

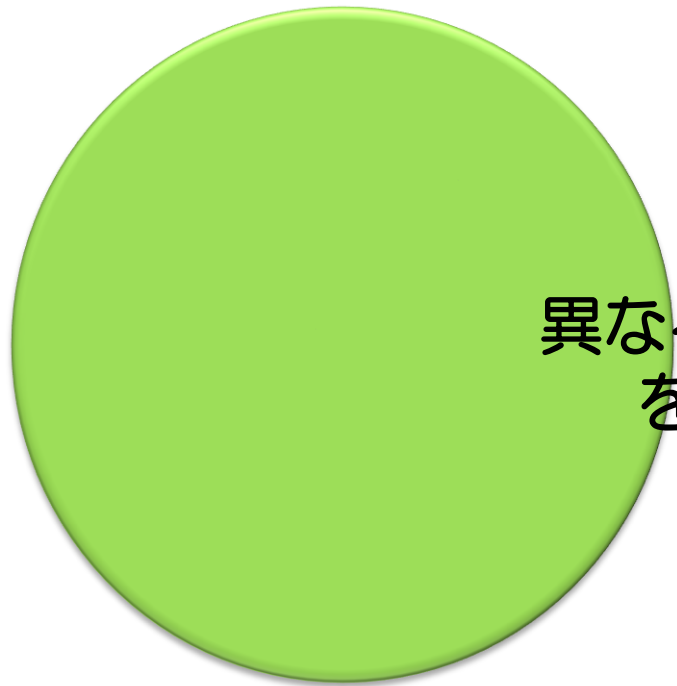
ベンチ（研究）とベッド（臨床）

名古屋大学大学院医学系研究科
神経疾患・腫瘍分子医学研究センター
分子腫瘍学分野

高橋 隆

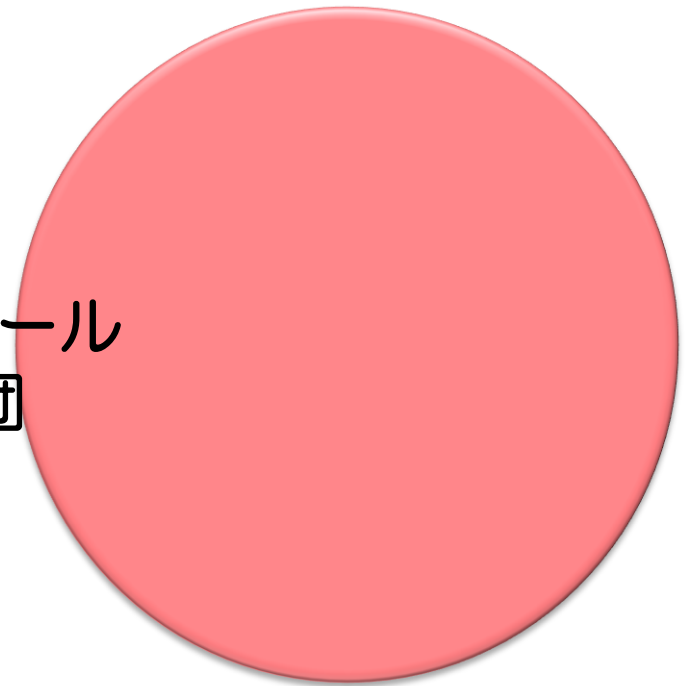
ベンチとベッド

1970年代



ベンチ

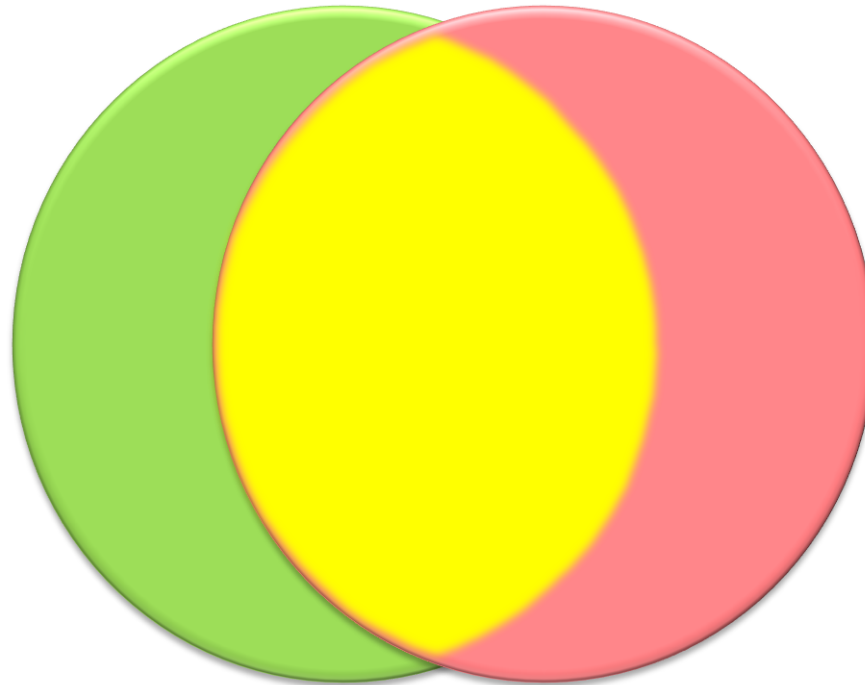
異なる言語、文化、ゴール
をもつ異人種の集団



ベッド

ベンチとベッド

2010年の今



ベンチ

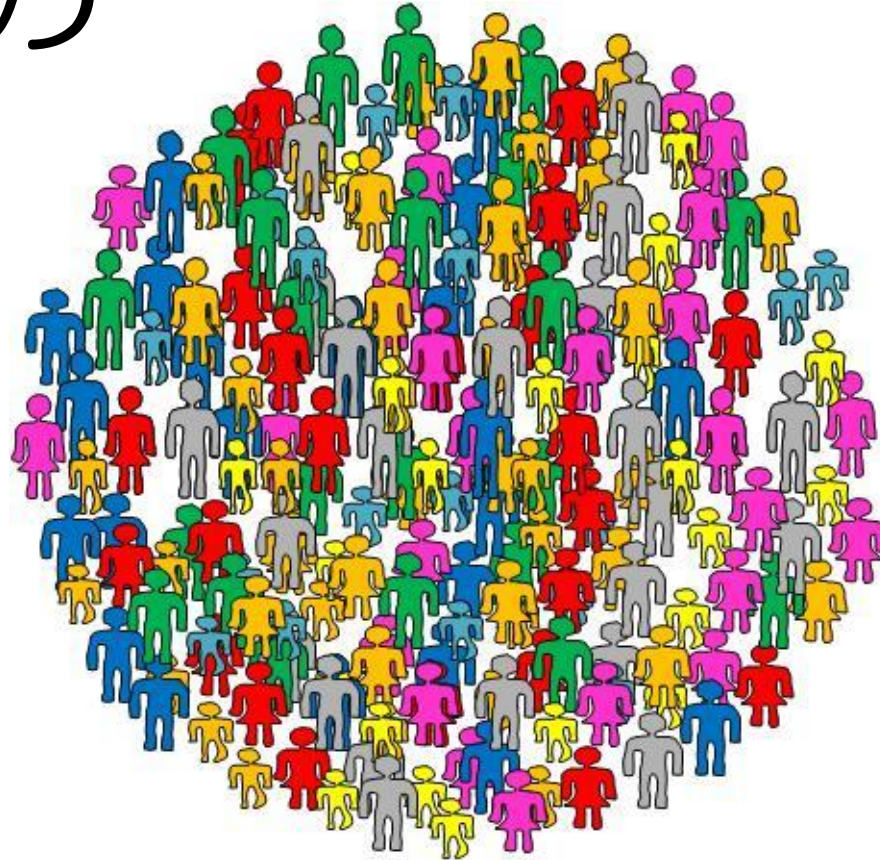
ベッド

がん（癌）

日本人の

死因別
死亡率の
トップは、

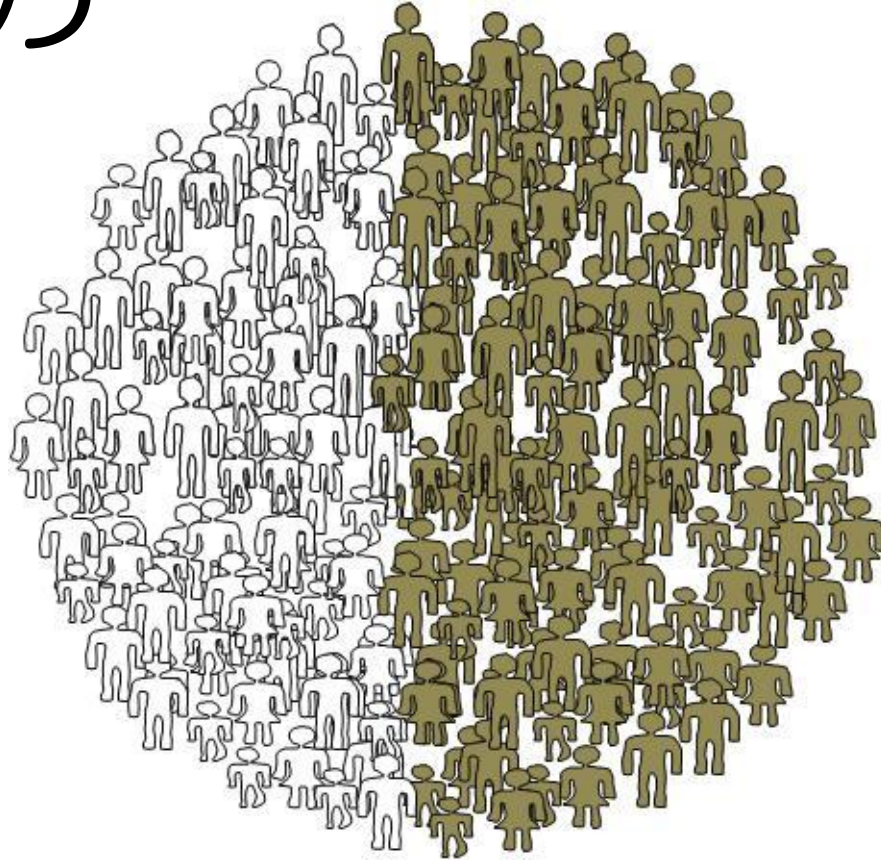
がん。



がん（癌）

日本人の

1
—
2

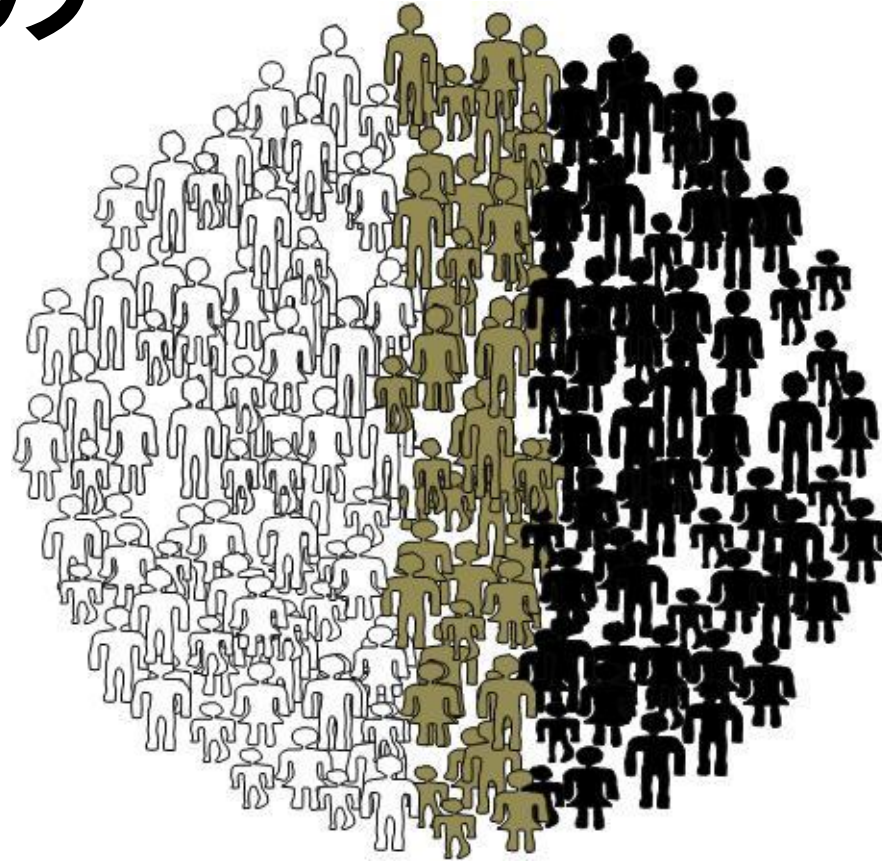


がんになります。

がん（癌）

日本人の

1
—
3



がんで亡くなります。

がん（癌）によって亡くなった人

では、日本では一年間に何人の方が、
がんで亡くなっているでしょう。

がん（癌）によって亡くなった人

2008年の人口動態統計によると、
我が国の全死亡者数は、114万2467人
死亡原因の第1位はがん。

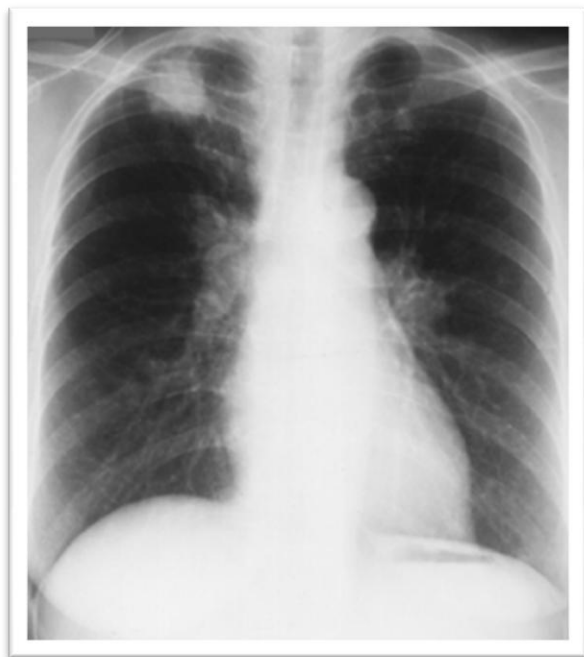
34万2849人

第2位の心疾患： 18万1822人と、
第3位の脳血管疾患： 12万6944人

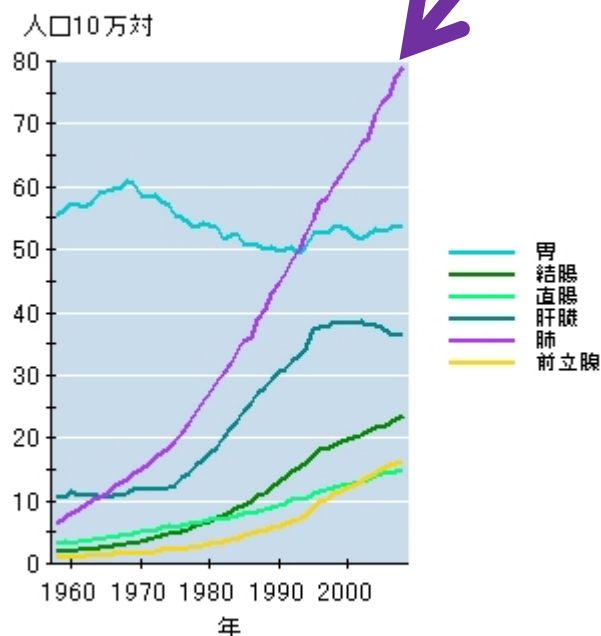
を合わせたよりも多い！

ちなみに、今年5月1日現在の昭和区＋瑞穂区＋中区＋東区を
合わせた人口は、35万9289人です。

肺がん： がん死亡原因の第一位

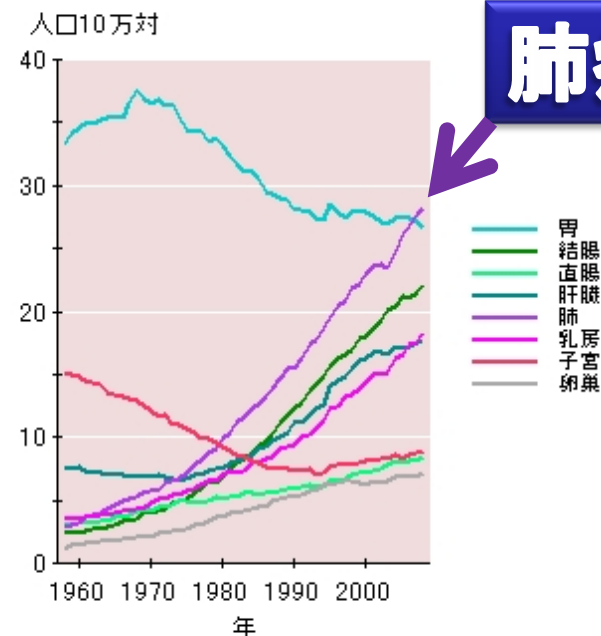


部位別がん粗死亡率の推移
(主要部位)
[男 1958年～2008年]



肺癌

部位別がん粗死亡率の推移
(主要部位)
[女 1958年～2008年]



肺癌

2008年の肺癌による死亡者数は、6万6849人でした。

ちなみに、交通事故による死者は、5155人でした。

肺がんと喫煙



Skull of a skeleton with burning cigarette (Vincent van Gogh)



非喫煙者



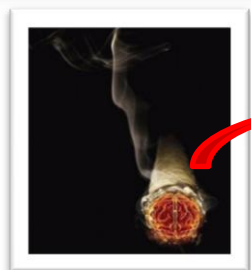
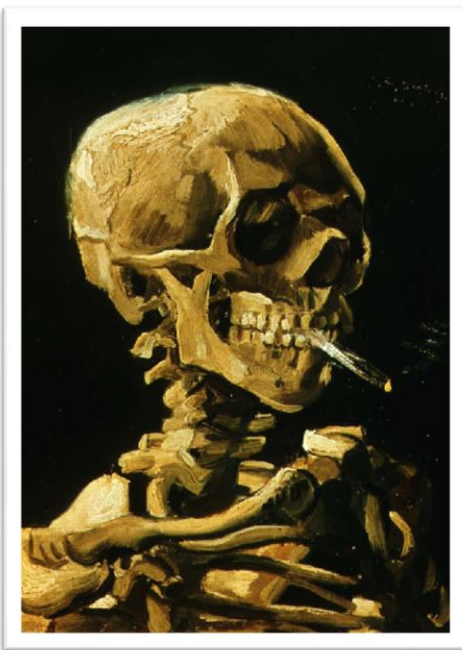
喫煙者

タバコ消費量の増加から
20~30年のタイムラグ
で、肺癌死亡が増える。

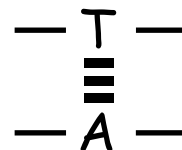
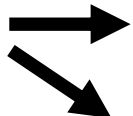
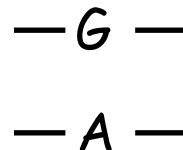
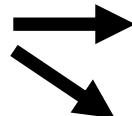
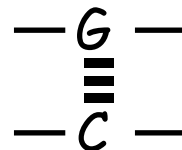
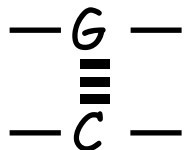


摘出した肺から抽出したDNA

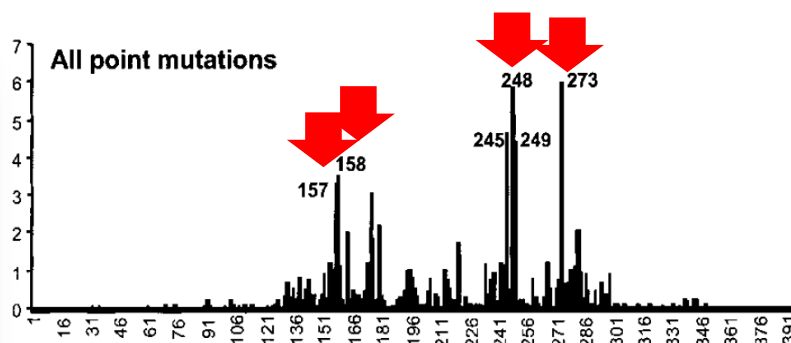
p53遺伝子の上にタバコが残した足跡



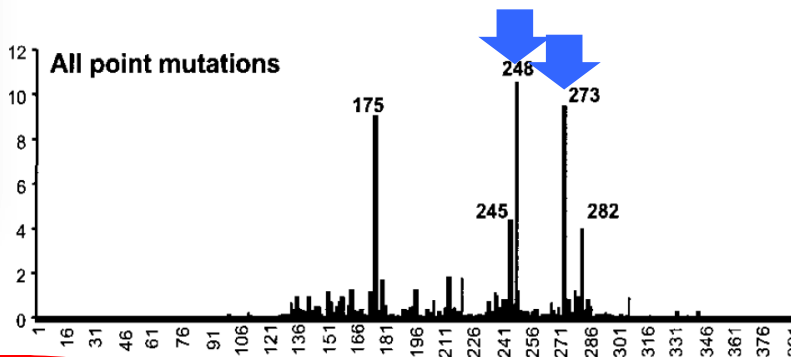
DNA



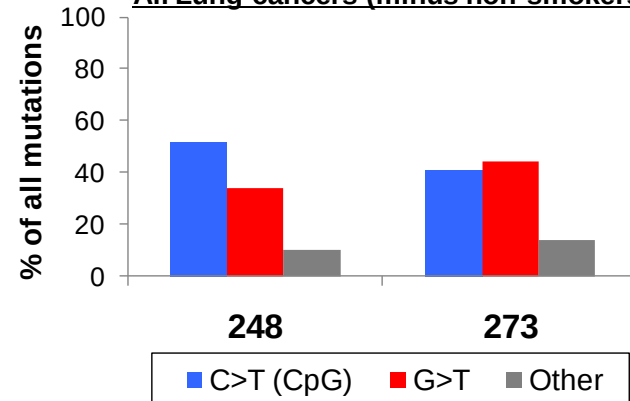
All Lung cancers (minus non-smokers)



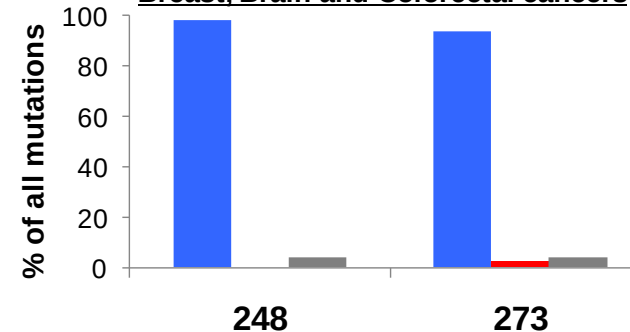
Breast, Brain and Colorectal cancers



All Lung cancers (minus non-smokers)



Breast, Brain and Colorectal cancers



BPDE : ゲノムに
変異を起こさせる
タバコの煙の中の
発がん物質



ヒトゲノム解読の50年

1953年 ワトソンとクリックによるDNAの二重らせん構造の発見。

1990年 ヒトゲノムプロジェクトの正式スタート。

2001年 ゲノム解読概要版の発表。

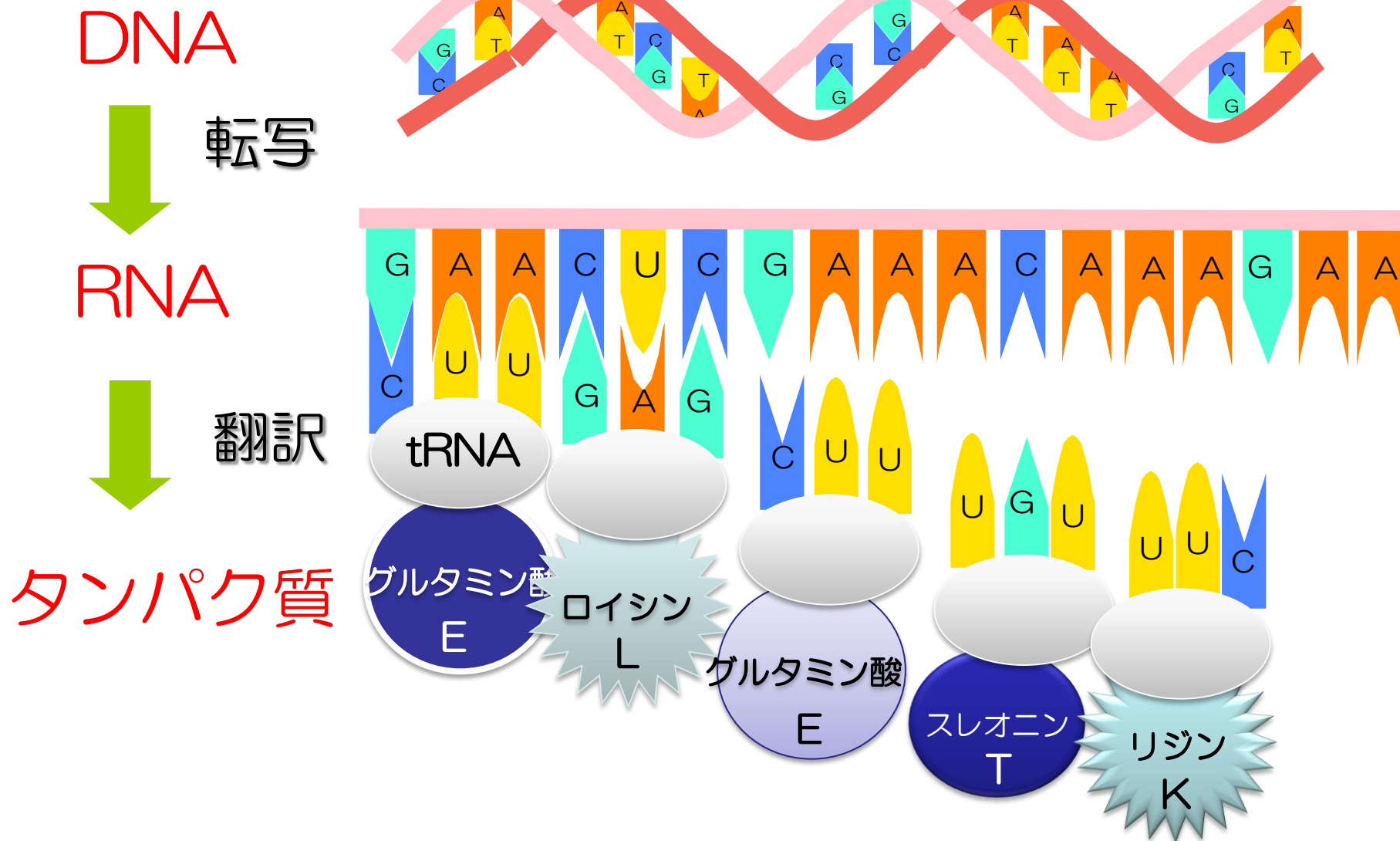
2003年 ヒトゲノム解読の完了宣言。
二重らせんの発見から50年目！

2004年 完全解読の結果発表。



遺伝情報の流れ

3×10^9 (30億) 塩基対

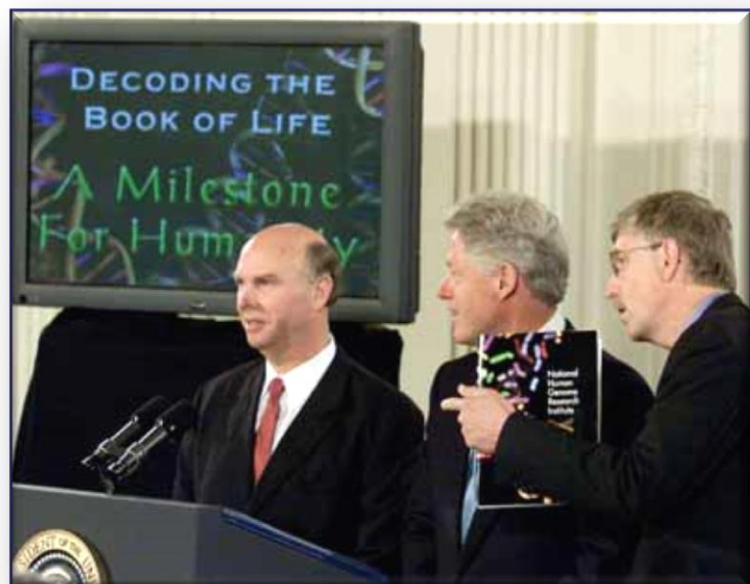
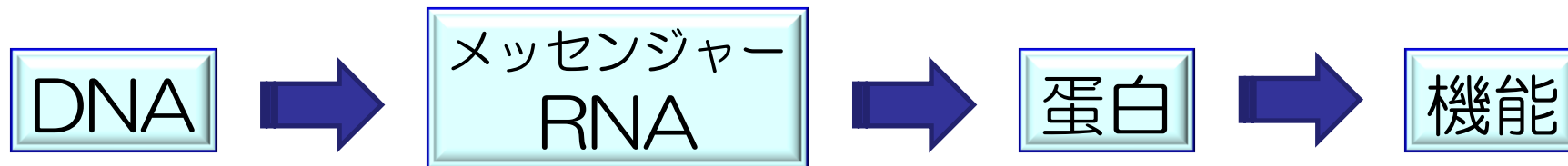




ヒトゲノム解読の50年

1953年 ワトソンとクリックによるDNAの二重らせん構造の発見。

2003年 ヒトゲノム解読の完了宣言。二重らせんの発見から50年目！



ヒトの遺伝子は予想を下回り、
～2万2千個ほどだった。

World Health Organization (WHO)が推奨する、肺腺がんの世界標準の分類法が抱える問題

現行のWHO分類では、大多数の肺腺癌は**診断上の「ゴミ箱」**である “adenocarcinoma with mixed subtypes” に分類されている。

肺腺癌のWHO分類	頻度
Acinar	5%
Papillary	10%
Bronchioloalveolar	10%
Solid adenocarcinoma with mucin	<5%
Adenocarcinoma with mixed subtypes	70%
Variants	<5%

小細胞癌

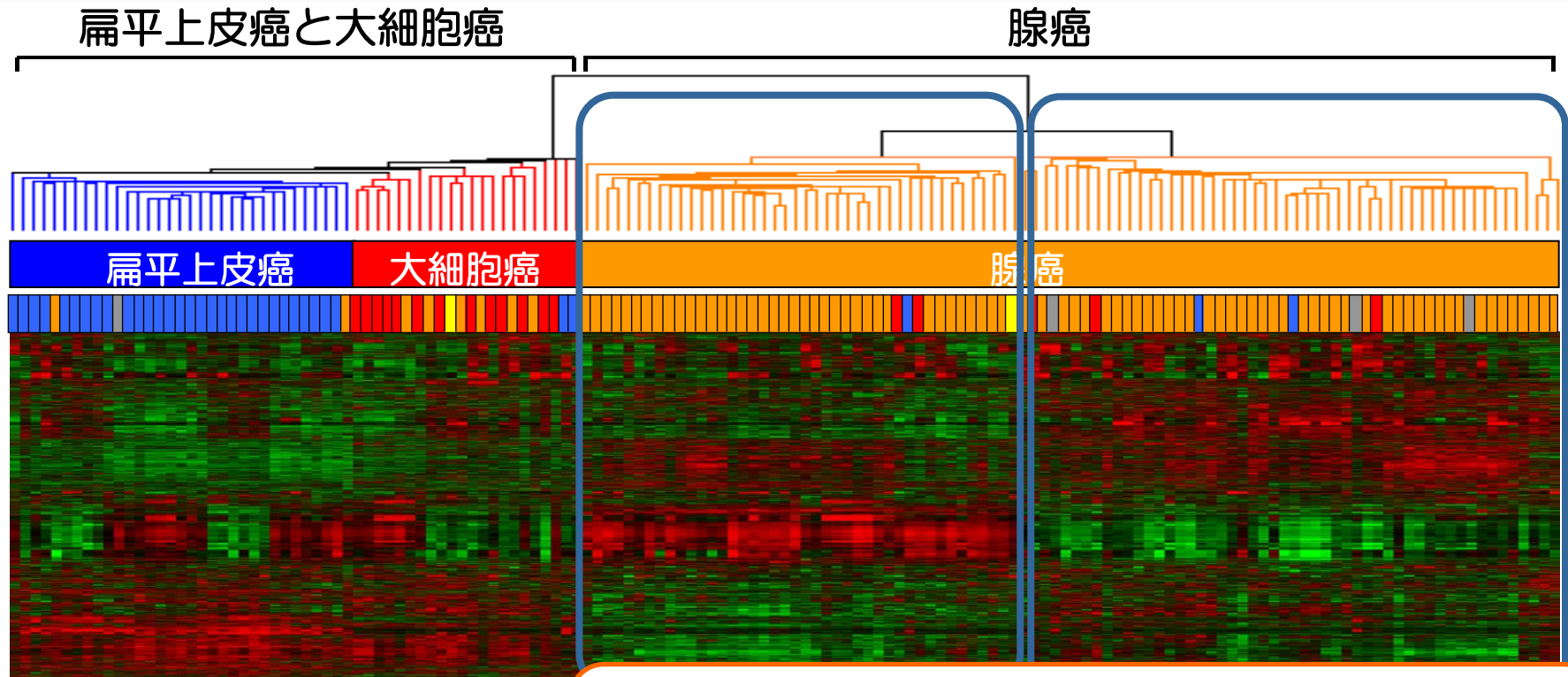
非小細胞癌

腺癌

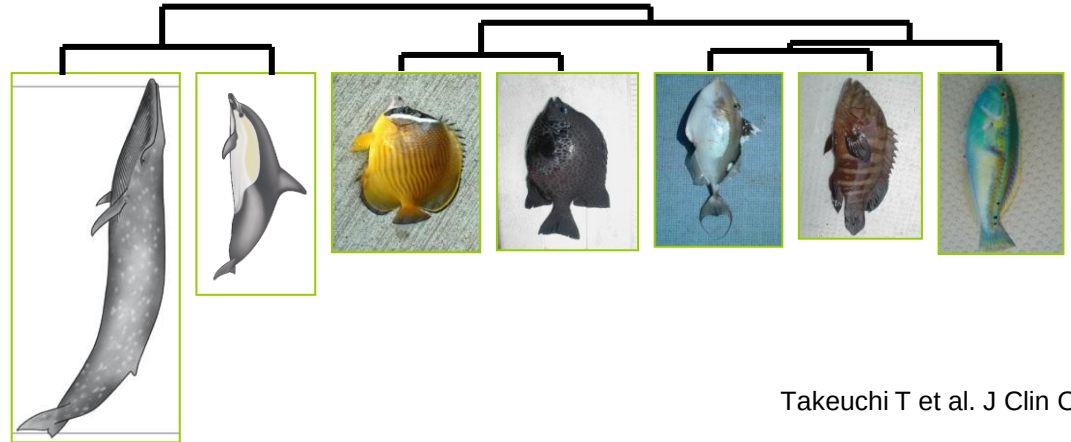
扁平上皮癌

大細胞癌

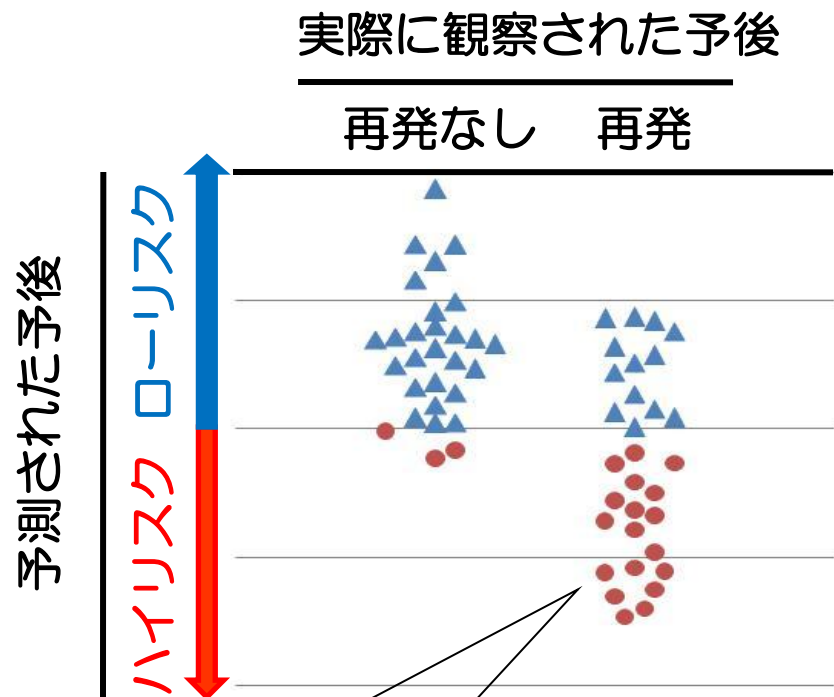
全ての遺伝子の発現をもとに肺癌をみると



本当は、ずいぶん
違う2種類の腺癌
があるらしい。



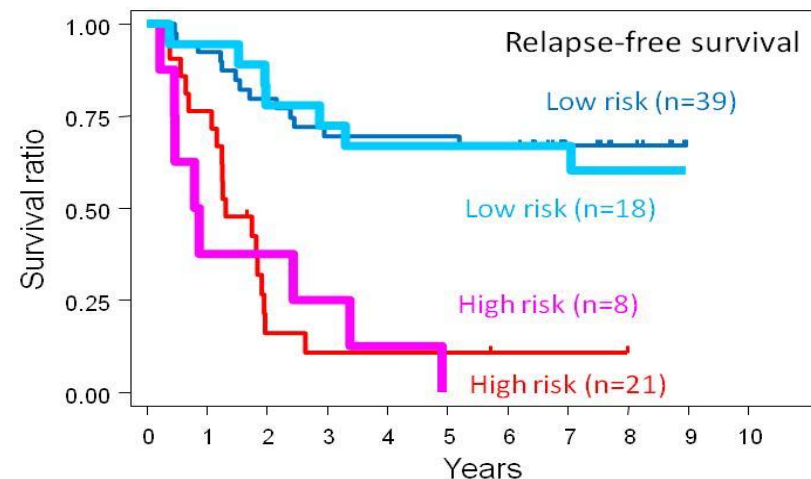
遺伝子発現シグネチャーを指標にした手術後再発の予測



再発の高いリスクが予測された症例の90%が、5年以内に実際に再発している。

検証用データセット →

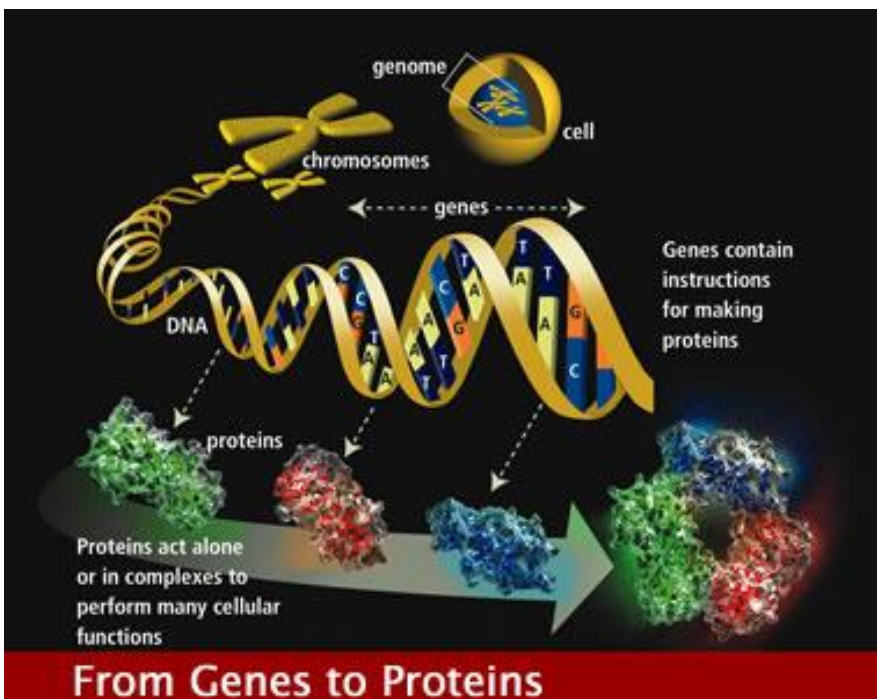
ハイリスク或いはローリスクと予測された症例で実際に観察された生存曲線



Low risk	39	36	31	27	27	27	26	12	8	0	0
High risk	21	16	3	2	2	2	1	1	0	0	0
Low risk	18	17	14	13	12	12	11	10	6	0	0
High risk	8	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0



ヒトゲノム解読の50年



ヒトゲノムは、 $\sim 3 \times 10^9$ 塩基対。

ヒトの遺伝子は、 $\sim$ 二万二千個。

ヒトゲノムの蛋白を規定する領域は、全体の僅かに2%！

ヒトゲノムの $\sim 70\%$ は、RNAに転写されている。

microRNAs

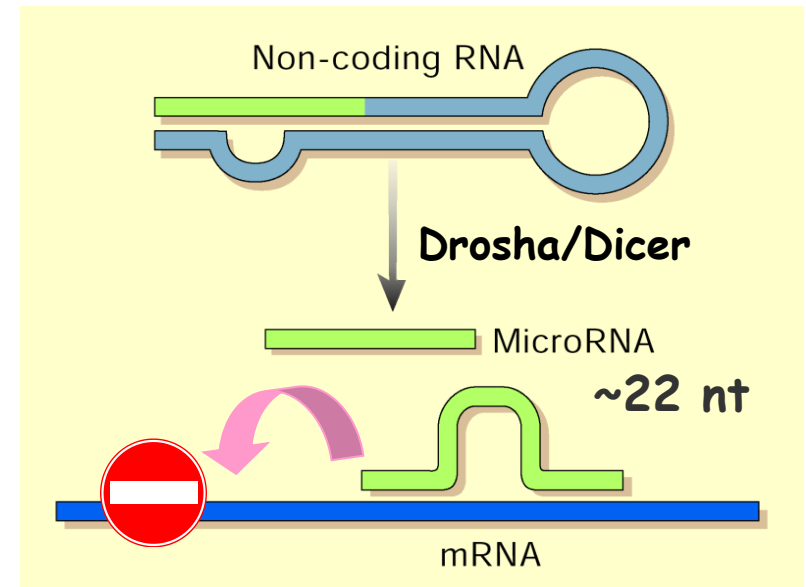
22塩基ほどの小さなRNA分子。

蛋白に翻訳されず、RNAとして機能。

mRNAに結合して、その発現を抑制。

線虫で発見されたのは、1993年。

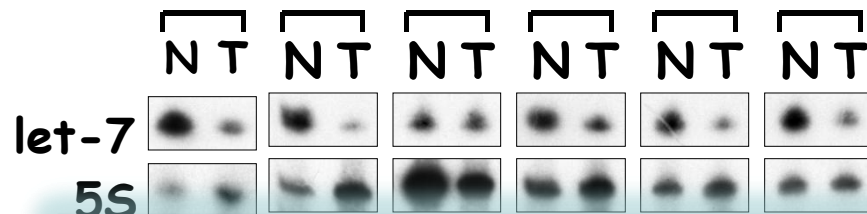
2001年に、ヒトゲノムにも存在することが報じられた。



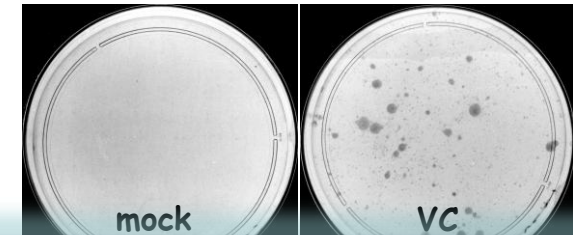
近年、マイクロRNAがヒトがんの発生・増悪に関わることが、急速に明らかになりつつある。

肺癌におけるlet-7マイクロRNAの発現異常

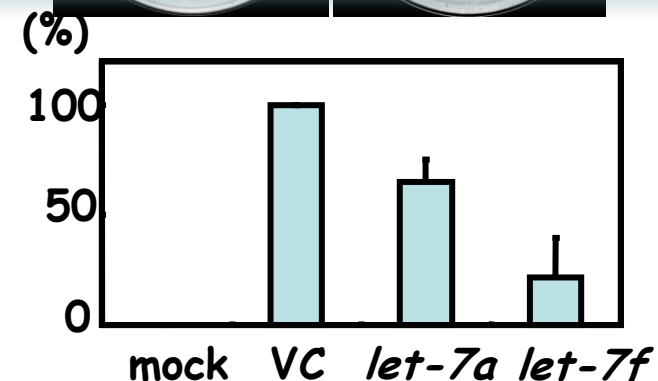
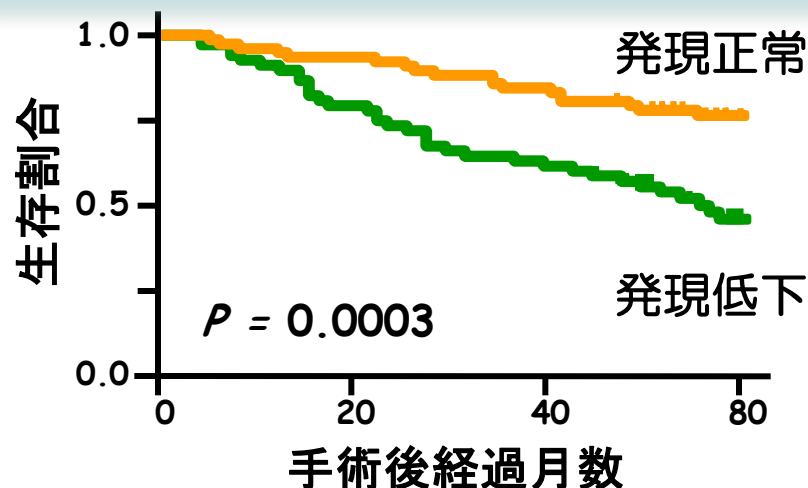
肺癌（T）では正常肺（N）に比し、
顕著な発現低下を検出される。



let-7マイクロRNAには、癌細胞
の増殖を抑制する能力がある。

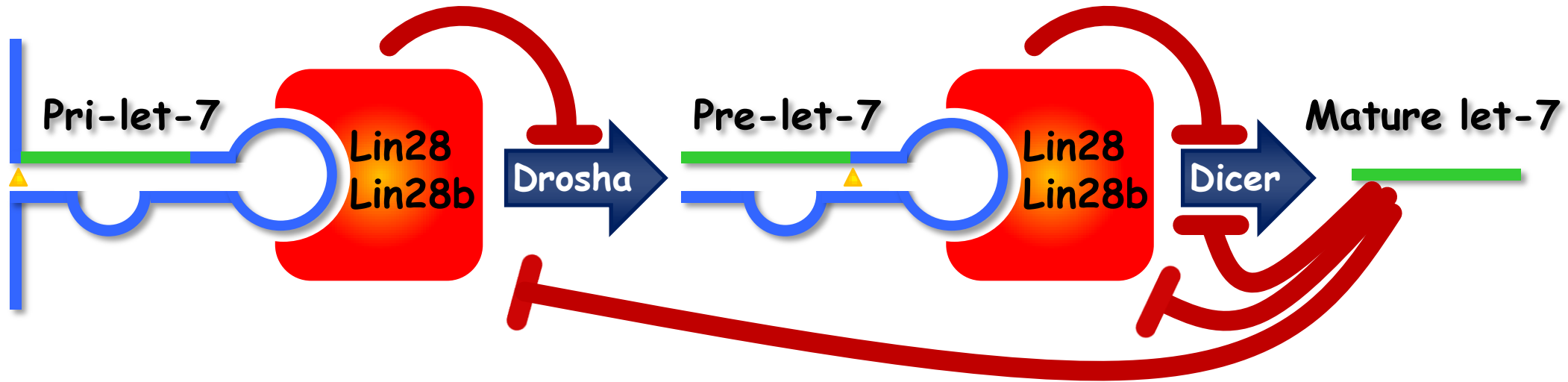


2004年に初めて、let-7マイクロRNAのヒト癌における
異常と、その癌抑制遺伝子的な働きが判明した。



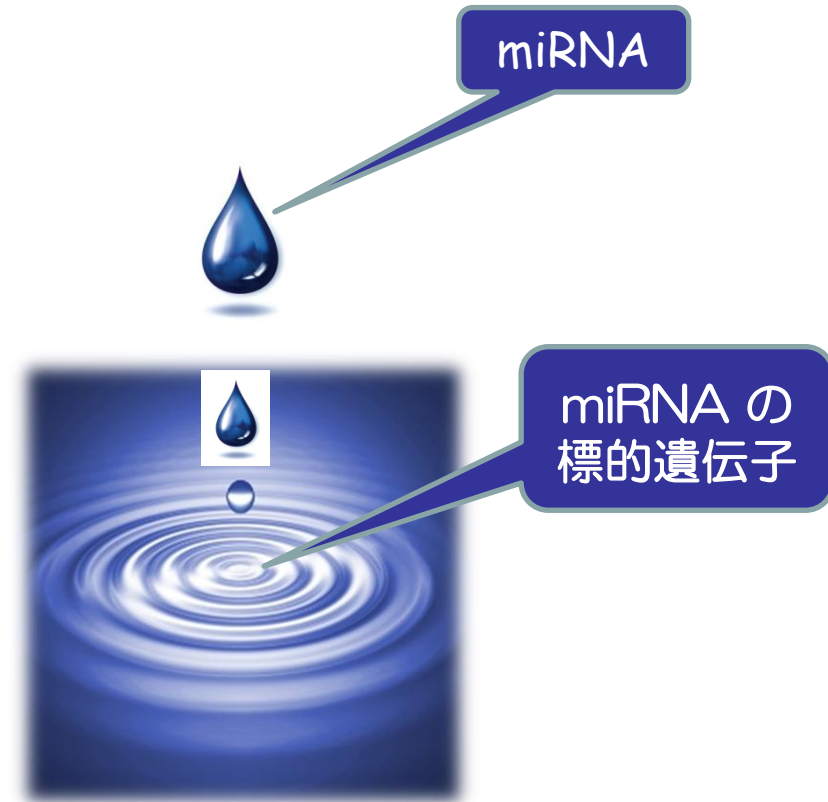
Takamizawa J et al. Cancer Res 2004

Multiple let-7 feedback loops affecting miRNA processing



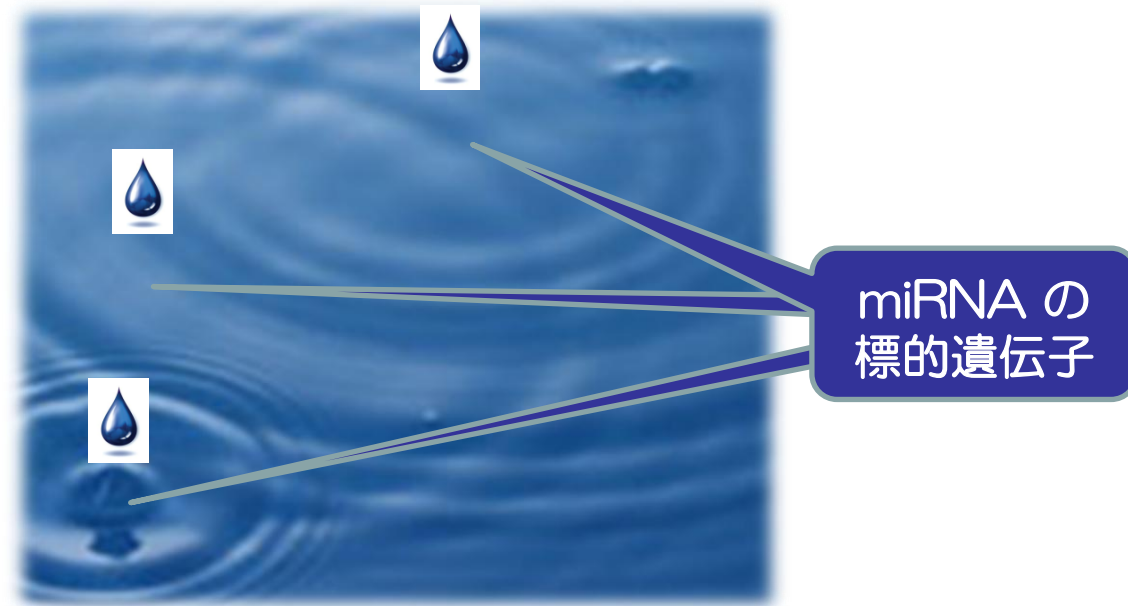
Tokumaru S et al. Carcinogenesis 2008
Rybak A et al. Nat Cell Biol. 2008
Viswanathan SR et al. Science 2008

マイクロRNA (miRNA) が引き起こす波紋



mRNAや蛋白発現
への影響の広がり

一つのmiRNAが、数100個もの遺伝子を
を標的とし、その発現を抑制し得る。

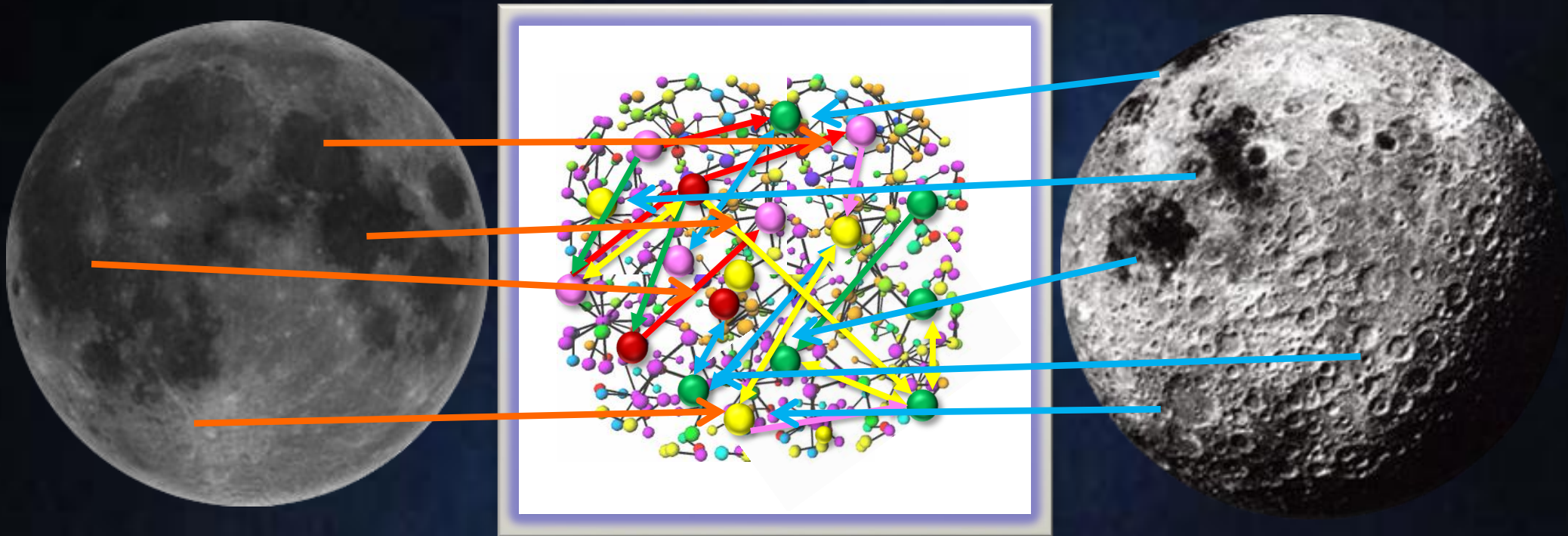


miRNAは、これまで見られなかった月の裏側？

mRNA



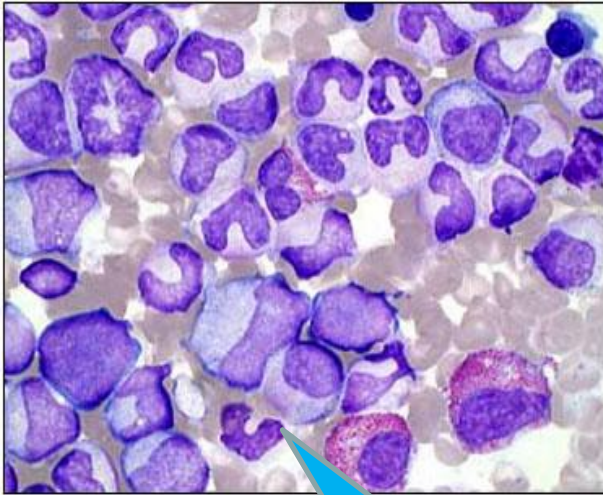
新たな黒幕
microRNA



双方が織りなす複雑な
ネットワーク

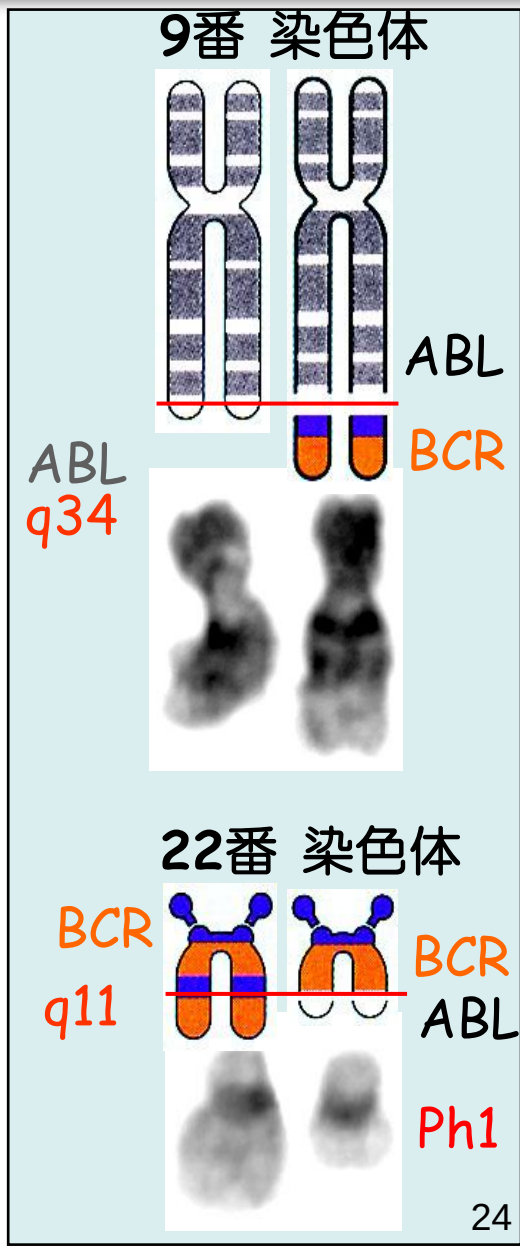
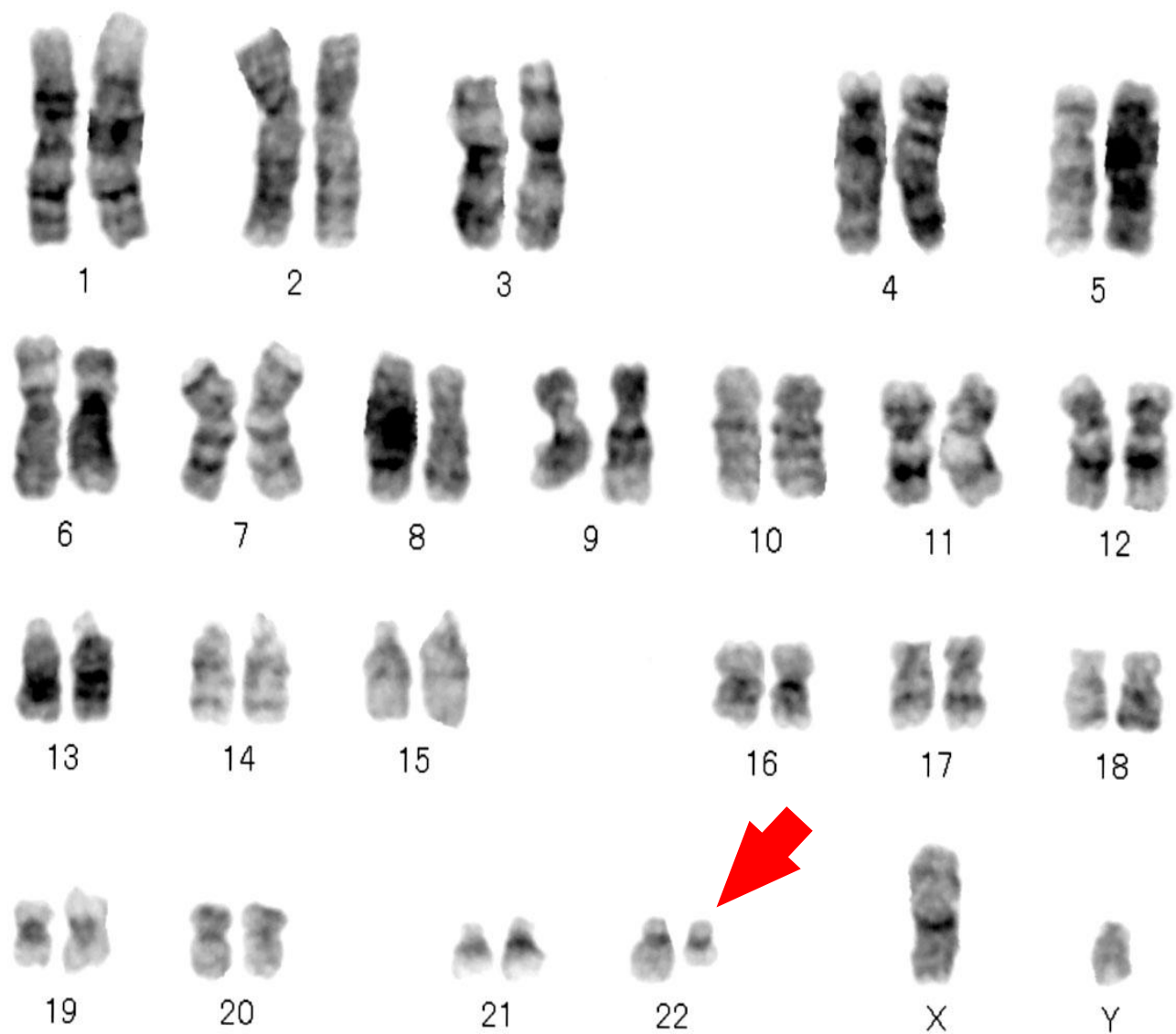
慢性骨髄性白血病(CML)

慢性期 (chronic phase)



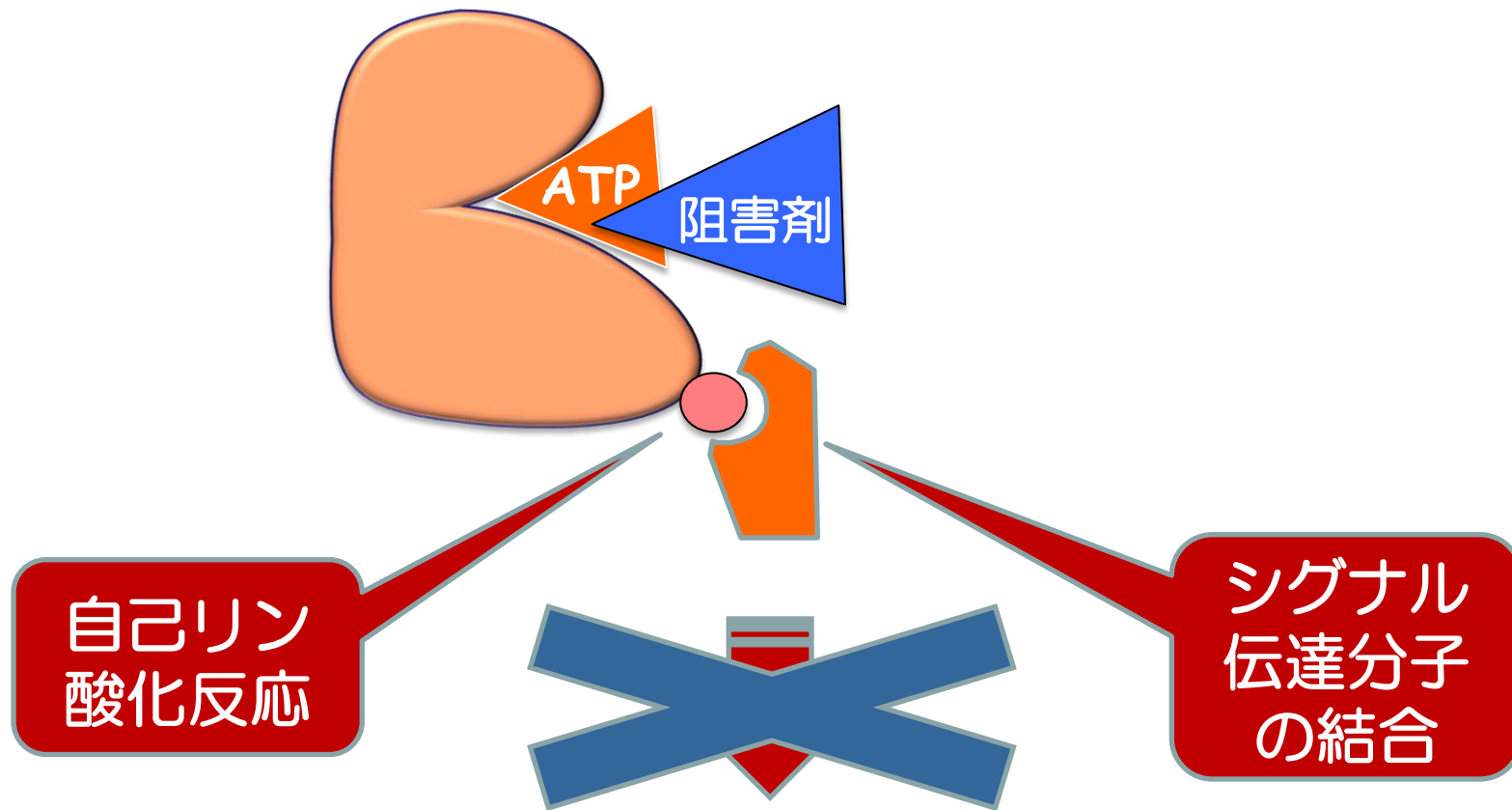
極めて良く効くグリベックという分子標的薬が開発されている。

染色体相互転座 t (9;22)(q34;q11) によるBCR/ABL融合遺伝子の形成



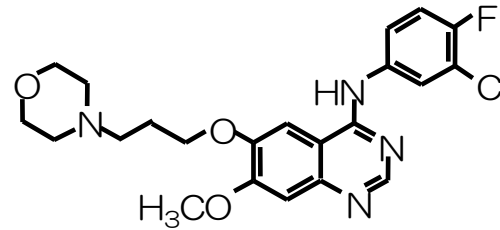
キナーゼ阻害剤とシグナル伝達

キナーゼ（リン酸化を担当する酵素）

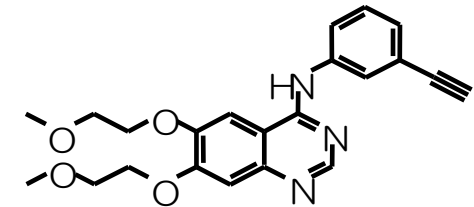


がん細胞の増殖抑制・細胞死の惹起

肺腺癌の分子標的薬（キナーゼ阻害剤）



ゲフィチニブ
(イレッサ)



エルロチニブ
(タルセバ)

- 上皮成長因子受容体（EGFR チロシンキナーゼ）阻害剤
- EGFR遺伝子に突然変異のある肺腺癌にしばしば著効を示す（奏効率80%）

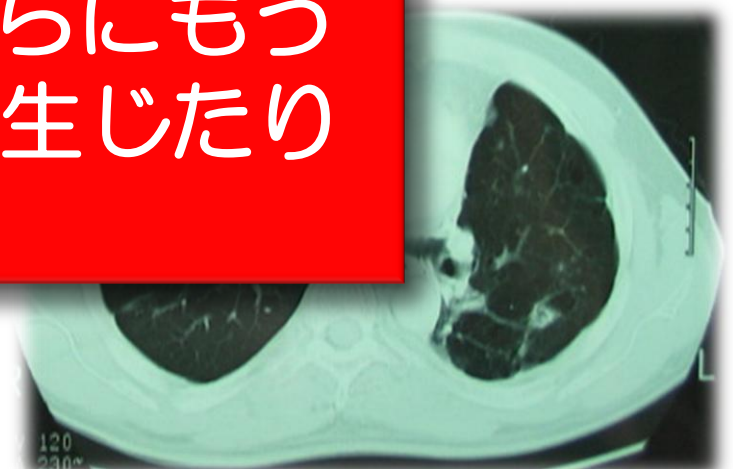
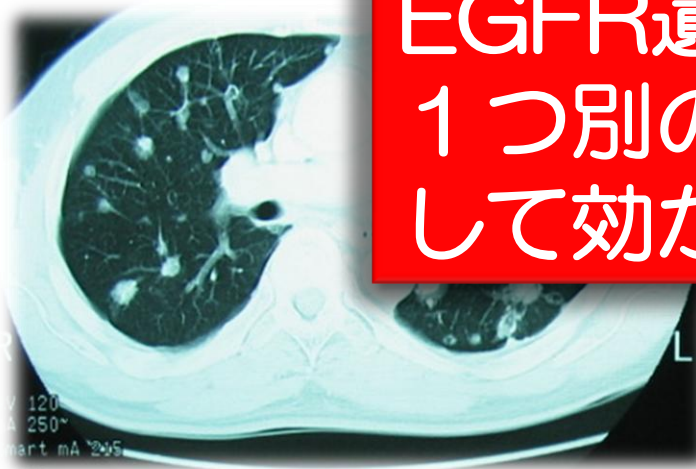
45才男性、肺腺癌



イレッサ



残念ながら、しばらくするとEGFR遺伝子に、さらにもう1つ別の耐性変異が生じたりして効かなくなる。



どうして？



夏目雅子さん



ファラフォーセットさん



本田美奈子さん

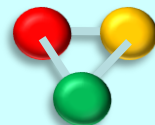
なぜ私には効かなかったのですか。

いま薬が効かない私にも、効く薬や
治療法はできるのですか？

がんの本態の理解を目指して



限られた人数・サンプルで



限られた分子の間で



個々独立の現象として

**がん研究者は、がんの分子病態の一部を
垣間見て、がんを理解しようとしてきた**



**そして、少しずつだけれど着実に
“がん”の理解は進んできた。**

そして分かってきたことは、

がんは、ゲノムに生じた複数の遺伝子異常が複雑に組み合わせあって、システムとしての統合的制御から逸脱した状態



ILLUSTRATION BY JONATHAN BURTON

自滅するシステムが機能していない

自分自身で増殖命令を出せる

増殖を止める外部命令を無視する

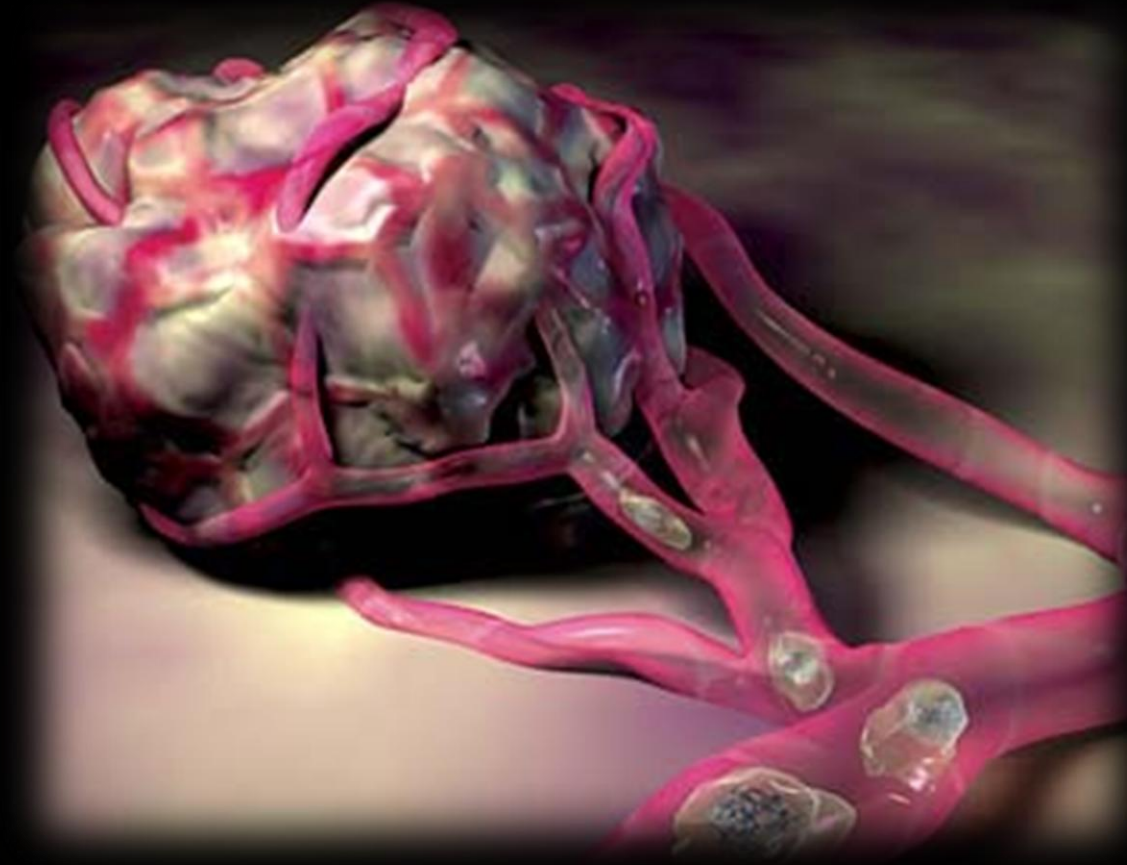


血管新生で血をひきこむ

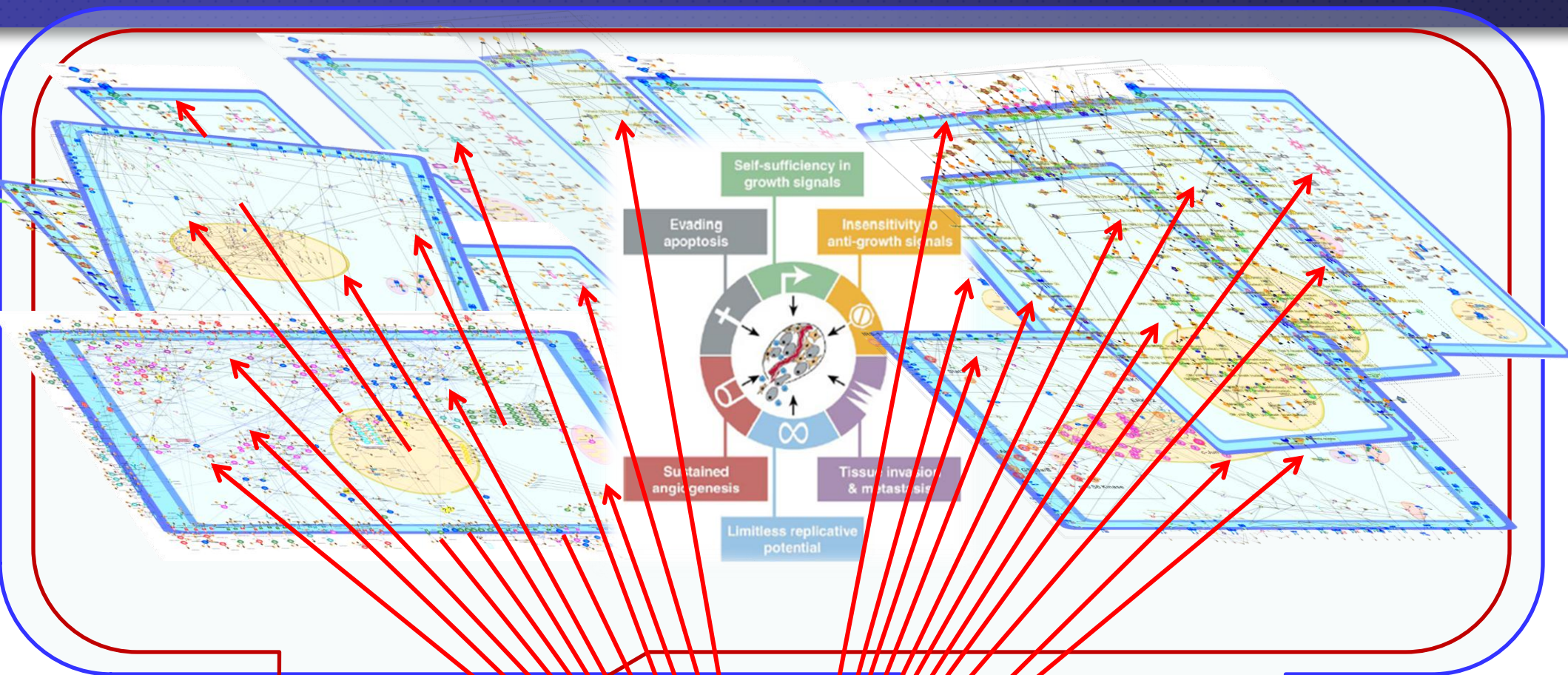
無限に増殖できる

浸潤と転移
どこへでも広がっていく

がんの血管新生 (Angiogenesis)



がんは自らの生存と増殖のため、血管新生 (Angiogenesis) によって栄養補給路を確保する。逆に、血管新生の遮断は「兵糧攻め」となることから、がん治療戦略の一つとなっている。



数十~数百か所のゲノム異常

個人ごとに異なった環境因子

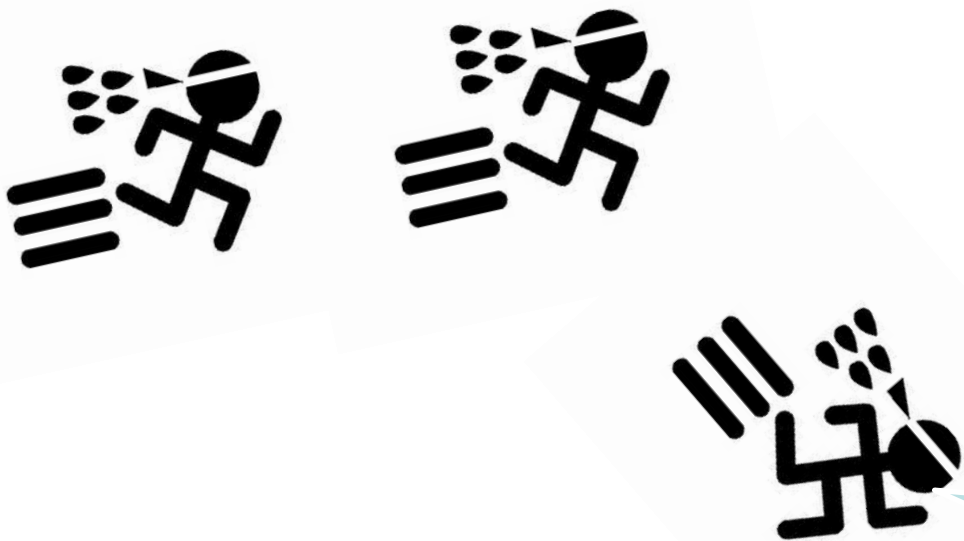
がん患者



ゲノムにおける個人差

でも、どうやったら月まで行けるの？

がんのシステムとしての理解と
その応用



月まで走って
は行けない！

がんのシステムとしての理解とその応用

網羅的なオミクスデータ
(DNA, mRNA, miRNA
を含むncRNA, 蛋白)

システム生物学、
数学、バイオイン
フォマティクス

医学の進歩の原動力は？



工学・化学

基礎生物学

分子生物学

病理学

内科学

疫学

バイオインフォ
マティクス

薬学

生化学

外科学

数学

ベンチ

ベッド