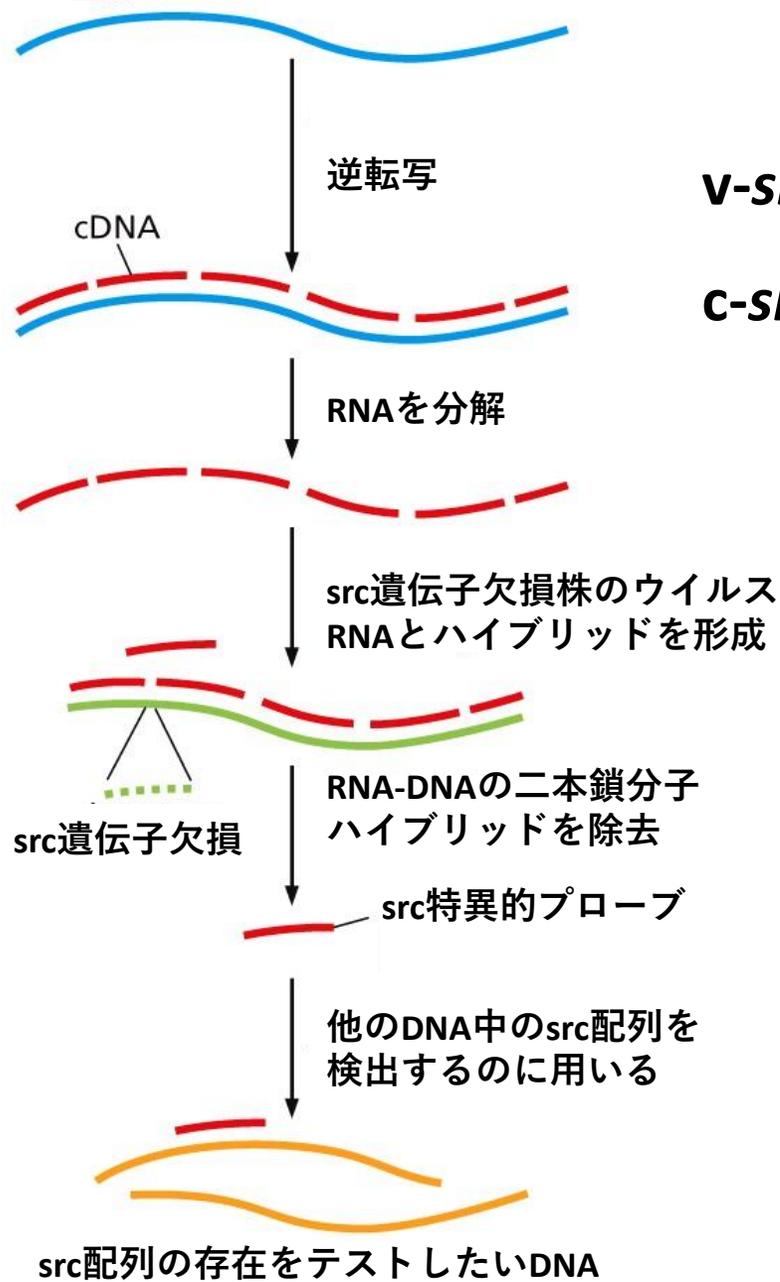


Figure 3.20 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Figure 3.21 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

原がん遺伝子は遺伝的変化によって活性化する

N-myc遺伝子の増幅

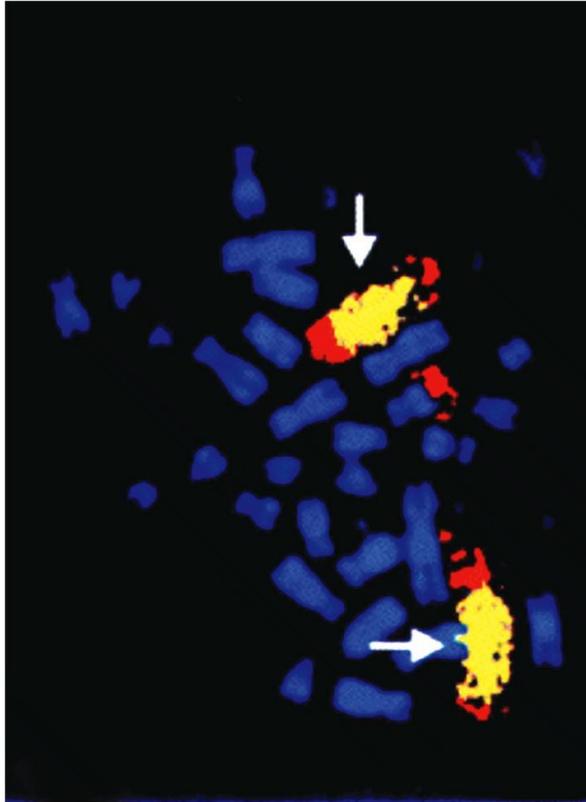


Figure 4.11a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

erbB2がん遺伝子の増幅

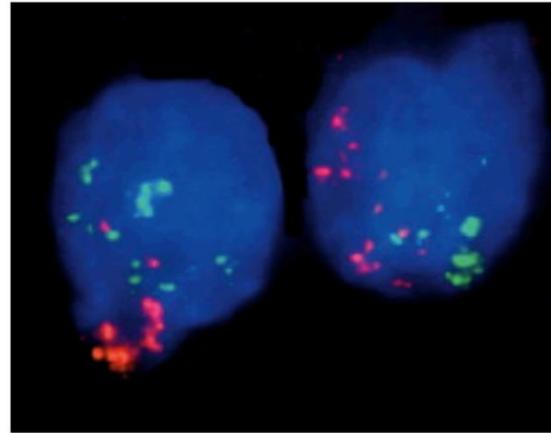


Figure 4.4 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

H-rasがん遺伝子の突然変異

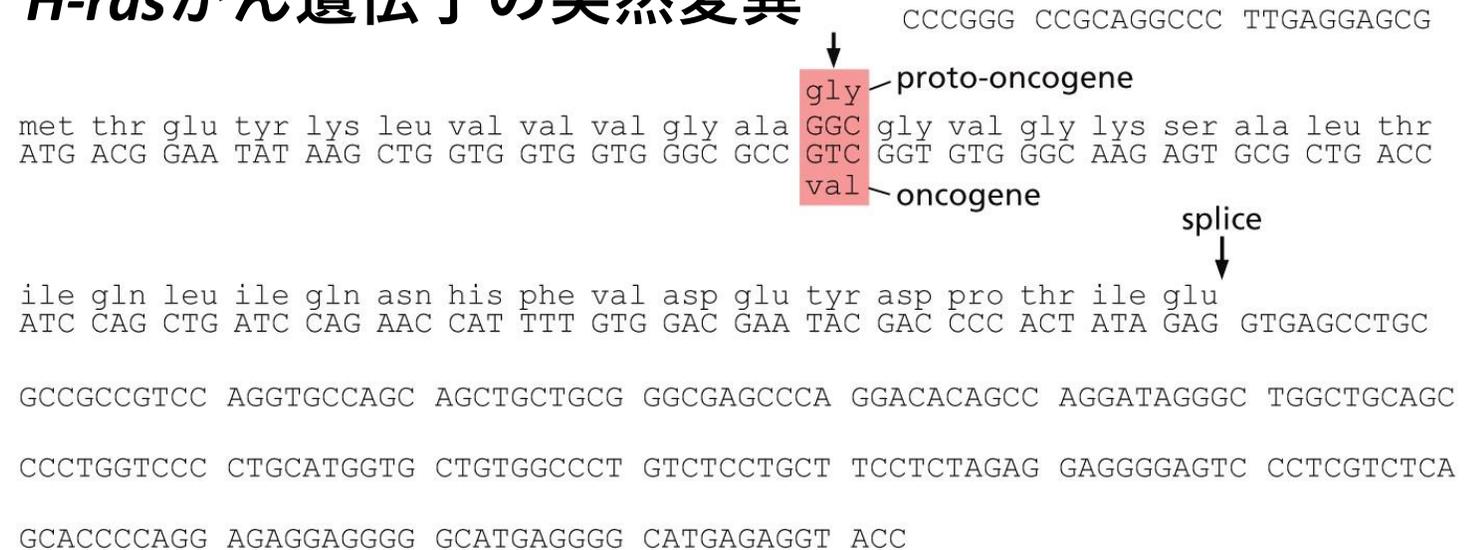


Figure 4.9 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

ヒトのがんで変化形として見つかったレトロウイルスに付随したがん遺伝子の例

Table 4.1 Examples of retrovirus-associated oncogenes that have been discovered in altered form in human cancers

Name of virus	Species	Oncogene	Type of oncoprotein	Homologous oncogene found in human tumors
Rous sarcoma	chicken	<i>src</i>	non-receptor TK	colon carcinoma ^a
Abelson leukemia	mouse	<i>abl</i>	non-receptor TK	CML
Avian erythroblastosis	mouse	<i>erbB</i>	receptor TK	gastric, lung, breast ^b
McDonough feline sarcoma	cat	<i>fms</i>	receptor TK	AML ^c
H-Z feline	cat	<i>kit</i>	receptor TK ^d	gastrointestinal stromal
Murine sarcoma 3611	mouse	<i>raf</i>	ser/thr kinase ^e	bladder carcinoma
Simian sarcoma	monkey	<i>sis</i>	platelet-derived growth factor (PDGF)	many types ^f
Harvey sarcoma	mouse/rat	H- <i>ras</i> ^g	small G protein	bladder carcinoma
Kirsten sarcoma	mouse/rat	K- <i>ras</i> ^g	small G protein	many types
Avian erythroblastosis	chicken	<i>erbA</i>	nuclear receptor ^h	liver, kidney, pituitary
Avian myeloblastosis E26	chicken	<i>ets</i>	transcription factor	leukemia ⁱ
Avian myelocytoma	chicken	<i>myc</i> ^j	transcription factor	many types
Reticuloendotheliosis	turkey	<i>rel</i> ^k	transcription factor	lymphoma

がん遺伝子

がんを促進する機能を有するタンパク質をコードする遺伝子
(細胞増殖シグナル促進能、細胞周期促進能、細胞死抑制能など)

活性化の機序

- ・ 機能獲得型変異 (Gain of Function; GoF)
- ・ 増幅
- ・ 染色体転座による融合遺伝子の形成 など

分子標的薬 (モノクローナル抗体~mab、小分子化合物~nib)

主な機能	がん遺伝子	変異の多いがん	分子標的薬
低分子GTP結合タンパク質	<i>KRAS</i>	膵がん、大腸がん	ソトラシブ (ルマケラス)
セリンスレオニンキナーゼ	<i>BRAF</i>	メラノーマ、大腸がん	ベムラフェニブ (ゼルボラフ)
チロシンキナーゼ	<i>EGFR</i>	肺がん	ゲフィチニブ (イレッサ)
チロシンキナーゼ	<i>HER2</i>	乳がん、胃がん	トラスツズマブ (ハーセプトン)
チロシンキナーゼ	<i>MET</i>	腎がん、肺がん	カプマチニブ (タブレクタ)
チロシンキナーゼ	<i>KIT</i>	消化管間質腫瘍	イマチニブ (グリベック)
チロシンキナーゼ	<i>RET</i>	甲状腺髄様癌	セルペルカチニブ (レットヴィモ)
チロシンキナーゼ	<i>ABL</i>	慢性骨髄性白血病 (BCR-ABL融合遺伝子)	イマチニブ (グリベック)
チロシンキナーゼ	<i>ALK</i>	肺がん (EML4-ALK融合遺伝子)	クリゾチニブ (ザーコリ)
転写因子	<i>MYC</i>	悪性リンパ腫、乳がん	

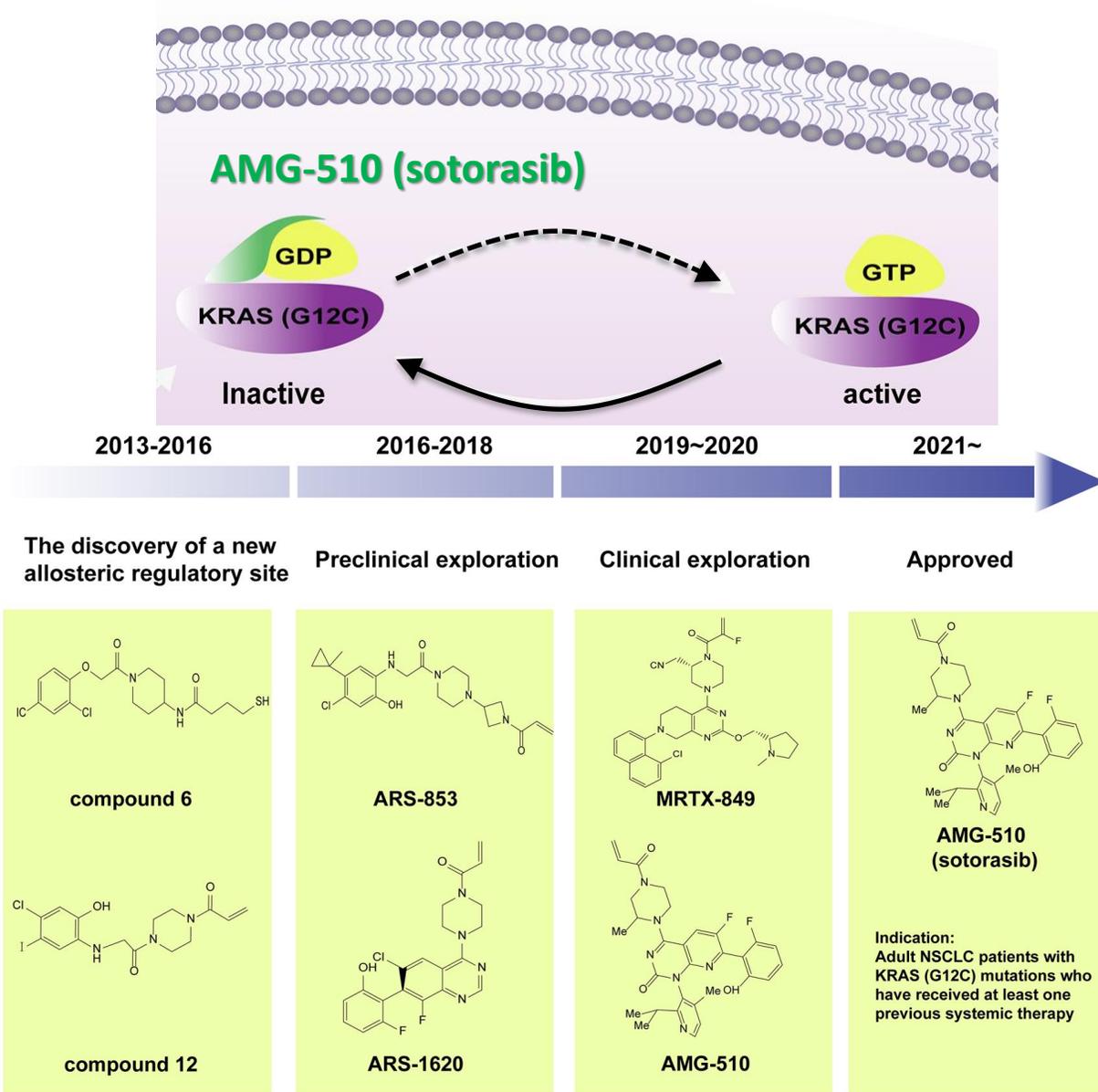
RAS initiative

米国立がん研究所 (NCI) が2014年に開始した。

RAS is “undruggable target”.

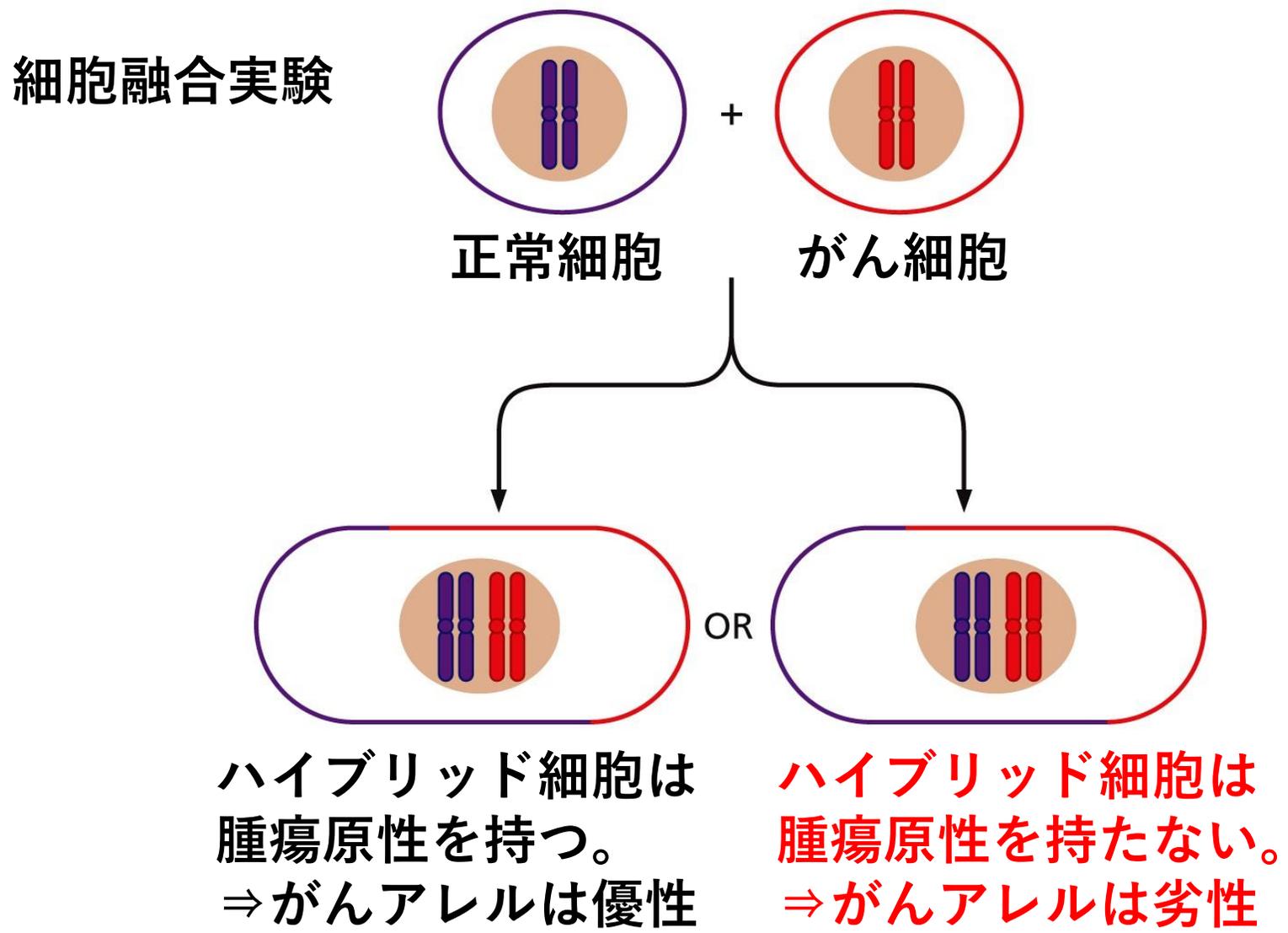
1982年 がん遺伝子としてKRAS遺伝子が発見された。RAS遺伝子変異はがんで最も高頻度に認められる遺伝子変異の1つであるが、RAS表面に阻害剤結合に適したポケットが存在しない。

RASに結合し下流へのシグナル伝達を担うエフェクター因子のRAS結合ドメインに結合する低分子が、RASを“druggable”にすることを見出し、2021年に初の変異RAS特異的阻害薬であるsotorasibが承認された。undruggableからdruggableへと変貌しつつある。



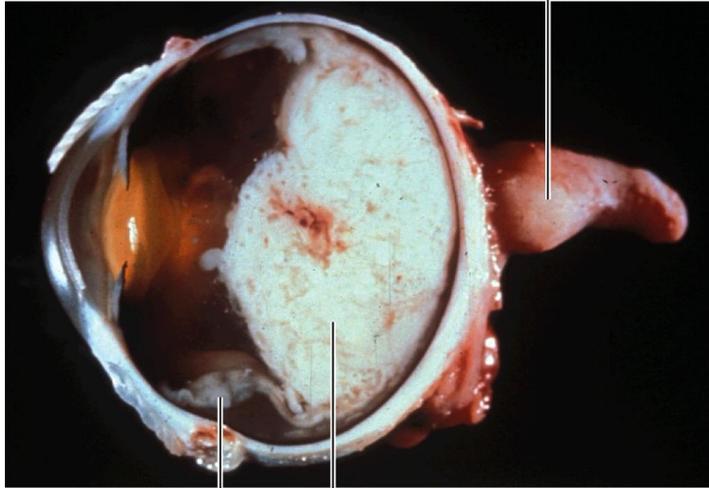
がん抑制遺伝子

がんの表現型は通常劣性である



網膜芽細胞腫/Retinoblastoma

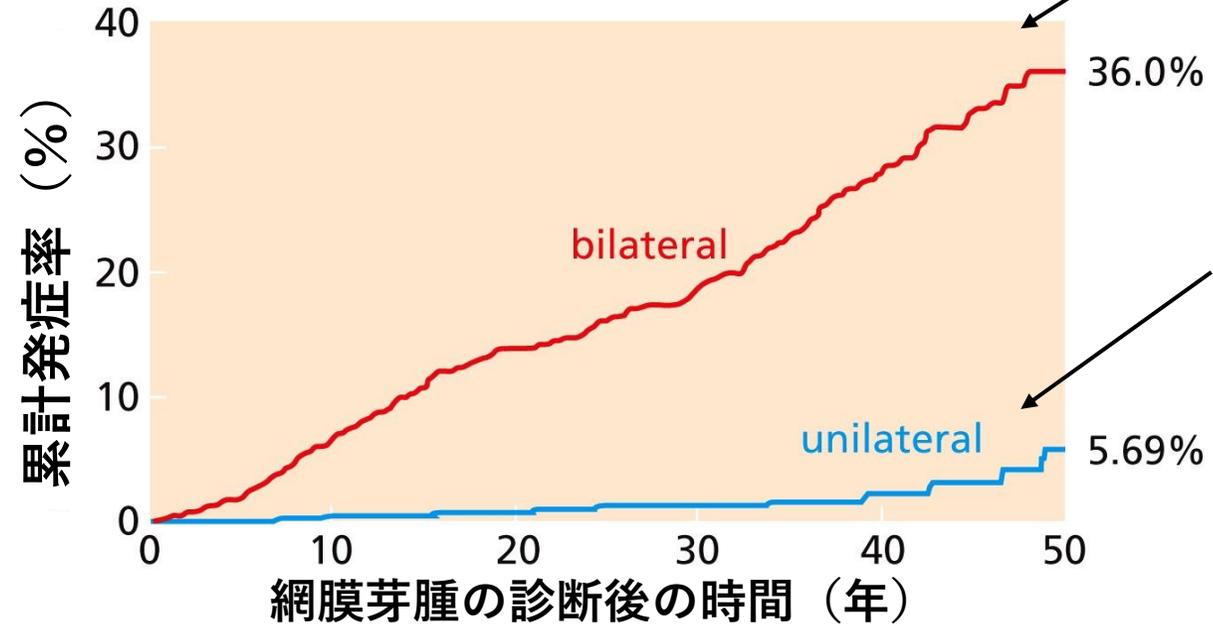
腫瘍の拡大のために
肥厚した視神経



押しのけられた 網膜芽腫
正常網膜



網膜芽腫患者の網膜外腫瘍



家族性
両側性網膜芽腫

散発性 (家族歴を
持たない)
片側性網膜芽腫

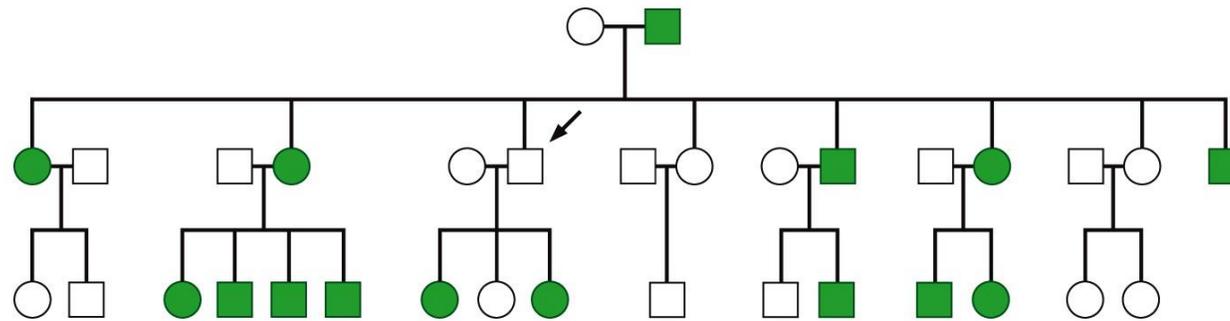


Figure 7.4b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

1971年 Knudsonによる2ヒット仮説

示された年齢においてまだ診断されずにいた症例の割合 (%)

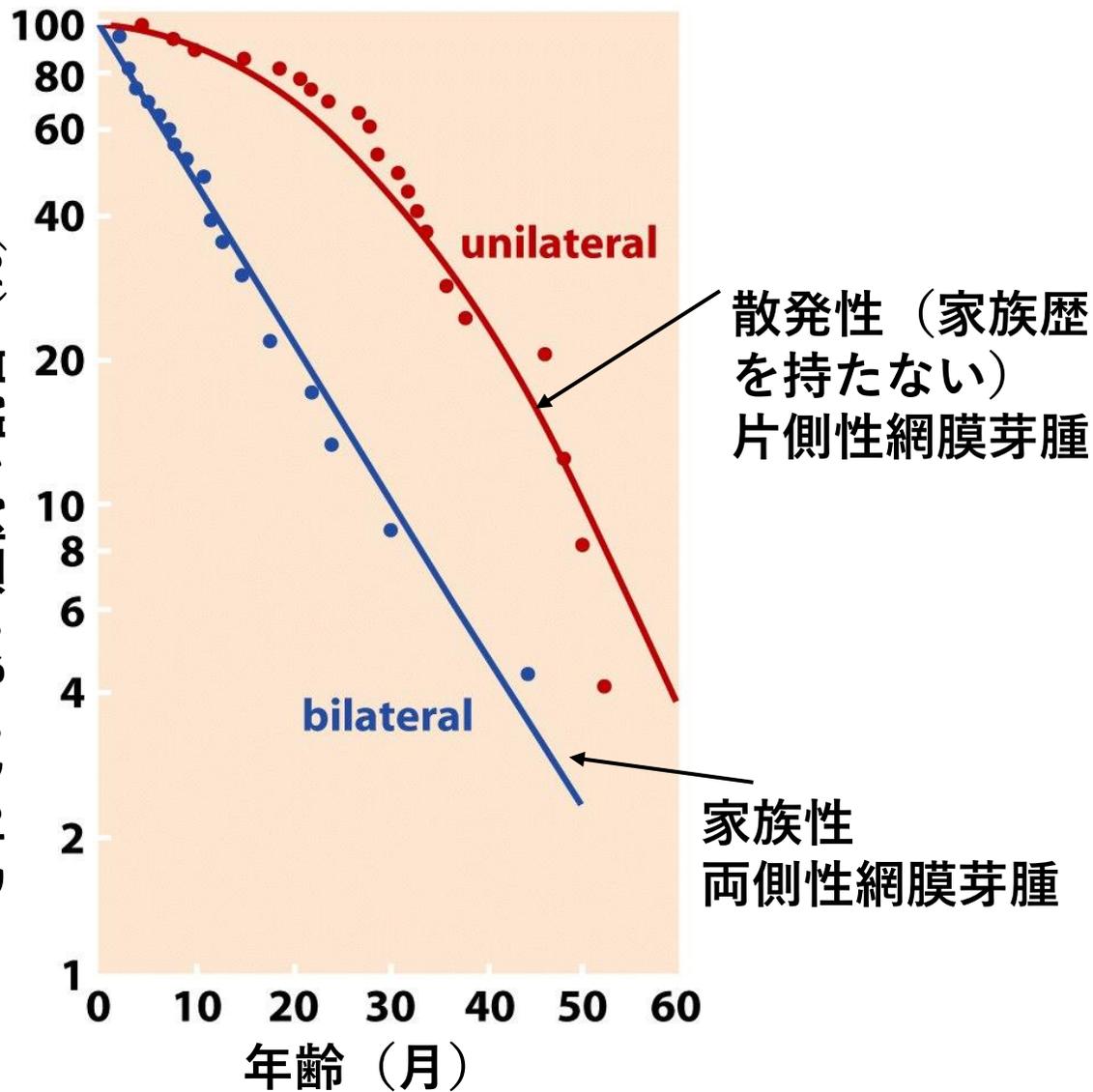


Figure 7.6 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

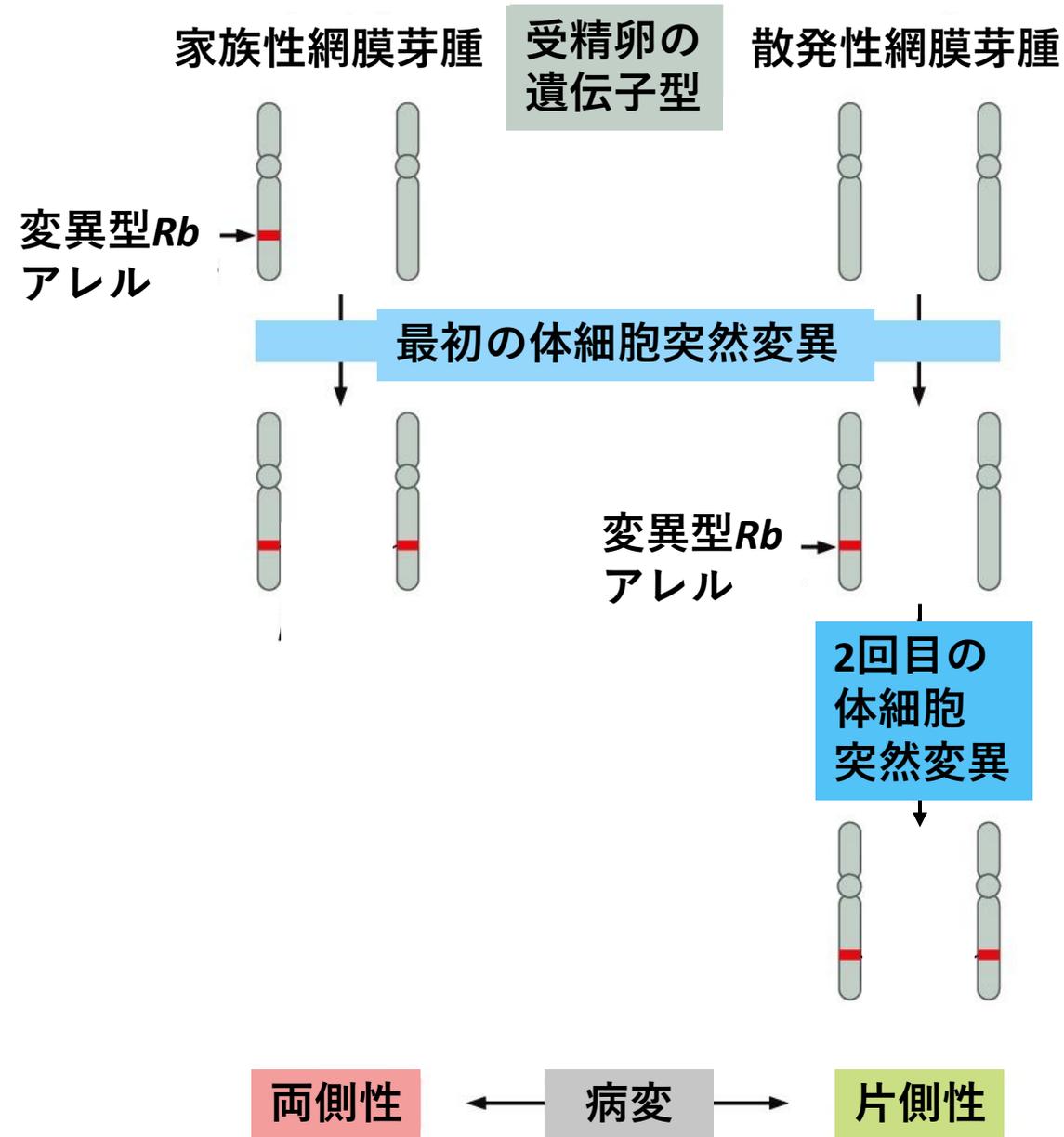
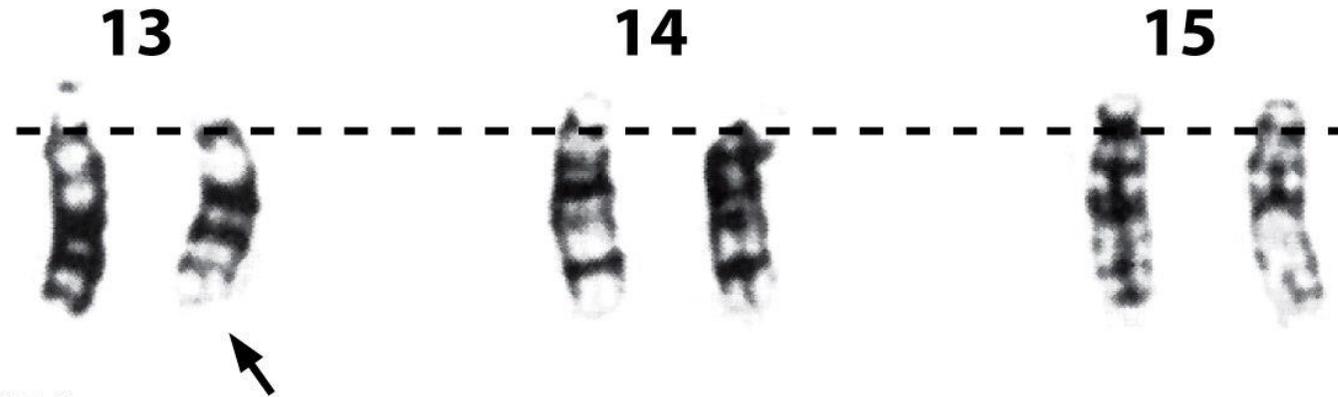


Figure 7.6 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

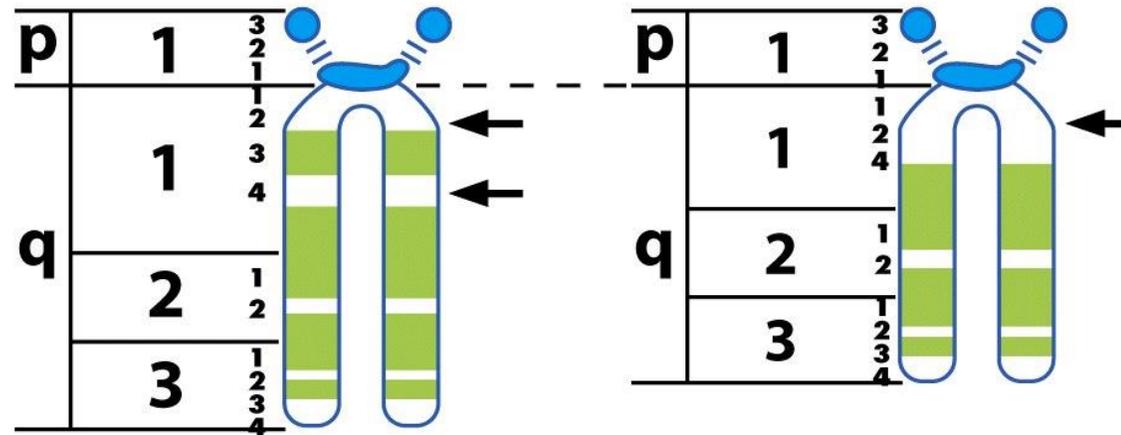
網膜芽細胞腫患者における13qの欠失

(A)

染色体



(B)

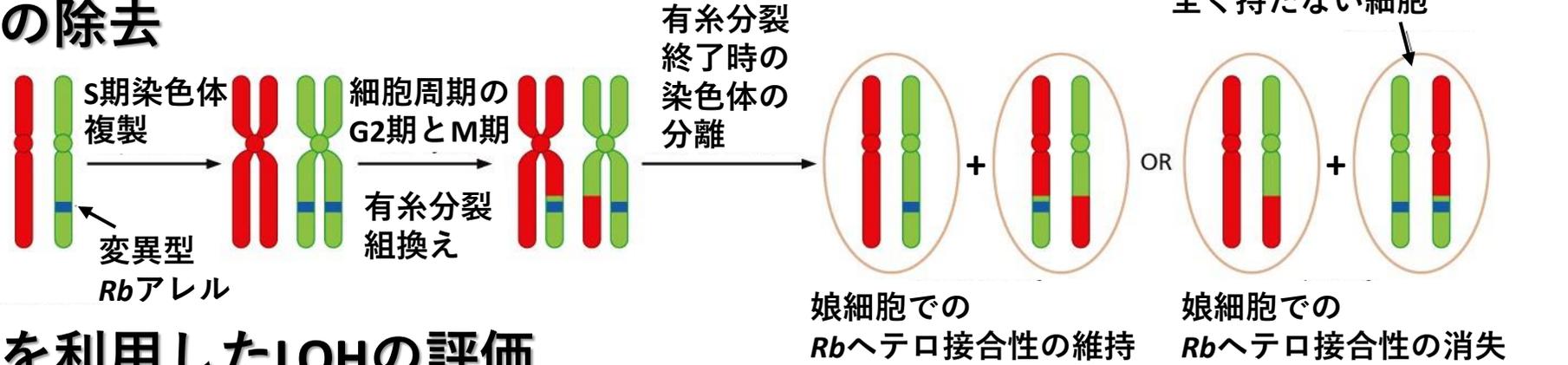


正常

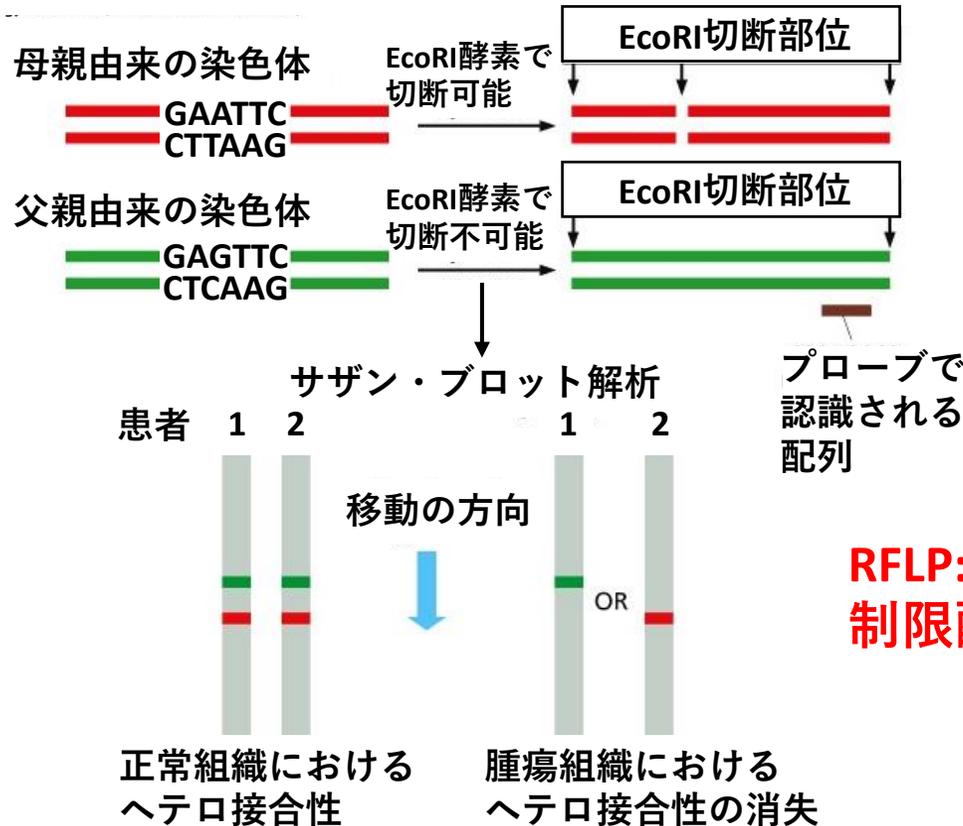
網膜芽腫

がん抑制遺伝子の同定

野生型コピーの除去



多型マーカーを利用したLOHの評価



LOH: Loss of heterozygosity
ヘテロ接合体の喪失

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism
制限酵素断片長多型

クローニングされたヒトのがん抑制遺伝子

Table 7.1 Examples of human tumor suppressor genes that have been cloned

Name of gene	Chromosomal location	Familial cancer syndrome	Sporadic cancer	Function of gene product
<i>SDHB</i>	1p36.1	paraganglioma	—	succinate dehydrogenase
<i>CHD5</i>	1p36.31	cutaneous melanoma	many types	histone reader, transcriptional inducer
<i>HRPT2</i>	1q25–32	parathyroid tumors, jaw fibromas	parathyroid tumors	chromatin protein
<i>FH</i>	1q42.3	familial leiomyomatosis ^a	—	fumarate hydratase
<i>FHIT</i>	3p14.2	—	many types	diadenosine triphosphate hydrolase
<i>BAP1</i>	3p21.1	mesothelioma, melanoma	mesothelioma, uveal melanoma	ubiquitin hydrolase
<i>RASSF1A</i>	3p21.3	—	many types	multiple functions
<i>TGFBR2</i>	3p2.2	HNPCC	colon, gastric, pancreatic carcinomas	TGF- β receptor
<i>VHL</i>	3p25–26	von Hippel–Lindau syndrome	renal cell carcinoma	ubiquitylation of HIF
<i>hCDC4</i>	4q32	—	endometrial carcinoma	ubiquitin ligase
<i>APC</i>	5q21–22	familial adenomatous polyposis coli	colorectal, pancreatic, and stomach carcinomas; prostate carcinoma	β -catenin degradation
<i>NKX3.1</i>	8p21.2	—	prostate carcinoma	homeobox TF
<i>miR-124a^b</i>	8p23.1	—	many types	suppresses CDK6
<i>p16^{INK4A} c</i>	9p21	familial melanoma	many types	CDK inhibitor
<i>p14^{ARF} d</i>	9p21	—	all types	p53 stabilizer
<i>PTC</i>	9q22.3	nevroid basal cell carcinoma syndrome	medulloblastomas	receptor for hedgehog GF
<i>let 7a (miRNA)^e</i>	9q22.32	—	many types	suppresses Ras, Myc
<i>TSC1</i>	9q34	tuberous sclerosis	—	inhibitor of mTOR ^f
<i>BMPR1</i>	10q21–22	juvenile polyposis	—	BMP receptor
<i>ANXA7</i>	10q21	—	breast, prostate, stomach	endocytosis
<i>PTEN^g</i>	10q23.3	Cowden's disease, breast and gastrointestinal carcinomas	glioblastoma; prostate, breast, and thyroid carcinomas	PIP ₃ phosphatase
<i>WT1</i>	11p13.5–6	Wilms tumor	Wilms tumor	TF
<i>MEN1</i>	11p13	multiple endocrine neoplasia	—	histone modification, transcriptional repressor
<i>BWS/CDKN1C</i>	11p15.5	Beckwith–Wiedemann syndrome	—	p57 ^{Kip2} CDK inhibitor
<i>SDHD^h</i>	11q23.1	paraganglioma, pheochromocytoma	pheochromocytoma	mitochondrial protein
<i>CBL</i>	11q23.3	juvenile myelomonocytic leukemia	adult myelomonocytic leukemia	SH2-containing ubiquitin ligase
<i>RB</i>	13q14.2	retinoblastoma, osteosarcoma	retinoblastoma; sarcomas; bladder, breast, esophageal, and lung carcinomas	transcriptional repression; control of E2Fs
<i>miR-15a/16-1</i>	13q14.3	—	B-cell lymphoma	suppresses Bcl-2, Mcl-1, cyclin D1, Wnt3a

Table 7.1 Examples of human tumor suppressor genes that have been cloned

Name of gene	Chromosomal location	Familial cancer syndrome	Sporadic cancer	Function of gene product
<i>miR-127</i>	14q32.31	—	many types	suppresses Bcl-6
<i>CYFIP1</i>	15q11.2	—	lung, breast, colon, bladder carcinomas	actin cytoskeleton organization
<i>TSC2</i>	16p13.3	tuberous sclerosis	—	inhibitor of mTOR ^f
<i>CBP</i>	16p13.3	Rubinstein–Taybi syndrome	AML ⁱ	TF co-activator
<i>CYLD</i>	16q12–13	cylindromatosis	—	deubiquitinating enzyme
<i>CDH1</i>	16q22.1	familial gastric carcinoma	invasive cancers	cell–cell adhesion
<i>BHD/FLCN</i>	17p11.2	Birt–Hogg–Dube syndrome	kidney carcinomas, hamartomas	regulator of mTOR ^f
<i>TP53</i>	17p13.1	Li–Fraumeni syndrome	many types	TF
<i>NF1</i>	17q11.2	neurofibromatosis type 1	colon carcinoma, astrocytoma, acute myelogenous leukemia	Ras-GAP
<i>PRKAR1A</i>	17q22–24	multiple endocrine neoplasia ^j	multiple endocrine tumors	subunit of PKA
<i>DPC4^k</i>	18q21.1	juvenile polyposis	pancreatic and colon carcinomas	TGF- β TF
<i>LKB1/STK11</i>	19p13.3	Peutz–Jegher syndrome	hamartomatous colonic polyps	serine/threonine kinase
<i>RUNX1</i>	21q22.12	familial platelet disorder	AML	TF
<i>SNF5^l</i>	22q11.2	rhabdoid predisposition syndrome	malignant rhabdoid tumors	chromosome remodeling
<i>NF2</i>	22q12.2	neurofibroma-predisposition syndrome	schwannoma, meningioma; ependymoma	cytoskeleton–membrane linkage
<i>WTX</i>	Xq11.1	—	Wilms tumor	β -catenin degradation

^aFamilial leiomyomatosis includes multiple fibroids, cutaneous leiomyomas, and renal cell carcinoma. The gene product is a component of the tricarboxylic cycle.

^b*miR124a-1* genes are also located at 8q12.3 and 20q13.33l.

^cAlso known as *MST1*, *CDKN2*, and *p16*.

^dThe human homolog of the murine *p19^{ARF}* gene.

^eThere are altogether 11 loci encoding let7 miRNAs in the human genome.

^fmTOR is a serine/threonine kinase that controls, among other processes, the rate of translation and activation of Akt/PKB, TSC1 (hamartin), and TSC2 (tuberin), thereby controlling both cell size and cell proliferation.

^gAlso called *MMAC* or *TEP1*.

^h*SDHD* encodes subunit D of the succinate dehydrogenase (succinate–ubiquinone oxidoreductase) enzyme, a component of the mitochondrial respiratory chain complex II.

ⁱThe *CBP* gene is involved in chromosomal translocations associated with AML. These translocations may reveal a role of a segment of CBP as an oncogene rather than a tumor suppressor gene.

^jAlso termed Carney complex.

^kEncodes the Smad4 TF associated with TGF- β signaling; also known as *MADH4* and *SMAD4*.

^lThe human SNF5 protein is a component of the large Swi/Snf complex that is responsible for remodeling chromatin in a way that leads to transcriptional repression through the actions of histone deacetylases. The rhabdoid predisposition syndrome involves susceptibility to atypical teratoid/rhabdoid tumors, choroid plexus carcinomas, medulloblastomas, and extra-renal rhabdoid tumors.

Adapted in part from E.R. Fearon, *Science* 278:1043–1050, 1997; and in part from D.J. Marsh and R.T. Zori, *Cancer Lett.* 181:125–164, 2002.

Table 7.1 (part 4 of 4) *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2014)

がん抑制遺伝子

がんを抑制する機能を有するタンパク質をコードする遺伝子

(DNA修復機能、アポトーシス誘導能、細胞増殖シグナル抑制能、細胞周期抑制能など)

不活性化の機序

- ・ 機能喪失型変異 (Loss of Function; LoF)
- ・ 欠失
- ・ プロモーターのメチル化 など

がん化への寄与

【2ヒット仮説】 対立遺伝子の両方が変異あるいは欠失などにより機能を失う必要があるとする説。

【ハプロ不全】 一对の相同染色体のうち、一方の遺伝子の不活性化で起こる表現型の変異。遺伝子産物 (タンパク質やRNA) の量的不足に起因する。

【ドミナントネガティブ効果】 変異産物が正常産物に対して優位 (ドミナント) に働き、正常産物の作用を阻害する (ネガティブ) 作用。

p53; Guardian of the genome
“ゲノムの守護神” p53

ヒトがん細胞におけるp53遺伝子変異

TP53に変異を持つ頻度 (IARCデータベースR7の記録による)

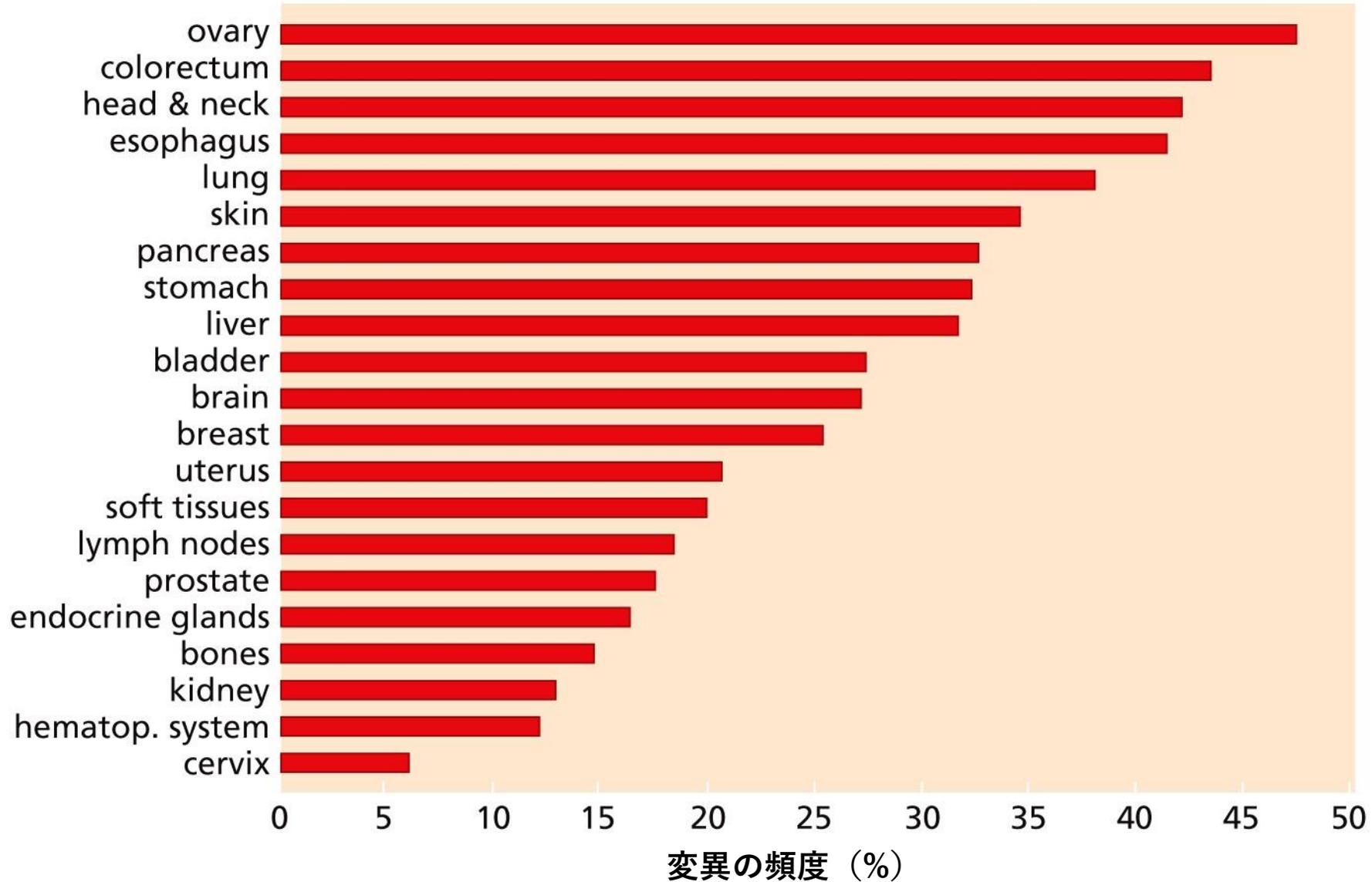


Figure 9.4 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

生殖細胞系列におけるp53の変異や欠失の影響

リ・フラウメニ症候群

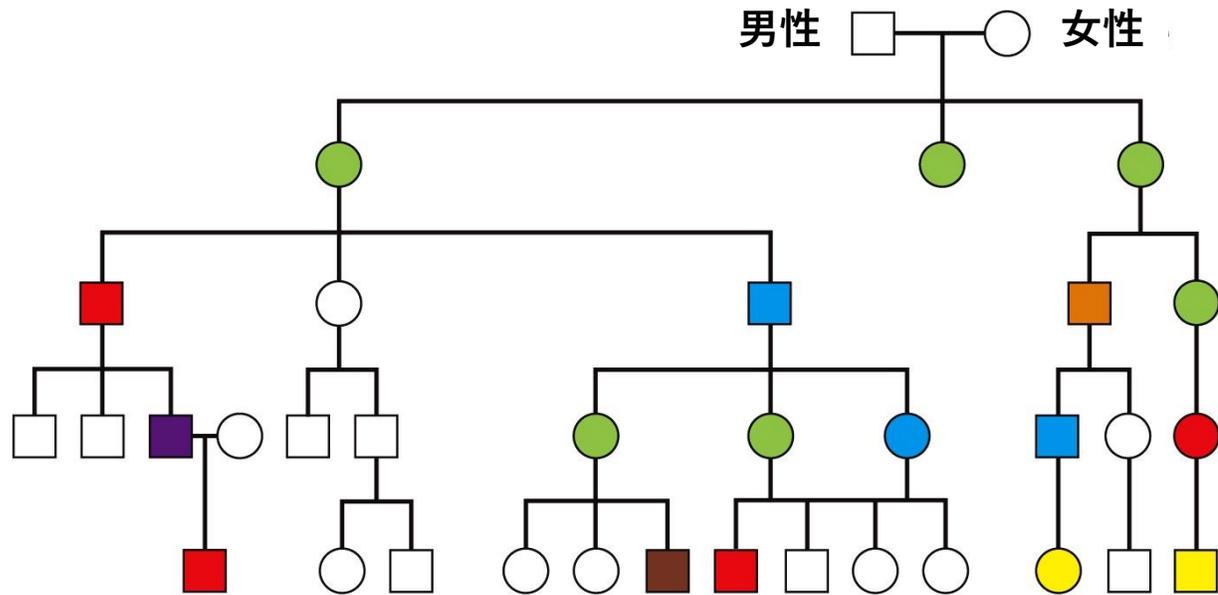


Figure 9.21 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

p53ノックアウト/ヘテロマウス

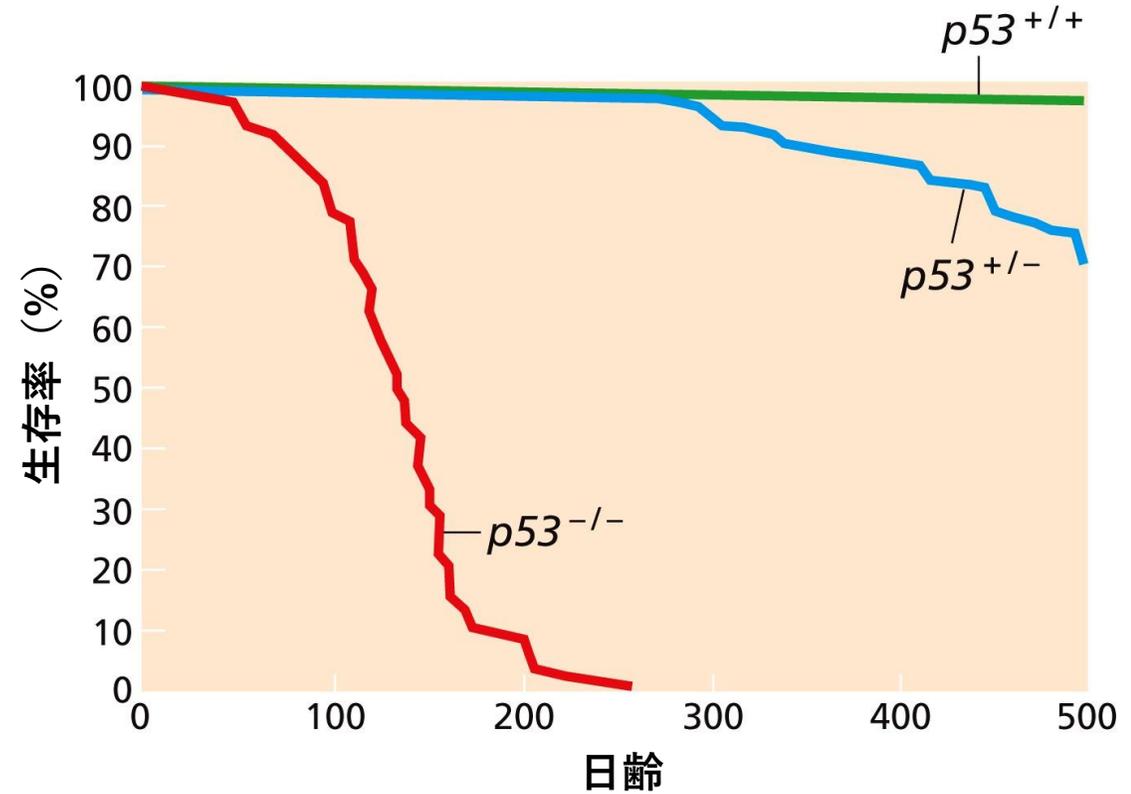
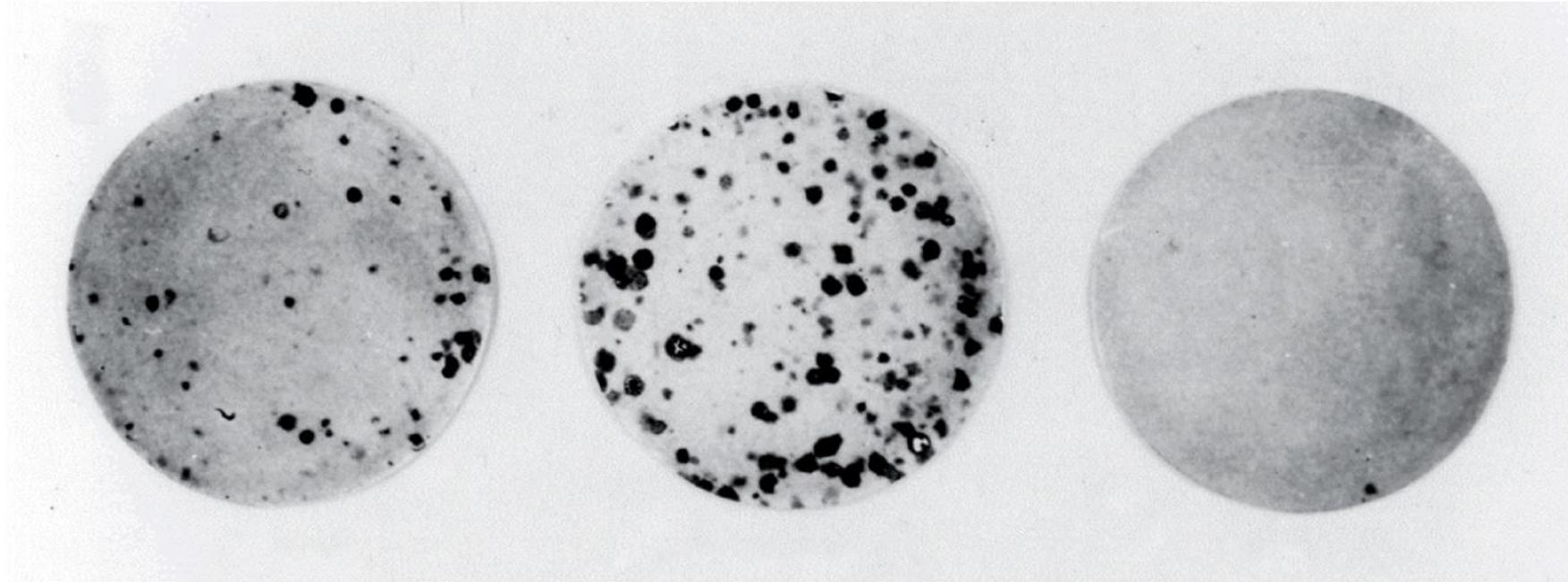


Figure 9.5 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

p53による細胞の形質転換



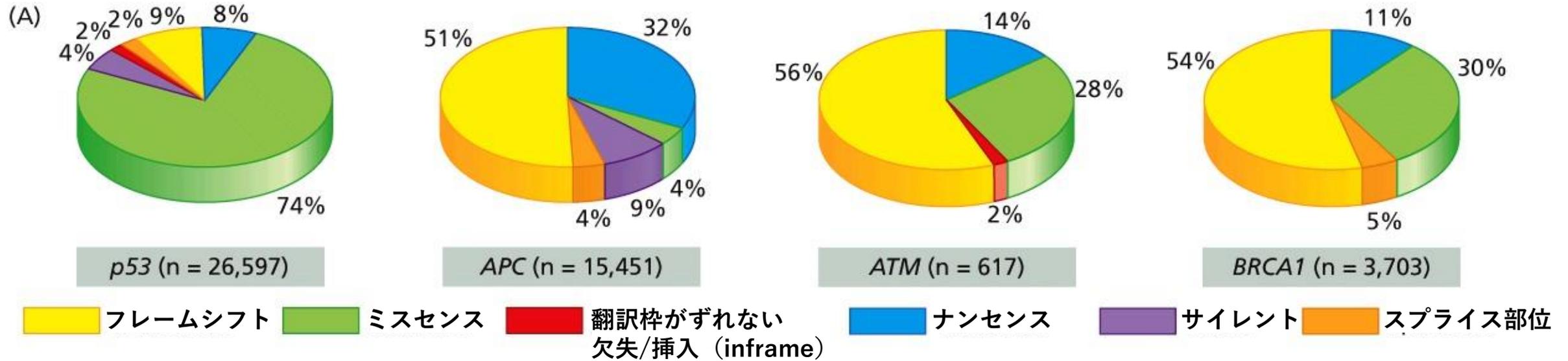
ras + 欠失変異型*p53*

ras + val-135
点突然変異型*p53*

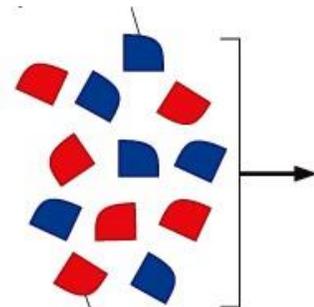
ras + 野生型*p53*

Figure 9.3 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

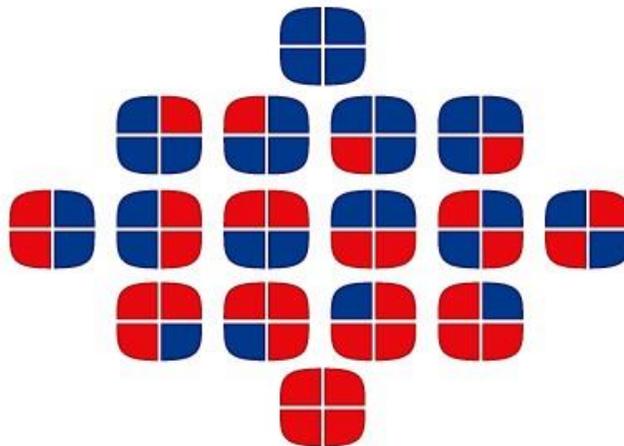
p53変異の特徴 (1)



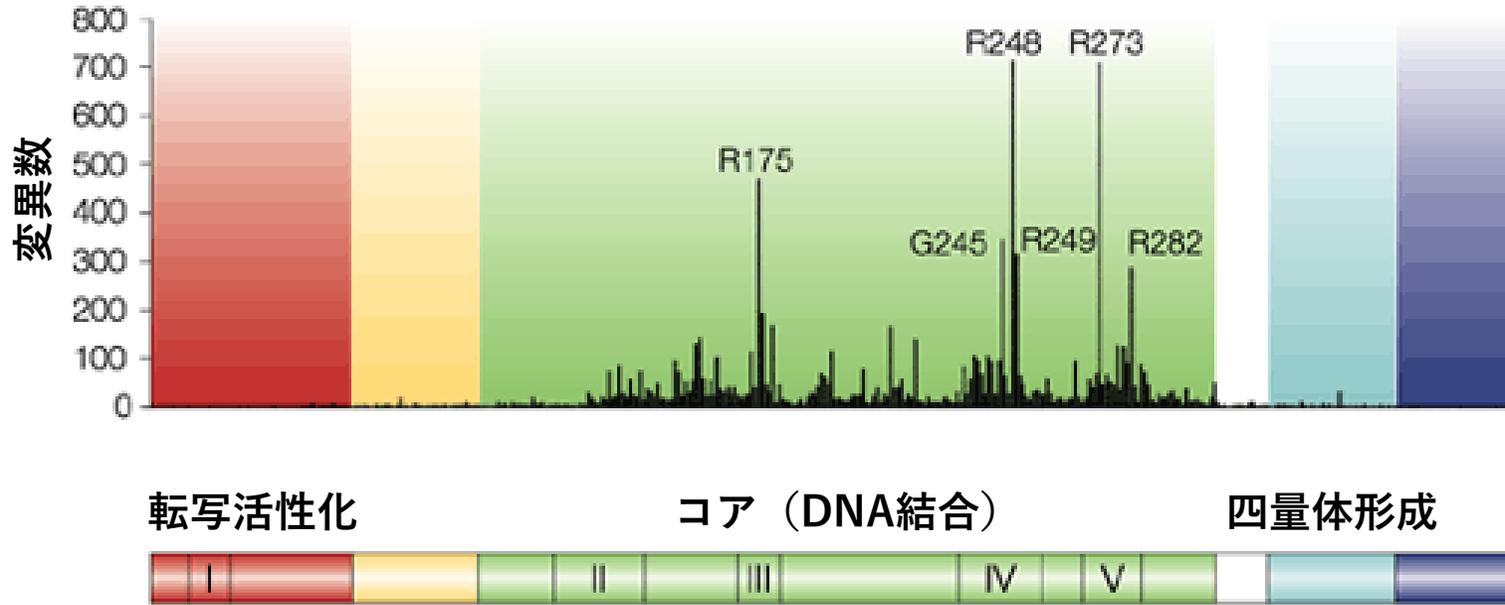
野生型
p53サブユニット



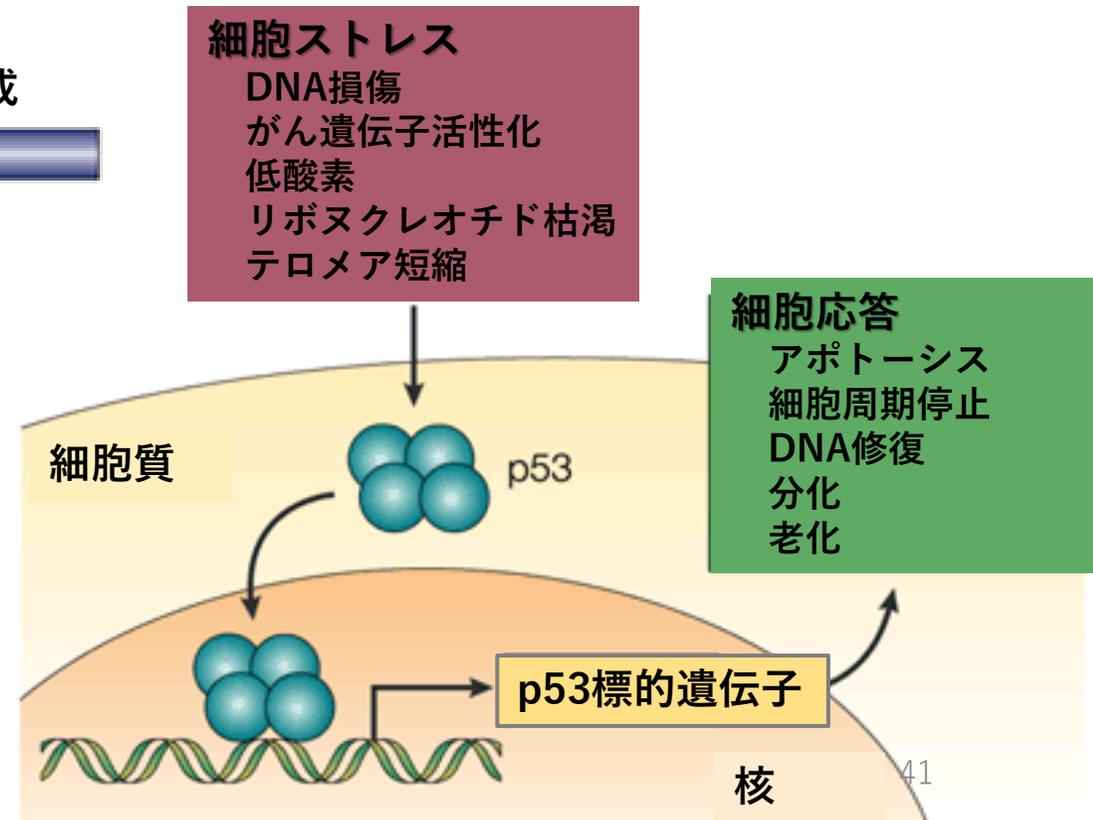
変異型
p53サブユニット



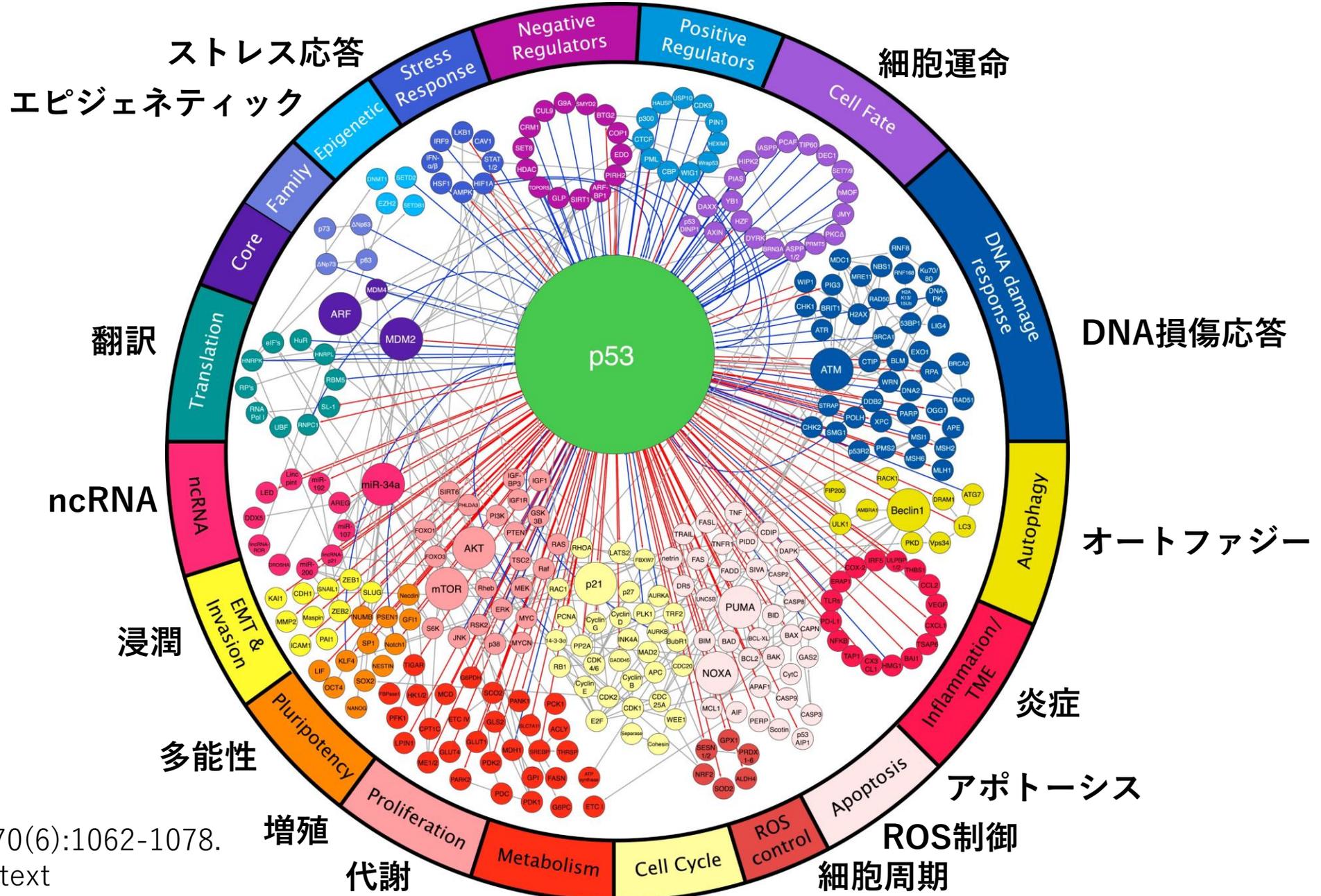
p53変異の特徴 (2)



DNA結合領域に変異が集中
⇒ 転写因子としての機能が重要

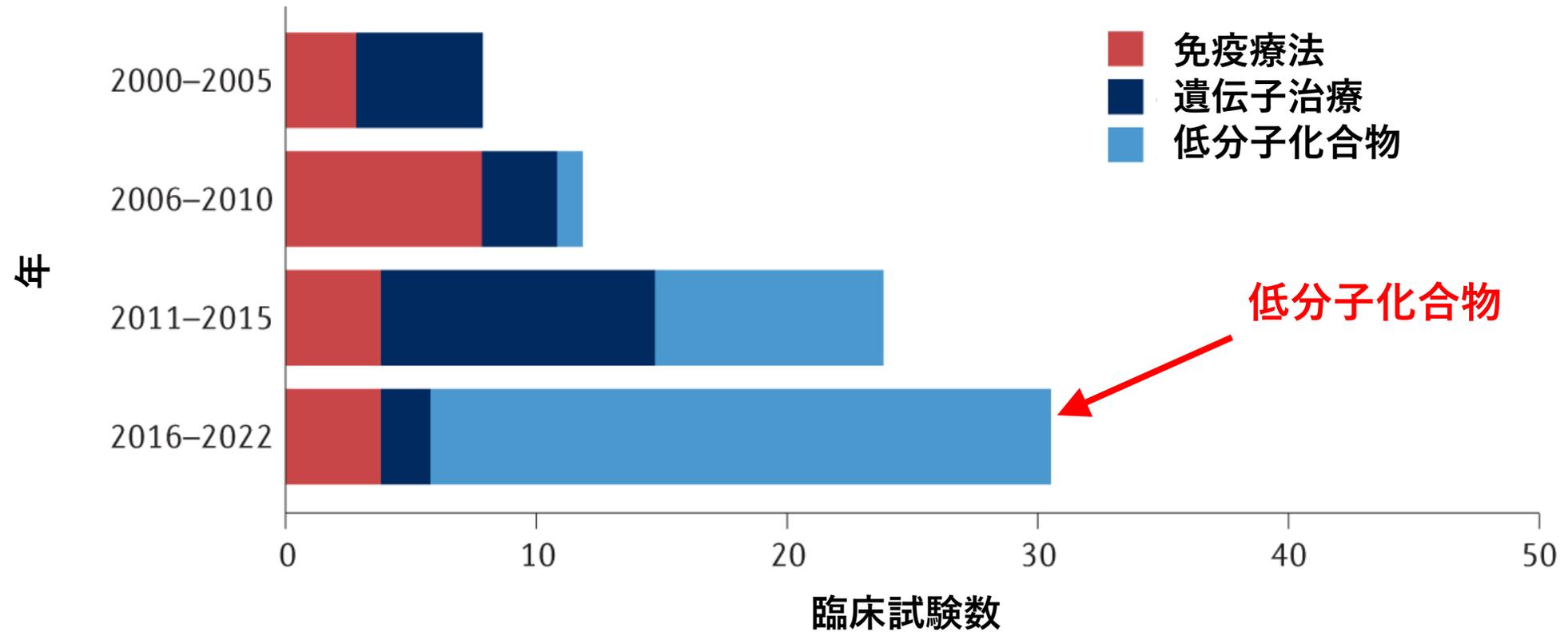


p53により制御される遺伝子と機能



Cell. 2017 Sep 7;170(6):1062-1078.
Putting p53 in Context

p53を標的とした臨床試験の年別件数



p53に関する臨床試験

Regimen	Indication	Phase	n	Trial ID
MDM2阻害低分子化合物				
<i>MDM2-inhibitory small molecules</i>				
Idasanutlin plus ixazomib Citrate plus dexamethasone	Multiple myeloma	Phase I/II	12	NCT02633059
KRT-232 plus chemotherapy	Multiple myeloma	Phase I	40	NCT03031730
KRT-232 MT	Glioblastoma, gliosarcoma	Phase I	86	NCT03107780
Idasanutlin plus radiotherapy	Glioblastoma	Phase I/II	350	NCT03158389
KRT-232 plus radiotherapy	Soft tissue sarcoma	Phase I	46	NCT03217266
Idasanutlin plus atezolizumab	Colorectal carcinoma	Phase I/II	382	NCT03555149
APG-115 plus pembrolizumab	Multiple cancers	Phase I/II	203	NCT03611868
Milademetan plus venetoclax plus cytarabine	AML	Phase I/II	58	NCT03634228
KRT-232 MT	Myelofibrosis	Phase II/III	385	NCT03662126
KRT-232 MT	Polycythaemia vera	Phase II	20	NCT03669965
APG-115 MT	Salivary gland cancer	Phase I/II	34	NCT03781986
KRT-232 plus avelumab	Merkel cell carcinoma	Phase I/II	115	NCT03787602
ASTX295	Solid tumours	Phase I/II	191	NCT03975387
Idasanutlin plus chemotherapy or venetoclax	AML, ALL, neuroblastoma, solid tumours	Phase I/II	183	NCT04029688
Siremadlin plus ruxolitinib	Myelofibrosis	Phase I/II	243	NCT04097821
KRT-232 plus cytarabine or decitabine	AML	Phase I/II	86	NCT04113616
HDM201 plus ribociclib	Solid tumours	Phase II	100	NCT04116541
KRT-232 plus cytarabine plus idarubicin	AML	Phase I	24	NCT04190550
APG-115 MT/APG-115 plus azacitidine or cytarabine	AML, MDS	Phase I	90	NCT04275518
APG-115 MT or APG-115 plus 5-azacitidine	AML, CMML, MDS	Phase I/II	69	NCT04358393
KRT-232 plus ruxolitinib	Myelofibrosis	Phase I/II	36	NCT04485260
APG-115 MT or APG-115 plus APG-2575	T-prolymphocytic leukaemia	Phase II	36	NCT04496349
KRT-232 plus acalabrutinib	DLBCL, CLL, NHL	Phase I/II	84	NCT04502394
Idasanutlin MT	Solid tumours	Phase II	770	NCT04589845
KRT-232 plus TL-895	Myelofibrosis	Phase I/II	116	NCT04640532
KRT-232 plus TL-895	AML	Phase I/II	58	NCT04669067
APG-115 plus toripalimab	Liposarcoma, solid tumours	Phase I/II	92	NCT04785196
KRT-232 plus dasatinib or nilotinib	CML	Phase I/II	133	NCT04835584
KRT-232 MT	Myelofibrosis	Phase II	52	NCT04878003
Milademetan MT	Liposarcoma	Phase III	160	NCT04979442
Milademetan MT	Solid tumours	Phase II	65	NCT05012397

Regimen	Indication	Phase	n	Trial ID
MDM2-MDM4阻害低分子化合物				
<i>Dual MDM2-MDM4 inhibitory small molecules</i>				
ALRN-6924 MT or ALRN-6924 plus cytarabine	Leukaemia, brain tumours, solid tumours, lymphoma	Phase I	69	NCT03654716
ALRN-6924 plus paclitaxel	Multiple tumours	Phase I	45	NCT03725436
ALRN-6924 plus carboplatin plus pemetrexed or ALRN-6924 plus topotecan	Lung cancer	Phase I	60	NCT04022876
p53-based gene therapy				
SGT-53 plus gemcitabine/nab-paclitaxel	Pancreatic cancer	Phase II	28	NCT02340117
Ad-p53 plus immunotherapy	Solid tumours, lymphoma	Phase II	40	NCT03544723
p53 immune-based therapy				
MVAp53 plus pembrolizumab	Multiple cancers	Phase I	19	NCT02432963
MVAp53 plus pembrolizumab	Multiple cancers	Phase II	28	NCT03113487
DC-p53 plus ipilimumab or nivolumab	Lung cancer	Phase II	14	NCT03406715
Tedopi plus nivolumab and docetaxel	NSCLC	Phase II	105	NCT04884282
p53 RNA vaccine	TNBC	Phase I	42	NCT02316457
Mutant p53-targeting small molecules				
Arsenic trioxide plus decitabine	MDS, AML	Phase I	5	NCT03855371
Arsenic trioxide MT	Ovarian cancer, endometrial cancer	NA	20	NCT04489706
PC14586	Solid tumours	Phase I/II	130	NCT04585750
Arsenic trioxide MT	Multiple tumours	Phase II	30	NCT04695223
Arsenic trioxide MT	Solid tumours	Phase II	20	NCT04869475
Restoring p53 structure				
APR-246 plus azacitidine	MDS	Phase III	154	NCT03745716
APR-246 plus pembrolizumab	Multiple cancers	Phase I/II	37	NCT04383938
APR-246 plus acalabrutinib or APR-246 plus venetoclax and rituximab	NHL, CLL, mantle-cell lymphoma	Phase I/II	100	NCT04419389
APR-548 plus azacitidine	MDS	Phase I	46	NCT04638309
Sodium stibogluconate MT	MDS, AML	Phase II	5	NCT04906031

Ad, adenovirus; AML, acute myeloid leukaemia; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; CML, chronic myeloid leukaemia; CMML, chronic myelomonocytic leukaemia; DC, dendritic cell; DLCL, diffuse large B cell lymphoma; GBM, glioblastoma; MDS, myelodysplastic syndrome; MT, monotherapy; MVA, modified vaccinia virus ankara; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NSCLC, non-small-cell lung cancer; TNBC, triple-negative breast cancer.

MDM2によるp53のレベルの制御 (Negative feedback)

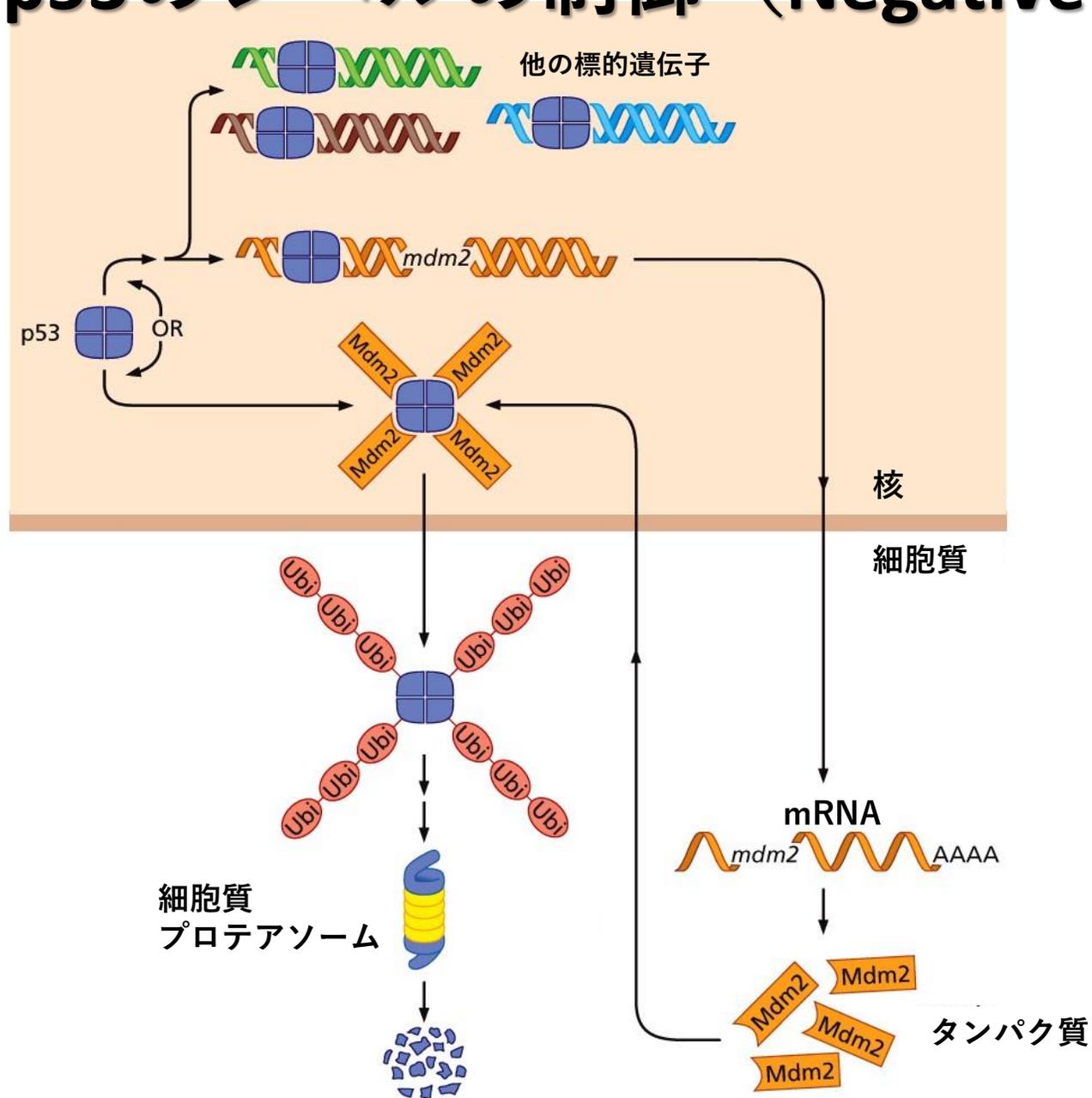
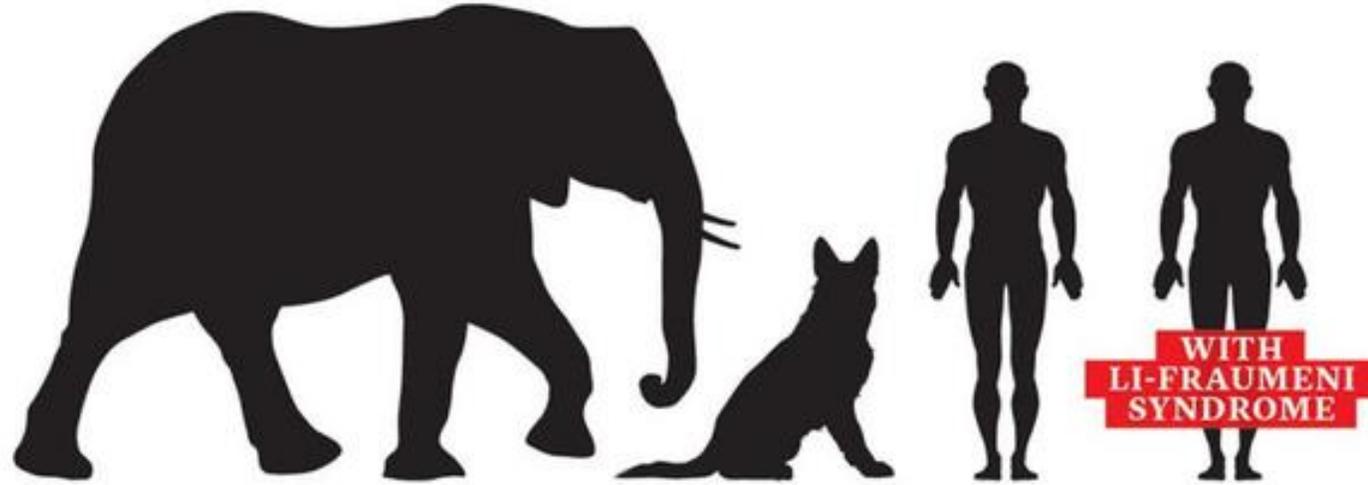


Figure 9.10 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Peto paradox

動物のがん発生率と体サイズや年齢との間には概して相関性がほとんどない。

ゾウはなぜ、がんになりにくいのか？



がんの生涯リスク	<5%	25%	33-50%	90%
がん死亡率	<5%	50%	25%	n/a*
TP53遺伝子	40	2	2	1

*Not Available /// SOURCE: Joshua Schiffman

p53遺伝子：20 copies