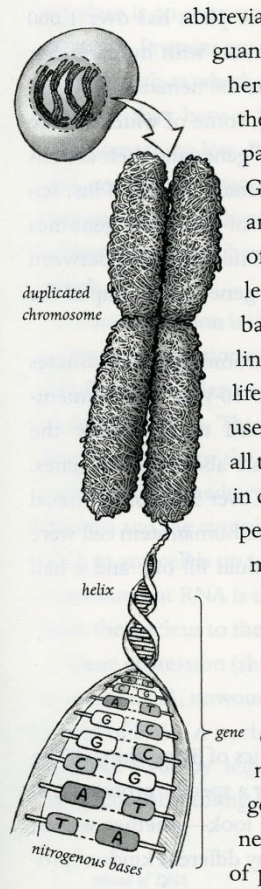
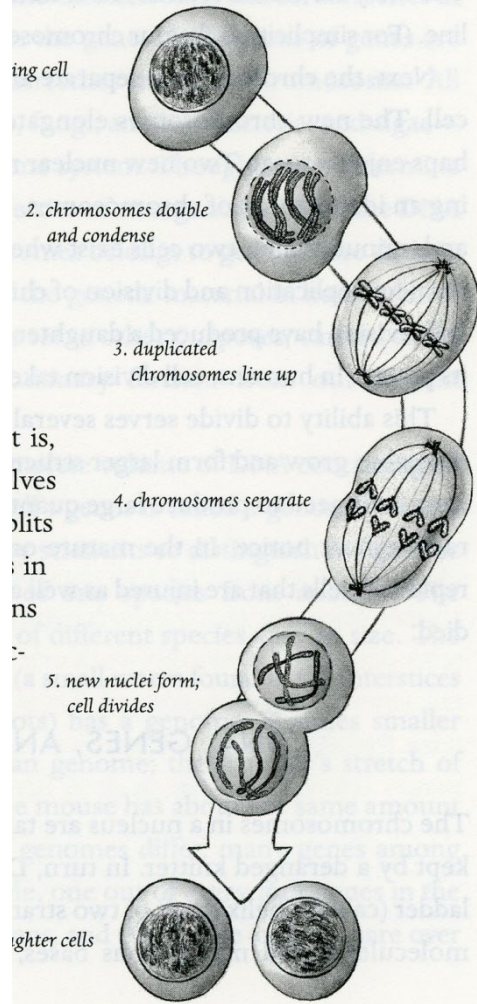


ともながまさおの原爆講話

第3話 放射線発癌のしくみ

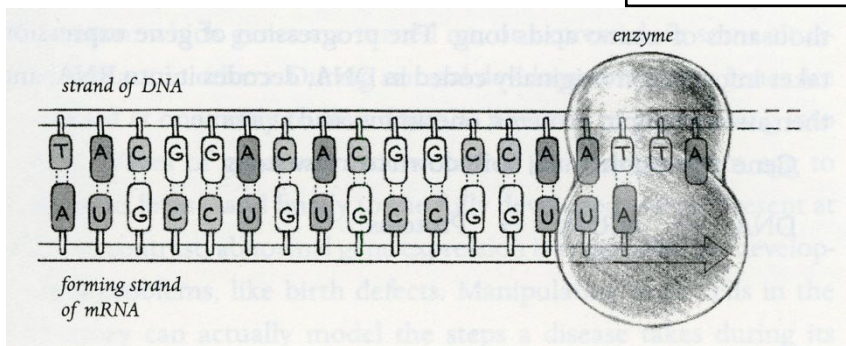
2022. 11. 19.

細胞分裂

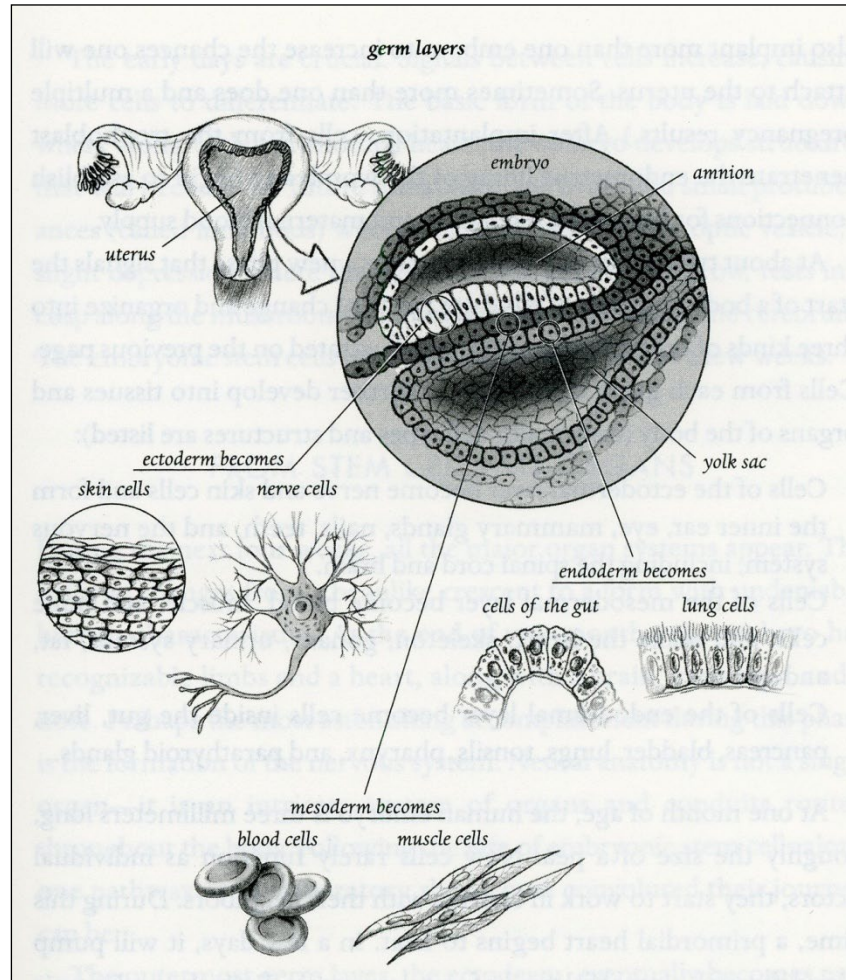
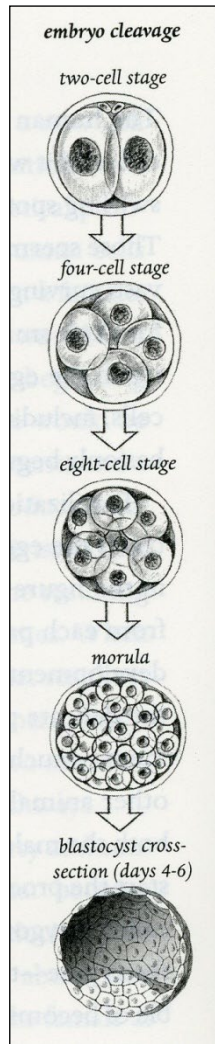
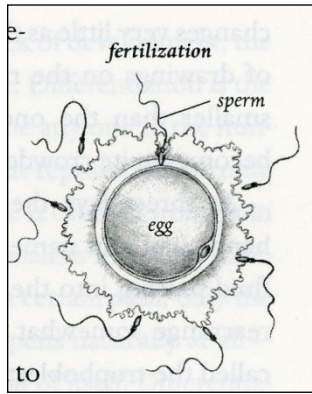


染色体 DNA 遺伝子

DNA 遺伝子暗号 ACGTU



精子、卵子、受精、発生、臓器の形成

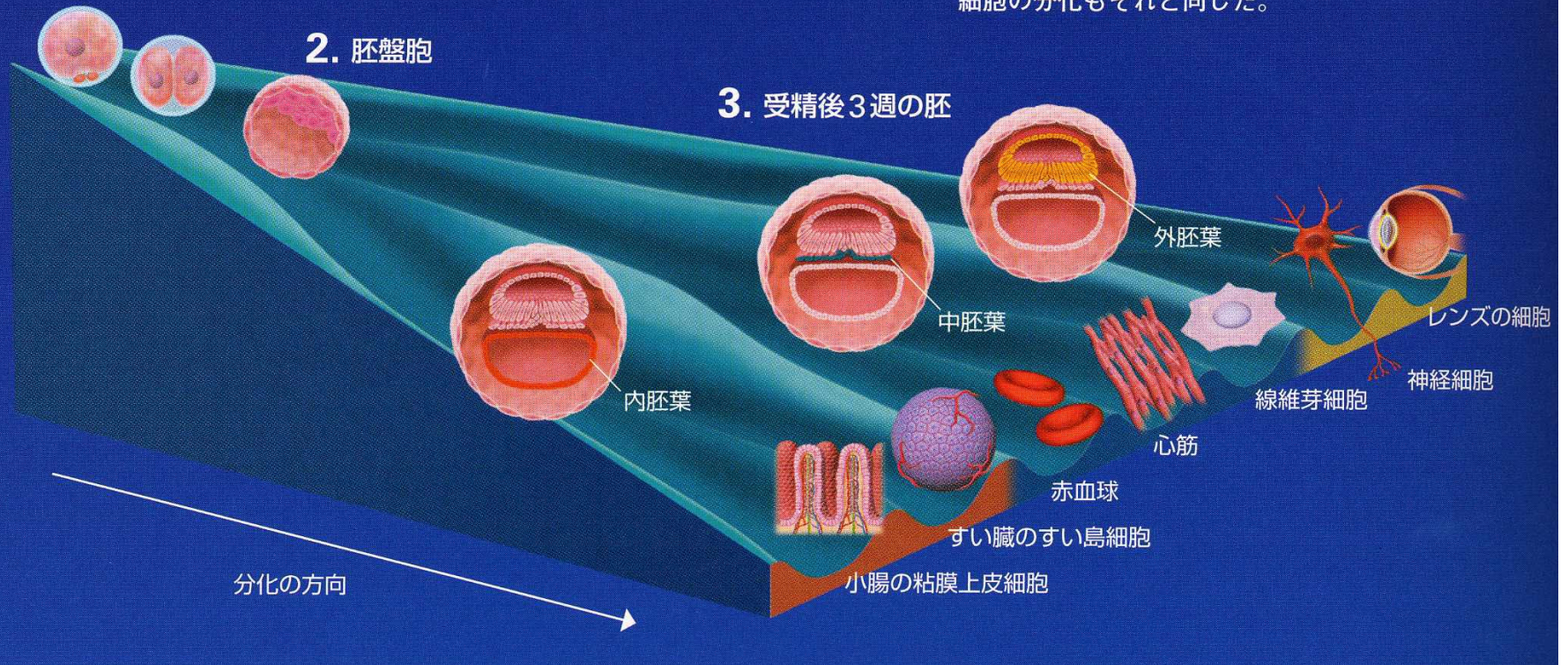


細胞の分化

1. 受精卵

2. 胚盤胞

3. 受精後3週の胚

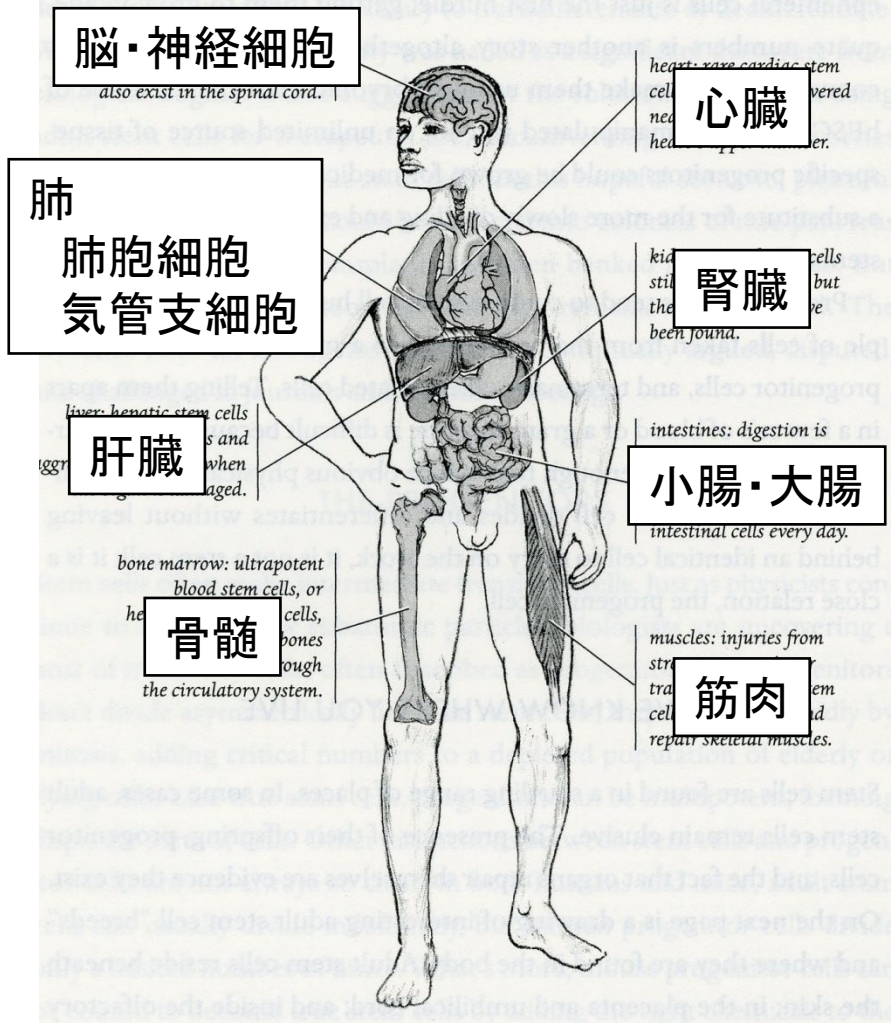


細胞の分化は、坂の上からころがるボールにたとえられる。ボールは坂からころがり落ちることはできても、通常は、自然と坂をころがり上がることはない。細胞の分化もそれと同じだ。

受精卵から臓器ができるまで

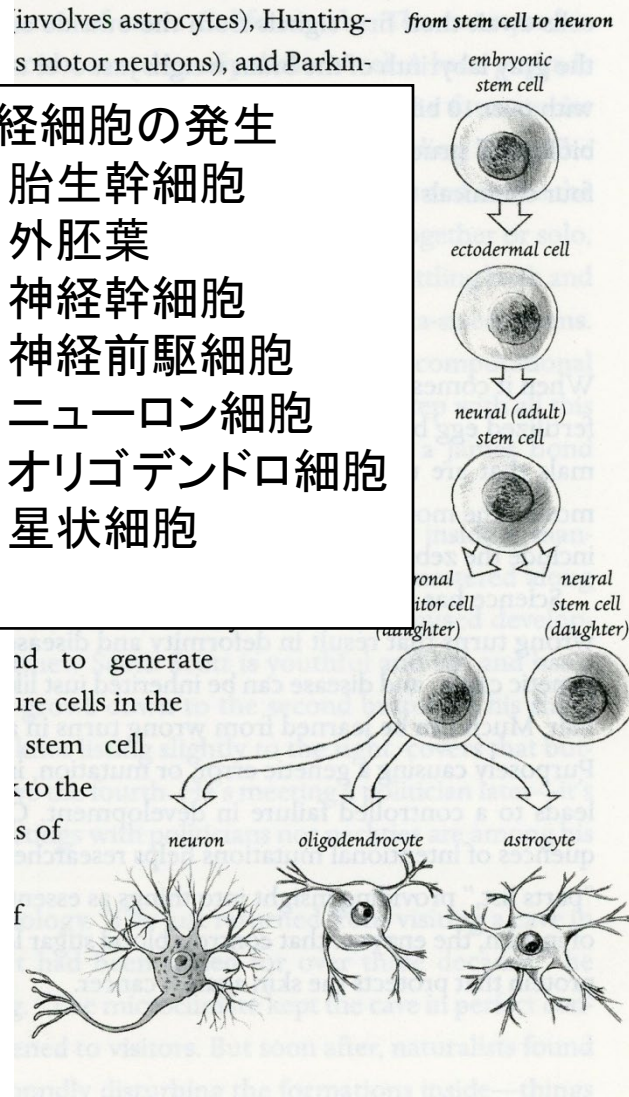
分化とは各臓器の系統に分かれながら、最終の臓器細胞まで成熟する道筋
これまでの医学では分化の後もどりは起こらないとされてきた。

臓器と臓器幹細胞



各臓器の細胞数 = 1兆個 (1kg)
全細胞数 = 60兆

神経細胞の発生
胎生幹細胞
外胚葉
神経幹細胞
神経前駆細胞
ニューロン細胞
オリゴデンドロ細胞
星状細胞



造血幹細胞と血球生成

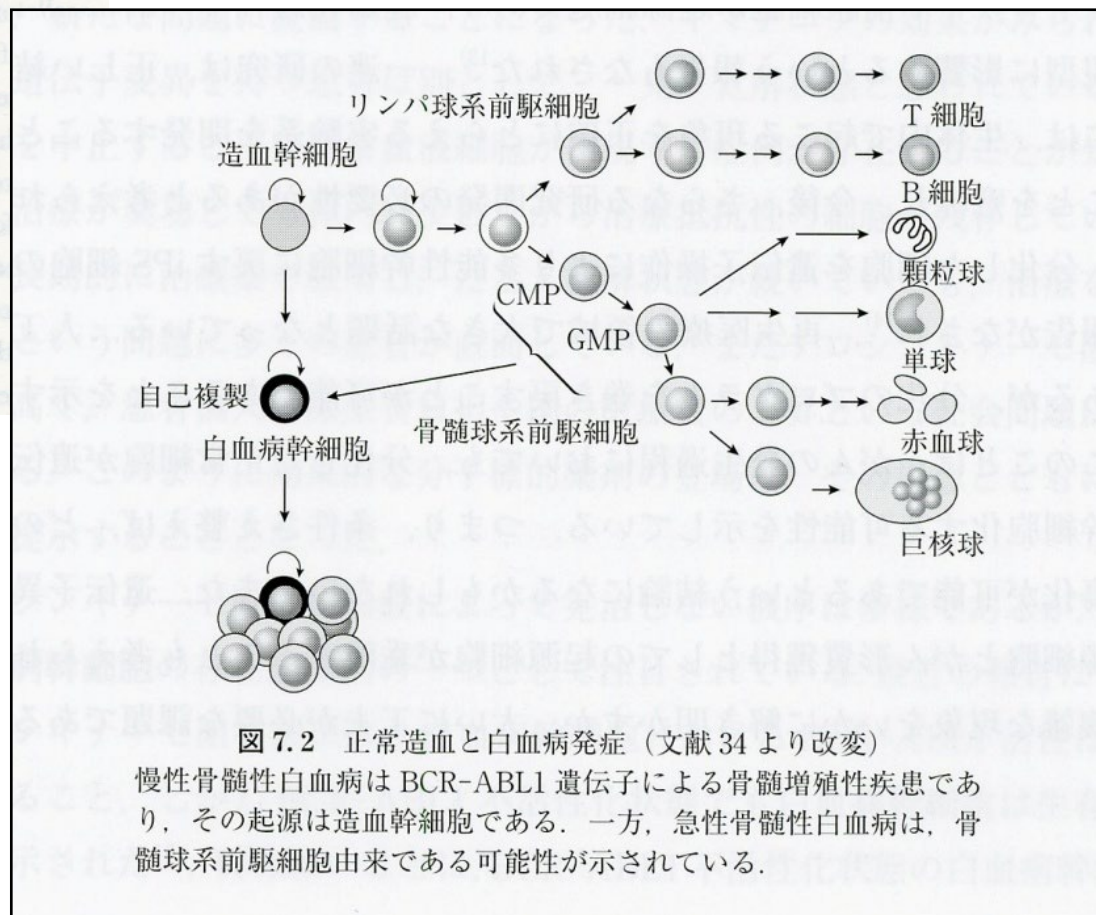
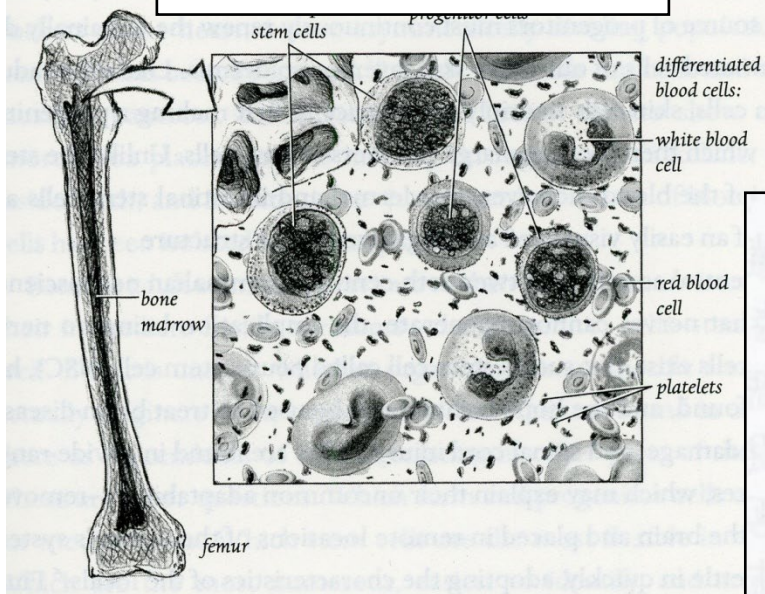
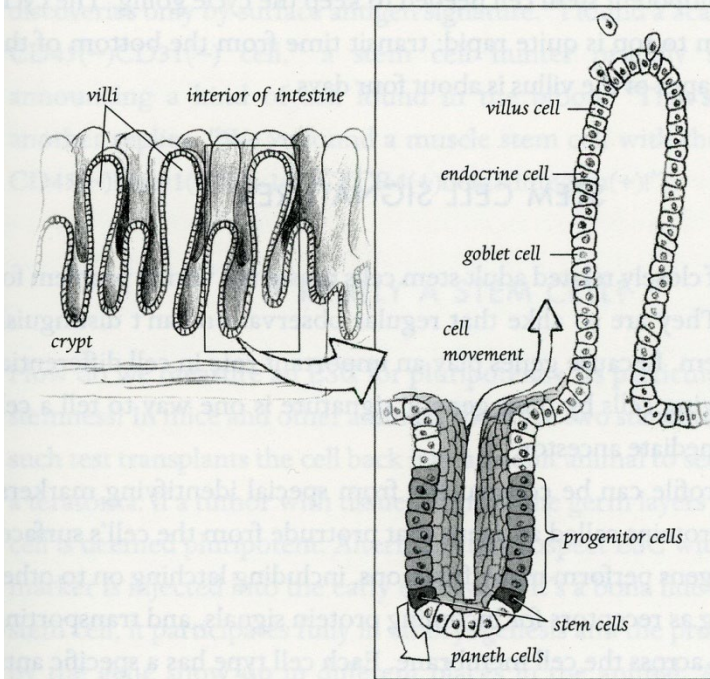


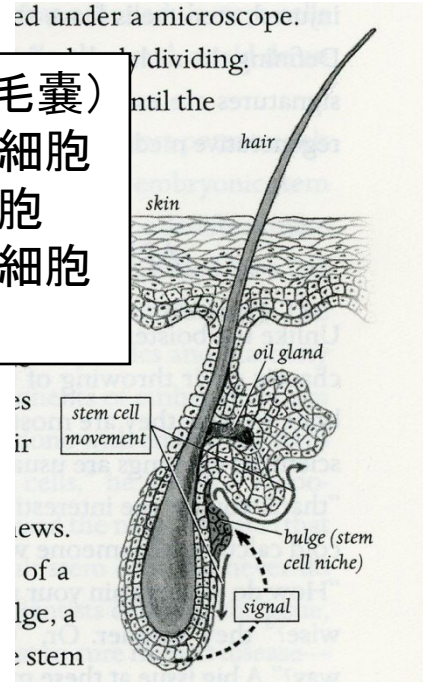
図 7.2 正常造血と白血病発症 (文献 34 より改変)

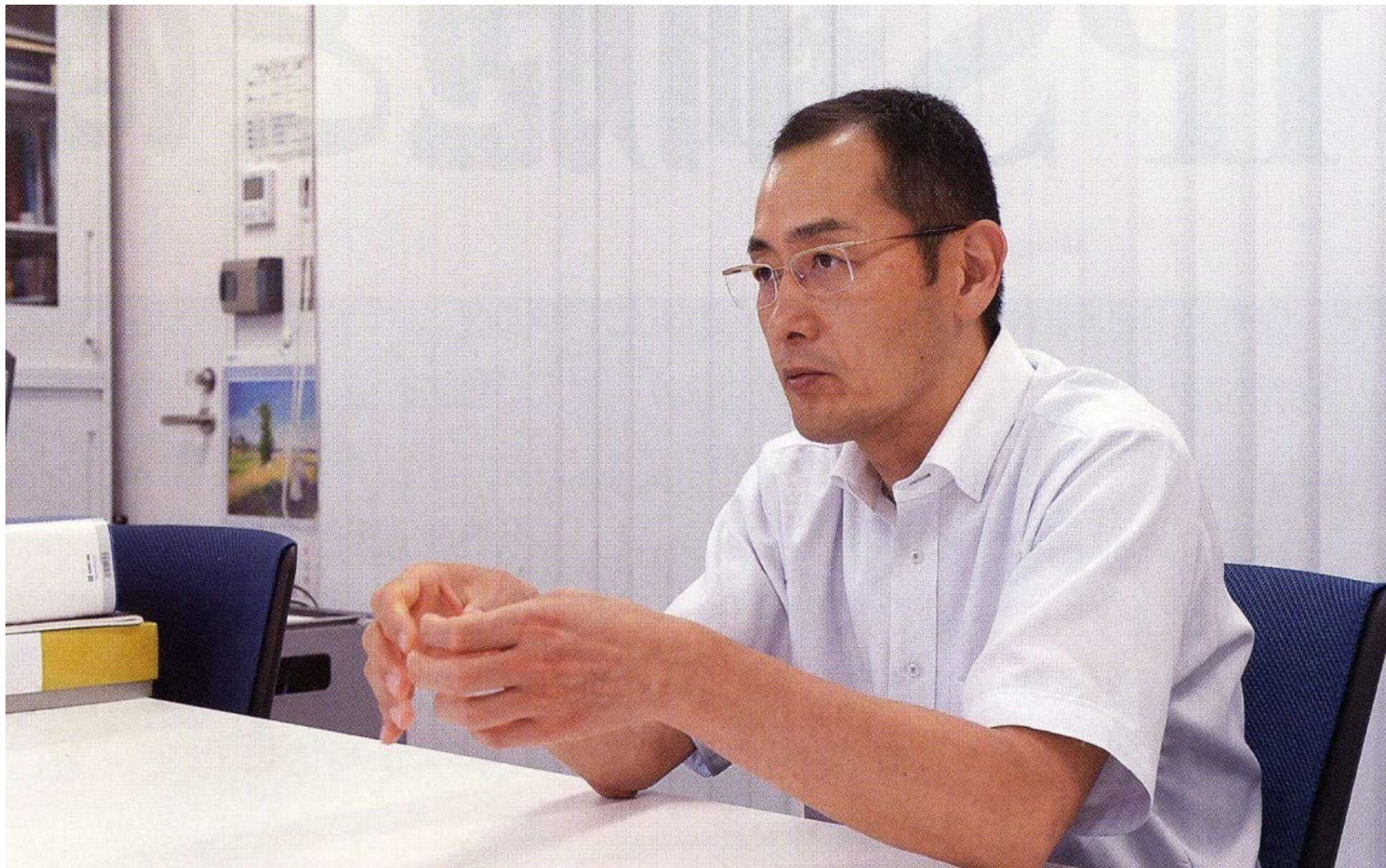
慢性骨髄性白血病は BCR-ABL1 遺伝子による骨髄増殖性疾患であり、その起源は造血幹細胞である。一方、急性骨髄性白血病は、骨髄球系前駆細胞由来である可能性が示されている。

腸粘膜と腸上皮細胞



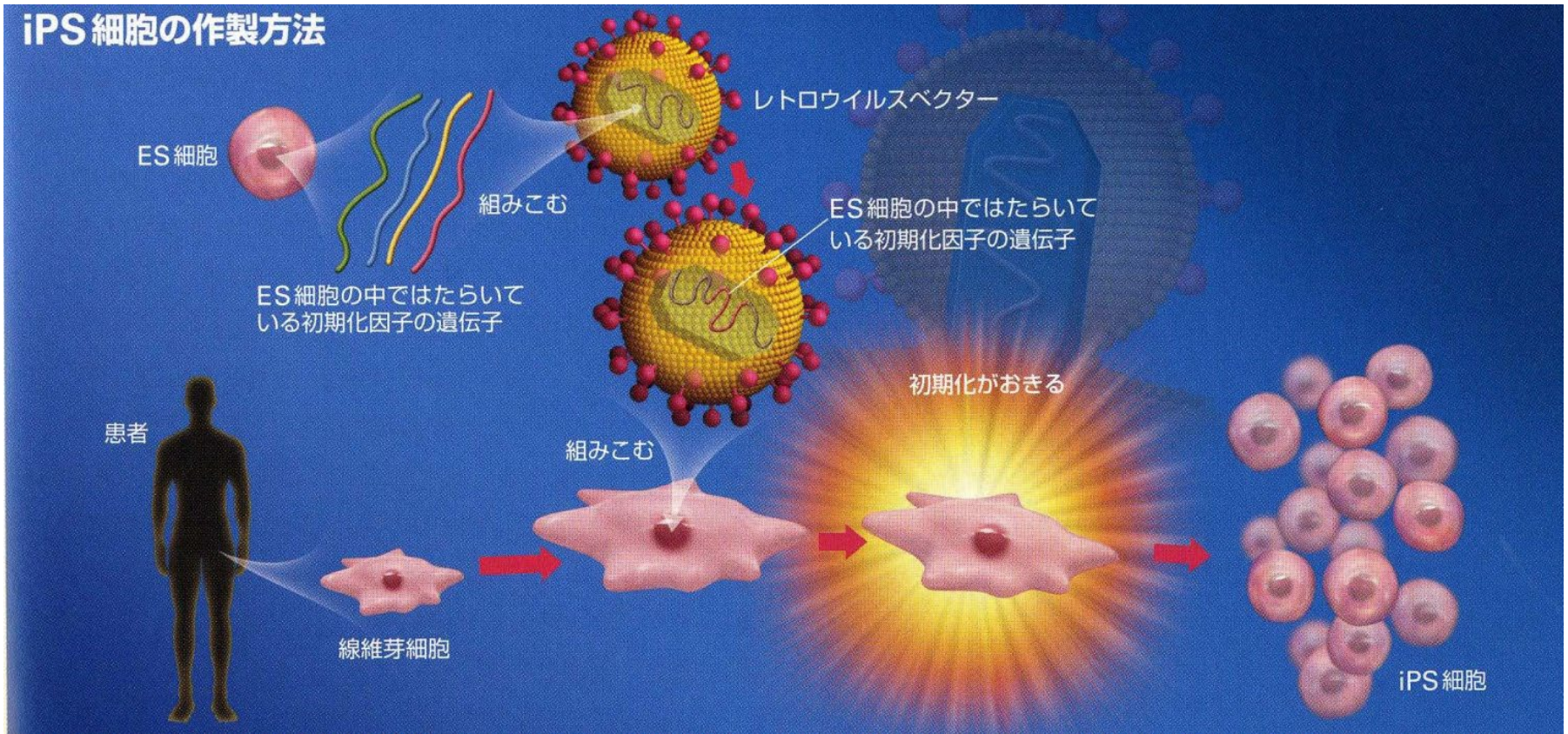
毛根(毛囊)
毛幹細胞
毛細胞
表皮細胞





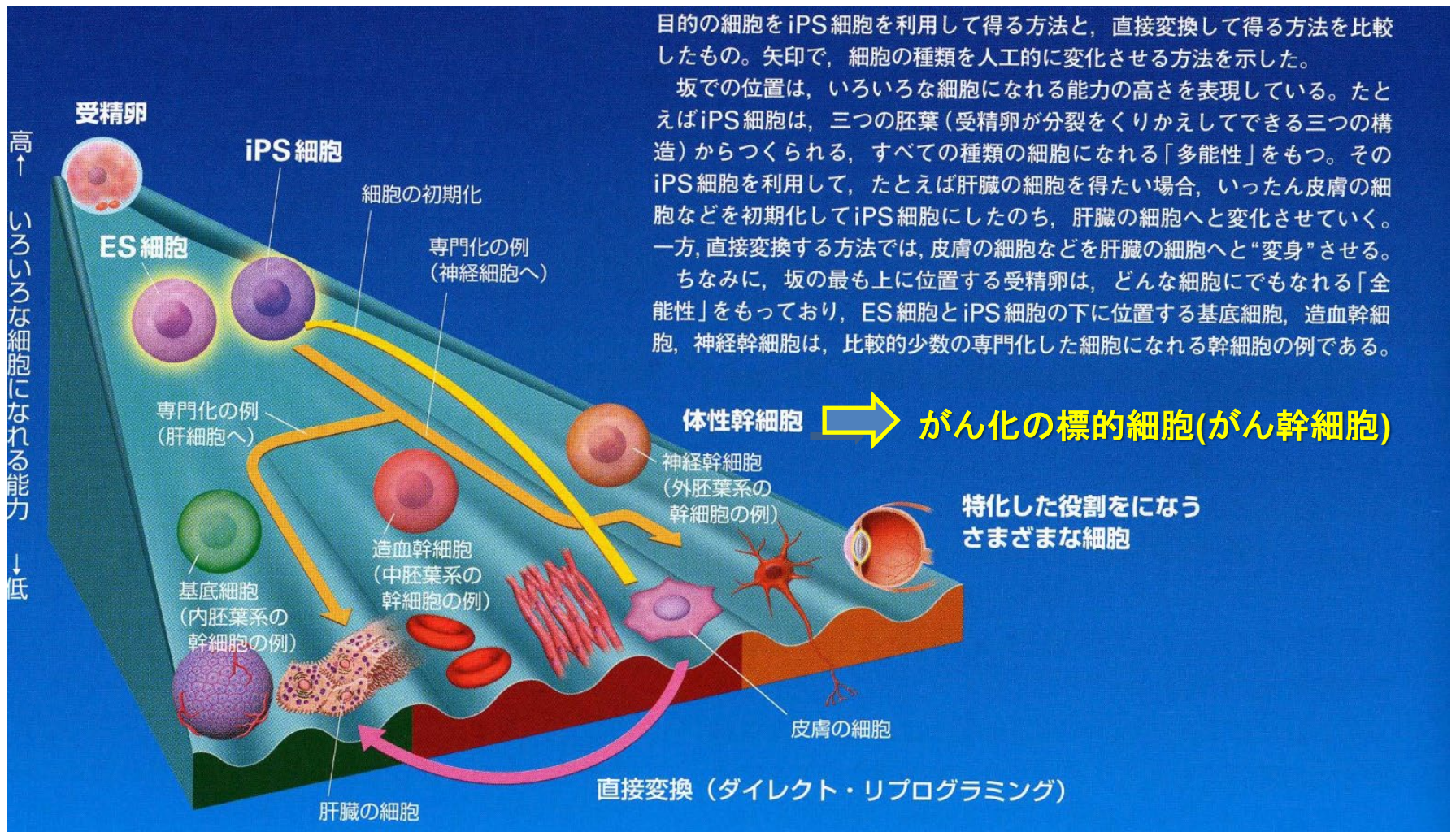
**山中伸也教授(京都大学)
ノーベル医学賞受賞**

iPS細胞の作製方法



iPS (induced pluripotent stem cell)

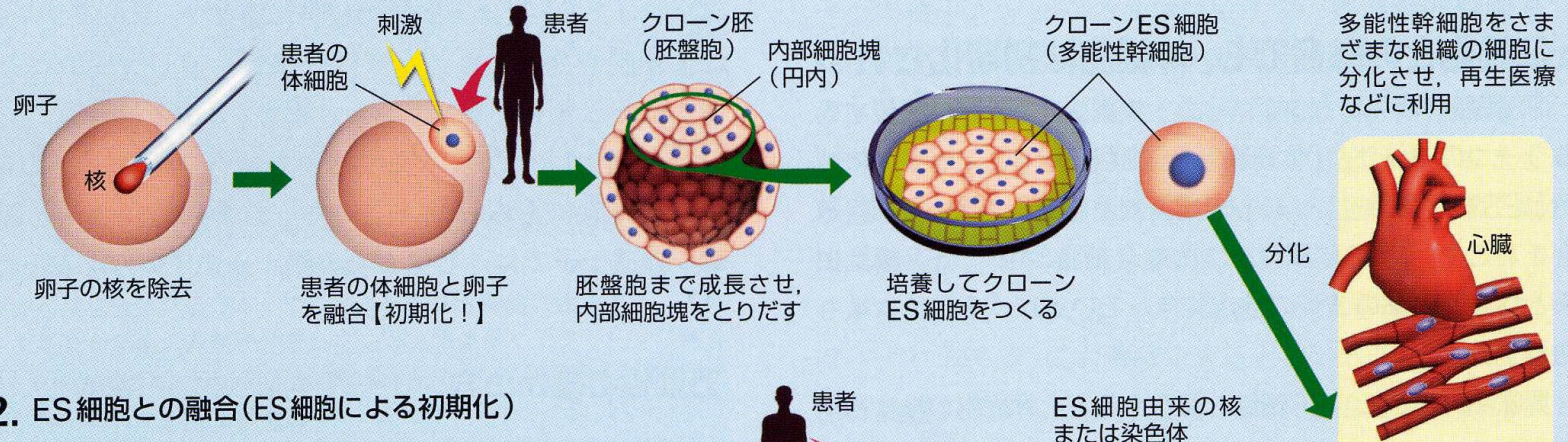
誘導多能性幹細胞のできるまで



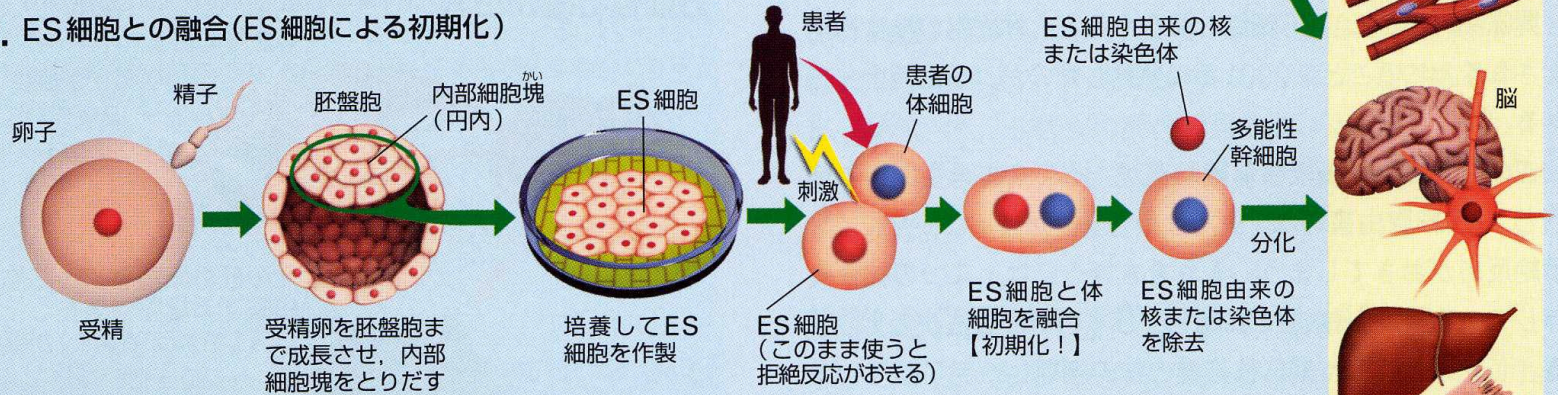
初期化: 成熟した臓器の細胞が初期化され受精卵とほぼ同じ多能性を獲得する

コペルニクスの発想

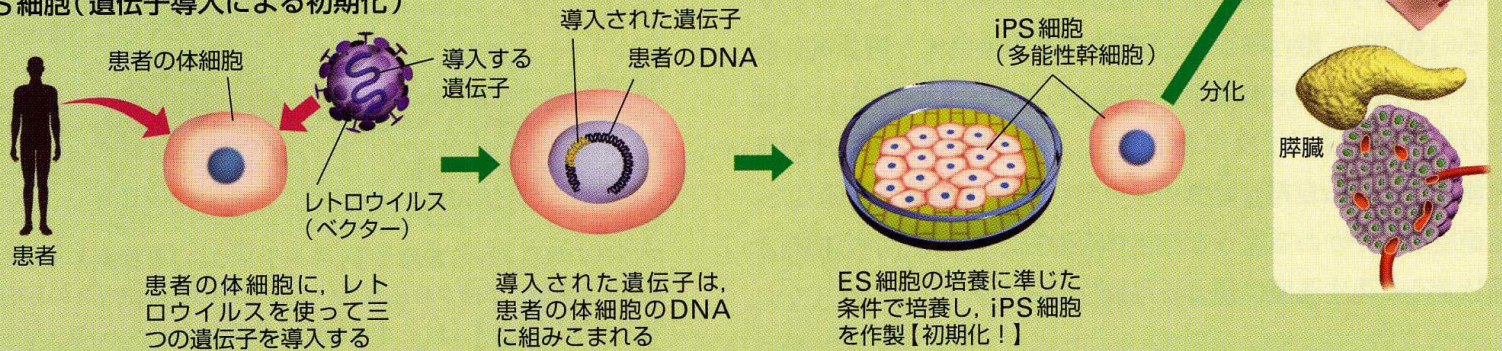
1. クローンES細胞(卵子による初期化)



2. ES細胞との融合(ES細胞による初期化)



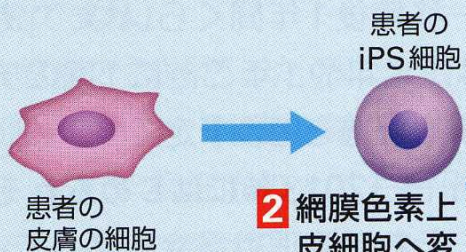
3. iPS細胞(遺伝子導入による初期化)



目前にせまる「網膜の再生医療」の概要



1 患者のiPS細胞をつくる



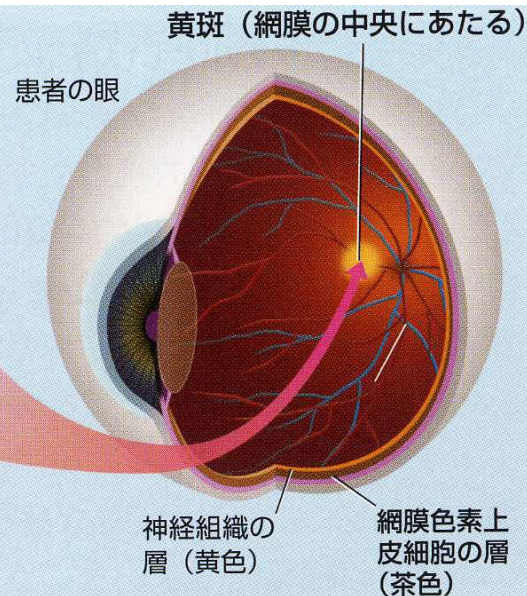
2 網膜色素上皮細胞へ変化させる

ふいて層をなした
網膜色素上皮細胞

3 網膜色素上皮細胞のシートを移植する

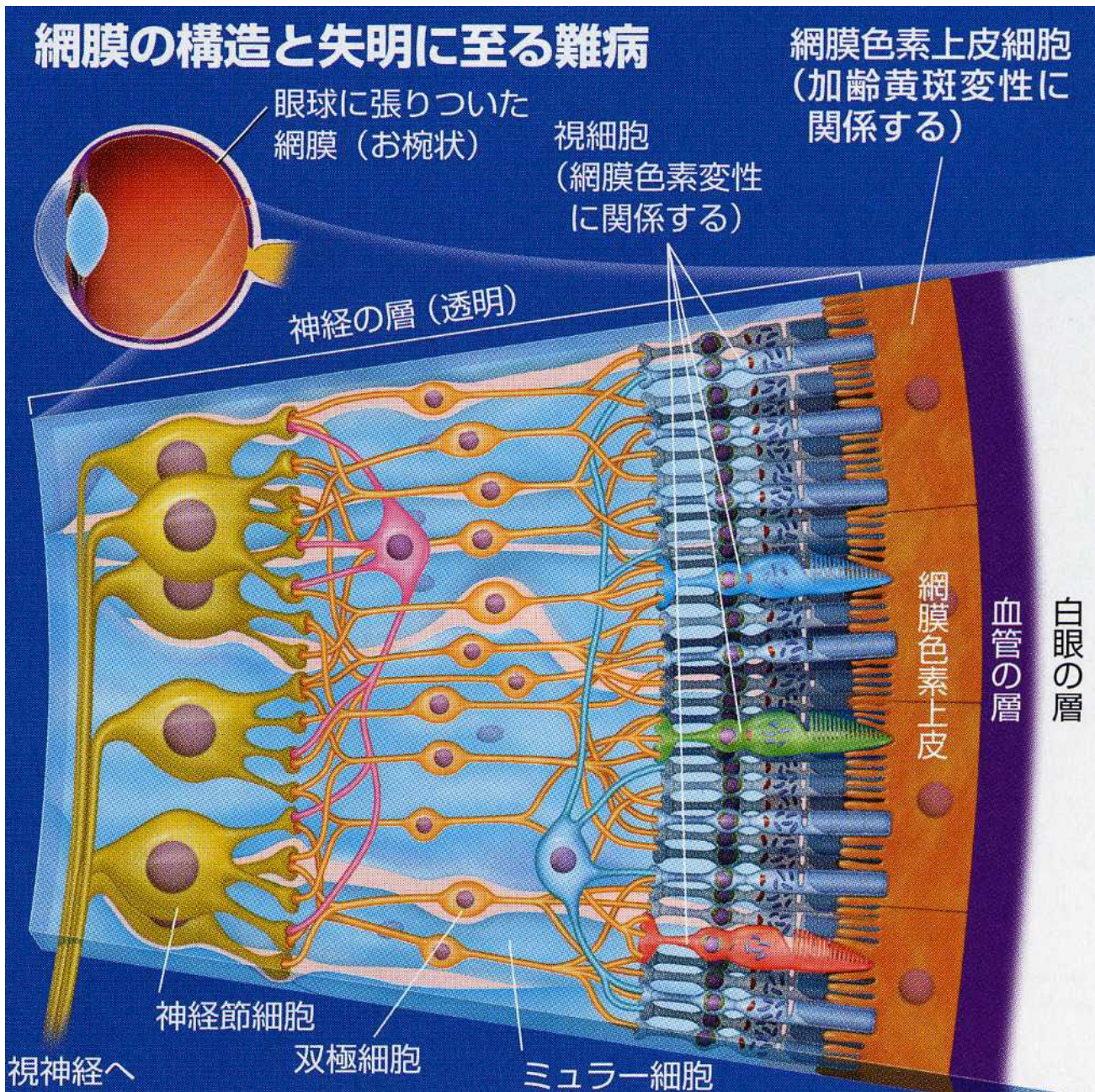
網膜色素上皮細胞のシート

移植



実現に最短距離にある網膜の再生医療

網膜の構造と失明に至る難病



iPS細胞を使った 心筋梗塞治療の概要(1~4)

1.

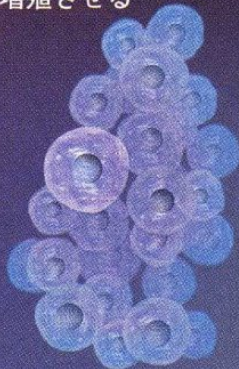
iPS細胞をつくる



iPS細胞
(増殖能力はほぼ
無限とされる)

2.

増殖させる



3.

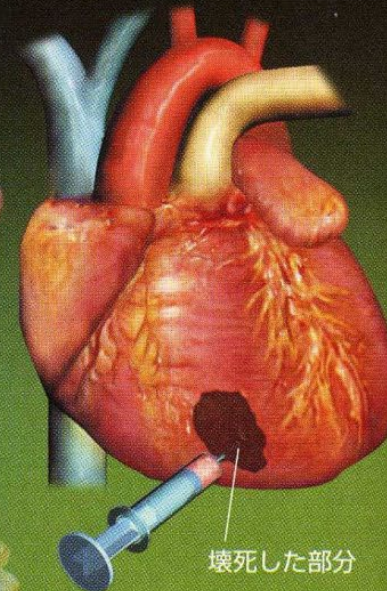
iPS細胞などから心
筋細胞を分化させる。



心筋細胞

4.

心筋梗塞などで壊死した心筋
の部分に、つくった心筋細胞
を注射して再生をはかる

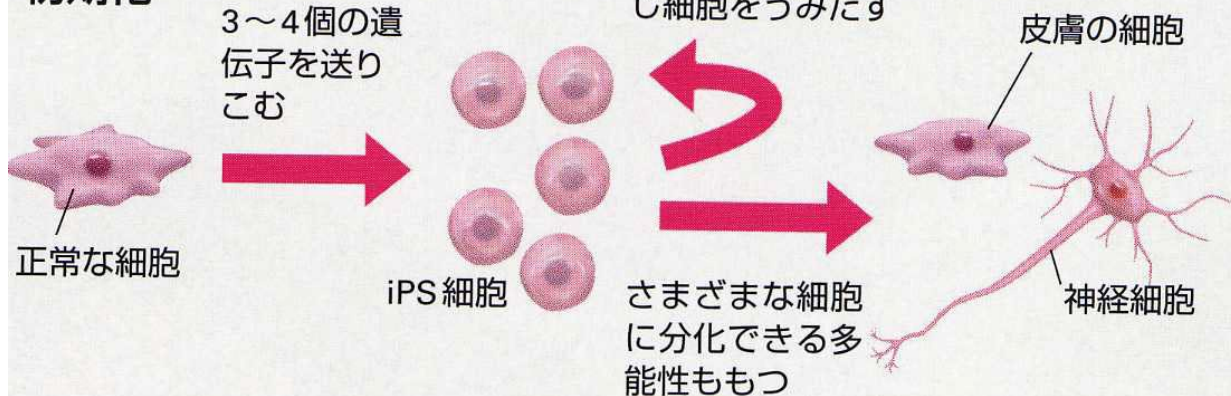


壊死した部分

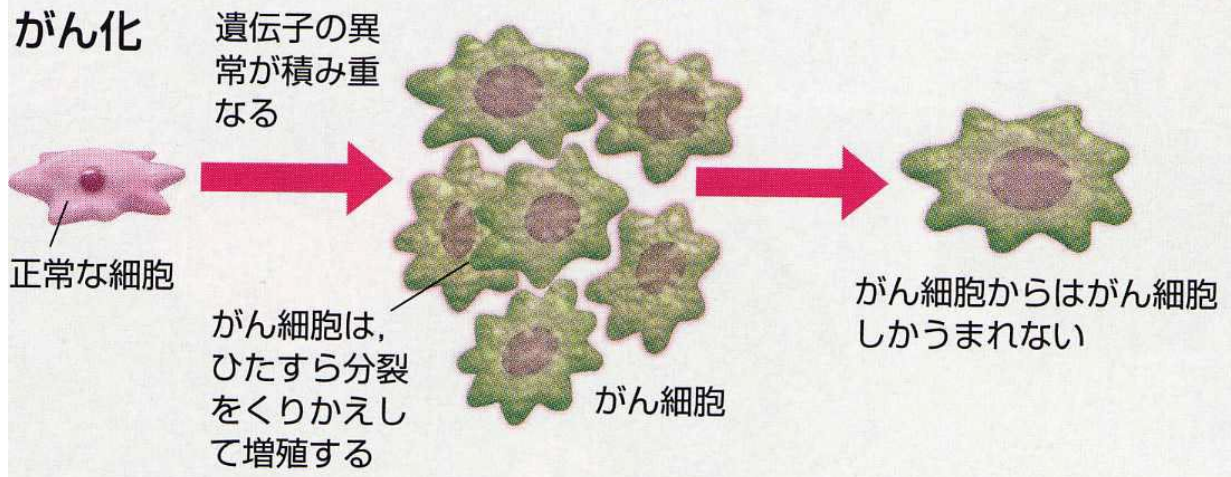
心筋梗塞の再生医療 細胞シート法

初期化とがん化のちがいは？

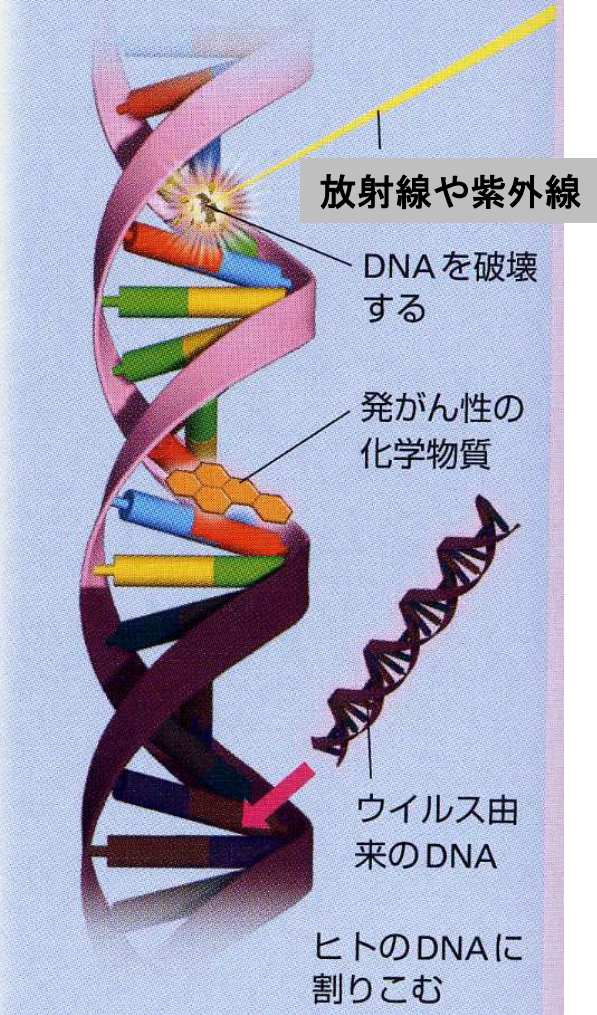
初期化

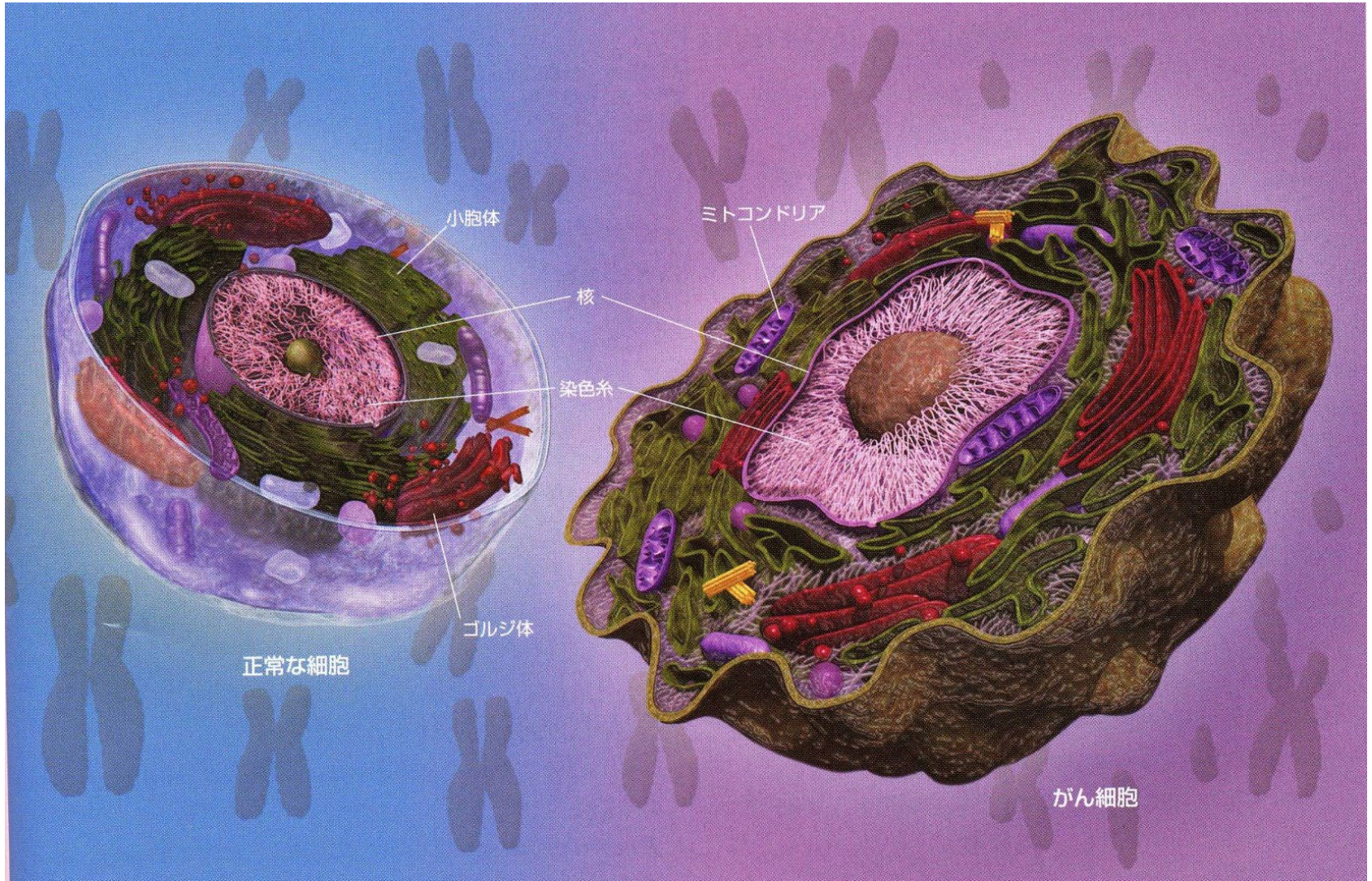


がん化



DNAの損傷はどうおきる？



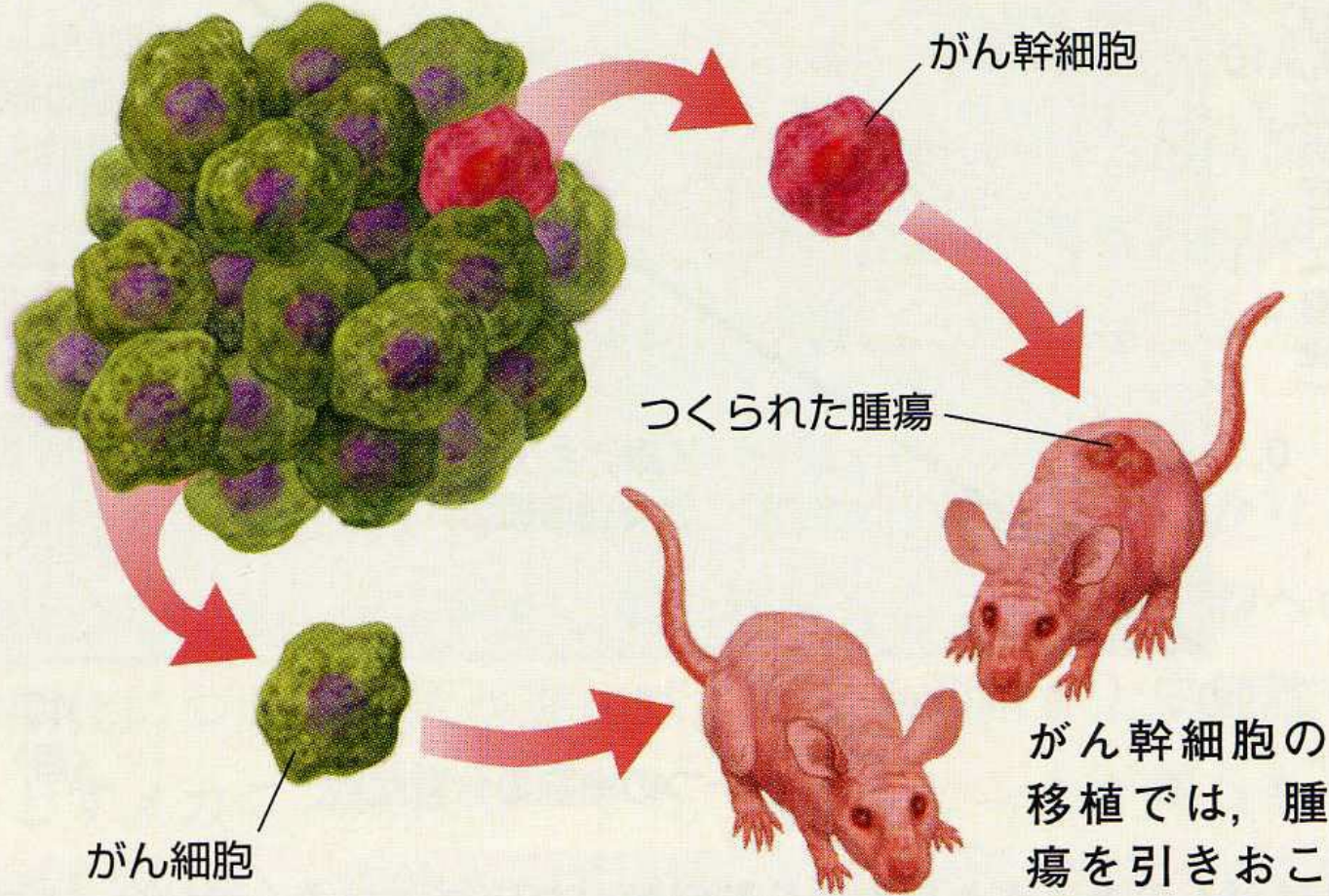


正常な細胞とがん細胞の違い

その違いの根源は染色体の中のDNA(遺伝子)にある

がん幹細胞ががんを生みだす

がん細胞のかたまり



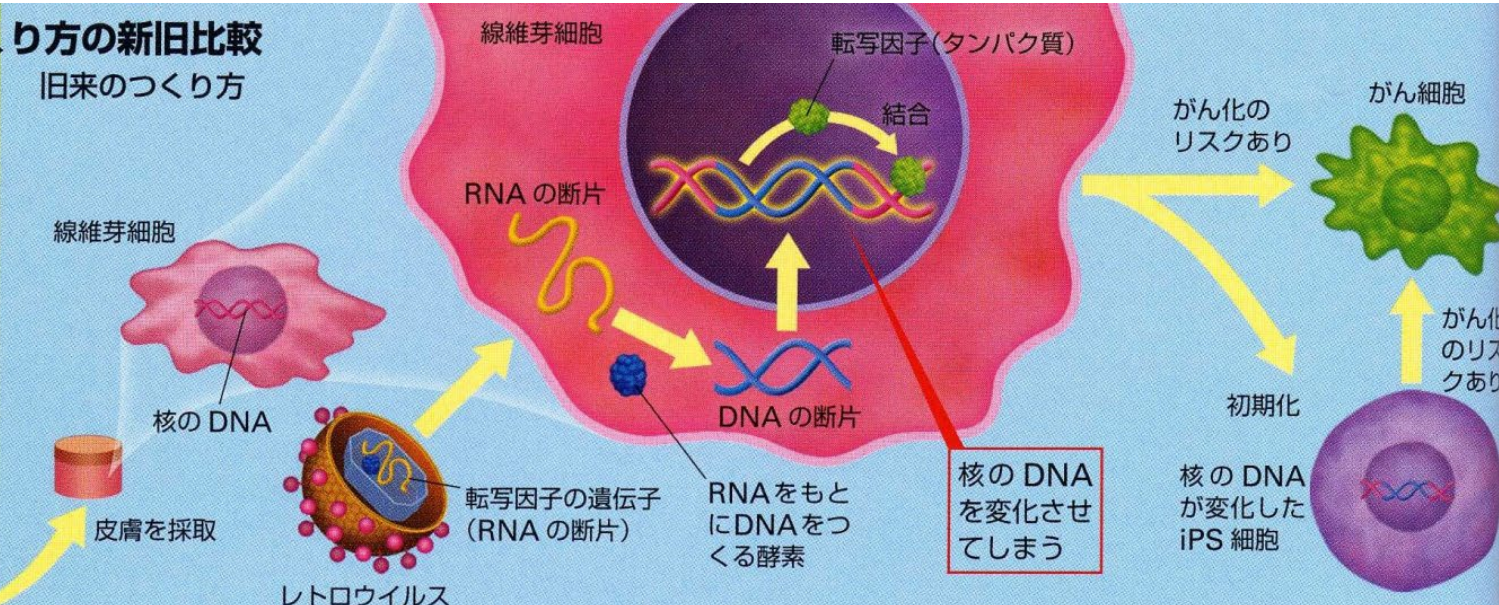
がん細胞の移植では、腫瘍を引き起こす確率が低い。

がん幹細胞の移植では、腫瘍を引き起こす確率が高い。

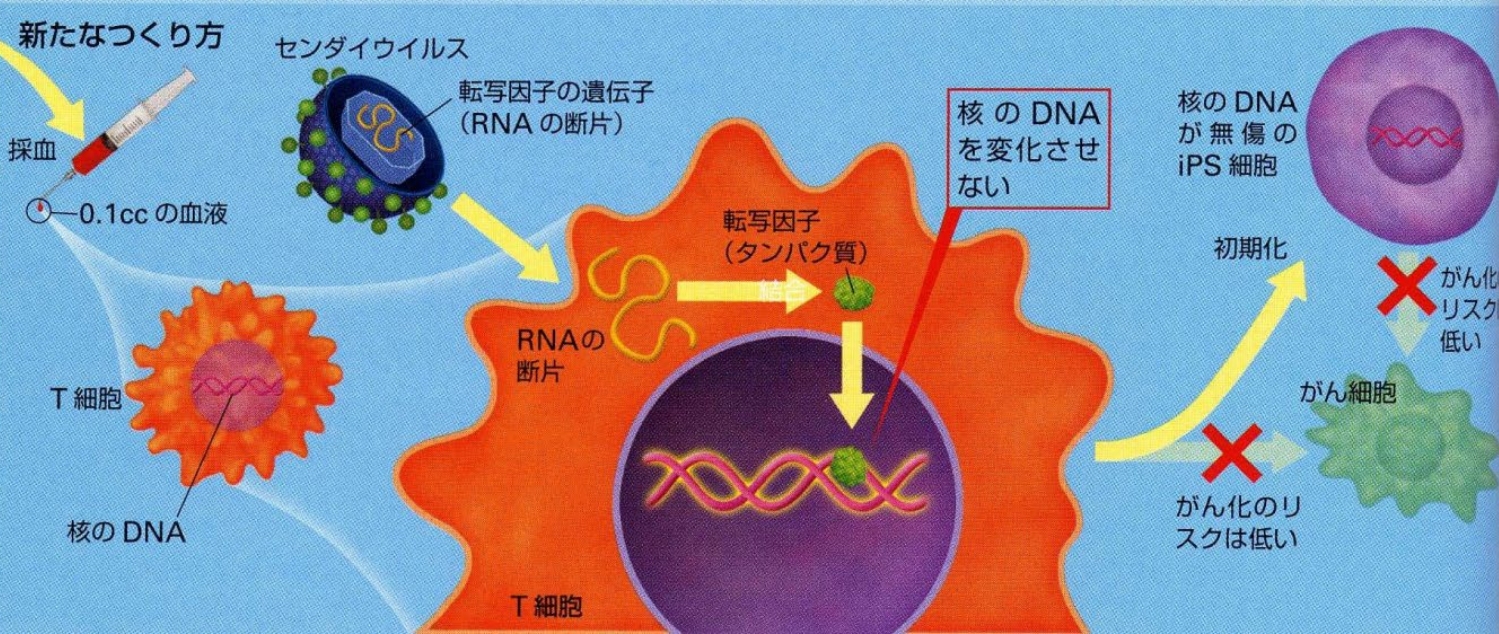
iPS細胞のつくり方の新旧比較

注：実際には複数の遺伝子を組みこむ

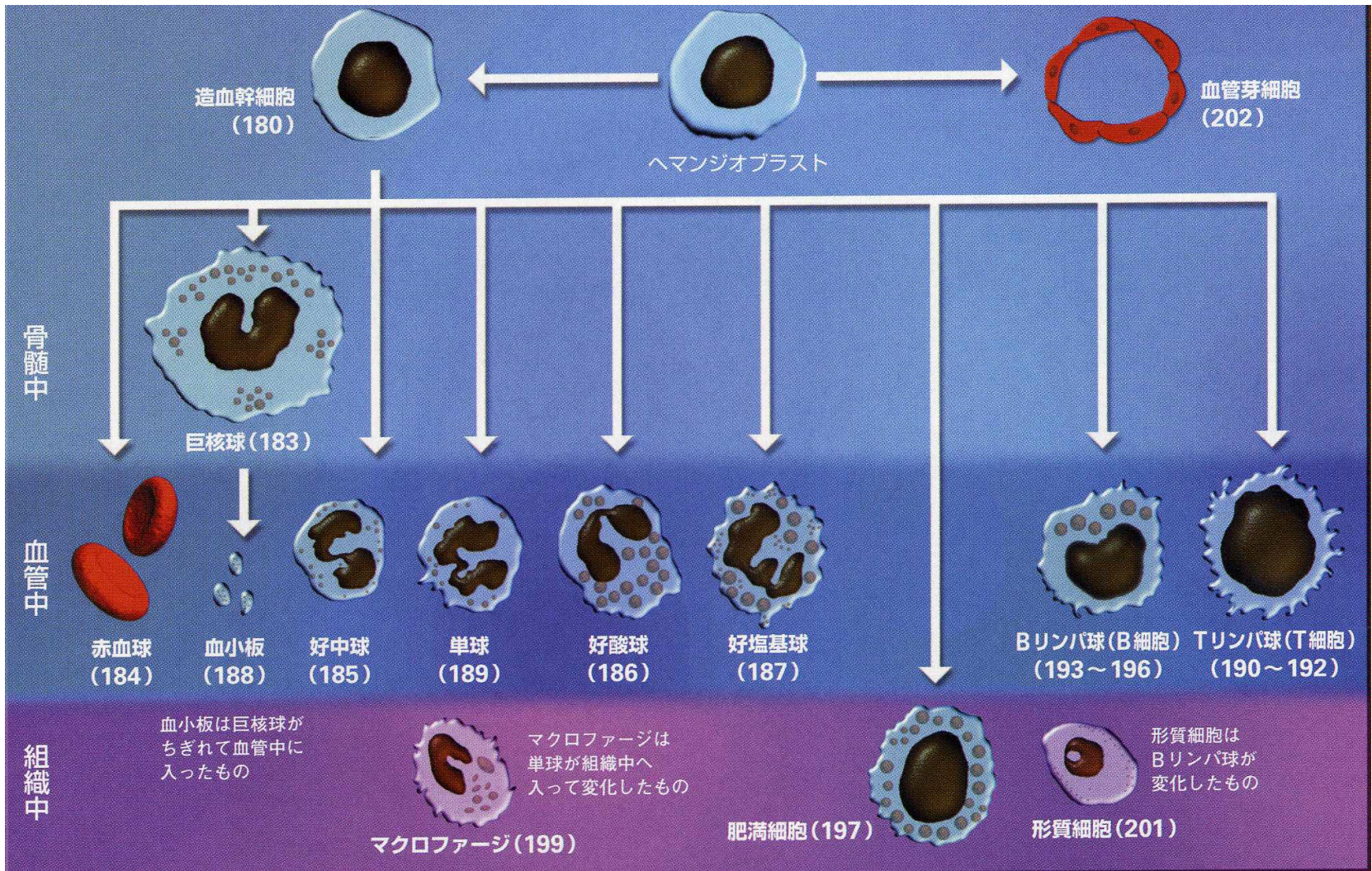
旧来のつくり方



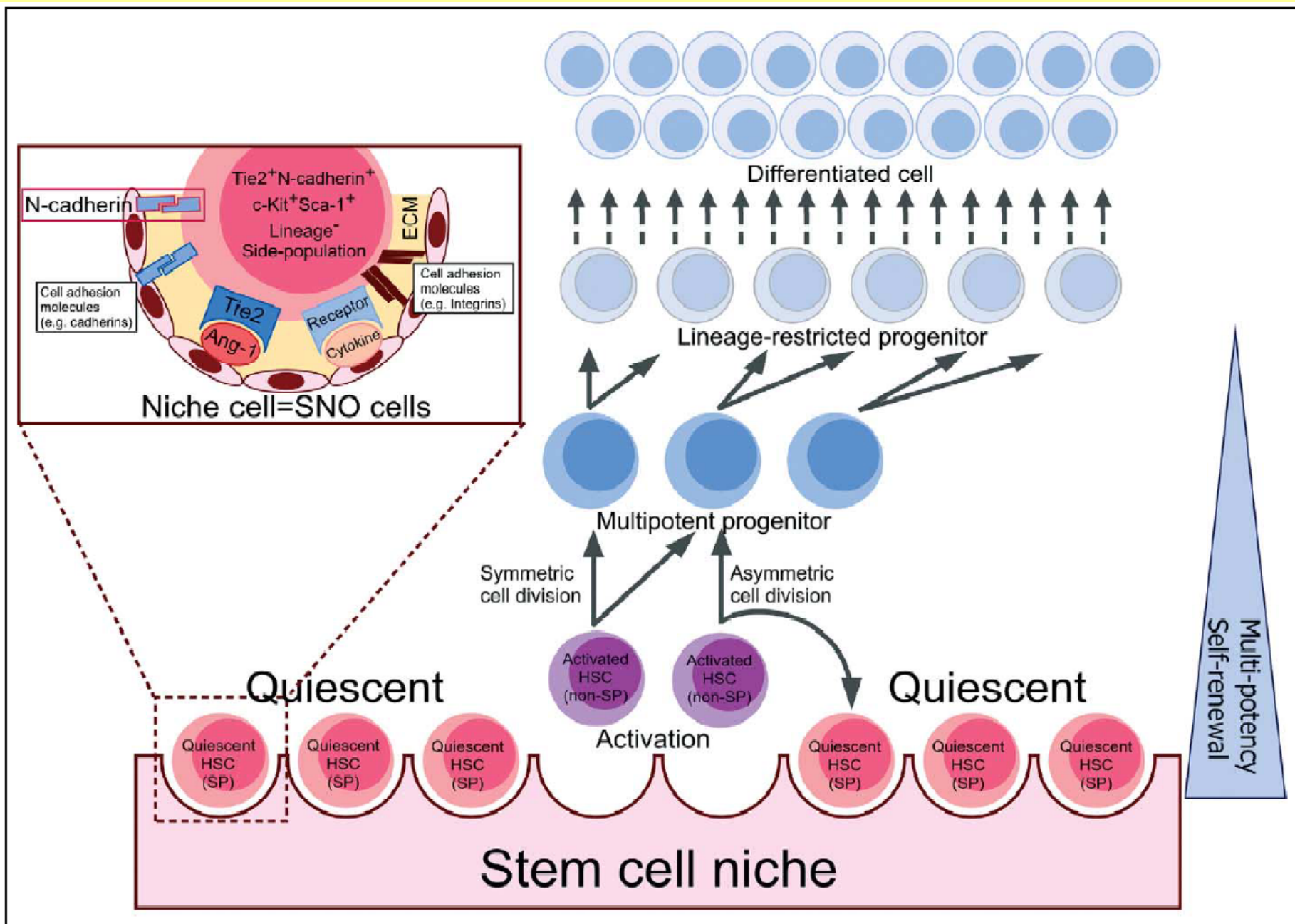
新たなつくり方



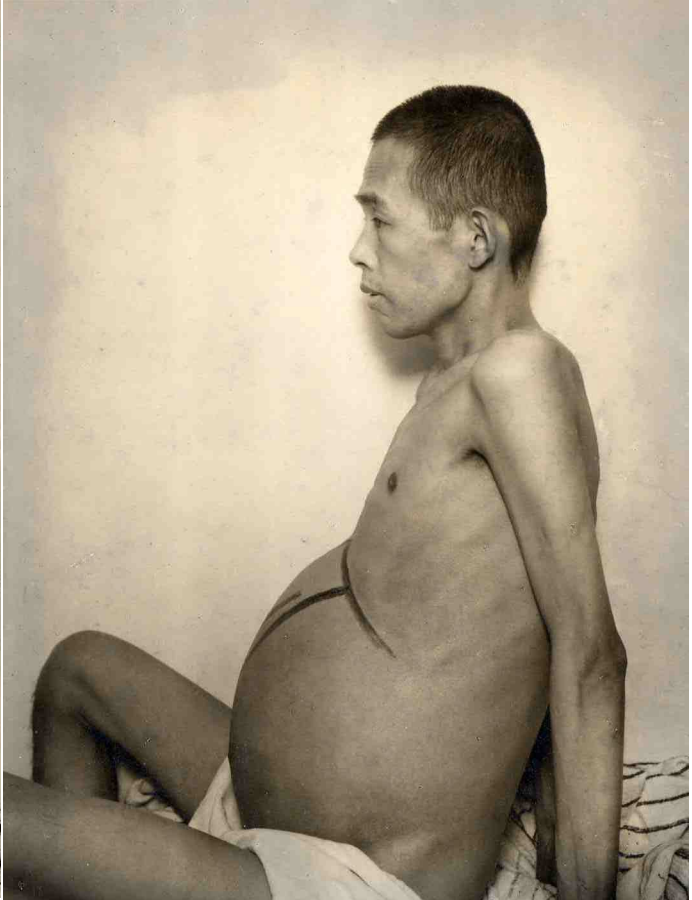
がん化しないiPS細胞の作製方法



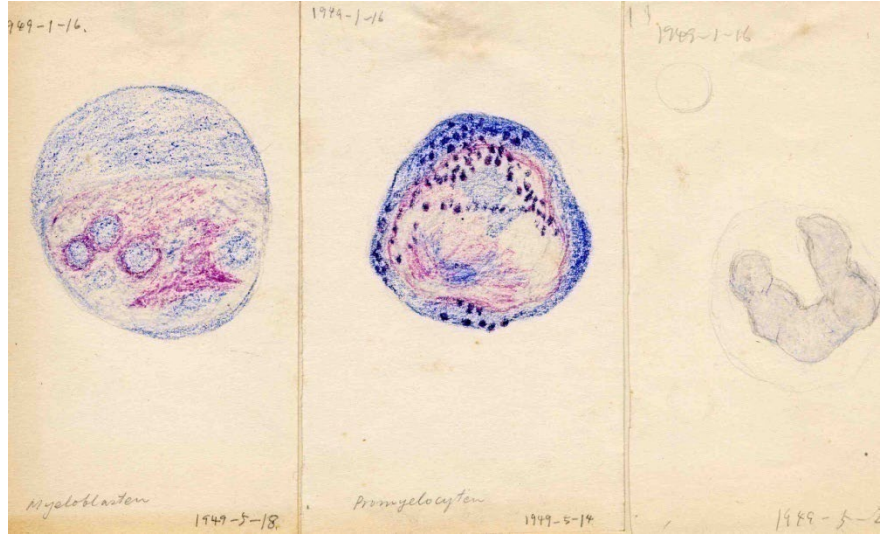
iPSから種々の血球を作る



造血幹細胞とニッチ Suda e al.



「長崎の鐘」で有名な
永井隆博士は
放射線科医師で
職業被爆により
原爆の数ヶ月前に
慢性骨髄性白血病を
発症



1960

Nowell & Hungerford
Univ. Of Pennsylvania
Philadelphia

フィラデルフィア染色体の発見
がんの遺伝子研究への出発点

1973

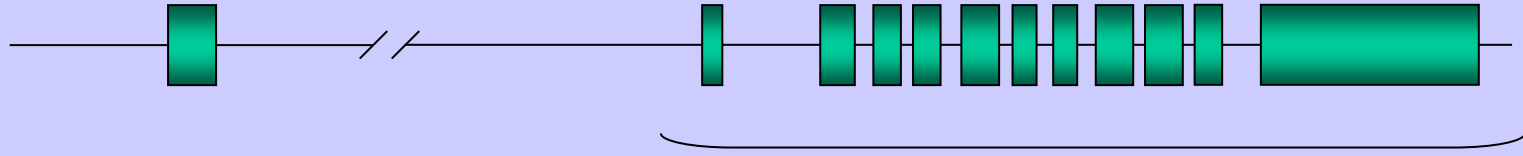
Janet D. Rowley
Univ. of Chicago



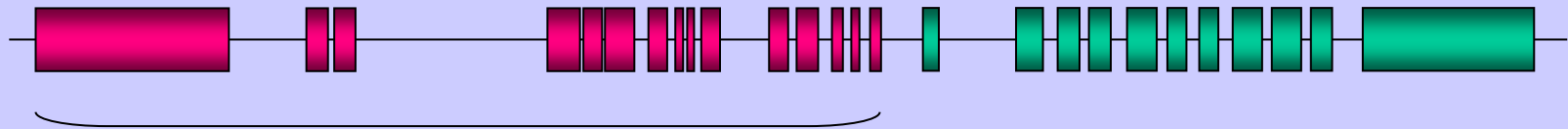
1984年発見、1986年マウストラנסフェクション実験でCML(AML)発症成功

Philadelphia chromosome generates the fusion fo BCR and ABL genes

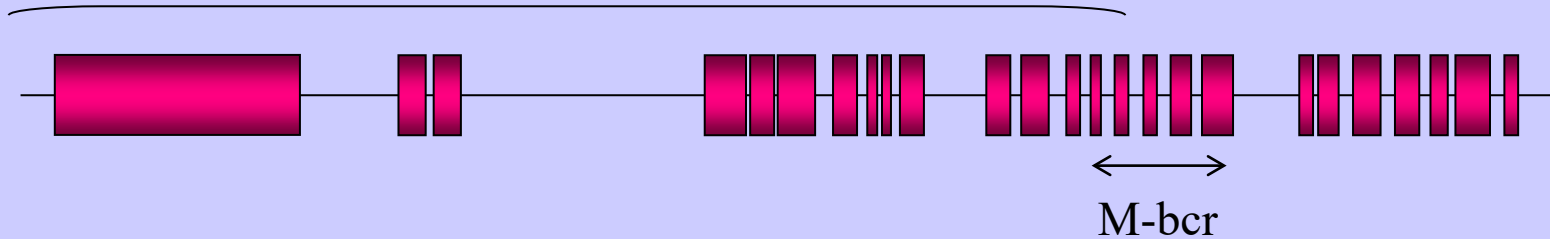
ABL gene on chromosome 9



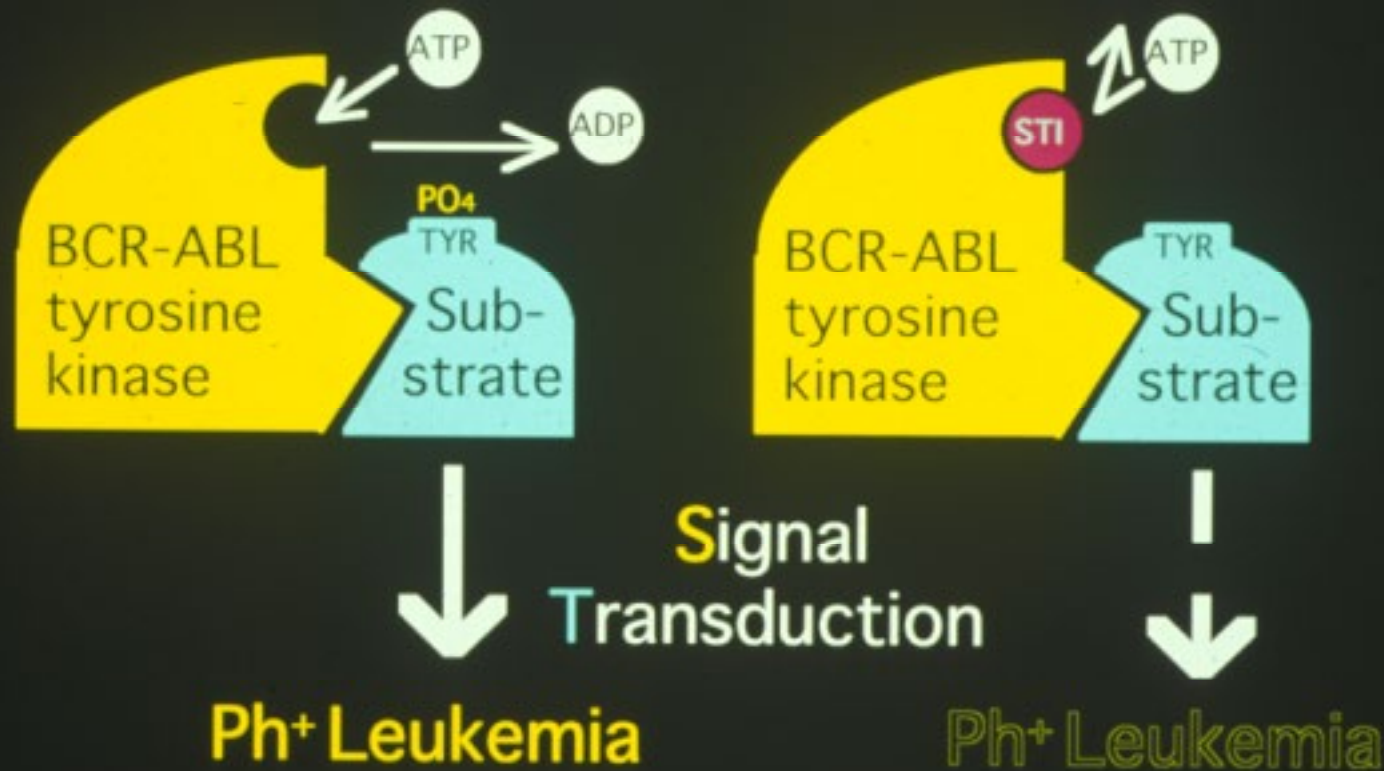
BCR-ABL fusion gene on Ph chromosome (der22)



BCR gene on chromosome 22

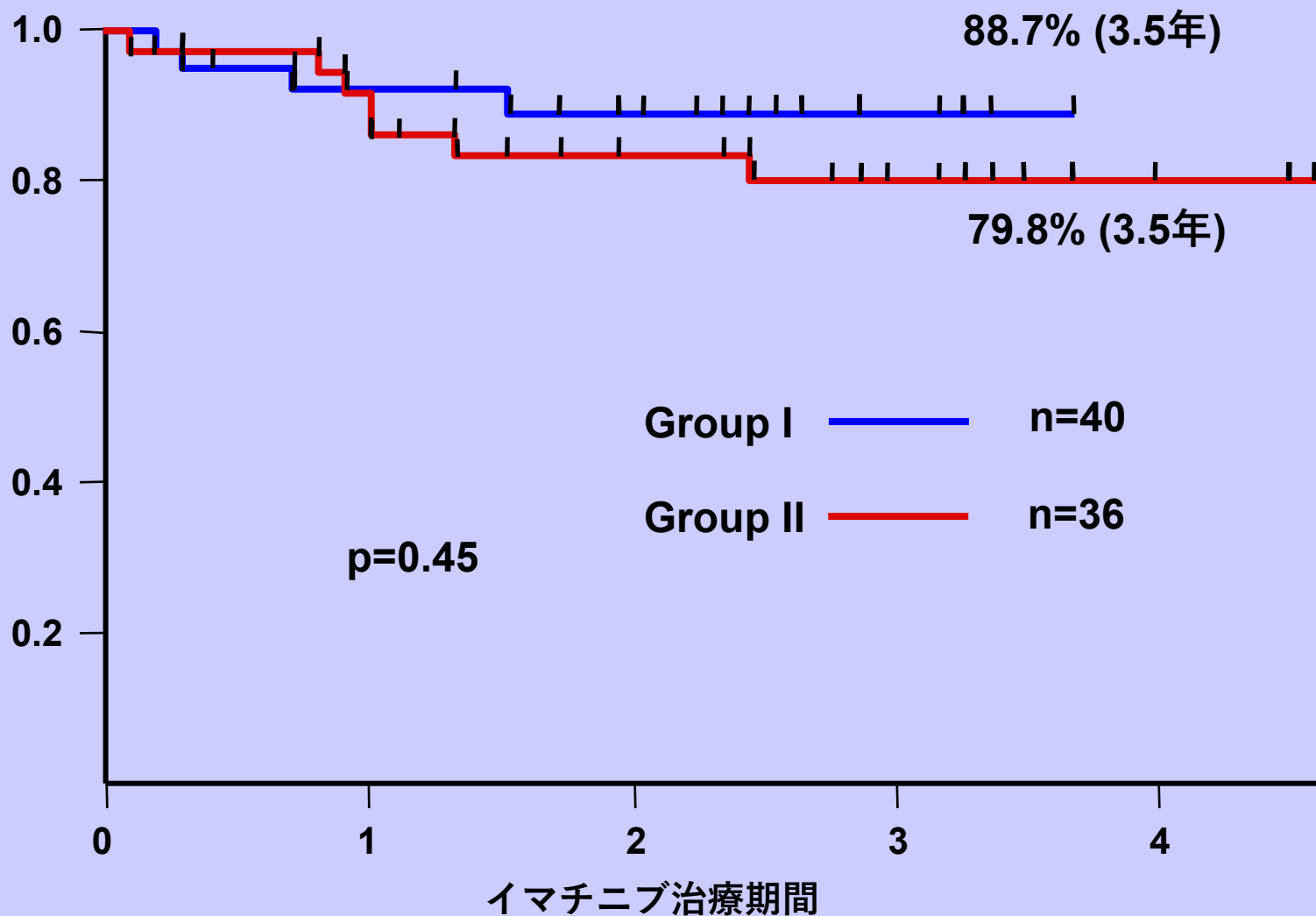


STI 571 acts as a competitive inhibitor of ABL tyrosin kinase with respect to ATP

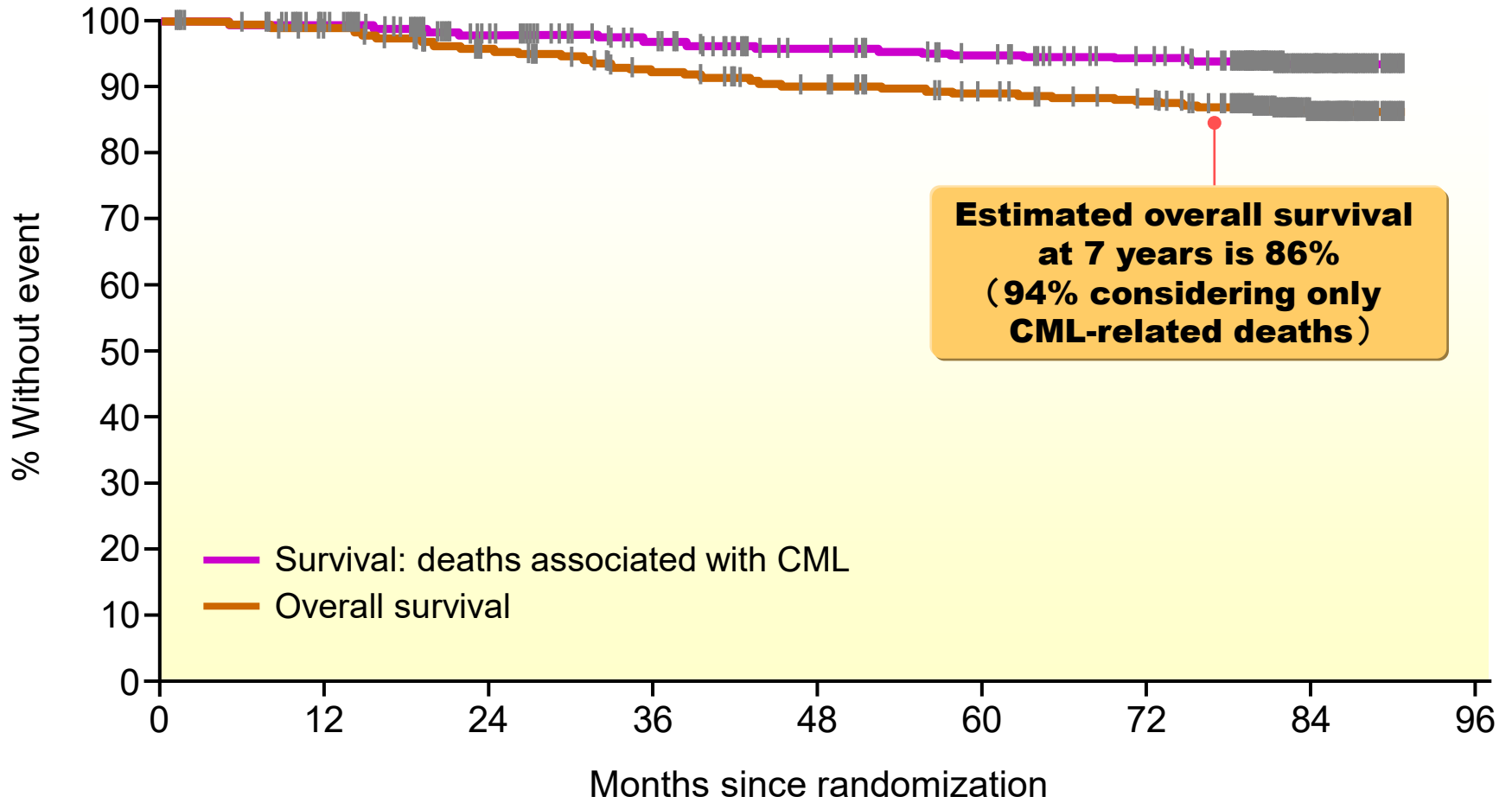


Druker B : ASH, 1999

イマチニブ治療患者の全生存率

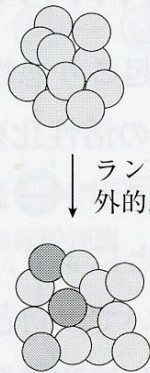


Overall survival (ITT principle) : Imatinib arm



がんの成り立ちについての二つの理論

A. Stochastic model
(確率モデル)



B. Hierarchy model
(階層モデル)

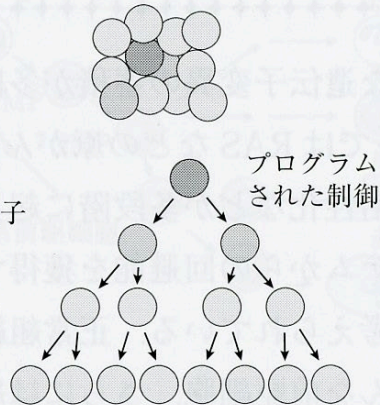


図 7.1 がん組織の構成

A. 確率モデル：がんは本質的に均一な細胞から成り立ち、たとえ腫瘍形成能力を持つ細胞が一部にしかなくても、それはまったくランダムな外的, 内的要因により規定されている。

B. 階層モデル：がん幹細胞を頂点として階層的に増殖能の低い細胞が作り出され、プログラムされた制御によって腫瘍組織が構成される。

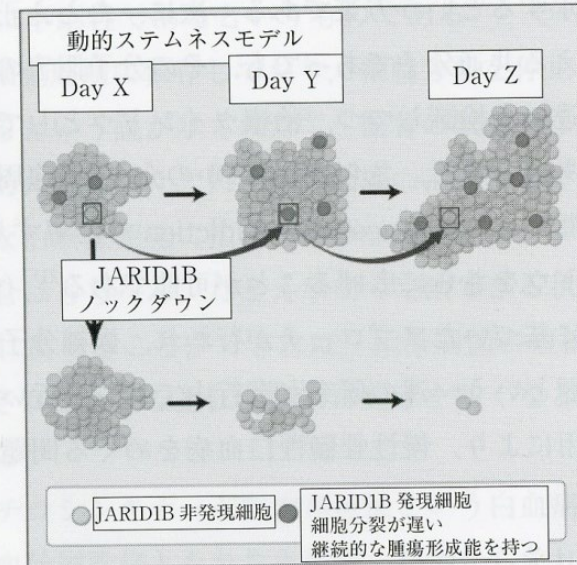
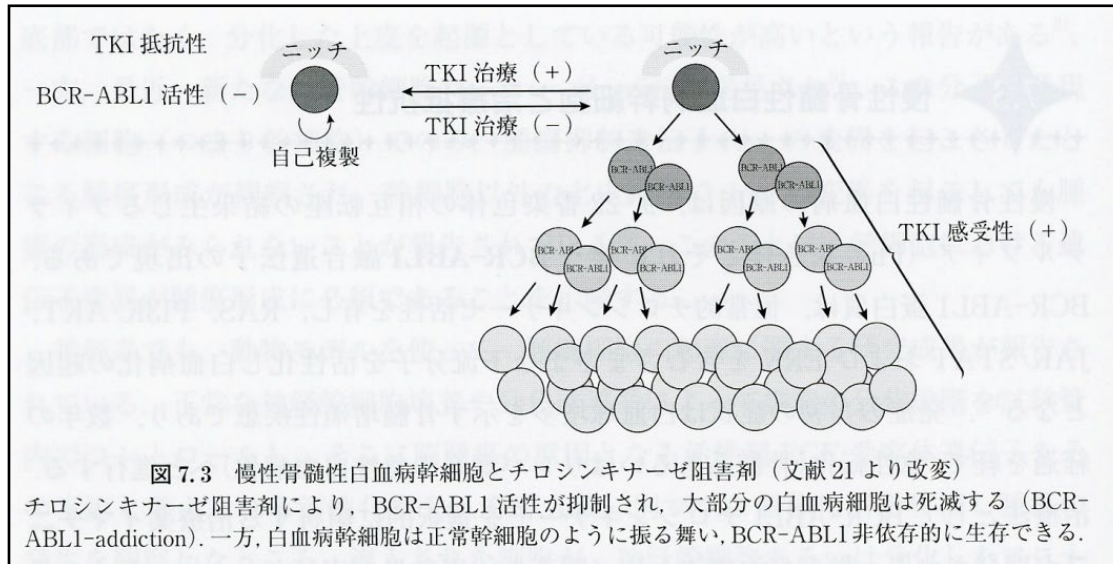


図 7.5 動的なステムネスモデル (文献 24 より改変)

ヒト悪性黒色腫細胞株の解析により、腫瘍形成能を有する細胞と腫瘍形成能を有していない細胞が動的に移行しているとする説が提唱されている。



**慢性骨髄性白血病
 白血病幹細胞
 薬剤感受性**

