

どうして、がんができるの？ どうして、がんは悪性化するの？

内的要因

加齢現象：加齢により、遺伝子に変異がおきやすくなります

性差：男性と女性ではなりやすいがんの種類が異なります

遺伝的素因：5-10%のがんで遺伝性に発症するものが知られています

外的要因

生活習慣（例：喫煙と肺がん）

環境因子（例：アスベスト吸入と中皮腫）

感染症（例：ピロリ菌感染と胃がん、パピローマウイルス感染と子宮頸がん、ヒト免疫不全ウイルス感染による免疫能低下）

外的DNA損傷（例：紫外線や放射線）

DNA損傷修復の異常など
(腫瘍医化学部の研究テーマ)

遺伝子 (DNA) の変異が蓄積

(遺伝子の集合体である)
染色体の分配異常など
(腫瘍医化学部の研究テーマ)

染色体の数や形態が
正常を保てなくなる
(染色体不安定性)

(タンパク質の量 [発現] を
調節している)
DNAやヒストン領域の
複合的变化
(エピゲノム領域の改変)

タンパク質の発現
パターンの変化

がんの発生 (発がん) ・がんの悪性化 (浸潤・転移など)

DNA損傷チェックポイント機構とがん

チェックポイントキナーゼ1 (Chk1)を分子標的にした抗がん治療の可能性

我々の遺伝子(DNA)・ゲノムは、日々の生活においても常に損傷を受けています。例えば、細胞が活動する際に産生される活性酸素は、内的要因の代表的なものといえます(加齢とともに増加するともいわれています)。このような内的要因の他に、紫外線・電離放射線・種々の化学物質(薬剤も含まれる)などの外的要因によっても、遺伝子(DNA)は損傷されています。

このようにDNAが損傷された細胞は、1)細胞の増殖サイクル(細胞周期といいます)を一旦停止し、2)(停止している間に)損傷DNAを修復します。しかし、これらに異常が生じると、結果として、DNA変異が蓄積されることとなります。このような遺伝子変異の蓄積は、細胞ががん化したり、がんが悪性化したりする原因となります。DNA損傷に応答して細胞周期を停止させる経路(DNA損傷チェックポイント)は、

- 1)ATR-チェックポイントキナーゼ1(Chk1)-Cdc25A
- 2)ATM-チェックポイントキナーゼ2(Chk2)-p53の2つが存在します(図1)

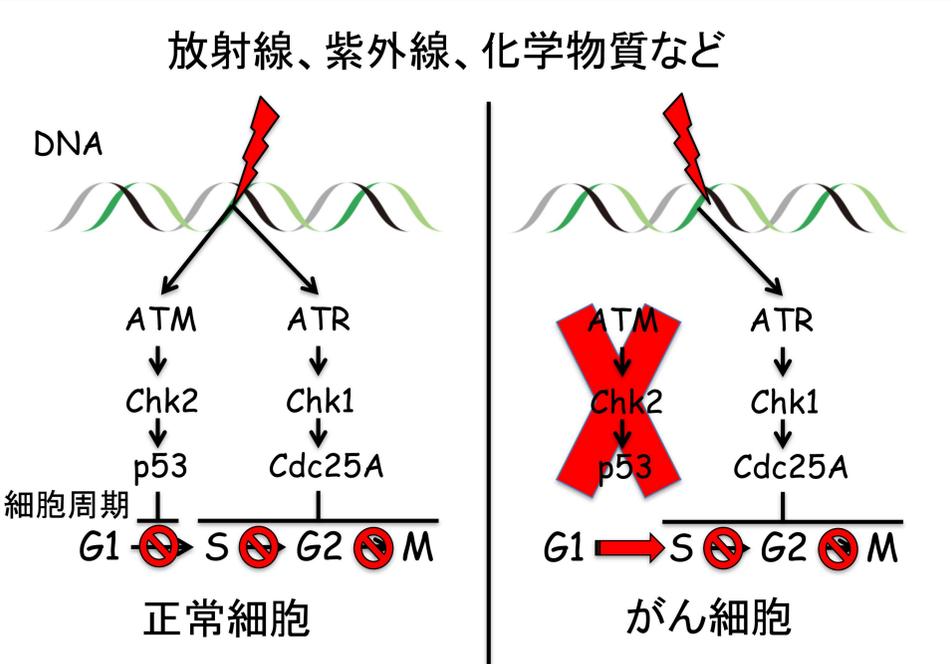


図1 正常細胞とがん細胞のDNA損傷応答の違い

簡単にいうと、正常では、この2つのブレーキによって、DNA損傷に対応しています。

しかし、がん細胞の多くは、2つ目のブレーキ(ATM-Chk2-p53)が遺伝子の変異や欠損などによって機能していないことが知られています。つまり、多くのがんでは、一つのブレーキが壊れているため、もう一つのブレーキに頼って、生存しています。そのため、もう一つのブレーキ(ATR-Chk1-Cdc25A)はフル稼働している状態です。実際、Chk1はがん細胞において異常に活性化していることが知られています。

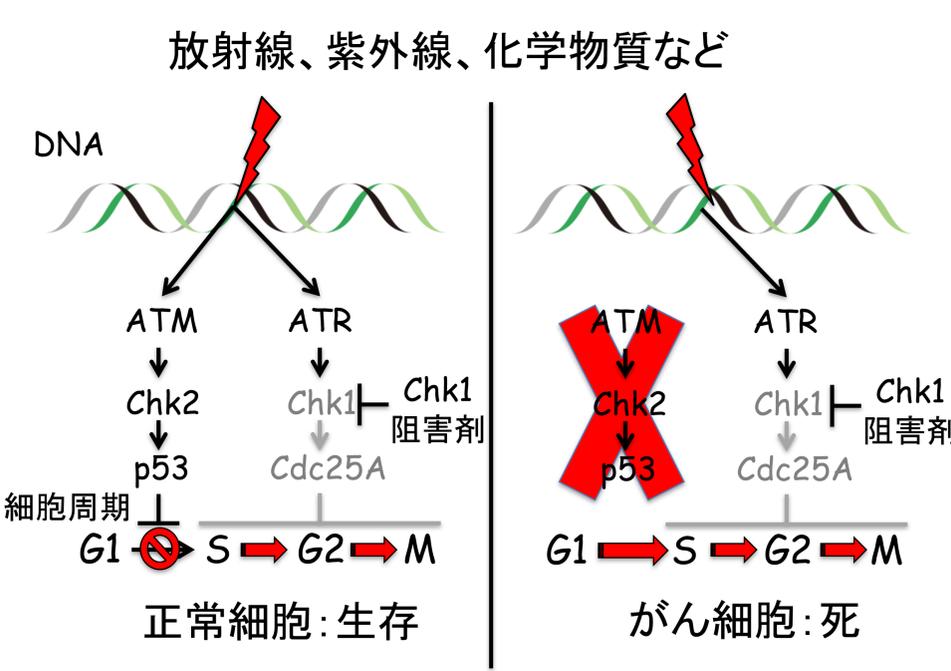


図2 Chk1阻害剤の作用の違い

ここに、Chk1阻害剤を作用させると、がん細胞はブレーキが完全になくなるため、生存できなくなります(図2)。正常細胞は2つブレーキがあるので、一つが機能しなくても生存できます(図2)。そのため、多くの製薬会社がChk1を分子標的にした抗がん剤を開発中なのです。

腫瘍医化学部は、このような次世代薬の標的となる分子の機能を解析していくことで、新たながん治療戦略を提案できればと考えて、研究をおこなっております。