

産業医科大学大学院講義・医学研究概論
(北九州市・産業医科大学、2023/07/20)

臓器障害学概論

がんの分子生物学と薬物療法

- 肺がんを中心に -



産業医科大学第2外科・田中文啓

産業医科大学大学院講義・医学研究概論
(北九州市・産業医科大学、2022/07/21)

臓器障害学概論

がんの分子生物学と薬物療法

- 肺がんを中心に -

1, がんの分子生物学

- **がんとは**
- ゲノムとその異常
- がん免疫とその異常

2, がんの特徴と薬物療法

- 細胞障害性薬剤
- 分子標的薬剤
- 免疫チェックポイント阻害剤

“がん”とは何か？

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

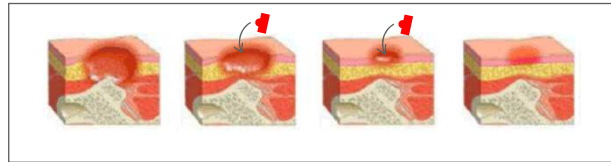
他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)



(可逆的な)細胞増殖
正常細胞

細胞増殖シグナル

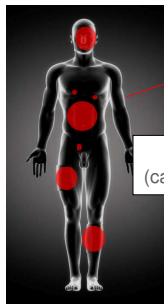


“がん”とは何か？

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)



上皮内癌
(carcinoma in situ)

基底膜

浸潤(invasion)
浸潤癌
(invasive carcinoma)

微小転移
(micro-metastasis)

< 1cm (10^3)

転移
(metastasis)

臨床的に検出可能
> 1cm (10^6)

“がん”とは何か？

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

基底膜

切除

微小残存腫瘍
(minimal residual disease)

MRD

浸潤(invasion)

浸潤癌
(invasive carcinoma)

微小転移
(micro-metastasis)

< 1cm (10^9)

(転移)再発
(recurrence)

臨牀的に検出可能
> 1cm (10^9)

“Liquid Biopsy”

上皮内癌
(carcinoma in situ)

産業医科大学大学院講義・医学研究概論
(北九州市・産業医科大学、2022/07/21)

臓器障害学概論

がんの分子生物学と薬物療法

- 肺がんを中心に -

- 1, がんの分子生物学
 - がんとは
 - ゲノムとその異常
 - がん免疫とその異常
- 2, がんの特徴と薬物療法
 - 細胞障害性薬剤
 - 分子標的薬剤
 - 免疫チェックポイント阻害剤

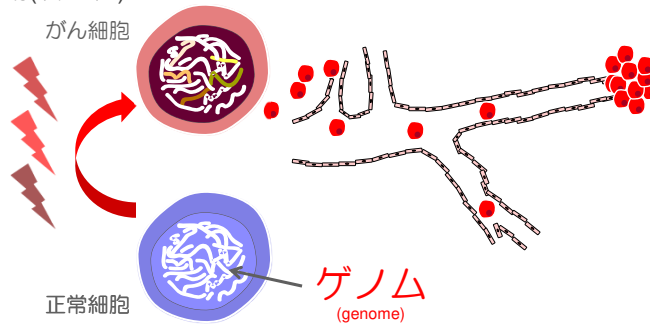
“がん”は何故発生するのか？

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

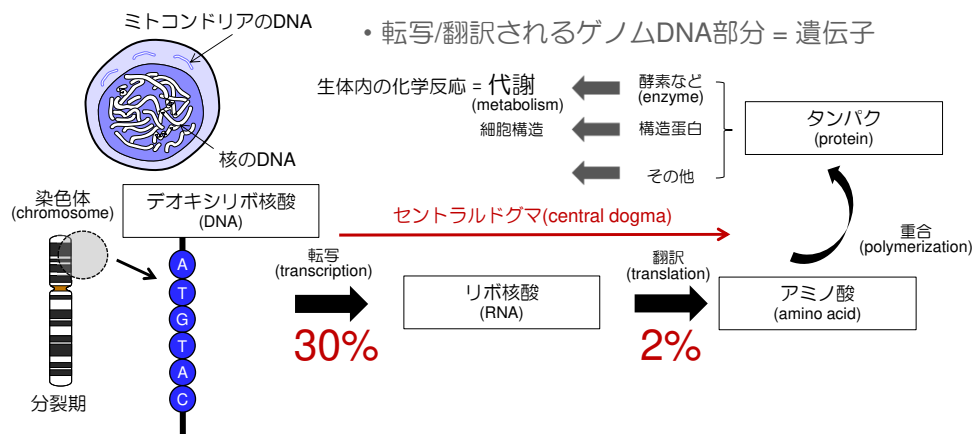
腫瘍(新生物)

悪性



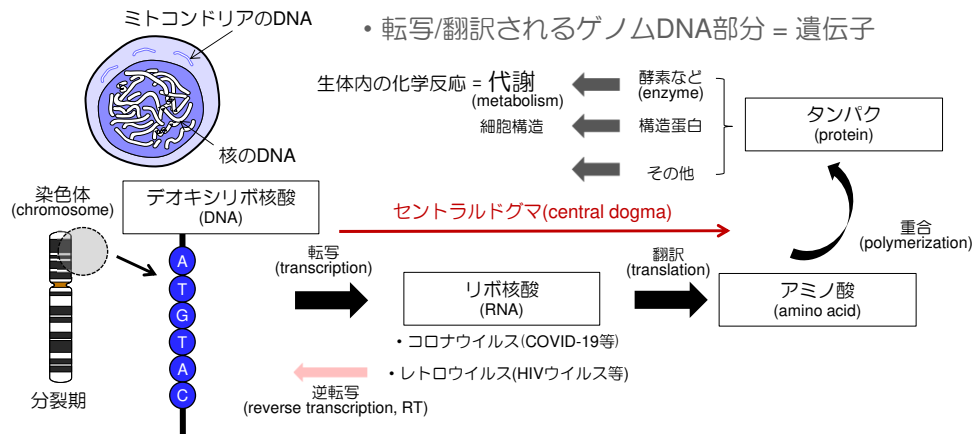
ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA・30億塩基対・2m)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)



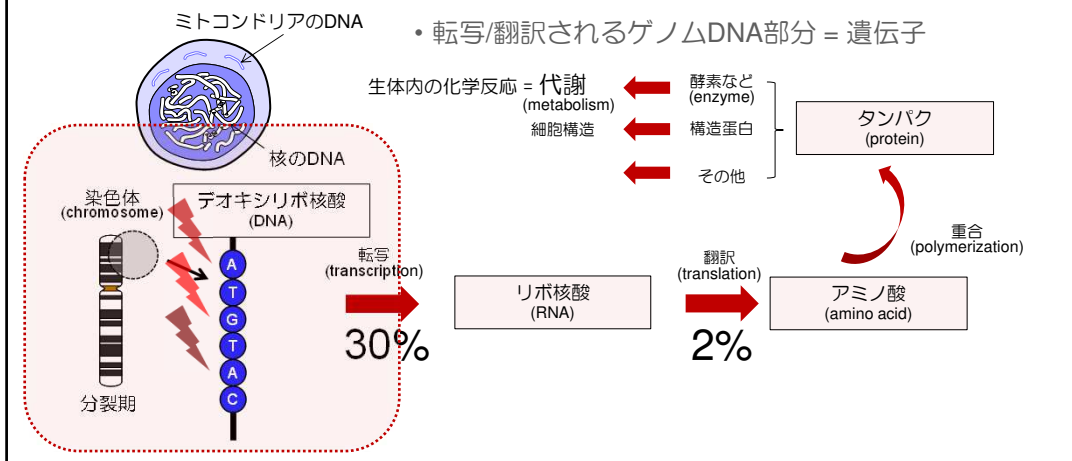
ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA・30億塩基対・2m)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)



ゲノムとは何か？

- 細胞のすべての遺伝情報(→細胞の構造や動きを決定)
- デオキシリボ核酸(DNA・30億塩基対・2m)として(大部分は)核に存在
- 分裂期には染色体を形成(顕微鏡で見える)

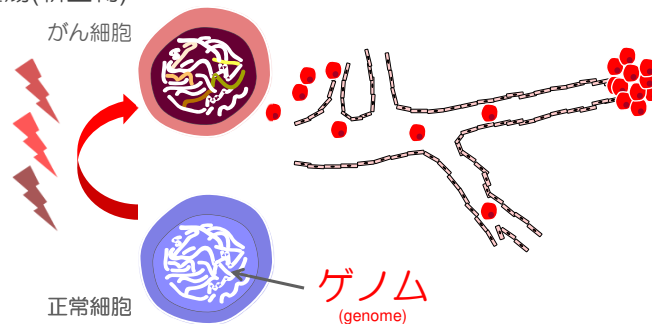


“がん”は何故発生するのか？

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖
腫瘍(新生物)

悪性

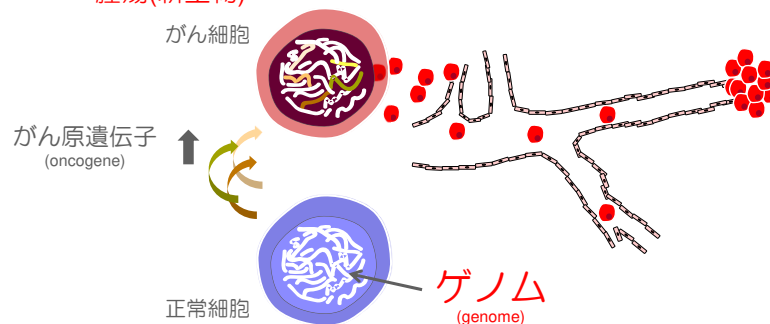


“がん”は何故発生するのか？

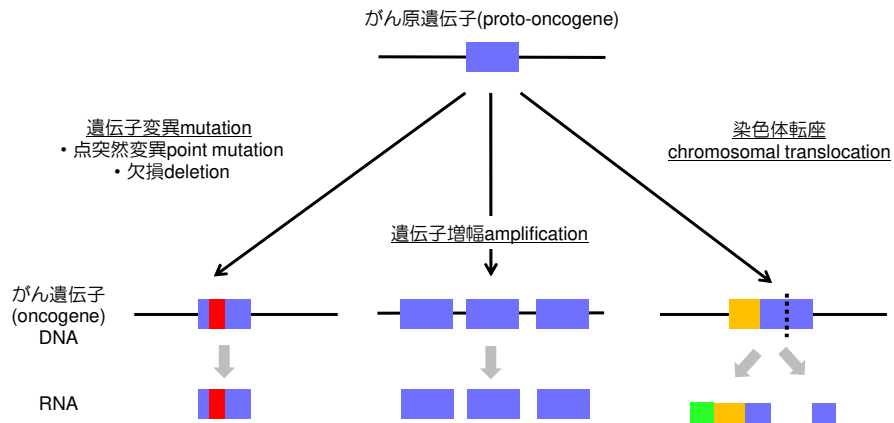
“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖
腫瘍(新生物)

悪性



“がん原”遺伝子と活性化 - 遺伝子変異・遺伝子増幅・染色体転座 -

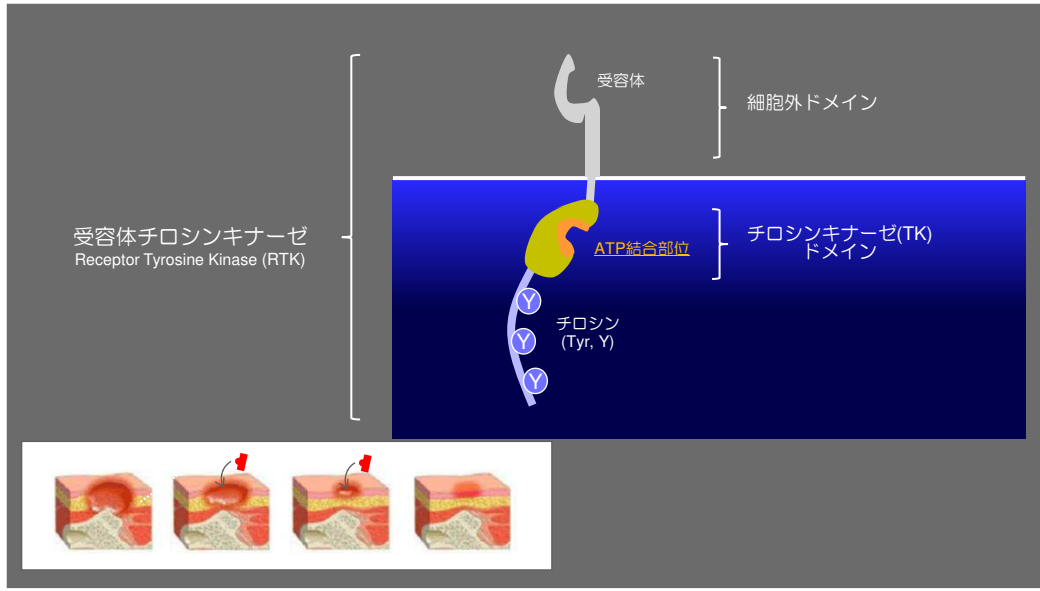


遺伝子変異による“がん原”遺伝子活性化

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	変異様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>β-catenin</i>	3p21.3-p22	Wntシグナル伝達	点変異		肝臓癌・大腸癌・子宮内膜癌
<i>PIK3CA</i>	3q26	PI3キナーゼ	点変異		大腸癌・乳癌など
<i>KIT (CD117)</i>	4q12	受容体チロシンキナーゼ	点変異・欠失等 (多くはexon11)	イマチニブ スニチニブ レブラフェニブ	消化管間質腫瘍 (GIST)
<i>EGFR</i>	7q12-q13	受容体チロシンキナーゼ	欠損 (exon19) 点変異 (L858R)	ゲフィチニブ エルロチニブ アファチニブ オシメルチニブ	肺癌 (特に腺癌)
<i>MET</i>	7q31	受容体チロシンキナーゼ	点変異 (胚細胞)		家族性乳頭状腎細胞癌
<i>BRAF</i>	7q34	セリン・スレオニンキナーゼ	点変異	トラメチニブ ダブラフェニブ ベムラフェニブ	悪性黒色腫 甲状腺癌・大腸癌・肺癌
<i>JAK2</i>	9q24	非受容体チロシンキナーゼ	点変異 (V617F)		慢性骨髄増殖性疾患 (真性多血症・本態性血小板血症・原発性骨髄線維症)
<i>RET</i>	10q11.2	受容体チロシンキナーゼ	点変異 (胚細胞)		多発性内分泌腫瘍症 II 型 (MEN2)
<i>KRAS</i>	12p12.1	GTP結合タンパク (受容体チロシンキナーゼの下流)	点変異	* Cetuximab (抗EGFR抗体) の効果低下予測因子	膵臓癌・大腸癌・肺癌など
<i>HER2</i>	17q21	受容体チロシンキナーゼ	点変異		肺癌・卵巣癌・乳癌など

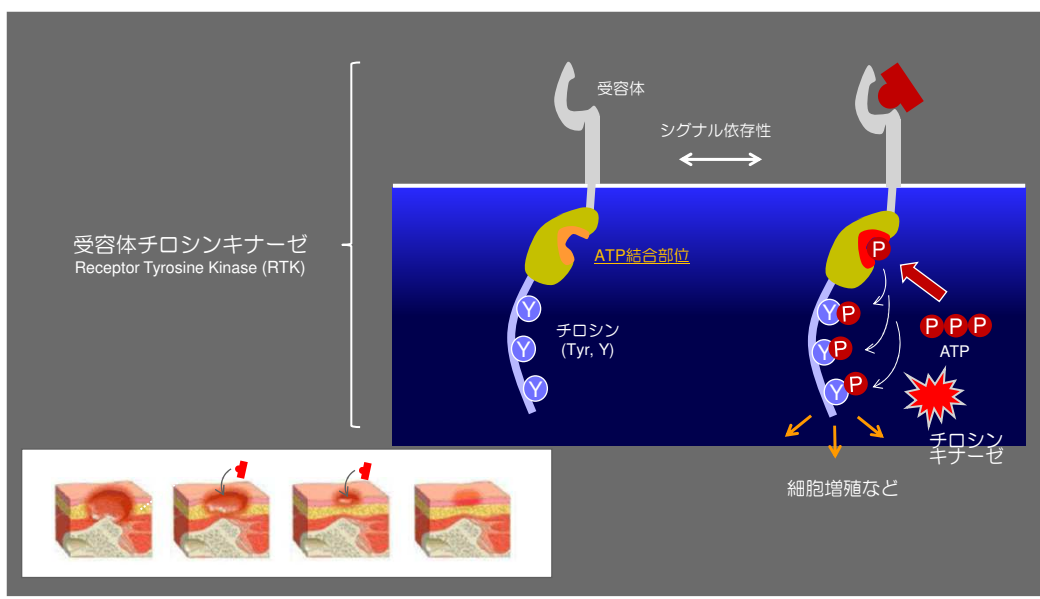
EGFRの構造と機能

Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)



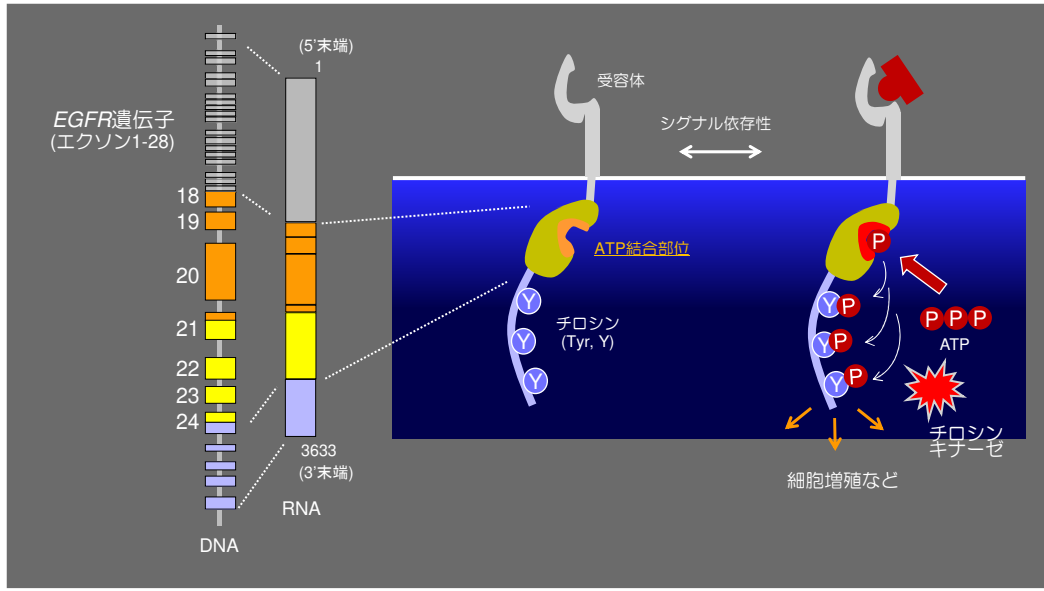
EGFRの構造と機能

Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)



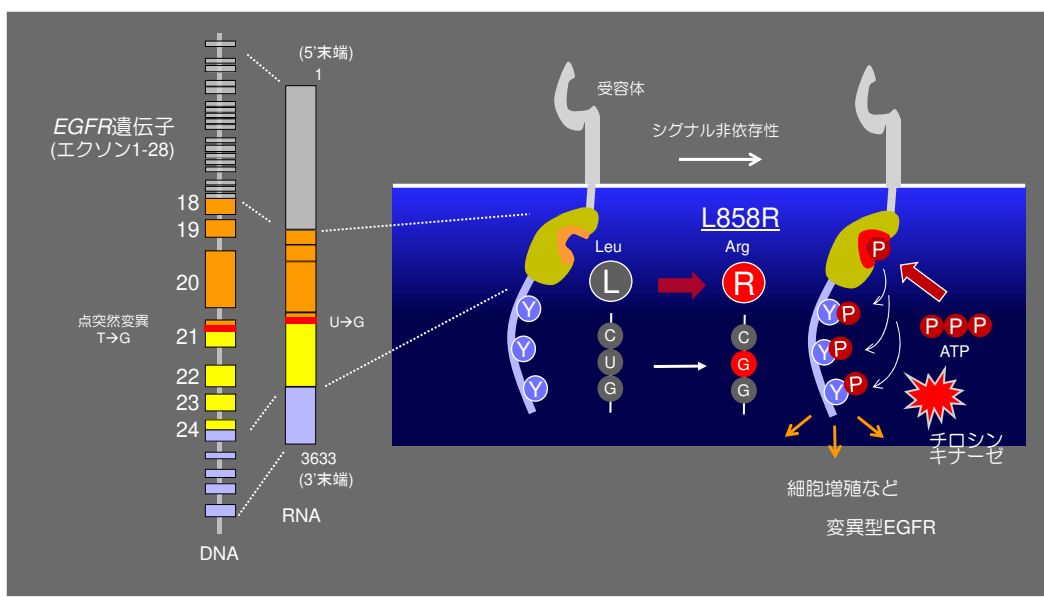
EGFR活性化変異とがん化

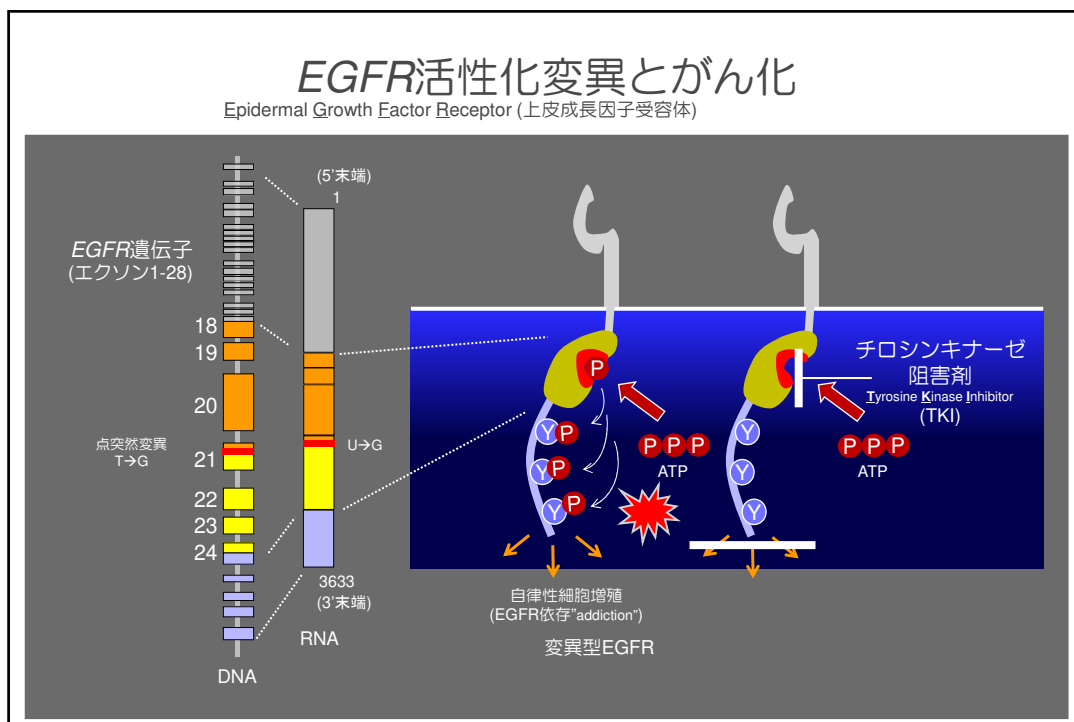
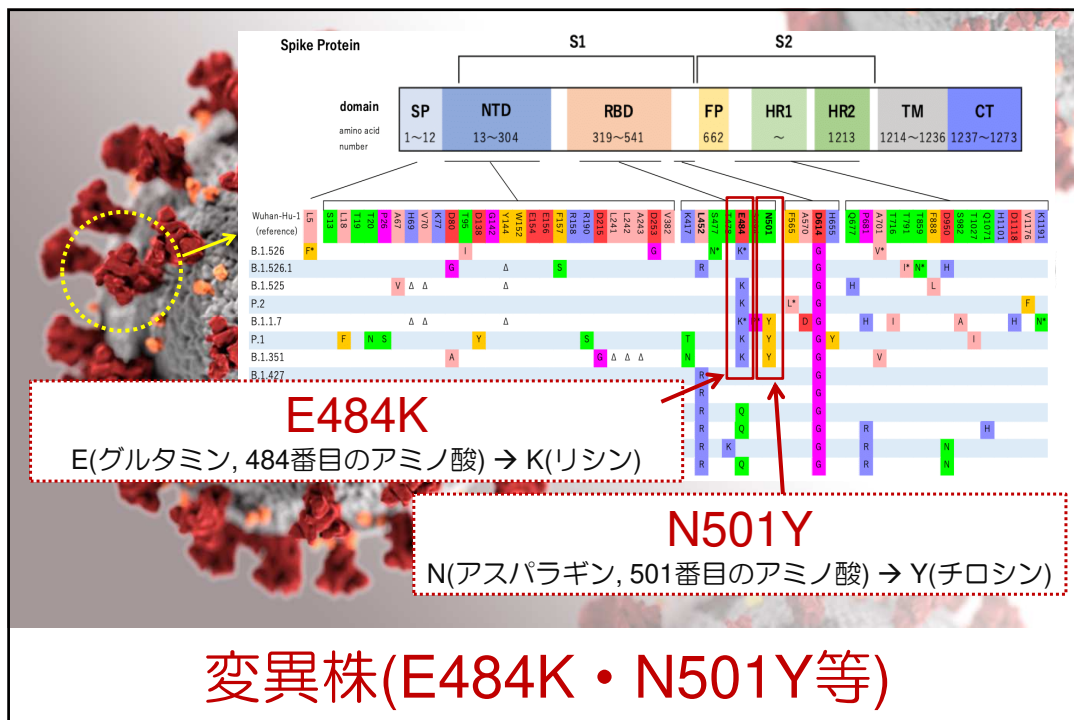
Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)



EGFR活性化変異とがん化

Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)





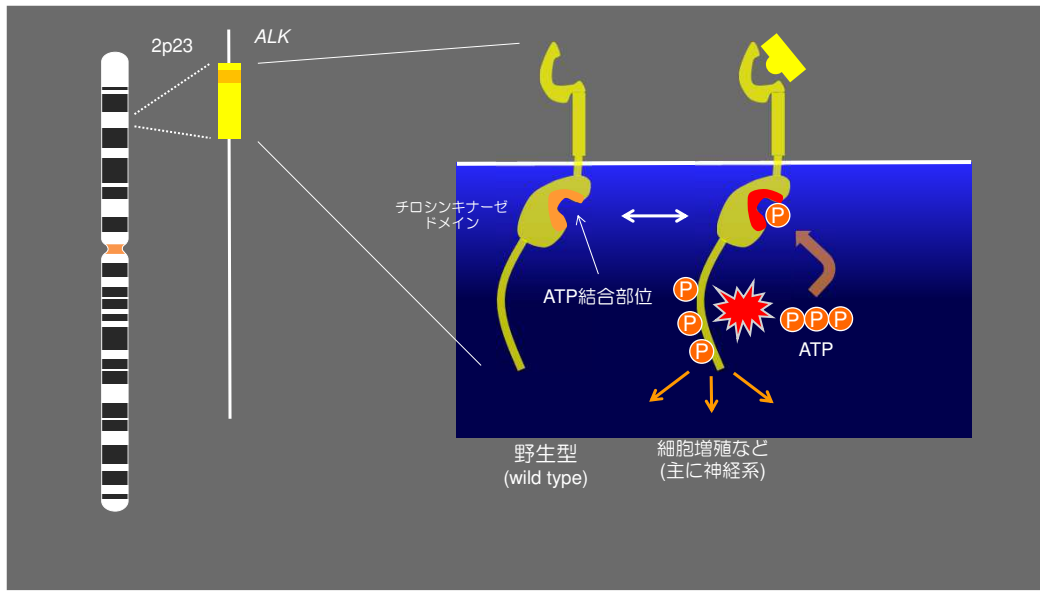
染色体転座による“がん原”遺伝子活性化(1)

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	転座様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>EVI1</i>	3p26	転写因子	AML1-EVI1; t(3;21) (q26;q22)		骨髄異型性症候群(MDS) 急性骨髄性白血病(ALL) 慢性骨髄性白血病(CML急性転化時)
<i>cMYC</i>	8q24	転写因子	IgH-cMYC; t(8;14) (q24;q32)		Burkittリンパ腫(80%)
<i>JAK2</i>	9p24	非受容体型チロシンキナーゼ	TEL-JAK2; t(9;12)		急性リンパ芽球性白血病など
<i>ABL</i>	9p34	非受容体型チロシンキナーゼ	BCR-ABL; t(9;22); フィラデルフィア染色体	イマチニブ ニロチニブ ダサチニブ	慢性骨髄性白血病(CML, 90%) 急性リンパ性白血病(ALL, 20%)
<i>CCND1(BCL1)</i>	11q13	サイクリンD1	IgH-CCND1; t(11;14) (q13;q32)		マンツル細胞リンパ腫(MCL, 70%)
<i>MLL</i>	11q23	転写因子	さまざま; t(v;11q23)		急性骨髄性白血病(AML) 急性リンパ性白血病(ALL)
<i>PML</i>	15q22	転写因子	PML-RARα; t(15;17) (q22;q12)		急性前骨髄性白血病(APL)
<i>CBFB</i>	16q22	転写因子	CBFB-MYH1; inv(16) (p13.1q22)		急性骨髄性白血病(AML)
<i>BCL2</i>	18q21	抗アポトーシス因子	IgH-BCL2; t(14;18) (q32;q21)		濾胞型リンパ腫(>85%)
<i>MALT1</i>	18q21	抗アポトーシス因子	API2-MALT1; t(11;18) (q21;q21)		MALTリンパ腫(30-40%)
<i>AML1 (RUNX1)</i>	21q22	転写因子	AML1-ETO (RUNX1-RUNXT1); t(8;21) (q22;q22)		急性骨髄性白血病(AML)

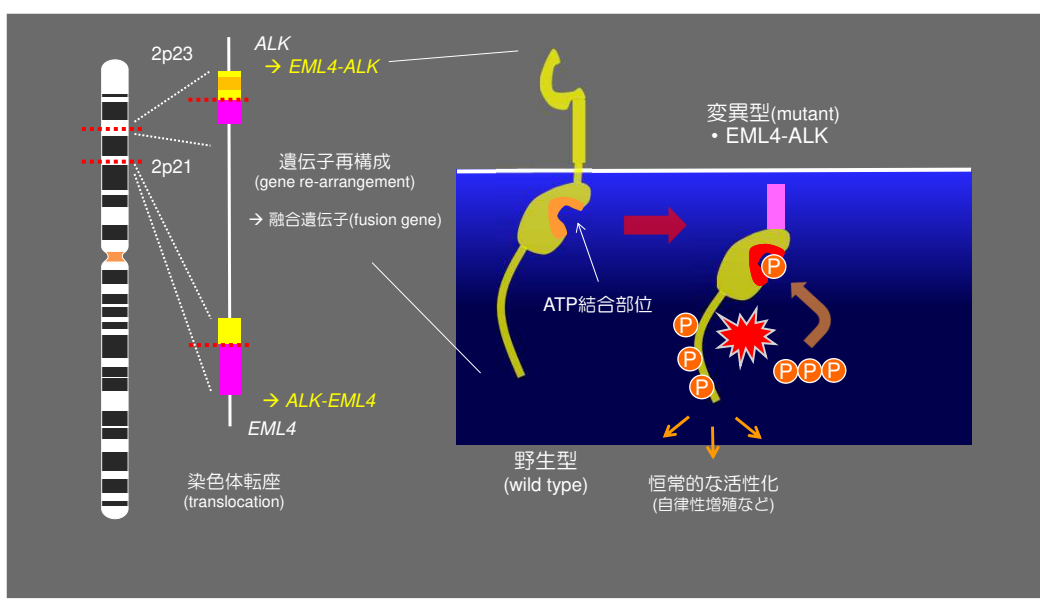
染色体転座による“がん原”遺伝子活性化(2)

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	転座様式	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>ALK</i>	2p23	受容体型チロシンキナーゼ	NPM-ALK; t(2;5) (p23;q35) TPM3-ALK; t(1;2) (q25;p23) TPM4-ALK; t(2;19) (p23;p13) EML4-ALK; Inv(2) (p21;p23) KIF5B-ALK; t(2;19) (p23;p13) TFG-ALK; t(2;10) (p23;p11)	クリゾチニブ アレクチニブ セリチニブ ロルラチニブ	未分化大細胞型リンパ腫(ALCL) 炎症性筋線維芽細胞腫瘍(IMT) 肺癌(腺癌、5%)
<i>ROS1</i>	6q22	受容体チロシンキナーゼ	CD74-ROSなど	クリゾチニブ	肺癌(腺癌、1-2%)
<i>RET</i>	10q11.2	受容体型チロシンキナーゼ	RET-PTC KIF5B-RET, CCDC6-RET		甲状腺癌(乳頭癌) 肺癌(腺癌、1-2%)
<i>CHOP (DDIT3)</i>	12q13	転写因子	FUS(TLC)-CHOP; t(12;16) (q13;p11)		(粘液様・円形細胞)脂肪肉腫(95%)
<i>SYT (SS18)</i>	18q11	転写因子	SYT-SSX1 (2, 4); t(X;18) (p11;q11)		滑膜肉腫(100%)
<i>EWS</i>	22q12	転写因子	EWS-FLI1; t(11;22) (q24;q12) EWS-WT1; t(11;22) (q13;q12)		Ewing肉腫(未熟神経外胚葉性腫瘍PNET, 90%) 線維形成性小細胞腫瘍(DSRCT, >95%)

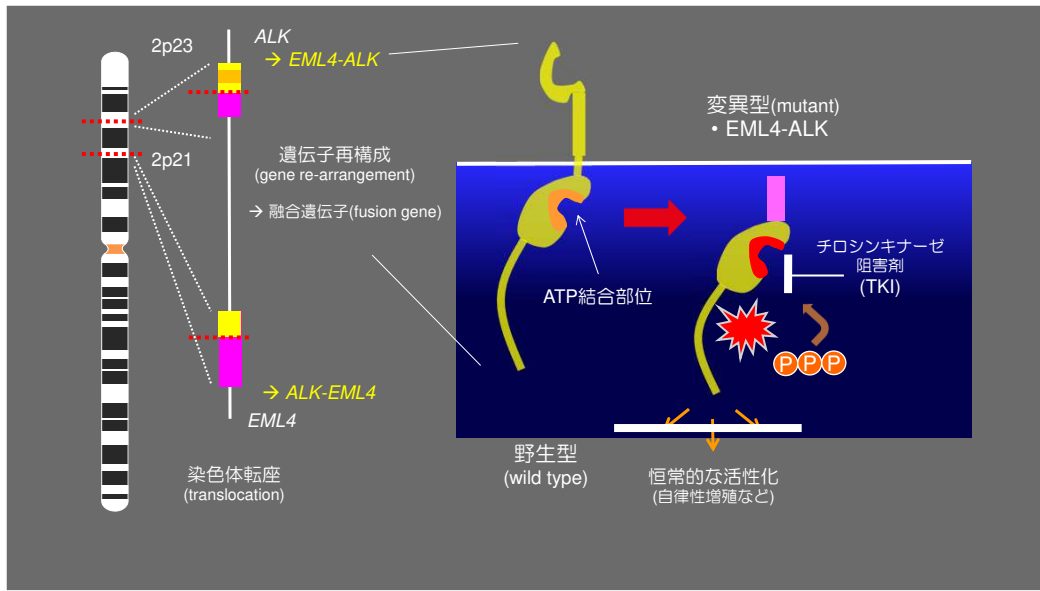
染色体転座によるALK活性化とがん化



染色体転座によるALK活性化とがん化

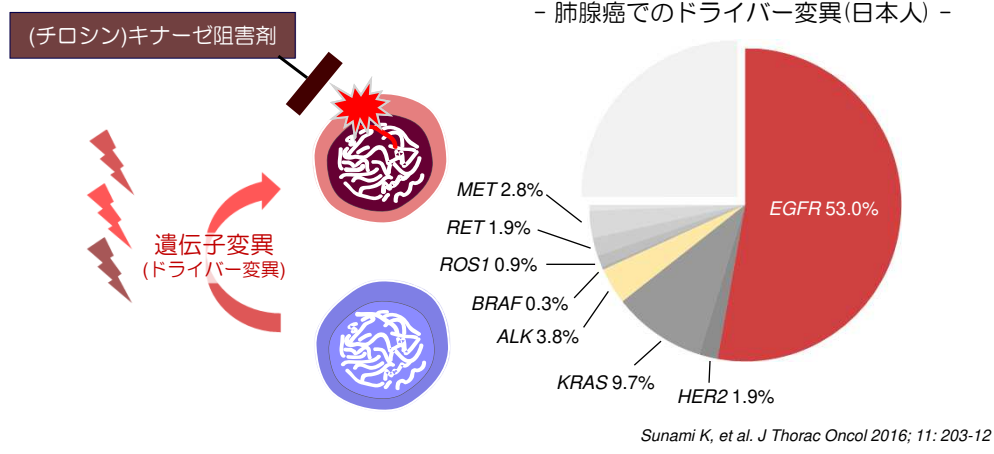


染色体転座によるALK活性化とがん化



肺癌でのドライバー変異と阻害剤

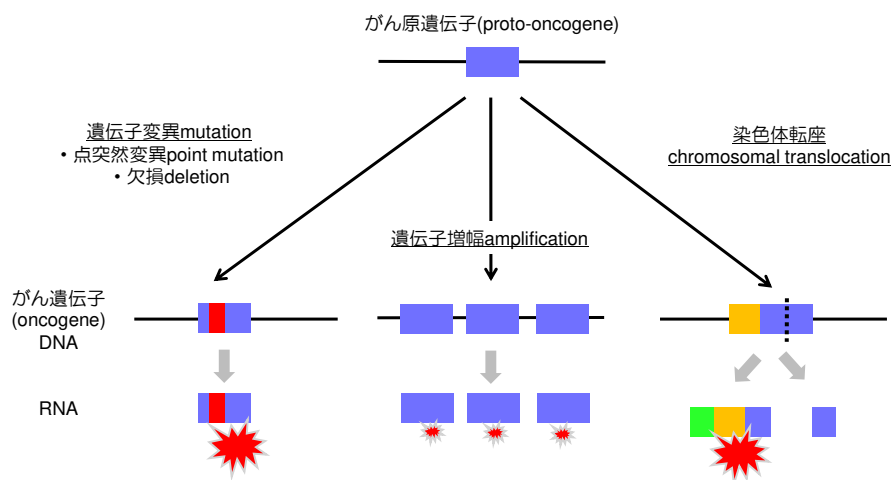
“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)



遺伝子増幅による“がん原”遺伝子活性化

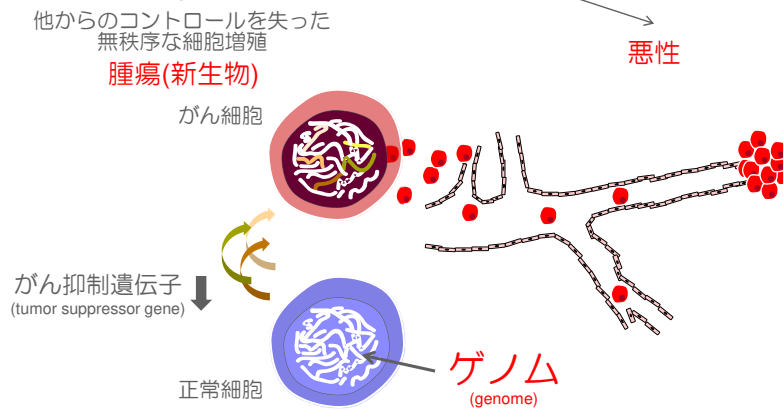
遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	Key drug	代表的な悪性腫瘍
<i>nMYC</i>	2p23-p24	転写因子		神経芽腫・肺癌(小細胞癌)
<i>EGFR</i>	7q12-q13	受容体チロシンキナーゼ		膠芽腫
<i>cMYC</i>	8q24	転写因子		肺癌など
<i>CyclinD1</i>	11q13	サイクリン		乳癌・食道癌など
<i>CDK4</i>	12q13-q14	サイクリン依存性キナーゼ		黒色腫・膠芽腫・乳癌・骨肉腫
<i>MDM2</i>	12q13-q14	p53結合タンパク		骨肉腫
<i>HER2</i>	17q21	受容体チロシンキナーゼ	トラスツズマブ ベルスズマブ	乳癌・胃癌

“がん原”遺伝子と活性化 - 遺伝子変異・遺伝子増幅・染色体転座 -



“がん”は何故発生するのか？

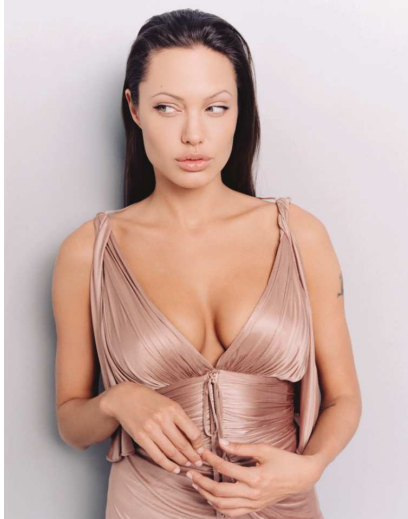
“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)



がん抑制遺伝子の不活化

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	遺伝性腫瘍	非遺伝性腫瘍
<i>MSH2</i>	2p21-p22	DNAミスマッチ修復	遺伝性非ポリポーシス大腸癌	大腸癌、子宮体癌
<i>MLH1</i>	3p21	DNAミスマッチ修復	遺伝性非ポリポーシス大腸癌	大腸癌、子宮体癌
<i>VHL</i>	3p26	転写制御	von Hippel-Lindau病	腎癌、血管芽細胞腫
<i>APC</i>	5q21	シグナル伝達	家族性大腸ポリポーシス	大腸癌、胃癌、膵癌
<i>p16</i>	9q21	細胞周期制御	家族性悪性黒色腫	肺癌、胸膜中皮腫、悪性黒色腫、膵臓癌
<i>PTC</i>	9q22	シグナル伝達	Gorlin症候群	基底細胞癌
<i>PTEN</i>	10q23.3	ホスファターゼ(脱リン酸化)	Cowden病	神経膠腫、前立腺癌
<i>WT1</i>	11p13	転写制御	Wilms腫瘍	Wilms腫瘍、腎芽腫
<i>MEN1</i>	11q13	転写制御	多発性内分泌腫瘍1型	
<i>ATM</i>	11q23	シグナル伝達	毛細血管拡張性運動失調症	
<i>BRCA2</i>	13q12-q13	DNA修復	家族性乳癌や卵巣癌	卵巣癌、膵臓癌
<i>RB1</i>	13q14	細胞周期制御・転写制御	網膜芽細胞腫(RB)	網膜芽細胞腫、骨肉腫、肺癌等
<i>E-cadherin</i>	16q22	細胞接着	家族性胃癌	胃癌(スキルス)、乳癌
<i>TP53</i>	17p13	細胞周期・アポトーシス制御	Li-Fraumeni症候群	大部分の腫瘍
<i>NF1</i>	17q11	シグナル伝達	神経線維腫症1型	神経芽腫、悪性黒色腫
<i>BRCA1</i>	17q21	DNA修復	家族性乳癌や卵巣癌	乳癌
<i>SMAD4/DPC4</i>	18q21	シグナル伝達	家族性若年性ポリポーシス	大腸癌、膵臓癌
<i>LKB1/STK11</i>	19p13.3	シグナル伝達	Peutz-Jeghers症候群	
<i>NF2</i>	22q12	細胞骨格	神経線維腫症2型	髄膜腫、神経芽腫

遺伝性乳癌・卵巣癌症候群 Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)



Angelina Jolie

Preventive double mastectomy 予防的両側乳房切除

MY MOTHER fought cancer for almost a decade and died at 56. She held out long enough to meet the first of her grandchildren and to hold them in her arms. But my other children will never have the chance to know her and experience how loving and gracious she was.

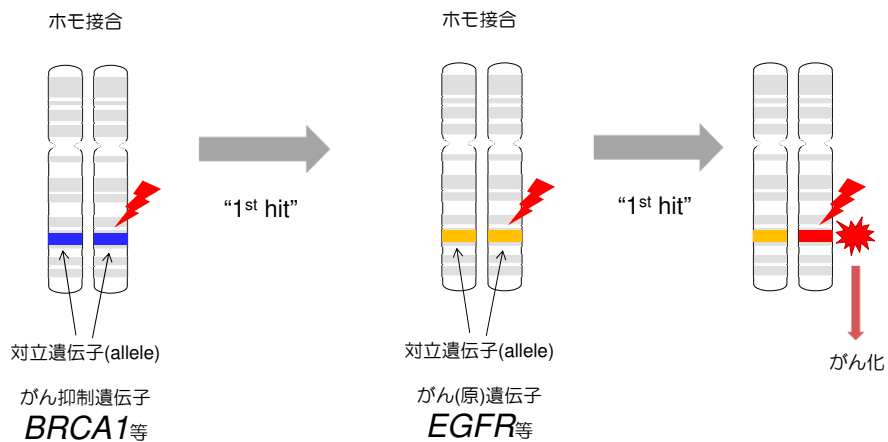
We often speak of "Mommy's mommy," and I find myself trying to explain the illness that took her away from us. They have asked if the same could happen to me. I have always told them not to worry, but the truth is I carry a "faulty" gene, BRCA1, which sharply increases my risk of developing breast cancer and ovarian cancer. My doctors estimated that I had an 87 percent risk of breast cancer and a 50 percent risk of ovarian cancer, although the risk is different in the case of each woman.

Only a fraction of breast cancers result from an inherited gene mutation. Those with a defect in BRCA1 have a 65 percent risk of getting it, on average.

Once I knew that this was my reality, I decided to be proactive and to minimize the risk as much I could. I made a decision to have a preventive double mastectomy. I started with the breasts, as my risk of breast cancer is higher than my risk of ovarian cancer, and the surgery is more complex.

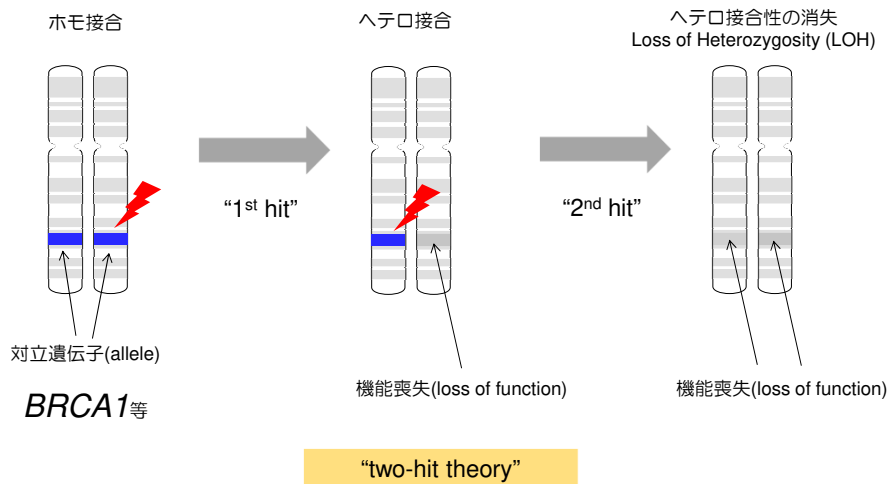
NY Times May 14, 2013

がん抑制遺伝子の失活 "Inactivation of Tumor suppressor gene"(Loss of function)



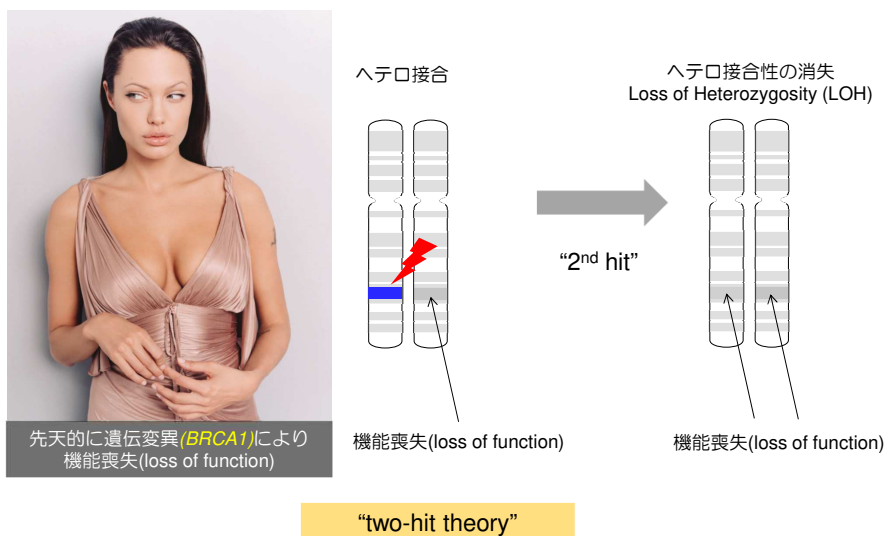
がん抑制遺伝子の失活

“Inactivation of Tumor suppressor gene”(Loss of function)



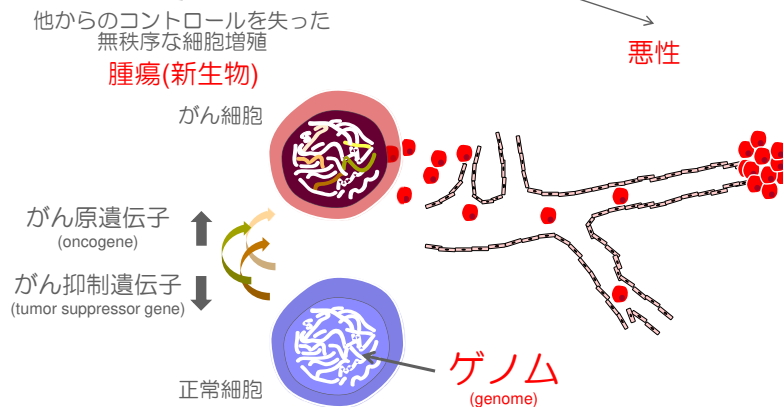
がん抑制遺伝子の失活

“Inactivation of Tumor suppressor gene”(Loss of function)



“がん”は何故発生するのか？

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)



産業医科大学大学院講義・医学研究概論
(北九州市・産業医科大学、2022/07/21)

臓器障害学概論

がんの分子生物学と薬物療法 - 肺がんを中心に -

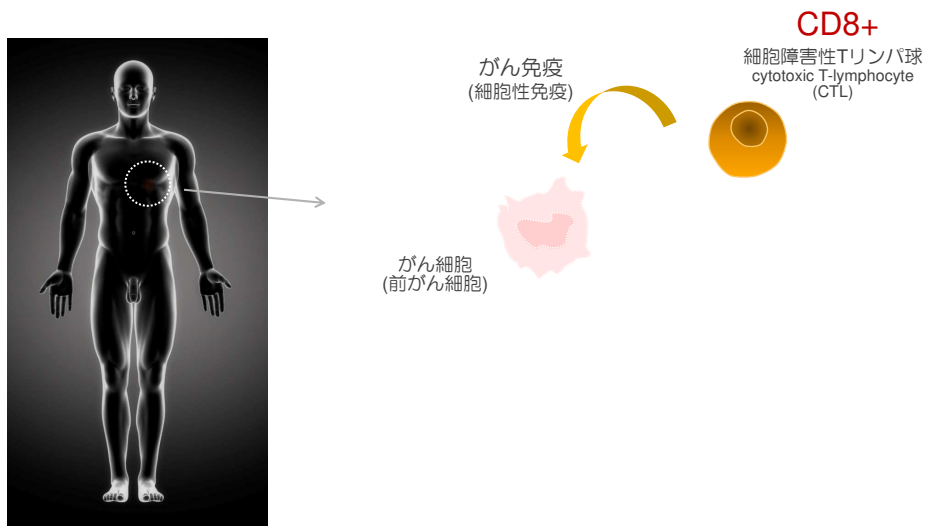
1, がんの分子生物学

- がんとは
- ゲノムとその異常
- **がん免疫とその異常**

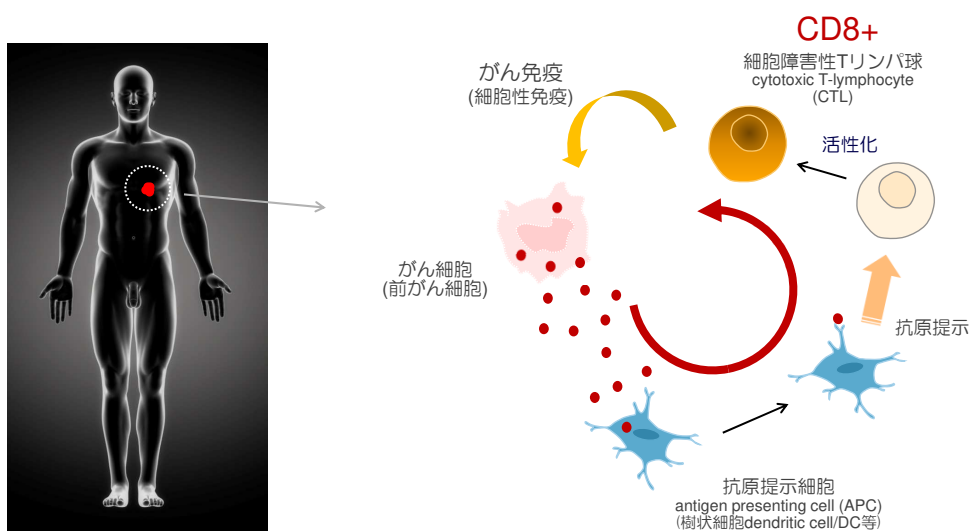
2, がんの特徴と薬物療法

- 細胞障害性薬剤
- 分子標的薬剤
- 免疫チェックポイント阻害剤

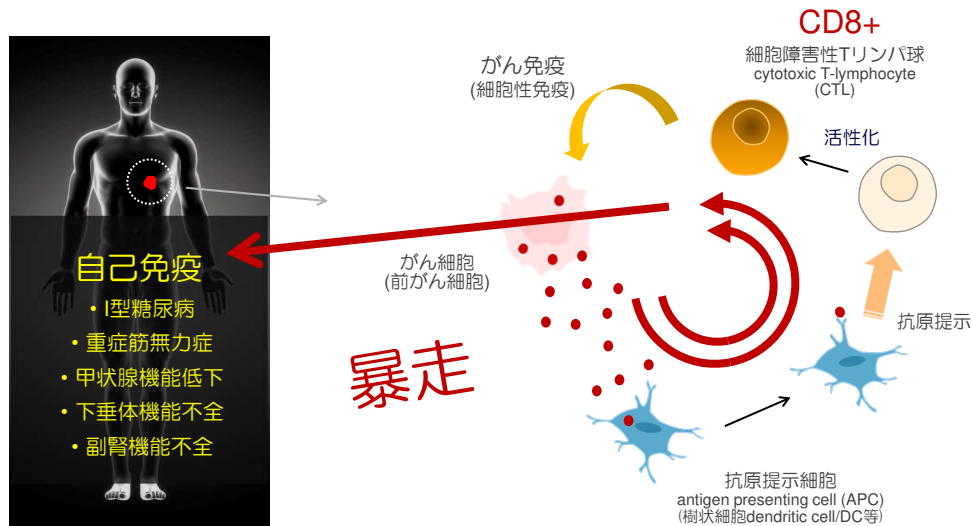
がん免疫とチェックポイント



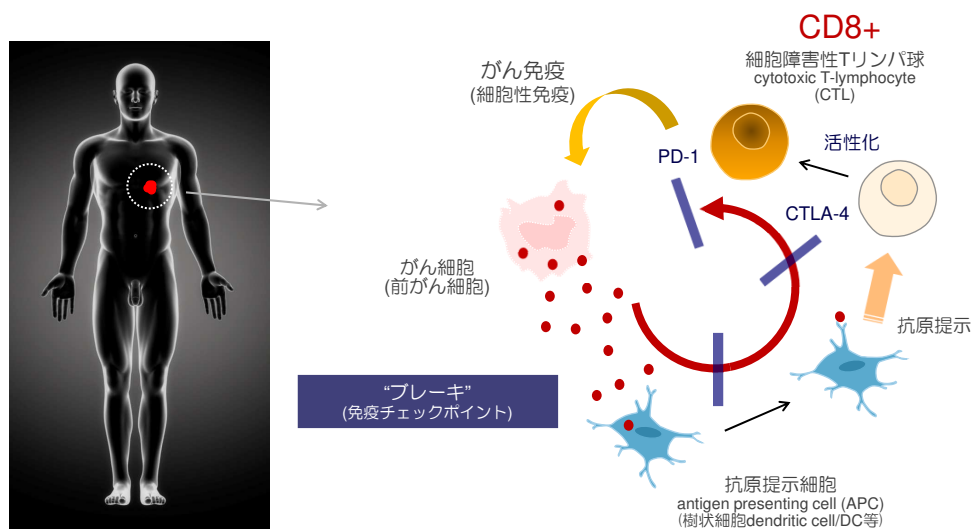
がん免疫とチェックポイント



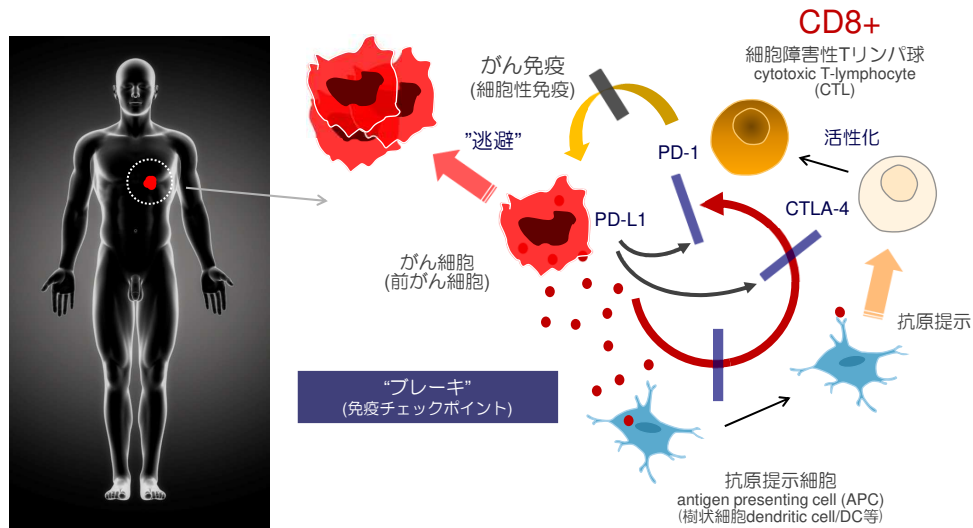
がん免疫とチェックポイント



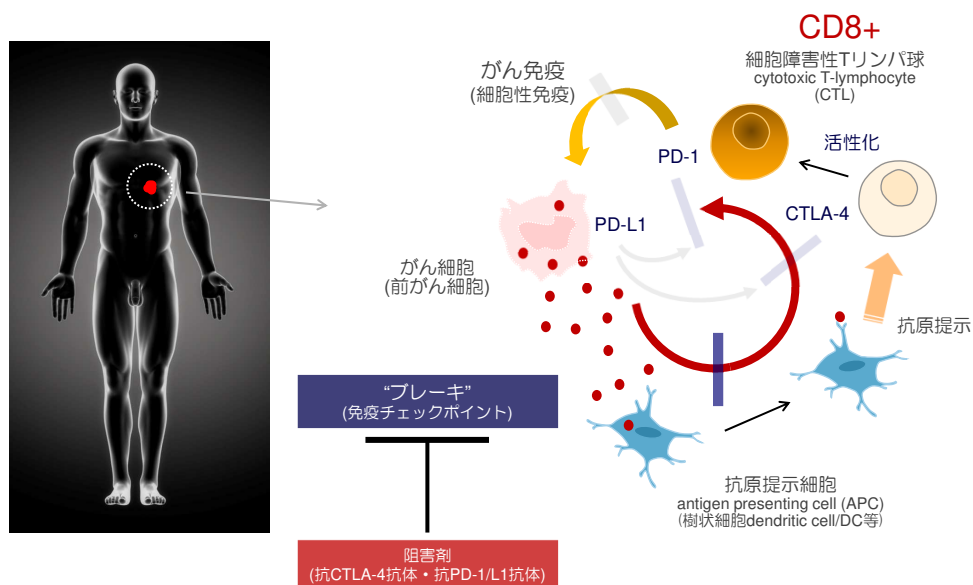
がん免疫とチェックポイント



がん免疫とチェックポイント



がん免疫とチェックポイント



がんの分子生物学と薬物療法

- 肺がんを中心に -

1, がんの分子生物学

- がんとは
- ゲノムとその異常
- がん免疫とその異常

2, がんの特徴と薬物療法

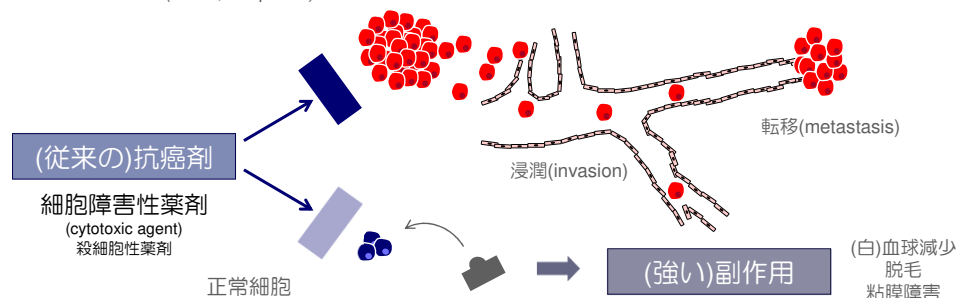
- 細胞障害性薬剤
- 分子標的薬剤
- 免疫チェックポイント阻害剤

“がん”の薬物療法

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖
腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

悪性
(malignant)



“がん”の薬物療法

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

悪性

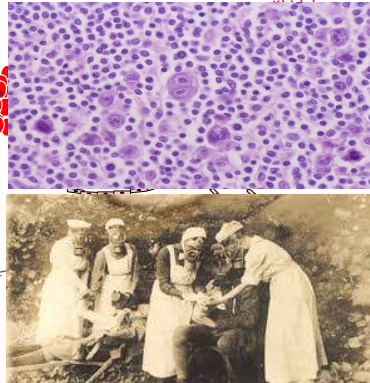
悪性リンパ腫など
(malignant lymphoma)

シクロホスファミド
Cyclophosphamide
(エンドキサン)

(従来の)抗癌剤

細胞障害性薬剤
(cytotoxic agent)
殺細胞性薬剤

正常細胞



転移(metastasis)

毒ガス
Nitrogen mustard

“がん”の薬物療法

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

標的薬剤
(targeted/targeting agent)

“がん”の特徴(hallmarks)

転移(metastasis)

浸潤(invasion)

(従来の)抗癌剤

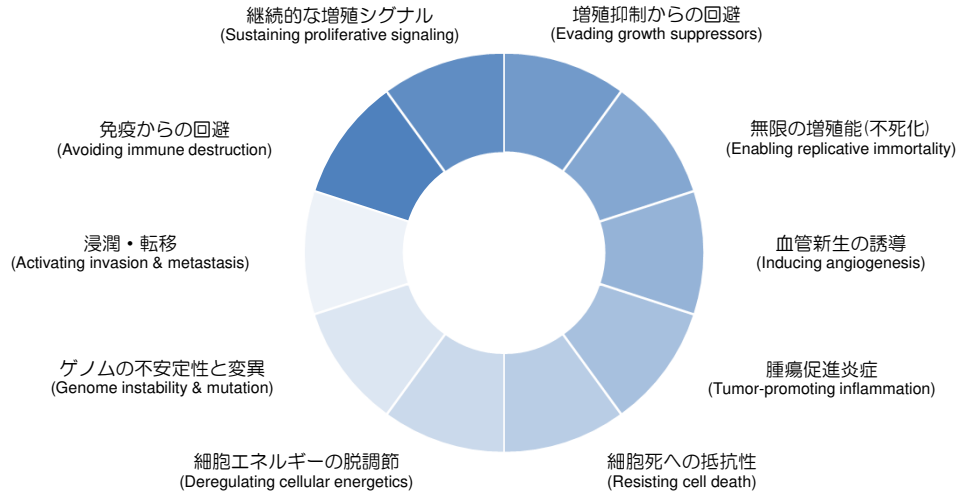
細胞障害性薬剤
(cytotoxic agent)
殺細胞性薬剤

正常細胞

(強い)副作用

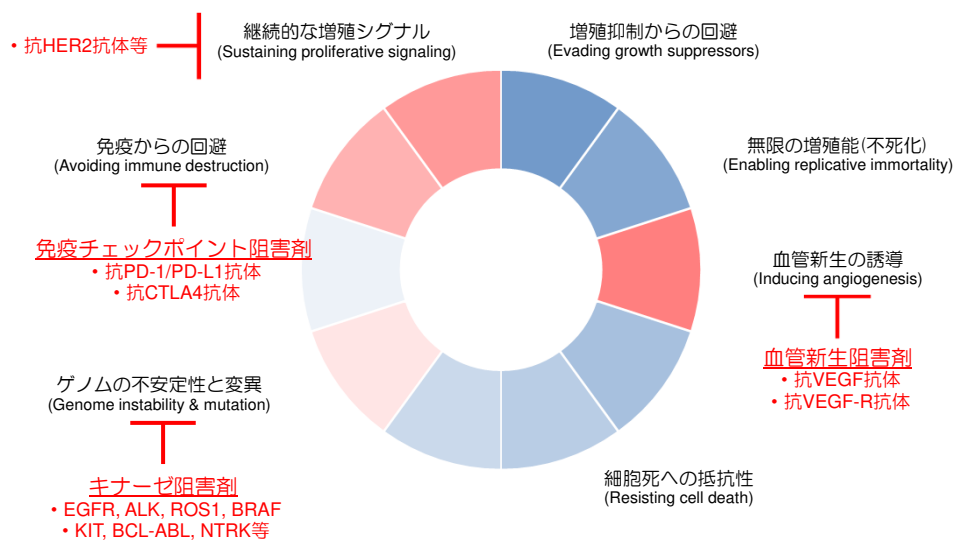
(白)血球減少
脱毛
粘膜障害

“がん”の特徴と標的治療



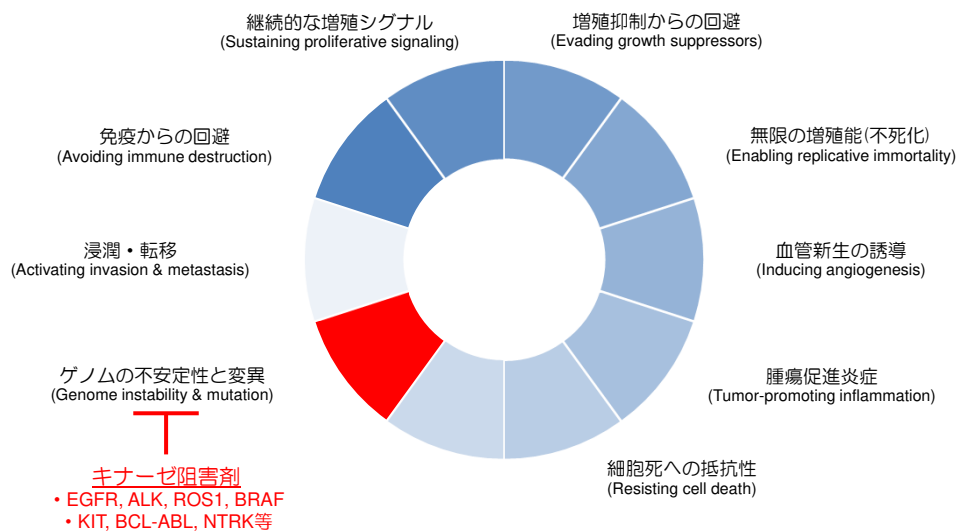
Hanahan D & Weinberg RA. Cell 144(5):646-674, 2011

“がん”の特徴と標的治療



Hanahan D & Weinberg RA. Cell 144(5):646-674, 2011

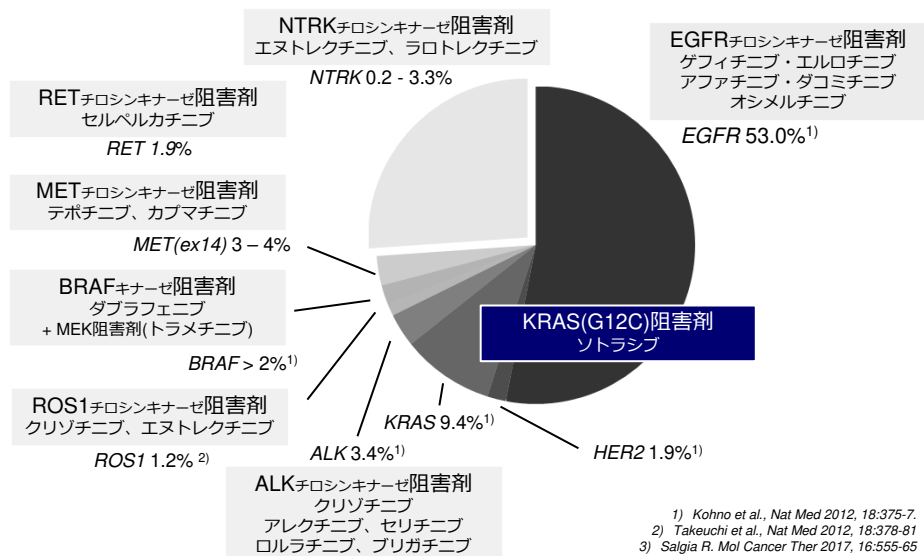
“がん”の特徴と標的治療



Hanahan D & Weinberg RA. Cell 144(5):646-674, 2011

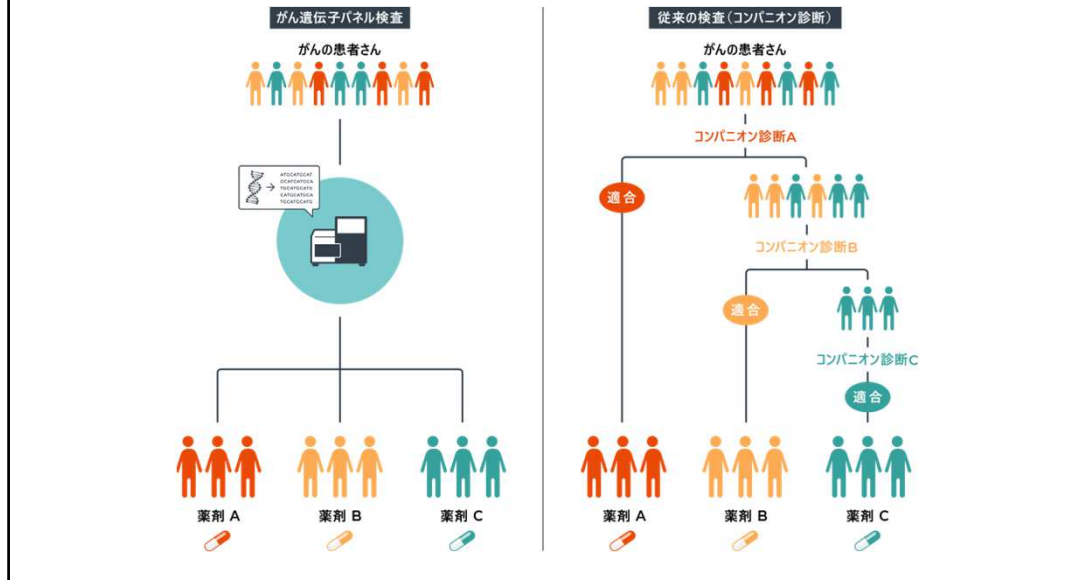
肺癌でのドライバー変異と阻害剤

- 日本人の肺腺癌におけるドライバー変異 -

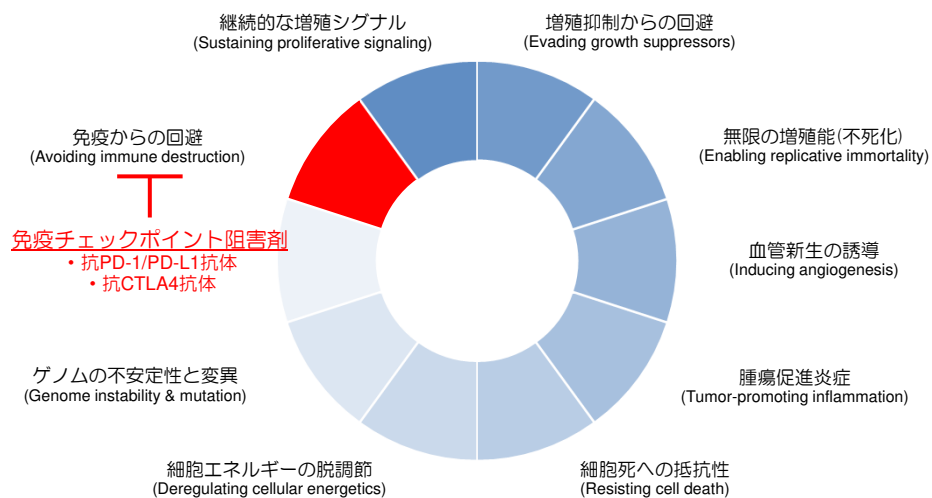


次世代シーケンサー(NGS)とパネル検査

Next Generation Sequencing

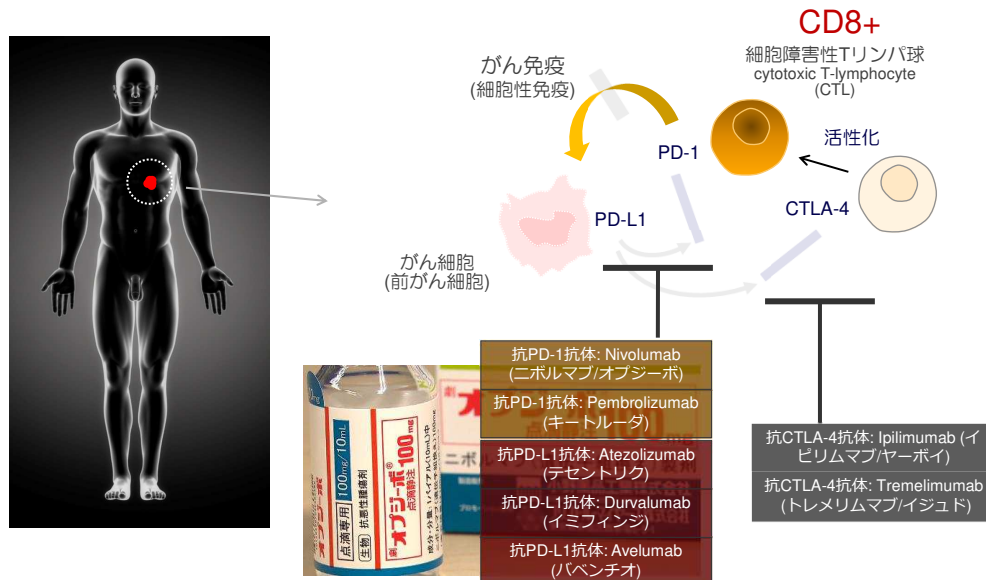


“がん”の特徴と標的治療



Hanahan D & Weinberg RA. Cell 144(5):646-674, 2011

免疫チェックポイントと阻害剤



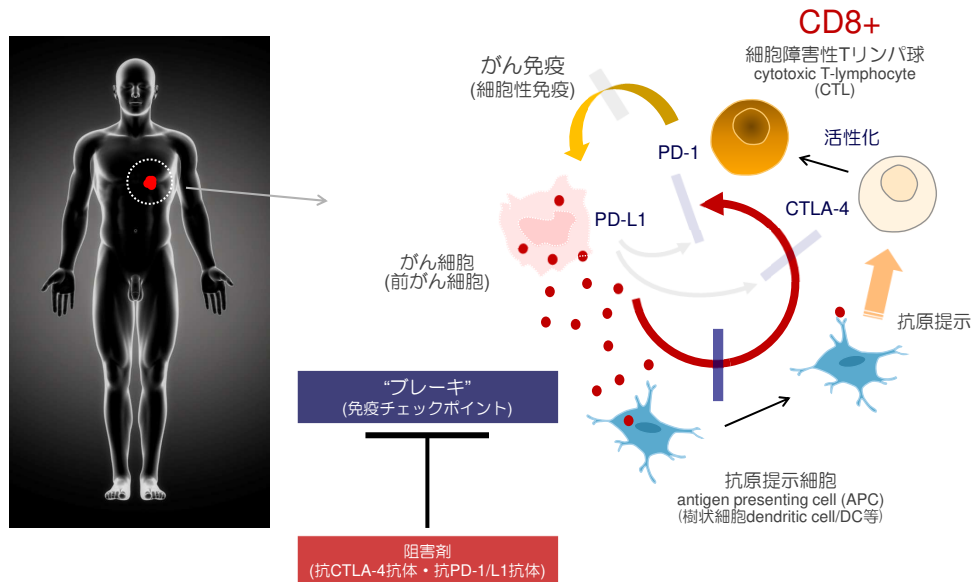
免疫チェックポイント阻害剤

- 日本での承認状況(2023年7月時点) -

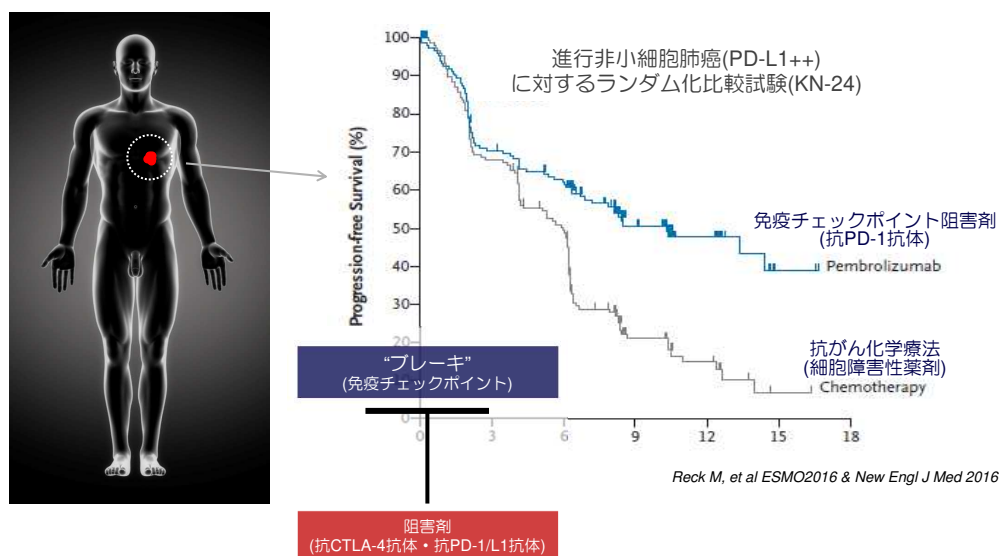
	抗CTLA-4抗体		抗PD-1抗体		抗PD-L1抗体		
	イピリムマブ	トレメリムマブ	ニボルマブ	ペムブロリスマブ	アテゾリスマブ	デュルバルマブ	アベルマブ
悪性黒色腫	○		○	○			
腎細胞癌	○		○	○			○
尿路上皮癌			○ (術後補助)	○			○
非小細胞癌	○	○	○	○	○	○	
小細胞癌					○	○	
悪性胸膜中皮腫	○		○				
頭頸部癌			○	○			
食道癌	○		○	○			
胃癌			○				
結腸・直腸癌 ¹⁾	○		○	○			
肝細胞癌		○			○	○	
胆道癌						○	
乳癌 ²⁾				○	○		
子宮体癌・頸癌 ³⁾				○			
ホジキンリンパ腫			○	○			
メルケル細胞癌							○
TMB-Highの固形癌				○			
原発不明癌			○				

1) 高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)の結腸・直腸癌; 2) PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後補助療法(キートルーダのみ); 3) がん化学療法後に増悪した切除不能進行・再発の子宮体癌、進行又は再発の子宮頸癌

免疫チェックポイントと阻害剤



免疫チェックポイントと阻害剤



“がん”の薬物療法

	細胞障害性薬剤 (抗がん化学療法)	標的薬剤 (ドライバー変異)	免疫チェックポイント 阻害剤
阻害作用	細胞増殖 (細胞周期)	遺伝子産物 (キナーゼ活性)	免疫チェックポイント (PD-1/PD-L1, CTLA-4)
阻害期間	薬剤暴露中	薬剤暴露中	薬剤暴露後も 長期間持続
有効例	予測困難 (誰でもある程度効果)	ドライバー変異有無に より予測可能 (変異+例のみ有効)	予測?
副作用	血球減少 (特に好中球・血小板) 粘膜炎 脱毛 皮膚疹(EGFR阻害剤) 免疫関連有害事象 (自己免疫疾患)		
	日本人では間質性肺炎・肺障害(特にEGFR阻害剤やブレオマイシン) 心筋障害(アドリアマイシン、抗HER2抗体・トラスツズマブ)		