

<p>分子腫瘍学特論(1) 分子腫瘍学概説 担当は福井大学医学部・病因病態医学講座・腫瘍病理学領域の伊藤浩史と言います。 よろしくおねがいたします。</p>	<p>Advanced Theory of Molecular Oncology (1): Outline of Molecular Oncology. The lecturer is Prof. Hiroshi Ito from the Division of Tumor Pathology, Department of Pathological Sciences, School of Medical Sciences, University of Fukui.</p>
<p>今日は分子腫瘍学の概説ということで簡単に腫瘍についてお話ししたいと思います。</p>	<p>In this lecture, Outline of Molecular Oncology, I would like to provide a brief explanation of tumors, or neoplasms.</p>
<p>「腫瘍とは正常組織と比較して増殖が速く、正常組織との協調を欠き、その変化を引き起こした原因となるものが作用しなくなった後もなお過剰な増殖を続ける組織の異常な集塊である」、 このように 19 世紀のイギリスの病理学者 Willis が既に定義しております。</p>	<p>As defined by the 19th century British pathologist R. A. Willis: “A neoplasm is an abnormal mass of tissue, the growth of which exceeds and is uncoordinated with that of the normal tissues, and persists in the same excessive manner after cessation of the stimulus which evoked the change.”</p>
<p>現在では、「腫瘍とは、遺伝子変化の積み重ねにより、体の細胞が自律的かつ不可逆的に、無目的かつ過剰に増殖してできた組織の塊」という風に定義されております。</p>	<p>Today, a neoplasm is defined as “A mass of tissue formed by autonomic, irreversible, purposeless, excessive growth of cells of the body as a result of cumulative genetic changes.”</p>
<p>ご覧になって分かるように、100 年以上も前に Willis が言った腫瘍の定義とほとんど変わらないとお分かりいただけるとと思います。</p>	<p>As you can see, this is virtually the same as the definition of a neoplasm given by Willis more than a century ago.</p>
<p>変わったことは、「遺伝子変化の積み重ねにより」という部分だけが変わったのがお分かりいただけるとと思います。</p>	<p>The only significant difference here is this part: “as a result of cumulative genetic changes.”</p>
<p>腫瘍には悪性腫瘍と良性腫瘍があります。悪性腫瘍のことをひらがなで「がん」、あるいは Cancer とも言います。</p>	<p>There are two types of tumors: malignant and benign tumors. Malignant tumors are known as “cancer.”</p>
<p>悪性腫瘍、ひらがなのがんには大きく 3 つの種類があります。</p>	<p>Malignant tumors, or cancer, can be roughly categorized into three types.</p>
<p>まず、上皮系細胞由来の悪性腫瘍。これは漢字で「癌」と書きます。あるいは英語で carcinoma と言います。</p>	<p>First, malignant tumors of epithelial cell origin, or carcinoma.</p>
<p>それから 2 番めに、非上皮系由来の悪性腫瘍。これは肉腫、英語では sarcoma と言います。</p>	<p>Second, malignant tumors of non-epithelial origin, or sarcoma.</p>
<p>3 つめに特殊の名前がついたもの。例えば白血病、悪性黒色腫、神経膠芽腫などがあります。</p>	<p>Third, cancers with special names, such as leukemia, malignant melanoma, and glioblastoma.</p>
<p>これらをすべて含めて悪性腫瘍。ひらがなでがんと書きます。</p>	<p>All these are malignant tumors, or cancers.</p>
<p>漢字で書く癌とひらがなで書くがんは意味が少し異なります。</p>	<p>In Japanese, we distinguish between types of cancer by how we write the word.</p>
<p>例えば、国立がんセンターをはじめ、各地にがんセンターがありますけれども、すべてひらがなで書かれていると思います。それらは悪性腫瘍をすべて含むからで、がんセンターでは漢字で書く癌、いわゆる肺がんとか胃がんとか上</p>	<p>For the names of Japanese cancer centers, such as the National Cancer Center, the word “cancer” is written in hiragana characters because the facilities handle not only malignant tumors of epithelial cell origin (such as lung</p>

<p>皮系細胞由来の悪性腫瘍しか見ないわけではなく、骨肉腫や白血病といったいわゆる悪性腫瘍全般を担当しているということで「がん」とひらがなで記載されます。</p>	<p>cancer and stomach cancer), but all types of malignant tumors (including osteosarcoma and leukemia).</p>
<p>次に、良性腫瘍と悪性腫瘍の違いについてお話します。</p>	<p>Next, I will talk about the differences between benign tumors and malignant tumors.</p>
<p>良性腫瘍と悪性腫瘍はどこが違うのか。大きなポイントは4つです。</p>	<p>There are four major differences between benign and malignant tumors.</p>
<p>最初に、異型性。良性腫瘍は一般的に細胞の異型性が弱く、悪性腫瘍は一般的に細胞の異型性が強いと言われています。</p>	<p>The first is the degree of atypia. It is generally said that benign tumors exhibit lower degrees of cell atypia, and malignant tumors exhibit higher degrees of cell atypia.</p>
<p>二番目に増殖速度。良性腫瘍の増殖速度は一般的に遅く、悪性腫瘍の増殖速度は一般的に速いと言われており、強い血管新生と壊死を伴いやすくなっています。</p>	<p>The second is the rate of growth. It is generally said that benign tumors have lower rates of growth, while malignant tumors have higher rates of growth, and are more likely to show strong angiogenesis and necrosis.</p>
<p>3つ目に、局所浸潤。良性腫瘍は一般的に膨脹性増殖を示し、悪性腫瘍は一般的に浸潤性増殖を示し、切除後も、局所再発がしやすいとされています。</p>	<p>The third is local invasion. It is generally said that benign tumors are likely to show extensive growth, while malignant tumors show invasive growth, and are susceptible to local recurrence after resection.</p>
<p>4つ目に、転移。これが良性腫瘍と悪性腫瘍の最も大きな違いで、良性腫瘍は転移をしません、悪性腫瘍は転移をします。</p>	<p>The fourth is metastasis. This is the most significant difference between benign and malignant tumors: benign tumors do not metastasize, while malignant tumors do.</p>
<p>原発巣を治療できても、転移巣として再発することがあります。</p>	<p>Even if the primary lesion has been treated successfully, it may relapse as a metastatic lesion.</p>
<p>それではひとつずつ詳しく見ていきましょう</p>	<p>Now, let's take a look at them in detail, one by one.</p>
<p>まず、異型性。異型性とは、正常細胞と比較したとき、腫瘍細胞がどれだけ正常細胞と違うかという異型度の度合いのことを言います。どの観点から異型度というものを定めているかと言いますと、まず、多型性。核や細胞の形がいろんな形であるということです。</p>	<p>First, atypia. Atypia refers to the degree of difference between a tumor cell and normal cells. The degree is determined from the following perspectives. First, polymorphism, or the state of nuclei and cells having diverse forms.</p>
<p>悪性では、細胞核のクロマチンの量が増加し、核小体が明瞭となってきます。</p>	<p>In malignant tumors, the amount of chromatin in the cell nuclei increases, and nucleoli become distinct.</p>
<p>二番目に、N/C比。N/C比とは、核と細胞質の面積の比率のことです。分化度が低くなる。分化度というのは異型性とは逆に腫瘍細胞の腫瘍の発生母地となった正常細胞への機能的、形態学的類似度で、異型性と対比される言葉というふうに考えていただければいいと思います。</p>	<p>Second, the N/C ratio, or the ratio of the size of a cell's nucleus to the size of its cytoplasm. The degree of differentiation decreases. The degree of differentiation, unlike atypia, is the functional and morphological similarity of a tumor cell to the normal cells that serve as the origin of the tumor.</p>
<p>3番目に分裂像。これは悪性度の増加とともに多くなり、異常な分裂像も見られるようになってきます。</p>	<p>Third, mitosis. As a tumor becomes more malignant, mitoses become more frequent, including abnormal mitoses.</p>
<p>4つ目に極性の喪失。分化度の低下とともに細胞の極性がなくなります。例えば、上皮細胞ではどちら側が管腔面</p>	<p>Fourth, loss of polarity. As the degree of differentiation decreases, the cell polarity decreases. For example, in the</p>

<p>なのか、どちら側が間質面なのかといったようなことが分からなくなってきました。</p>	<p>case of epithelial cells, the difference between the luminal surface and the interstitial surface becomes unclear.</p>
<p>ここでもう一つ言葉を覚えていただきたいと思います。それは退形成という言葉です。退形成、Anaplasia (アナプレーシア) というのは未分化な細胞から成る腫瘍のことをいいます。これには2つの言葉があります。未分化という言葉と、脱分化という言葉です。未分化ということは分化度が極めて低い。すなわち正常細胞と似ても似つかないような細胞ということです。それから脱分化。これは分化して、ある程度、発生母地となった正常細胞に類似していた腫瘍がその構造を失って未分化になること、これを脱分化というふうにいいます。</p>	<p>I have another term I want you to remember: anaplasia. Anaplastic tumors are tumors composed of undifferentiated cells. In relation to this, there are two more terms: undifferentiation and dedifferentiation. “Undifferentiation” means that the degree of differentiation is extremely low, and such cells are completely different from normal cells. “Dedifferentiation” refers to tumor cells that have been differentiating and that resemble, to a certain extent, the normal cells that served as the origin of the tumor losing their structure and becoming undifferentiated.</p>
<p>2番目、増殖速度について、お話しします。</p>	<p>Now, let’s look at the second major difference: the rate of growth.</p>
<p>1、一般に悪性腫瘍のほうが増殖が速いとされています。</p>	<p>1) In general, malignant tumors are considered to grow faster.</p>
<p>2番目、分化の程度に相関します。分化の程度が低く、未分化であればあるほど増殖速度が速いというふうにいわれています。</p>	<p>2) This correlates with the degree of differentiation. It is said that the lower the degree of differentiation, or the more the cells are undifferentiated, the higher the rate of growth.</p>
<p>3つ目、血液供給(血管新生)の程度に相関します。</p>	<p>3) This correlates with the degree of blood supply (angiogenesis).</p>
<p>4つ目、ホルモン感受性の腫瘍では、その血中濃度に相関します。</p>	<p>4) In hormone-responsive tumors, this correlates with their concentration in the blood.</p>
<p>5つ目、急激に増殖する腫瘍では出血や壊死を伴い、これが悪性腫瘍の指標となります。</p>	<p>5) Tumors that grow rapidly involve hemorrhage and necrosis, which serve as indicators of malignant tumors.</p>
<p>腫瘍血管は腫瘍関連血管新生因子 (VEGF、BasicFGF、TNF<math>\alpha</math>、HGF など) と新生抑制因子 (Thrombospondin、Angiostatin、Endostatin など) のバランスによって決まります。</p>	<p>Tumor angiogenesis depends on the balance between the tumor-associated angiogenic factors (VEGF, Basic FGF, TNF<math>\alpha</math>, HGF, etc.) and angiogenic inhibitors (thrombospondin, angiostatin, endostatin, etc.).</p>
<p>腫瘍血管は正常血管にくらべて動静脈の区別がつかず、不規則で屈曲した形態をしており、不安定で分布が不適切であります。</p>	<p>Compared to normal blood vessels, tumor vessels have less distinction between arteries and veins, take irregular, bent forms, and are unstable, with inappropriate distribution.</p>
<p>3つ目、局所浸潤について、お話しします。</p>	<p>Next, let’s look at the third major difference: local invasion.</p>
<p>一般的に良性腫瘍では膨張性増殖が見られます。増殖速度が遅く、多くの場合、被膜を持つことが特徴です。</p>	<p>In general, benign tumors show expansive growth. They have low rates of growth, and often feature capsules.</p>
<p>2番目、悪性腫瘍では浸潤性増殖のパターンを取ることが多く、その場合、多くの場合、被膜を持たずに間質のなかに浸潤して発育していきます。</p>	<p>Malignant tumors often show invasive growth, usually invading and growing into the interstitial space, and do not have capsules.</p>

<p>4つ目、転移について、お話しします。転移はMetastasis(メタステシス)というふうにいいます。</p>	<p>Next, let's look at the fourth major difference: metastasis.</p>
<p>悪性腫瘍がしばしば原発部位(原発巣)から離れた部位、臓器に運ばれ、そこで新たに増殖を始めること。これを転移巣といいますが、これは悪性腫瘍を良性腫瘍から区別する最大の特徴であり、転移が認められれば、どんなに形態学的に良性でも悪性腫瘍とされています。ここでは良性腫瘍は転移しないというふうに覚えてください。</p>	<p>Malignant tumors are often transferred to sites or organs away from the primary sites (primary lesions), where secondary tumors begin growing (metastatic lesions). This is the most significant characteristic of malignant tumors compared to benign tumors. If metastasis is observed, it is considered a malignant tumor, no matter how morphologically benign it is. At this point, remember that benign tumors do not metastasize.</p>
<p>転移のルートには、1リンパ行性転移、2血行性転移、3播種があります。それから手術操作などによる人為的な転移として、移植という言葉があります。</p>	<p>The routes of metastasis include: 1) lymphatic metastasis, 2) hematogenous spread, and 3) dissemination. In addition, metastasis can occur as a result of artificial operations, such as surgery; this process is known as transplantation.</p>
<p>しかしながら転移の仕組みはまだ分かっていないことが多く、明らかながん転移遺伝子はまだ同定されていません。</p>	<p>However, many things are still unknown about the mechanism of metastasis, and no clear cancer metastasis genes have been identified so far.</p>
<p>これは転移の経路を示したシエーマです。転移の経路にはここに示されたように、1リンパ行性転移、2血行性転移、3播種の大きく3つのルートがあります。</p>	<p>This is a schema showing routes of metastasis. As you can see, there are three main routes of metastasis: 1) lymphatic metastasis, 2) hematogenous metastasis, and 3) dissemination.</p>
<p>これはすい臓癌の肝臓転移の肉眼写真です。このように多数の転移結節が肝臓に認められています。</p>	<p>This is a macroscopic picture showing liver metastasis of pancreatic cancer. Numerous metastatic nodules were found in the liver.</p>
<p>「転移を制するものは癌を制する」という言葉があります。いまだにがんが撲滅できていない最大の原因は転移を制御できないからだというふうに考えられます。</p>	<p>There is a saying: "What conquers metastasis conquers cancer." In other words, the main reason we are unable to eradicate cancer is that metastasis cannot be controlled.</p>
<p>次のがんの原因について、考えてみましょう。</p>	<p>Next, let's take a look at the causes of cancer.</p>
<p>がんの原因には外因と内因があります。これら外因や内因のなかには直接遺伝子 DNA に不可逆的傷害を与えるイニシエーターと、遺伝子 DNA に直接傷害はもたらさないけれども、傷害を受けた細胞の増殖を促すプロモーターがあります。</p>	<p>Causes of cancer include both external and internal factors. These external and internal factors include initiators, which directly cause irreversible damage to the genetic DNA, and promoters, which do not directly cause damage to the genetic DNA, but do promote the growth of damaged cells.</p>
<p>外因のなかには環境要因であるものが多く、例えば、1化学発癌物質(アスベストなど)、2物理的発癌物質(放射線や紫外線など)、3発癌微生物(ウイルス、細菌など)があります。</p>	<p>Many of the external causes are environmental factors, such as 1) chemical carcinogens (asbestos, etc.), 2) physical carcinogens (radioactive rays, ultraviolet rays, etc.), and 3) carcinogenic microorganisms (viruses, bacteria, etc.).</p>
<p>内因、これは腫瘍素因といわれるもので、遺伝的な背景、ホルモン、免疫、加齢などがあります。</p>	<p>The internal causes, which are known as tumor predisposition, include heredity, hormonal effects,</p>

	immunity, and aging.
現在では、がんは遺伝子変化の積み重ねにより、体の細胞が自律的かつ不可逆的に、無目的かつ過剰に増殖してできた組織の塊であるということと定義されているということは先ほど述べました。すなわち、がんは遺伝子の変異の積み重ねによって起こる遺伝子病であります。	As mentioned earlier, cancer is currently defined as “A mass of tissue formed by autonomous, irreversible, purposeless, excessive growth of cells of the body as a result of cumulative genetic changes.” In other words, cancer is a genetic disease caused by cumulative genetic mutations.
そのためにがんにおける遺伝子異常の基本原則というものがああります。これをしっかりと理解していただきたいと思います。	In this regard, there are three fundamental principles of genetic abnormalities in cancer. Make sure you fully understand these.
その原則は、 1 細胞死を与えない程度の遺伝子傷害。もし遺伝子傷害が起きたとしても、その遺伝子傷害が起きた細胞が死んでしまっっては、がんになることはできませんので、その細胞が死なない程度の遺伝子傷害であるということが重要です。	These principles are: 1) Genetic damage that does not cause cell death. Genetic damage cannot cause cells to become cancer if the damaged cells die. Therefore, it is important that the genetic damage does not kill the cells.
2番目、遺伝子の不安定性。遺伝子に傷害が起きたとしても、それが修復されれば元の正常な細胞に戻ってしまいます。ですから、元の正常な細胞に戻ってしまわない、その遺伝子の傷害がそのまま残るように、遺伝子自体が不安定でないといけません。	2) Genetic instability. If genetically-damaged cells are repaired, these cells will return to their original normal state. Therefore, the genes themselves must be unstable enough to cause the genetic damage to remain, in order not to allow damaged cells to return to their normal conditions.
3番目、そしてターゲットとなる遺伝子には、次のような遺伝子群が考えられます。DNA ミスマッチ修復遺伝子とチェックポイント制御遺伝子、がん遺伝子・プロトがん遺伝子といわれる遺伝子群、がん抑制遺伝子群、それからアポトーシスに関連する遺伝子群です。	3) The target genes are considered to include the following groups of genes: DNA mismatch repair genes and checkpoint control genes, oncogenes and proto-oncogenes, tumor suppressor genes, and apoptosis-related genes.
がんは次のような3つのステップをもって発生します。これを発癌といいます。	Cancer develops in the following three steps. This is called carcinogenesis.
まず1イニシエーション、これは発癌物質により、遺伝子 DNA に不可逆的な変異が起こることをいいます。まず細胞の腫瘍性形質転換の第1歩となります。	1) Initiation: a carcinogen causes an irreversible mutation in genetic DNA. This is the first step in neoplastic transformation of cells.
2プロモーション、遺伝子に不可逆的な変異が起きた細胞が増殖し、さらに遺伝子変異を積み重ねていきます。これによって腫瘍細胞のモノクローナルな増殖・拡大が起きます。	2) Promotion: cells with irreversible mutations in their genes proliferate and accumulate further genetic mutations, causing monoclonal growth and expansion of tumor cells.
3番目プログレッション、腫瘍細胞はさらに遺伝子変異を積み重ね、より攻撃的で悪性の性質を持つようになります。元はモノクローナルな腫瘍細胞から今度は浸潤性が強い細胞、増殖速度の強い細胞、転移能が強い細胞、抗がん剤の感受性の強い細胞といったような表現系の異なる腫瘍細胞が生じてきます。	3) Progression: tumor cells accumulate further genetic mutations, becoming more aggressive and malignant in nature. The originally monoclonal tumor cells now give rise to tumor cells with different phenotypes, such as highly invasive cells, cells with high rates of growth, cells with high metastatic potential, and cells with high sensitivity to anticancer agents.

<p>これを腫瘍のヘトロジェネイティーといい、腫瘍細胞の遺伝子が不安定なために種々のサブクローンが生じるからだと考えられています。これにより、腫瘍が局所に浸潤し、遠隔転移が起きるようになります。</p>	<p>This is called tumor heterogeneity, which is thought to be caused by the instability of the tumor cell genes, which leads to a variety of subclones. This causes local invasion and distant metastasis of the tumor.</p>
<p>これは多段階発癌 (Multistep Carcinogenesis) のシエーマ図です。まず発がん物質によって標的細胞のDNAに変異が起きます。そしてプロモーターによって、その変異した細胞に遺伝子の変化が積み重なっていきます。そして最終的に、またさらに遺伝子の変異が積み重なり、悪性形質を持つようになった細胞が増え、最終的に局所浸潤や遠隔転移する癌細胞が増えていくプログレッションという段階になります。</p>	<p>This is a schema showing multi-step carcinogenesis. First, the carcinogen causes a mutation in the DNA of the target cell. Then, the promoter causes an accumulation of genetic changes in that mutated cell. Genetic mutations continue to accumulate, and cells with malignant phenotype increase; eventually, the cancer gets into the progression stage, where cancer cells that involve local invasion and distant metastasis increase.</p>
<p>では、発癌を促す遺伝子とはどういう遺伝子なのか。その研究の歴史を振り返りながら解説していきたいと思います。</p>	<p>Now, let's take a look at what kind of genes promote carcinogenesis, with a look at the history of research on the topic.</p>
<p>まず、がん遺伝子・プロトがん遺伝子の発見の歴史、それからがん抑制遺伝子の発見、遺伝子不安定性と発癌の話、遺伝子のエピジェネティックな変化について順を追って説明していきたいと思います。</p>	<p>First, I would like to cover the history of the discovery of oncogenes and proto-oncogenes, then the discovery of tumor suppressor genes, genetic instability and carcinogenesis, and epigenetic alteration of gene expression, step by step.</p>
<p>がん遺伝子研究の歴史について、お話しします。</p>	<p>Let's take a look at the history of oncogene research.</p>
<p>がん遺伝子研究はまず、化学発癌物質の研究から始まりまし。18世紀、イギリスの Hill が嗅ぎタバコを過剰使用している6例の鼻腔内腫瘍を報告したことから始まります。その後、同じイギリスの Pott が若い頃から働いている煙突掃除人に陰嚢がんが多発していると報告しています。実験的にがんを生じさせたのは日本人で、東大の山極先生が1915年にコールターをウサギの耳に繰り返し塗って、皮膚がんを生じさせることに成功しています。</p>	<p>Oncogene research began with the study of chemical carcinogens. During the 18th century, the English physician John Hill reported six cases of nasal tumors associated with excessive use of snuff. After that, Dr. Percivall Pott, also from the UK, reported a high incidence of scrotal cancer in chimney sweeps who had been working since they were young. The first experimental production of cancer was achieved in 1915 by the Japanese pathologist Katsusaburo Yamagiwa of the University of Tokyo, who succeeded in producing skin cancer by repeatedly applying coal tar to the ears of rabbits.</p>
<p>化学発癌物質の研究と並行して動物の発癌性ウイルスを用いた研究も進んでいました。</p>	<p>In addition to research on chemical carcinogens, research was also conducted using oncogenic viruses in animals.</p>
<p>1911年に Rous がラウス肉腫ウイルスを発見しています。日本でもその2年後、京大の藤浪先生が藤浪肉腫ウイルスを発見しています。</p>	<p>In 1911, Dr. Francis Peyton Rous discovered the Rous sarcoma virus. Two years later, in Japan, Dr. Akira Fujinami of Kyoto University discovered the Fujinami sarcoma virus.</p>
<p>同じ頃、デンマークの Fibiger は寄生虫感染によって胃癌が発生するというふうに報告し、これはなんと1926年にノーベル賞を受賞してしまいました。しまいましたというのは、もちろん</p>	<p>Around the same time, the Danish physician Johannes Fibiger reported that parasitic infections cause stomach cancer, which won him the Nobel Prize in 1926 —</p>

<p>ん今では寄生虫によって胃癌が発生するという事実は誤りだったというふうに認められています。ところがノーベル賞は、一度受賞したノーベル賞は剥奪することができませんので、このままノーベル賞の業績として、この業績は残っています。</p>	<p>mistakenly, though, as the theory that parasites cause stomach cancer is now recognized to be false. However, once awarded, the Nobel Prize cannot be revoked, so this remains a Nobel Prize-winning achievement.</p>
<p>ですから、そのあと何十年も、がんに対してノーベル賞が与えられることはなく、確実な証拠が見つかった1966年、ラウス肉腫ウイルスの発見によって、Rous がノーベル賞を貰うまで40年間、がんに対してノーベル賞は与えられませんでした。Rous 先生はこのとき、80歳を超える高齢でしたけれども、まだご存命でしたので、ノーベル賞を受賞することができましたが、残念ながら実験的にがんを生じさせることに世界で初めて成功した山極先生はもう亡くなられておりましたので、ノーベル賞を受賞することができませんでした。</p>	<p>Because of this, for decades after that, no Nobel Prize was awarded for cancer research until Rous was awarded it in 1966 for the discovery of the Rous sarcoma virus, for which firm evidence was found. Dr. Rous was over 80 years old at the time, but he was still alive, so he was able to receive the Nobel Prize. Unfortunately, Dr. Yamagiwa, who was the first in the world to succeed in experimentally causing cancer, missed out on winning the Nobel Prize, because he had already passed away.</p>
<p>このあと、1936年に Bittner がマウス乳癌ウイルス、これはミルクで感染しますけれども、発見しており、そのあと1950年代になると、マウス白血病ウイルスのほか、さまざまな齧歯類、猫などからも同じようなウイルスがたくさん発見されました。</p>	<p>After this, in 1936, John Joseph Bittner discovered the mouse mammary tumor virus, which is transmitted through milk. In the 1950s, the mouse leukemia virus and many other similar viruses were discovered in various rodents, cats, and other animals.</p>
<p>このように、では、がんはウイルスの感染によって起こるのでしょうか。ウイルスががんを作る遺伝子(がん遺伝子)を運ぶのでしょうか。化学発癌物質は組織に潜んでいるがんウイルスを活性化しているのにすぎないのでしょうか。しかし、ヒトの発がん性ウイルスはなかなか発見されませんでした。</p>	<p>So, is cancer caused by viral infections? Do viruses carry cancer-causing genes (oncogenes)? Do chemical carcinogens merely activate cancer viruses hiding in tissues? However, there has been little sign of carcinogenic viruses in humans.</p>
<p>1930年代、がんがウイルス感染によって起こるという動物実験結果が蓄積されてきました。しかし、ヒトのがんウイルスはなかなか見つからず、アフリカ在住の子どものバーキットリンパ腫にウイルス粒子を証明したという事実ぐらいでした。</p>	<p>During the 1930s, the results of many animal experiments indicated that cancer could be caused by viral infections. However, there has been little sign of cancer viruses in humans: viral particles were proven to be present in Burkitt's lymphoma in children living in Africa, but not much else.</p>
<p>その後、1953年、有名な Watson &amp; Crick による DNA 二重らせんモデルが提唱され、この業績で Watson &amp; Crick は1962年にノーベル賞を受賞しています。</p>	<p>In 1953, James Watson and Francis Crick proposed the famous DNA double-helix model, for which Watson and Crick were awarded the Nobel Prize in 1962.</p>
<p>1969年、Huebner &amp; Todaro が、がん遺伝子仮説というものを打ち立てました。このとき初めて、Oncogene という言葉が使われました。その仮説によると、がんウイルスにはウイルスを複製する遺伝子と宿主細胞をがん細胞に変えるがん遺伝子が含まれており、すべての動物細胞には発癌遺伝子を含むウイルス遺伝子が組み込まれており、普段は発見されぬまま親から子へと受け継がれていくというふうになっています。</p>	<p>In 1969, Robert Huebner and George Todaro proposed the oncogene hypothesis. This marked the first time that the term “oncogene” was used. According to this hypothesis, cancer viruses contain genes that replicate viruses and oncogenes that turn host cells into cancer cells, and all animal cells contain viral genes, including oncogenes, which are usually unnoticed and are passed from parents to children.</p>
<p>翌年、Temin、Baltimore による逆転写酵素の発見があり、この業績により、Temin と Baltimore は1975年、ノーベル生理</p>	<p>The following year, Howard Temin and David Baltimore discovered reverse transcriptase, for which they were</p>

<p>学医学賞を受賞しております。これにより、動物のがんウイルスは発癌レトロウイルスではないかというふうに考えられるようになりました。</p>	<p>awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1975. This suggested that animal cancer viruses might be oncogenic retroviruses.</p>
<p>しかし、なかなかヒトの発癌性ウイルスが見つかりません。そもそも、がん遺伝子はなぜ分裂する細胞にまで、その形質を伝達していくことができるのでしょうか。考え方として、1宿主細胞内でウイルスが自由に複製を繰り返すことができる、2宿主細胞の染色体 DNA にウイルスのがん遺伝子が組み込まれる、これをプロウイルスと言いますが、というふうな考え方ができると思います。現在では、このプロウイルスによって宿主細胞の染色体 DNA にごん遺伝子が組み込まれるということが分かっています。</p>	<p>However, there has been no real sign of oncogenic viruses in humans. Why are oncogenes able to transmit their traits to cells that are divided in the first place? I think there are two ways of thinking about this: 1) the virus is able to freely and repeatedly replicate in the host cell, and 2) the oncogene of the virus is integrated into the chromosomal DNA of the host cell, which is referred to as a provirus. Today, it is known that oncogenes are integrated into the chromosomal DNA of host cells via proviruses.</p>
<p>がんウイルスには RNA 腫瘍ウイルスと、DNA 腫瘍ウイルスの2種類が知られています。</p>	<p>There are two types of cancer viruses known: RNA tumor viruses and DNA tumor viruses.</p>
<p>RNA 腫瘍ウイルスはマウスやニワトリなどでは多数発見されています。しかし、なかなかヒト発癌性レトロウイルスが見つかりません。</p>	<p>Many RNA tumor viruses have been discovered in mice, chickens, and other animals. However, there has been little sign of oncogenic retroviruses in humans.</p>
<p>DNA 腫瘍ウイルスでは、例えば、肝炎ウイルスと肝臓癌、EBウイルスとバーキットリンパ腫、子宮頸癌とパピローマウイルスというふうに、その関連性が指摘されています。しかし、なぜDNAによって、DNAウイルスによって、癌が生じるのかが分からず、また大多数の固形癌、例えば、胃癌や大腸癌などの原因ではないようです。</p>	<p>With regard to DNA tumor viruses, the links between viruses and cancer have been pointed out: examples include hepatitis virus and liver cancer, Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma, and papillomavirus and cervical cancer. However, the reason why DNA viruses cause cancer is unknown, and they do not seem to be the cause of the majority of solid cancers, such as stomach cancer or colon cancer.</p>
<p>それでは多くのがんの原因は何でしょうか。一部のウイルスがヒトや動物の癌を起こすのはなぜでしょうか。</p>	<p>What, then, are the causes of most cancers? Why do some viruses cause cancer in humans and animals?</p>
<p>ということで、まず、がんウイルスからがん遺伝子 (Oncogene) を取り出そうという取り組みが始まりました。</p>	<p>To that end, efforts began to identify oncogenes from cancer viruses.</p>
<p>1969年にラウス肉腫ウイルスの温度感受性株の発見がありました。これはがん遺伝子の一部に変異があり、温度感受性にごんウイルスが熱に弱くなったという事実を物語っています。</p>	<p>In 1969, a temperature-sensitive strain of Rous sarcoma virus was discovered. This indicated that mutations in some of the oncogenes had made them temperature-sensitive, making the cancer virus vulnerable to heat.</p>
<p>翌年、Temin、Baltimore による逆転写酵素の発見があり、その翌年、今度はラウス肉腫ウイルスの変異株、今度はウイルスの複製はするが宿主細胞悪性転換しない株が発見されました。</p>	<p>The following year, reverse transcriptases were discovered by Temin and Baltimore, and the year after that, a mutant of the Rous sarcoma virus was discovered, wherein the mutant replicated the virus but did not cause malignant transformation of host cells.</p>
<p>で、すぐにこの変異株の RNA はもともとのラウス肉腫ウイルスの RNA より長さが短いことが分かりました。この短くなった部分に、がん遺伝子が存在すると考えられます。</p>	<p>Soon it was found that the RNA of this mutant was shorter than that of the original Rous sarcoma virus. It is believed that oncogenes are present in the shortened</p>

	portion.
そして1974年、がん遺伝子の、このがん遺伝子のことを src というふうに名付けましたが、の高品質プローブが完成しました。	In 1974, a high-quality probe for oncogenes (called src) was created.
このプローブは正常なラウス肉腫ウイルス RNA には結合しますが、宿主を複製させるが宿主をがんにするにはできない変異株には非結合であることが分かりました。	It turned out that this probe binds to normal Rous sarcoma virus RNA, but does not bind to the mutant that allows the host to replicate but that cannot turn the host into cancer.
こうしてラウス肉腫ウイルスより細胞をがん化させる遺伝子が初めて分離されました。	In this way, a gene that causes cells to become cancerous was isolated for the first time, through the Rous sarcoma virus.
ところが驚いたことに、このプローブはラウス腫瘍ウイルスに感染していない正常のニワトリ DNA にも結合することが分かりました。	Surprisingly, however, the probe was found to bind to normal chicken DNA that was not infected with the Rous sarcoma virus.
正常なニワトリ DNA にも同じ遺伝子があるのでしょうか。慎重に追試して1976年、Nature 誌に Bishop と Varmus が発表しました。	Is the same gene in normal chicken DNA, too? After careful follow-up experiments, J. Michael Bishop and Harold E. Varmus presented their findings in <i>Nature</i> in 1976.
じゃあ、この src 遺伝子、初めて分離されたがん遺伝子である src 遺伝子は何に由来しているのでしょうか。2通りの考え方があります。	What, then, is the origin of the src gene, the first isolated oncogene? There are two ways of looking at this:
1src 遺伝子はレトロウイルスによって太古の昔に全てのニワトリに感染し、先祖のニワトリ染色体 DNA に組み込まれ、すなわちプロウイルスとなり、子孫に受け継がれていった。すなわち Huebner と Todaro によるがん遺伝子仮説そのものの考え方です。	1) The src gene was transmitted to all chickens by retroviruses in ancient times, and incorporated into the chromosomal DNA of the ancestral chickens, becoming a provirus to be passed on to their descendants. In other words, the premise of Huebner and Todaro's oncogene hypothesis.
もう一つ、2番目として、src 遺伝子はずっとニワトリの遺伝子であり、レトロウイルスがさらっていったもので、ウイルスとは何の関係もない。 この2つの考え方ができると思います。	2) The src gene was originally a chicken gene that was carried off by a retrovirus, and it has nothing to do with the virus. These are the two main ways of looking at this.
正解は2番です。というのは、ニワトリ以外のあらゆる細胞、これはウニから魚類、鳥類、哺乳類に至るまで、あらゆる生物に src 遺伝子が存在することが分かったからと、もう一つは正常細胞の src 遺伝子はイントロンで分断されているということが分かったからです。	The correct answer is 2). Which is to say, it turned out that src genes exist in the cells of not only chickens, but also all kinds of living things, from sea urchins to fish, birds, and mammals, and that src genes in normal cells are separated by introns.
もし太古に感染して、プロウイルスとして宿主の DNA に組み込まれたのなら、イントロンで分断されていないはず。ということで、がん遺伝子はずっと正常な DNA にある遺伝子だということが確認されたわけです。	If it was transmitted in ancient times and incorporated into the host's DNA as a provirus, it would not have been separated by introns. Thus, it was found that oncogenes are genes that originally exist in normal DNA.
そしてウイルス由来の遺伝子のことを v-src、正常細胞由来の遺伝子のことを c-src と名付け、正常細胞由来の遺伝子のこ	The genes derived from viruses were named v-src, and those derived from normal cells were named c-src. The

とをがん遺伝子の基となる遺伝子ということで、プロトがん遺伝子 (Proto-oncogene) というふうに名付けられました。	genes derived from normal cells that serve as the origin of oncogenes are called proto-oncogenes.
このがん遺伝子、他のがんウイルスのがん遺伝子も正常細胞のなかに存在しました。例えば、H-ras 遺伝子、K-ras 遺伝子なども正常細胞のなかにその遺伝子は存在することが確認されていました。	Oncogenes of other cancer viruses were also found in normal cells. For example, it was also found that the H-ras and K-ras genes existed in normal cells.
すなわち、発癌レトロウイルスは正常細胞に存在している遺伝子、プロトがん遺伝子の単なる運び屋であったわけです。	In other words, the oncogenic retroviruses merely served as carriers of proto-oncogenes in normal cells.
プロトがん遺伝子は正常細胞において重要な役割を持つ遺伝子であります。ウイルスに組み込まれたプロトがん遺伝子はウイルス由来の遺伝子配列の影響で過剰に遺伝子が発現し、がん化を引き起こしていたというふうに考えられます。	Proto-oncogenes are genes that play an important role in normal cells. It is thought that the proto-oncogenes incorporated into the viruses were over-expressed due to the influence of the virus-derived gene sequence, causing cancer.
それではヒト細胞のプロトがん遺伝子はどうやって活性化するのでしょうか。	So, how do proto-oncogenes in human cells become activated?
ニワトリでは強力なレトロウイルスのプロモーターの下に置かれて活性化していると考えられています。ところが、先ほどから何度も申し上げているように、ヒトではレトロウイルスの感染の証拠や、細胞の src 遺伝子の変異は見られません。	Proto-oncogenes in chickens are thought to be driven by a strong retroviral promoter to become activated. On the other hand, in humans, there is no evidence of retroviral infection or mutation of src genes in cells, as I have mentioned several times.
そこでノーベル賞確実といった熾烈なレースが始まったわけです。ヒトがん遺伝子を捕まえよ、ということです。	This led to a fierce race to identify human oncogenes, which would definitely deserve a Nobel Prize.
この間、技術的な進歩もありました。	In the meantime, there were also technological innovations.
一つはリン酸カルシウムによる細胞核への DNA の取り込み、これをトランスフェクション法といいますけれども、この技術が確立したこと。	1) A technique was established for the uptake of DNA into the cell nucleus using calcium phosphate (transfection).
もう一つは NIH3T3 細胞という受け取る細胞、これを受け取る細胞として用いることにより形質転換 (がん化) した細胞が肉眼で分かるようになったからです。	2) By using NIH3T3 cells as recipient cells, transformed (cancerous) cells became visible to the naked eye.
これがトランスフェクション法によって、NIH3T3 細胞に ras 遺伝子を導入したときのがん化したコロニーです。赤丸で囲まれているところが癌になった部分で、このように明らかに周りとは違って、細胞が盛り上がってきているので、この部分ががん化したということが肉眼的にも分かります。	This is a cancerous colony where the ras gene was transfected into NIH3T3 cells. The area circled in red is the cancerous zone, and since the cells are bulging up and are clearly different from the surrounding area, it can be recognized with the naked eye that this zone has become cancerous.
そして、1982年の夏、Wigler、Weinberg、Barbacid の順で Nature 誌に、ヒトがん遺伝子の発見の報告がされました。	In the summer of 1982, the discovery of human oncogenes was reported in <i>Nature</i> by Michael Wigler, Robert Weinberg, and Mariano Barbacid, in that order.
Wigler の方法はヒトがん細胞から DNA を抽出し、DNA をこのように断片化し、大腸菌の遺伝子を目印として付けました。	Wigler's approach involved extracting DNA from human cancer cells, fragmenting the DNA, and marking the fragments with <i>E. coli</i> genes.

<p>そして、NIH3T3 細胞にトランスフェクションし、形質転換してがん細胞になった DNA を集めてきて、そのなかから大腸菌でマークされている遺伝子を集めてきて、何度もそのトランスフェクションを繰り返して、最終的にがん遺伝子を取り出しています。</p>	<p>These fragments are then transfected into NIH3T3 cells, and the DNA that has been transformed into cancer cells is collected, and then the genes marked by E. coli are collected from that. The transfection is repeated a number of times, until finally, the oncogenes are taken out.</p>
<p>Weinberg はどちらかというと、力づくの方法で、がん遺伝子をハンティングしています。</p>	<p>Weinberg used a rather forcible approach to identify oncogenes.</p>
<p>Weinberg はヒトがん細胞の DNA を断片化し、それをそのまま NIH3T3 細胞にトランスフェクションしています。</p>	<p>Weinberg fragmented human cancer cell DNA, and transfected the fragments directly into NIH3T3 cells.</p>
<p>NIH3T3 細胞はマウスの細胞ですので、マウスの細胞のなかにヒト DNA に特有なアルー配列があれば、それはヒトがん細胞から抽出した DNA ということが分かります。というふうに、Weinberg はアルー配列を目印にがん遺伝子をハンティングしてきています。</p>	<p>The NIH3T3 cells are mouse cells, so if there is an Alu sequence, which is unique to human DNA, in a mouse cell, it means that the DNA is derived from human cancer cells. In this way, Weinberg identified oncogenes using the Alu sequence as a marker.</p>
<p>それではヒトがん遺伝子は何だったのでしょうか。やはりプロトがん遺伝子だったのでしょうか。</p>	<p>So, what was the human oncogene? Was it a proto-oncogene after all?</p>
<p>ヒトがん遺伝子はすでにネズミのがんウイルスから分離されている H-ras (正常の細胞に存在しているプロトがん遺伝子) でした。</p>	<p>The human oncogene was an H-ras gene (a proto-oncogene existing in normal cells) that had already been isolated from a mouse cancer virus.</p>
<p>しかし、ヒトがん細胞から得られたヒトがん遺伝子 ras は正常な細胞の遺伝子 ras と比較したとき、たった1塩基、矢印の部分ですけれども、6000以上ある ras 遺伝子のたった1塩基が異なっていました。</p>	<p>However, when comparing the human oncogene ras obtained from human cancer cells with the normal cell gene ras, only one base (indicated by the arrow) was found to be different among the more than 6,000 ras gene bases.</p>
<p>1982年の冬、今度は Weinberg、Barbacid、Wigler の順でネイチャー誌に報告されました。</p>	<p>In the winter of 1982, reports were published in <i>Nature</i>, by Weinberg, Barbacid, and Wigler in that order.</p>
<p>で、がん遺伝子の発見で、ノーベル賞を貰ったのは、じゃあ誰だったのでしょうか。実はプロトがん遺伝子の発見の業績で、Bishop と Varmus でした。</p>	<p>Then, who was awarded the Nobel Prize for the discovery of oncogenes? Actually, the winners were Bishop and Varmus for their contributions to the discovery of proto-oncogenes.</p>
<p>ですから、ヒトがん遺伝子を発見した Weinberg、Barbacid、Wigler、それからプロトがん遺伝子を実際に発見したポストドクだった Stehelin やラウス肉腫ウイルスの変異株から Oncogene を取り出した Duesberg は貰えませんでした。</p>	<p>This means that the award was not given to Weinberg, Barbacid, and Wigler, who discovered human oncogenes, nor to Dominique Stehelin, who was a postdoctoral fellow and actually discovered the proto-oncogenes, nor to Peter Duesberg, who isolated an oncogene from a mutant of the Rous sarcoma virus.</p>
<p>その後、同じ方法で多数のヒトがん遺伝子が発見されています。このなかには yes や hst など日本で発見されたがん遺伝子も多数含まれています。</p>	<p>Since then, many human oncogenes, including those discovered in Japan such as yes and hst, have been discovered using the same method.</p>
<p>さて、それではプロトがん遺伝子のももとの正常な細胞での機能はいったいどういうものなのでしょうか。大きく5つ考えられます。</p>	<p>Now, let's look at the functions of proto-oncogenes in the original normal cells. There are roughly five possible forms.</p>

一つは増殖因子。	1) Growth factors;
2つ目にその増殖因子の受容体、特にチロシンキナーゼ活性を持つ受容体群。	2) Receptors for these growth factors, particularly ones with tyrosine kinase activity;
3つ目、細胞内のシグナル伝達に関わる蛋白、特に蛋白質リン酸化酵素。	3) Proteins involved in signal transduction in the cell, particularly protein kinase;
4番目に、いわゆる細胞膜に7回貫通している形のレセプターである G 蛋白。それから	4) G-coupled protein receptors, which pass through the cell membrane seven times; and
5番目として核内転写因子が挙げられます。	5) Nuclear transcription factors.
このほか、アポトーシス調節蛋白などもプロトがん遺伝子になり得ると考えられます。	In addition to these, it is thought that apoptosis regulatory proteins and other forms can become proto-oncogenes.
それでは、これらプロトがん遺伝子はどのようにして活性化するのでしょうか。	So, how are these proto-oncogenes activated?
1過剰発現。ウイルスのプロモーターが入ることなどにより、あるいはその他の方法により、プロトがん遺伝子の発現が正常以上に発現してしまうことがあります。	1) Overexpression. Introduction of viral promoters or other stimuli can cause proto-oncogenes to express over normal levels.
2番目、点突然変異。これはヒトがん遺伝子が初めて発見された H-ras のように、たった1塩基の変異で1アミノ酸変異が起きます。	2) Point mutation. As with the H-ras gene, through which the first human oncogene was identified, a mutation of just a single base can cause an amino acid mutation.
H-ras の場合はグリシンがバリンに変わっていますが、この1アミノ酸が変化するだけで正常な H-ras では非活性型の ras が活性型の ras になり、また元の非活性型の ras に戻ることができるのに対し、変異した H-ras では非活性型 ras は一度活性型 ras になると非活性型の ras に戻ることができず、そのまま MAP kinase pathway に活性化シグナルを送り続け、過剰な細胞増殖が起きるといふふうに考えられています。	In the case of H-ras, where glycine changes to valine, this change of one amino acid is enough to cause an inactive ras in the normal H-ras to become an active ras, which then can return to the original inactive ras; on the other hand, it is believed that, once an inactive ras in the mutant H-ras has become active, it cannot go back to being an inactive ras, and keeps sending activation signals to the MAP kinase pathway, thus causing excessive cell growth.
3つ目は染色体転座です。	3) Chromosomal translocation.
よく知られているフィラデルフィア染色体は9番目と22番目の染色体が相互に転座を起こし、bcr-abl というハイブリッド遺伝が生じることによって起きるといふふうに考えられています。	The commonly known Philadelphia chromosome is thought to be formed by a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22, resulting in a bcr-abl hybrid gene.
4つ目は遺伝子増幅です。	4) Gene amplification.
例えば、N-myc のように同じ遺伝子が何度も数多く遺伝子のなかに組み込まれることによって過剰発現を引き起こすといふように考えられています。	For example, it is thought that, as with N-myc, the same gene is incorporated into genes a number of times, causing overexpression.
遺伝子増幅には同一 gene が同じ場所にずらっと並ぶホモジニアス・ステイニング・リージョン (HSR) という増幅の仕方と、その遺伝子が小さい DNA として染色体と別に細胞の核のなかに現れるダブルマイニュートという2つの形の増幅の仕方があります。	There are two forms of gene amplification: the homogeneously staining region (HSR), where identical genes line up in the same place, and double minutes, which appear in the cell nucleus as small fragments of DNA separated from the chromosome.
これまで、がん遺伝子、プロトがん遺伝子の発見の話をして	Up to this point, I have talked about the discovery of

まいりました。	oncogenes and proto-oncogenes.
がんの原因はがん遺伝子の活性化だけで説明することができるのでしょうか。	Can we explain the cause of cancer simply through the activation of oncogenes?
同じ頃、ちょっと変わった実験結果が大西洋を隔てたイギリスで報告されています。	So, around this same time, rather peculiar test results were being reported in the UK, across the Atlantic.
1965年、センダイウイルスがどんな細胞も相手を選ばず、融合させることをイギリスの Harris が報告しています。	In 1965, the scientist Henry Harris reported in Britain that the Sendai virus could fuse any cell with any other cell.
Harris はそのあとマウスの正常細胞と、3種類のがん細胞を融合してみました。	After that, Harris tried to fuse normal cells from mice with three types of cancer cells.
もしがん遺伝子が優性な遺伝子なら正常細胞と融合させてみても、それらはすべてがん細胞になるはずです。	If the oncogenes are dominant genes, then it follows that all of the fused cells should be cancer cells, even if fused with normal cells.
結果は逆で、すべての融合細胞は正常細胞となりました。	The result was the opposite: all of the fused cells turned out to be normal cells.
がん細胞が正常細胞と融合することによって正常細胞にある増殖ブレーキ遺伝子によって異常増殖が抑えられるというふうに考えられます。	It is thought that, when cancer cells are fused with normal cells, the genes that put the brakes on growth in the normal cells suppress the abnormal growth.
がん細胞は欠失変異によって、このブレーキ遺伝子を失っているというふうに考えられます。	It is thought that cancer cells have lost these braking genes due to deletion mutation.
そして、イギリスの Harris はがん抑制遺伝子の存在を提言しました。	In Britain, Harris suggested the existence of tumor suppressor genes.
当時、すでにごんウイルスが正常な細胞に侵入したとき、確実に単独で癌化する、例えば、ras 遺伝子のような優性遺伝子の多数の証拠がありました。	At the time, there was already a lot of evidence for dominant inheritance, where a cancer virus invasion of a normal cell would cause independent canceration without exception, such as with ras genes.
ですから、がんは優性遺伝子であるがん遺伝子によって引き起こされるというふうに考えられ、がん遺伝子が正常遺伝子に負けてしまう劣性遺伝子であるはずがないというふうに当時は考えられていました。	Therefore, it was thought in those days that cancer was caused by oncogenes, considered to be dominant genes, and that oncogenes could not be recessive genes that would “lose out” to normal genes.
ところが、そのがん抑制遺伝子の存在を裏付けるような腫瘍が実はありました。それが網膜芽細胞腫です。これは遺伝性の腫瘍で、家族内に多発して、ほぼ100%遺伝する腫瘍です。	However, there was in fact a tumor that supported the existence of tumor suppressor genes: retinoblastoma. This is a hereditary tumor, which frequently occurs within families, and is almost always inherited.
もしがん遺伝子が優性遺伝子であるならば、がん遺伝子は個体の死とともに消滅し、世代間を遺伝しないはずです。	If the oncogenes were dominant genes, they should disappear with the death of the individual, and should not be inherited across generations.
この網膜芽細胞腫、昔はこの病気の子どもはすぐに死んでいましたが、19世紀末から眼球摘出手術により、この病気の子どもが失明しますけれども、救命できるようになりました。そして、この病気が遺伝することが分かってきたわけです。	In the past, children who developed retinoblastoma would die soon after, but since the end of the 19th century, eyeball enucleation has made it possible to save their lives, at the cost of an eye. Then, it was found that this disease is inherited.
1971年、網膜芽細胞腫患者のなかに遺伝性に起きる患者	In 1971, it was found that there were two types of

と、散発に起きる患者があることが分かり、これらの患者の比較により、この病気が2回の突然変異によって起こることをフィラデルフィアがん研究所の Knudson が予言しました。	retinoblastoma: inherited and sporadic. Alfred George Knudson, Jr. of the Philadelphia Cancer Institute compared the patients, and predicted that this disease occurs as a result of two mutations.
そして、1978年に網膜芽細胞腫の子どもの13番染色体の一部に欠損があることが報告されました。	In 1978, a partial defect in chromosome 13 in children with retinoblastoma was reported.
図は Knudson の two-hit theory を模式化したものです。	This diagram illustrates Knudson's two-hit theory.
1983年、網膜芽細胞腫では13番染色体の対立遺伝子の片方の長腕の一部が消失していることを遺伝子レベルで証明し、White らが報告しました。	In 1983, partial deletion of the long arm of one of the alleles of chromosome 13 in retinoblastoma was proved at the genetic level, and was reported by Raymond White et al.
この頃、眼科医の Dryja は13番染色体の DNA 断片をランダムに網膜芽細胞腫の患者 DNA と結合するかどうか検討し、H3-8 という DNA 断片を得ていました。しかし、眼科医である Dryja はこれ以上の研究を進めることができず、分子生物学者に助けを求めました。	Around this time, the ophthalmologist Thaddeus Dryja randomly examined DNA fragments from chromosome 13, to see if they would bind to DNA from patients with retinoblastoma, and obtained a DNA fragment called H3-8. However, Dryja, who was just an ophthalmologist, was not able to advance his research any further, and sought the help of a molecular biologist.
1985年、奇しくもヒトがん遺伝子を発見した Weinberg のところにいた研究者である Friend と Dryja は共同研究を始めました。	In 1985, Dryja began joint research with Stephen Friend, a researcher who was working under Weinberg, who discovered human oncogenes.
そして翌年にはその遺伝子が単離され、決定されました。こうして1986年、初のがん抑制遺伝子である網膜芽細胞腫遺伝子 (Rb 遺伝子) が単離されました。	The following year, in 1986, the retinoblastoma gene (Rb gene), which was the first tumor suppressor gene, was isolated and determined.
Rb 遺伝子産物はリン酸化、脱リン酸化によって細胞周期を調整する蛋白でした。	The Rb gene product was found to be a protein that regulates the cell cycle through phosphorylation and dephosphorylation.
次に同じがん抑制遺伝子である p53 遺伝子の発見について、お話しします。	Next, let's take a look at the discovery of the p53 gene, which is another tumor suppressor gene.
p53 遺伝子は最も幅広くがんで見つかる、がん抑制遺伝子で、これは1979年、がんウイルス SV40 の T 抗原と結合する 53kD (キロダルトン) の蛋白質として発見され、そのままその名称が付いています。	The p53 gene is a tumor suppressor gene whose mutations are most commonly found in cancers. It was found in 1979 as a 53-kilodalton (kDa) protein that binds to the T antigen of the cancer virus SV40, from which the name is derived.
で、この p53 遺伝子が1983年に単離され、ras 遺伝子とともにラットの細胞に導入すると細胞をトランスフォームするので、まずがん遺伝子というふうに考えられました。	The p53 gene was isolated in 1983. Because transfer of this gene to rat cells, together with the ras gene, caused transformation of the cells, it was first considered an oncogene.
1989年、種々のがんを多発する Li-Fraumeni 症候群の原因遺伝子が p53 と判明し、トランスフォームするのは変異した p53 で、正常な p53 遺伝子は逆にトランスフォームをした細胞を元の正常な細胞に戻すことから、がん抑制遺伝子にトラー	In 1989, the p53 gene was found to be the causative gene for Li-Fraumeni syndrome, which frequently causes various forms of cancer, and due to the fact that the transformation was found to be caused by a mutated p53

ドされました。	gene, and that the normal p53 gene would instead restore transformed cells to their original normal state, the p53 gene was re-categorized as a tumor suppressor gene.
で、この後、種々の癌、肉腫の半分以上の悪性腫瘍で p53 遺伝子の変異があることが報告されています。	Since then, mutations in the p53 gene have been reported in more than half of all malignant tumors (various carcinomas and sarcomas).
最近、p53 はがん抑制遺伝子であるとともに、がん遺伝子の性格もあるというふうに、両方の性格を持つ遺伝子だというふうに報告されています。	Recently, the p53 gene has been reported to have the characteristics of both tumor suppressor genes and oncogenes.
がんを生じるためには相同遺伝子の両方の欠失ではなく、少なくとも片方の遺伝子の点突然変異が必要で、この点突然変異により、細胞をトランスフォームする能力を持たないと、がんが生じないということが報告されています。	It has been reported that cancer formation requires point mutation of at least one of the homologous genes, rather than the deletion of both, and that cancer does not occur unless a gene has the ability to transform cells through this point mutation.
正常な p53 タンパクは、遺伝子に障害を受けた細胞がその傷を残したまま増殖することを防いでいる。すなわち遺伝子のガードマンというふうに考えられています。	The normal p53 protein prevents genetically damaged cells from multiplying with the damage remaining. In other words, it can be considered the “guard” of the genes.
正常な細胞に障害が入ると細胞周期を止めて修復を行うか、あるいは修復ができないときはアポトーシスによって、その細胞を自殺させます。ところが、p53 に変異があると障害があるまま細胞周期が進行し、その障害が修復できずに変異を蓄積していくというふうに考えられます。	When a normal cell is damaged, the p53 protein stops the cell cycle to repair it, or if it cannot be repaired, the p53 protein causes the cell to kill itself through apoptosis. However, it is believed that, if there is a mutation in the p53 protein, the cell cycle progresses with the damage remaining, and the mutation accumulates without the damage being repaired.
3つ目のがん抑制遺伝子として、APC 遺伝子の発見について、お話しします。	Now, I will talk about the discovery of the APC gene as the third tumor suppressor gene.
家族性大腸ポリポーシスという遺伝性の大腸癌の家系があり、その原因遺伝子として、1991年、Adenomatous polyposis coli (APC) 遺伝子が単離されました。	There was a family lineage with hereditary colon cancer called familial adenomatous polyposis, and in 1991, the adenomatous polyposis coli (APC) gene was isolated as the causative gene.
この APC を中心に大腸癌では多段階発癌における各段階の遺伝子変異の仕組みがかなり正確に解明されており、Vogelstein モデルとして知られています。	With a central focus on this APC, the mechanism of gene mutation at each stage of multistep carcinogenesis in colorectal cancer has been elucidated fairly accurately, and is known as the Vogelstein model.
すなわち、大腸癌では図のように正常な大腸粘膜で、まず APC 遺伝子の変異が起き、低異型度のアデノーマが生じ、その後、K-ras 遺伝子に変異が起き、高異型度のアデノーマになり、最後に p53 の遺伝子の変異が起きて、大腸癌になるというふうに考えられています。	According to this model, colon cancer is thought to develop as shown in this figure: first, mutation of the APC gene occurs in the normal colonic mucosa, causing low-grade adenoma, followed by mutation of the K-ras gene, causing high-grade adenoma, and lastly, mutation of the p53 gene occurs, causing colon cancer.
次に病原微生物による発癌について、少しお話ししたいと思います	Next, I would like to talk a little about carcinogenesis

ます。	caused by pathogenic microorganisms.
先ほど発癌性 DNA ウイルス、発癌性 RNA ウイルスのお話をしましたけれども、 発癌性 DNA ウイルスにはパピローマウイルス、これは子宮頸癌の原因となります。それから EB ウイルス、これはアフリカのバーキットリンパ腫や免疫不全患者の B 細胞性リンパ腫、それから中国に多い鼻咽頭癌の原因ウイルスです。それから B 型肝炎ウイルス、これは日本を含むアジアに多い肝細胞癌の原因ウイルスとして知られています。	I talked earlier about oncogenic DNA viruses and oncogenic RNA viruses. Oncogenic DNA viruses include papilloma viruses, which can cause cervical cancer; the EB virus, which is responsible for Burkitt's lymphoma in Africa, B-cell lymphoma in immunocompromised patients, and nasopharyngeal carcinoma (which is common in China); and the hepatitis B virus, which is known as a common cause of hepatocellular carcinoma in Japan and throughout Asia.
これらのウイルスが、DNA ウイルスがどのようにして、ヒトにがんを生じさせるかということも、かなり分かってきました。	The processes by which these DNA viruses cause cancer in humans have become fairly clear.
例えば、ヒトパピローマウイルスでは、そのウイルス産物はがん抑制遺伝子産物である p53 蛋白や Rb 蛋白と結合することが分かってきました。これにより、がん抑制遺伝子産物の機能を結果的に阻害することになり、細胞をがん化のほうに促しているというふうに考えられるわけです。	For example, regarding human papilloma viruses, it has become clear that their viral products bind to the p53 protein and the Rb protein, which are tumor suppressor gene products. As a result, they impair the functions of the tumor suppressor gene products, prompting the cells to become cancerous.
2番目に発癌性 RNA ウイルスですけれども、なかなかヒト発がんレトロウイルスが見つからないというふうに歴史の項で述べましたけれども、唯一成人 T 細胞性白血病ウイルスが見つっています。これは南九州や四国に多い成人 T 細胞性白血病リンパ腫の原因ウイルスです。	2) Regarding oncogenic RNA viruses: as I mentioned in the history section of this lecture, there has been little sign of oncogenic retroviruses in humans. The only such virus that has been discovered is the human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1), which causes adult T-cell leukemia-lymphoma; it is common in the southern Kyushu and Shikoku regions of Japan.
それから最近では発癌性細菌として、 <i>Helicobacter pylori</i> (ピロリ菌) が知られています。これは胃癌や胃の悪性リンパ腫、MALToma といいますけれども、これらの原因菌であるというふうに考えられています。	In recent years, <i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> ) have been known to be carcinogenic bacteria, and are thought to cause stomach cancer and malignant lymphoma, or MALToma, of the stomach.
左は成人 T 細胞性白血病ウイルスに感染した T 細胞です。このように核が花びら状になるのが特徴です。	The photo on the left shows T-cells infected with HTLV-1. They are characterized by the petal-like shape of the nuclei.
右は胃の精検で見つかった胃粘膜に感染しているピロリ菌です。矢印で示してある、その先端にたくさん桿状の細菌が見られるのが分かります。	The photo on the right shows <i>H. pylori</i> infecting the gastric mucosa, found during a thorough examination of the stomach. As pointed out by the arrows, there are many rod-shaped bacteria.
次に DNA 修復遺伝子の変異による発癌について、お話しします。 DNA 修復遺伝子の変異することにより、遺伝子が正常に修復されなくなり、遺伝子が不安定になります。この遺伝子が不安定になることにより、がん遺伝子やがん抑制遺伝子などの	Next, let's take a look at carcinogenesis caused by DNA repair gene mutations. Mutations in DNA repair genes can disable the normal repair of genes, resulting in genetic instability. The instability of genes can lead to the accumulation of

<p>変異が積み重なって、がんになるというふうに考えられるわけです。</p>	<p>mutations in oncogenes and tumor suppressor genes, thus developing into cancer.</p>
<p>これは1968年、Cleaver が色素性乾皮症の患者の細胞が紫外線照射で細胞が死んだり、がん化することを報告したことに始まります。</p>	<p>This idea originally began in 1968, when James Cleaver reported that the cells of patients with xeroderma pigmentosum would die or become cancerous after being exposed to ultraviolet irradiation.</p>
<p>1990年に色素性乾皮症の原因遺伝子が DNA 修復遺伝子であることを田中が報告しました。これはがん抑制遺伝子発見のように、マウス遺伝子を色素性乾皮症患者の細胞にトランスフェクトし、死なくなった細胞から遺伝子を回収していく方法でありました。</p>	<p>In 1990, Kiyoji Tanaka reported that the causative gene for xeroderma pigmentosum was a DNA repair gene. As with the discovery of tumor suppressor genes, this approach involved the transfection of mouse genes into cells from patients with xeroderma pigmentosum, and retrieving the genes from the surviving cells.</p>
<p>1993年に、遺伝性だがポリープをともしないがん、Lynch 症候群といいますが、この原因が microsatellite の不安定性を引き起こす DNA 修復遺伝子であることが分かりました。</p>	<p>In 1993, the cause of a hereditary nonpolyposis cancer, known as Lynch syndrome, was found to be a DNA repair gene that causes microsatellite instability.</p>
<p>この後、DNA 修復遺伝子がたくさん次々に発見されました。</p>	<p>After this, many DNA repair genes were discovered one after another.</p>
<p>マイクロサテライト不安定性、これは DNA 修復遺伝子に変異があると DNA に生じた変異を修復できないので、がん遺伝子を活性化させたり、がん抑制遺伝子を不活化しやすくなるというふうに考えられ、このマイクロサテライト不安定性は遺伝子全体の不安定性の指標となります。</p>	<p>When it comes to microsatellite instability, it is believed that, because DNA repair genes with mutations are unable to repair mutations in DNA, oncogenes are more likely to be activated and tumor suppressor genes are more likely to be inactivated. Microsatellite instability serves as an indicator of overall genetic instability.</p>
<p>ですから、がんでは図で示したように異常なバンドがたくさん現われ、このことをマイクロサテライト不安定性といい、DNA 修復遺伝子にすでに変異があるということを裏付ける結果だというふうに考えられます。</p>	<p>As shown in the figure, many abnormal bands appear in cancer. This phenomenon is known as microsatellite instability, and is thought to be a result that serves to prove the presence of mutations in the DNA repair gene.</p>
<p>最後にエピジェネティックな変化による発癌について、お話しします。</p>	<p>Lastly, let's take a look at carcinogenesis caused by epigenetic changes.</p>
<p>遺伝子は、プロモーター領域と呼ばれる転写される部分の上の領域、上流の領域ですけれども、ここの部分にメチル化があると、その遺伝子は転写されることが報告されています。</p>	<p>It has been reported that, if there is methylation in the region of a gene upstream of the section to be transcribed, known as the promoter region, the gene will not be transcribed.</p>
<p>1993年に Rb 遺伝子、先ほどご紹介した、がん抑制遺伝子である Rb 遺伝子の上流のプロモーター領域にメチル化が高頻度に起きていることが報告され、これにより Rb 遺伝子がサイレンシング、すなわち転写されなくなり、結果的に Rb 遺伝子の機能不全に起きているというふうなことが報告されました。</p>	<p>In 1993, it was reported that methylation in the upstream promoter region of the Rb gene (a tumor suppressor gene mentioned earlier) was frequently observed, causing silencing (inability to be transcribed) of the Rb gene, resulting in dysfunction of the Rb gene.</p>
<p>で、1994年以降になるとメチル化によって、Rb 以外のさまざまながん抑制遺伝子にも同じように高頻度にサイレンシングが起きていることが報告され、1999年、この DNA メチル化酵</p>	<p>Starting in 1994, frequent silencing was reported of various other tumor suppressor genes caused by methylation, as with the Rb gene, and in 1999, these</p>

素が発見されています。これは最近一番ホットな領域であります。	DNA methyltransferases were discovered. This has been the hottest topic in recent years.
まとめです。	Let's review.
正常な細胞に発癌物質、これはイニシエーターですが、発癌物質イニシエーターによって DNA に変異が起きます。	In a normal cell, a mutation in the DNA is caused by a carcinogen that is an initiator.
このとき、DNA 修復遺伝子に異常が起れば、その異常は以後、ずっとその変異が遺伝子が不安定なまま変異が積み重なっていくことになります。	Here, if there is an abnormality in the DNA repair gene, the gene will remain unstable, and mutations will accumulate.
積み重なっていく遺伝子の変異には、例えば、がん遺伝子であったり、がん抑制遺伝子であったり、アポトーシス調節遺伝子であったりします。	The gene with accumulating mutations can be, for example, an oncogene, a tumor suppressor gene, or an apoptosis regulatory gene.
これは先のがん遺伝子の基本原則で述べたことと同じです。これにより、がん遺伝子が活性化され、がん抑制遺伝子が不活化され、アポトーシス調節に異常が起き、異常な細胞がアポトーシスをしなくなり、自己増殖能を得た細胞が出現することになります。	This is the same as what I mentioned earlier, in the explanation of basic principles of cancer-related genes. As a result of this, the oncogene will be activated, the tumor suppressor gene will be inactivated, apoptosis regulation will be abnormal, abnormal cells will not undergo apoptosis, and self-replicating cells will appear.
で、最後にこれらはそのなかから局所浸潤能、あるいは遠隔転移能を持った細胞が出現し、浸潤・転移能を得た細胞が局所で増加していくことになります。この最後の過程、なぜ転移が起きるようになるのか。その転移遺伝子の異常については、まだ解明されていません。	Some of these cells will eventually develop local invasion ability or distant metastasis ability, and the cells that have acquired these abilities will increase locally. The mechanism of this last process, or metastasis, and the nature of metastasis gene abnormality have not yet been elucidated.
以上で分子腫瘍学概説の講義を終了します。	This is the end of my Outline of Molecular Oncology lecture.
今後、本日述べたがん遺伝子、がん抑制遺伝子、アポトーシス関連遺伝子やがん転移・浸潤に関わる分子などについて、それぞれ、がん遺伝子について横田先生、がん抑制遺伝子について大島先生、アポトーシス関連遺伝子について須田先生、それからがん研究でいまだ解明されていない課題「がんの転移・浸潤」に関して、がんの転移・浸潤に関わる分子、特に蛋白質分解酵素の役割について金沢大学の佐藤先生、がんの発生・増殖や転移・浸潤における接着分子の役割について富山大学の済木先生の講義があります。	<p>Following this, we will provide detailed lectures on topics that I mentioned in this lecture:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Oncogenes, by Prof. Yoshifumi Yokota (University of Fukui);</li> <li>2) Tumor Suppressor Genes, by Prof. Masanobu Oshima (Kanazawa University); and</li> <li>3) Apoptosis-Related Genes, by Prof. Takashi Suda (Kanazawa University).</li> </ol> <p>We will also cover cancer metastasis and invasion topics, issues that have not yet been elucidated through cancer research:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) The Roles of Molecules Related to Cancer Metastasis and Invasion, with a Particular Focus on Protease, by Prof. Hiroshi Sato (Kanazawa University); and</li> <li>5) The Roles of Adhesion Molecules in the Emergence, Growth, Metastasis, and Invasion of Cancer, by Prof.</li> </ol>

	Emer. Ikuo Saiki (University of Toyama).
どうもありがとうございました。	Thank you for watching.