

<p>がん遺伝子、福井大学医学部分子遺伝学領域の横田です。それでは、話を始めます。</p>	<p>My name is Yokota, and I am from the Department of Molecular Genetics at the University of Fukui School of Medical Sciences.</p>
<p>私たちの体は約60兆個の細胞によって構成されています。何らかの理由によって、その構成する一部の細胞が脱落するということがあると、それを補うために細胞が増殖します。で、一旦増殖して、ある一定の大きさになると増殖を停止して元通りの体になるというシステムがあります。</p>	<p>Our bodies are made up of about 60 trillion cells. When some of these cells drop out of the structure for some reason, cells proliferate to make up for them. Our body has a system to make cells stop proliferating at a certain size, so that the body returns to its original state.</p>
<p>一方で何らかの理由によって増殖をし過ぎてしまった場合、それは細胞死によって、その余分な細胞が除去されて元の状態に戻ると、こういう2つのシステムがあって、非常に巧妙に体の大きさや形というものが制御されています。</p>	<p>On the other hand, if cells proliferate too much for some reason, cell death will remove the excess cells, so that again, the body returns to its original state. With these two systems, the size and shape of our body is controlled in a very clever way.</p>
<p>で、この2つの巧妙な制御が破綻した場合、例えば、増殖が止まらない、あるいは細胞死が起こらないといった形で、その増殖がいつまでも続くような場合には私たちの体には悪性腫瘍が発生するということとなります。</p>	<p>If either of these two systems fails, so if, for example, proliferation does not stop, or cell death does not occur, then proliferation continues indefinitely, resulting in malignant tumors developing in the body.</p>
<p>この過程に関わっている重要な遺伝子が大きく2つ大別されるものがある、一つはがん遺伝子で、もう一つはがん抑制遺伝子というものです。ここに挙げましたように、制御組織からがん組織になるために大きな2つの遺伝子群が関わっているわけですが、がん遺伝子というものはどういふものかといいますと、それは過剰発現や、あるいは機能の亢進、何らかの突然変異などによって、機能が亢進することによって、細胞増殖が過多になる。あるいは細胞が死ななくなる。こういう活性のあるものです。</p>	<p>The two types of critical genes mainly involved in this process are oncogenes and tumor suppressor genes. As I said, these two major groups of genes are involved in the transformation of regulated tissues into cancerous tissues. What, then, are oncogenes? Their activity causes excessive cellular proliferation, or prevents cells from dying, through overexpression, hyperfunction, or mutation for whatever reason.</p>
<p>したがって、このがん遺伝子、Oncogene といわれるものは優性に機能して、がんの発生に関わっています。一方、anti-Oncogene、あるいは tumor suppressor といわれるがん抑制遺伝子というものは遺伝子の欠失、あるいは活性の低下などによって細胞増殖を抑制するという機能が低下するために、がんが発生するという一群の遺伝子です。</p>	<p>Therefore, these oncogenes act in a dominant manner in their involvement in the development of cancer. On the other hand, anti-oncogenes, or tumor suppressor genes, are a group of genes whose function of suppressing cell proliferation is reduced due to gene deletion or reduced activity, resulting in the development of cancer.</p>
<p>したがって、がん抑制遺伝子というものは劣性に働くということになります。これらの2つの遺伝子群の働きによって増殖が亢進したり、細胞の生存が亢進したり、あるいは増殖を止めるということが上手くいかないということによって、がんというものが発生することになります。</p>	<p>Therefore, tumor suppressor genes act in a recessive manner. Cancer occurs when the function of these two groups of genes does not work properly to increase proliferation, increase cell survival, or stop proliferation.</p>
<p>ここで大事なのはこのがん遺伝子も、それからがん抑制遺伝子も両方とも、がんだけに關わるというのではなくて、もともと私たちの体のなかに存在して、ともに体を維持していく、あるいは個体を形成するというさまざまな局面において、非常に重要な役割を果たしているということです。</p>	<p>What is important here is that both oncogenes and tumor suppressor genes are not only involved in cancer, but they originally exist in our body, and also play very important roles in various aspects of maintaining the body or forming the individual.</p>
<p>では、これから、がん遺伝子のまず概略について、お話します。この一連の話のあと、個々のがん遺伝子について説明をしてい</p>	<p>Now, a brief overview of oncogenes. After these talks, I would like to explain about specific oncogenes.</p>

<p>きたいと思います。</p>	
<p>まず、がん遺伝子の発見というものですけれども、これは1911年に Peyton Rous によって報告されたものですけれども、ニワトリで胸の筋肉、横紋筋ですけれども、ここに横紋筋肉腫を発生するものがあります。これをそのまま移植したまま、別の個体に移植可能ですけれども、この横紋筋肉腫の組織を取り出して、すり潰して、細胞成分を除いて、ここでは素焼きのフィルターを通して、ろ過液を調整していますけれども、このろ過液を別の個体のニワトリに注射する。筋肉に注射すると。そうすると数週間後に、このニワトリに肉腫が形成されるということを報告しました。</p>	<p>First, let's begin with the discovery of oncogenes. They were first reported by Peyton Rous in 1911. Some chickens develop rhabdomyosarcoma in their breast muscle, or the striated muscle. This can be transplanted to another chicken, but Rous removed rhabdomyosarcoma tissue from the breast muscle of a chicken, and passed the resulting homogenate through a fine-pore filter. He then injected the filtrate (the liquid that passed through the filter) into the wing web of a young chicken, and observed the development of a sarcoma some weeks later.</p>
<p>これは何を意味するかというと、細胞成分を除いた溶液、つまり、その非細胞成分で伝染性の腫瘍活性を持つものがあるということを表しました。これは、のちに実態がウィルスであることが分かりましたけれども、その後しばらく大きな進展はなかったんですけれども、この Rous の Sarcoma virus, Rous Sarcoma virus、つまり RSV といわれるものを使って、いろいろ解析が進みました。そうすると一つの例として、ここに挙げますけれども、普通のパイオ細胞というのはだいたい単層の状態です。</p>	<p>What this means is that a solution without a cellular component, i.e. a non-cellular component, has contagious tumor activity. This entity was later found as a virus. No major progress was made after that for a while, but the Rous Sarcoma Virus, or RSV, was used for various analyses. For example, usually, biological cells grow in a monolayer. When these cells touch one another, they cease proliferating.</p>
<p>で、いっぱいになると増殖を停止して、単層のままなんですけれども、この細胞に RSV を感染させる。Rous の Sarcoma virus を感染させると、この一層で増殖が止まるという性質がなくなって、お互いに盛り上がりながら細胞を増殖する。つまり形質転換した細胞が形成されて、フォーカスを形成するという形になります。</p>	<p>Now, when one of these cells is infected by RSV in a monolayer, that cell and its descendants lose their nature of contact inhibition. As a consequence, they continue to proliferate even when touching one another, and eventually accumulate in a thick clump of cells (a focus). In other words, transformed cells form a focus.</p>
<p>模式的に表したのが左側の図で、右側の写真はその実際の例を表したものです。正常細胞では細胞の接着性が非常に密で単層の状態ですけれども、RSV によって形質転換した細胞というのはお互い乗り合いながら増殖し、かつ接着性が低いという状態になります。で、この RSV は1970年代に入って遺伝子工学が発達することにより、構造が明らかになりました。</p>	<p>On the left is a schematic image, and the photo on the right shows an actual example. In normal cells, cell adhesion is very dense, and the cells grow in a monolayer, while cells transformed by RSV proliferate by piling up on each other, with lower adhesiveness. The structure of RSV was clarified in the 1970s with the development of genetic engineering.</p>
<p>この RSV は RNA 腫瘍ウィルスといわれるもので、RNA に自分のゲノムの遺伝情報を持つというタイプの腫瘍ウィルスです。この構造を見ますと、ファイブプライム側、5'側からウィルスの外側のタンパク、外郭タンパクをコードする遺伝子で、続いて逆転写酵素があって、それからウィルスのなかのキャプシドタンパクという、これをコードする遺伝子、この3種類によって RNA 腫瘍ウィルスは構成されていますけれども、RSV はこれに加えて、スリープライム側、3'側に余分の遺伝情報を持っているということが分かりました。このスライドでは赤で示してあるもので、この部分がラウス肉腫を起こす原因遺伝子であるということが分かり、これに名前が src という名前が付きました。</p>	<p>This RSV is called an RNA tumor virus, a type of tumor virus with the genetic information of its own genome in RNA. Looking at the structure of this virus, the RNA tumor virus is composed of three types of genes: genes that encode the outer proteins of the virus from the five-prime (or 5') side, then the reverse transcriptase, and finally the genes that encode the capsid proteins in the virus. In addition to these three genes, RSV has extra genetic information on the three-prime (or 3') side. In this slide, it is shown in red; this part of the gene was found to cause Rous Sarcoma, so it was named "src."</p>

<p>これは Sarcoma から由来するものですが、さらにその解析が進んで、変異型、つまり筋肉に注射しても肉腫をトリで発生することはないという変異型の RSV も単離されました。その遺伝子構造を解析してみると、この真ん中の赤で示した src の遺伝子に当たる部分が欠落しているということが分かりました。何を意味するかというと、この真ん中の RSV の src のところはトリに肉腫を起こす原因遺伝子であることがはっきりしたわけです。</p>	<p>The name was derived from Sarcoma. Further analysis led to the isolation of a variant of RSV, which does not cause sarcoma in birds when injected into their muscle. Analyses of the genetic structure revealed the lack of this red part corresponding to the src gene, shown in the middle of these three sequences. What this means is that the src part of RSV in the middle sequence has been clarified as the causal gene for the development of sarcoma in chickens.</p>
<p>さらにこの領域を使って、いろいろ解析すると、2つほど非常に面白い点が見つかりました。その一つはこの src の遺伝子に構造的に類似した遺伝子が、ヒトを含む、多くの他の動物のゲノムのなかに存在するということです。</p>	<p>Further analyses of this region brought us two very interesting discoveries. One is that genes structurally similar to this src gene exist in the genomes of many other animals, including humans.</p>
<p>それともう一つは、この変異型の RSV、つまり肉腫を起こすことがない Rous Sarcoma virus の変異型の RSV をトリに注射すると、ほとんど肉腫はできないんですけど、ごく一部この肉腫が誘発されて、この形成された肉腫から取り出したウイルスを回収して、その構造を調べてみると、もともとなかった src 遺伝子をさらに含んだものが回収されるということが分かりました。</p>	<p>The other is that, when this variant of RSV, a variant of the Rous Sarcoma virus that does not cause sarcomas, is injected into chickens, it almost never causes sarcomas, but rarely, it does induce sarcoma in a chicken, and the structure of the virus collected from the sarcoma that develops contains the src genes that were not originally there.</p>
<p>これは何を意味するかというと、この2つのことで考えると、もともとこの Rous Sarcoma virus が、がん遺伝子として持っていた、この src 遺伝子というものは私たちの体のなかに正常遺伝子として、もともとあったということが分かります。ここにカッコでもう一度強調していますが、全般的にいえることは、がん遺伝子は私たちのゲノムのなかにもともとある。かつ細胞の増殖制御に関わる遺伝子がおそらく何らかの原因で機能的に、または量的に亢進することによって、がんを発生するようになっているということがいえます。</p>	<p>Based on these two interesting points, we can tell that the src gene, present in the Rous Sarcoma virus as an oncogene, was originally a normal gene in our body. In general, we can say that oncogenes are originally present in our genome, and when their genes involved in the regulation of cell growth are functionally or quantitatively enhanced by some cause, they cause cancer to develop.</p>
<p>この、もともと細胞に存在する、がんのももとの遺伝子ですね。これを Proto-oncogene といいます。日本語では、がん原遺伝子、あるいは前がん遺伝子、なかには原がん遺伝子という方もおられますけど、この Proto-oncogene といわれています。</p>	<p>These genes originally in the cell, which are responsible for cancer, are called proto-oncogenes. In Japanese, we also use slightly different names, such as "pre-cancer genes," but "proto-oncogenes" is commonly used.</p>
<p>先ほどまで喋っていた Rous Sarcoma virus が持っている遺伝子についてはウイルス由来のがん遺伝子ということで、Viral Origin の v を取って、v-oncogen といいます。具体的には src、あるいは myc といったがん遺伝子に対しては、ウイルス由来のものは v-src、あるいは myc に関しては v-myc というような呼び方をします。</p>	<p>The gene in the Rous Sarcoma virus that I was just talking about is a virus-derived oncogene, thus it is called v-oncogene, with the "v" for "viral origin." For example, oncogenes such as src and myc are referred to as v-src and v-myc for virus-derived genes.</p>
<p>これに対して、Proto-oncogene ですね。細胞側のセルラーに持っているがん遺伝子というのは c-oncogen といわれて、src については c-src、myc については c-myc というように呼ばれます。</p>	<p>On the other hand, proto-oncogenes on the cellular side are called c-oncogenes, such as c-src for src, or c-myc for myc.</p>
<p>次に、がん遺伝子が持っている生理活性の全般について簡単にお話します。</p>	<p>Next, a brief discussion on the overall bioactivity of oncogenes.</p>

<p>先ほど、そのバイオ細胞に src ウィルス、ラウスウィルスを感染させると形質転換するといいましたけれども、英語で transformation といいますが、これはどういう性質かという、主に3つあります。一つは接触阻止、contact inhibition といわれるものですが、これが欠如する。つまり、普通バイオ細胞では単層で一層の形でバイオ細胞が増えて、いっぱいになると、そこで増殖が止まるんですけども、形質転換した細胞というのはこの接触阻止に関わらずに盛り上がって増殖して、フォーカスを形成するということです。</p>	<p>As noted earlier, biological cells are transformed when they are infected with the src virus or Rous virus. This is called “transformation” in English, and there are three main properties of this. One is the lack of contact inhibition, which means that the biological cells normally grow in a single layer, and when the layer is full, the cells stop growing. However, transformed cells are not subject to this contact inhibition, but instead pile up on each other to form a focus.</p>
<p>もう一つは足場非依存性の増殖ができる。Anchorage-independence、これは何かというと、普通バイオ細胞はそこに接着することで生存して増えるんですけども、軟寒天のような足場の無いような状態においても形質転換した細胞は増殖をすることができて、したがって、このようにコロニーを形成するようになります。それからもう一つは腫瘍、個体レベルで in vivo において腫瘍を形成できると。</p>	<p>The other is anchorage-independent growth. What is anchorage-independence? Usually, biological cells survive by attaching to an anchorage to grow, but transformed cells have the ability to proliferate even in the absence of an anchorage, such as soft agar, so that they can even form colonies like this. The last property is tumorigenicity, the ability to form tumors in vivo, at the individual level.</p>
<p>Tumor forming ability、これはどうやって見るかという、免疫不全状態にあるヌードマウスの皮下に、こういう形質転換した細胞を注射しますと、そこに腫瘍を形成するということがあります。</p>	<p>This tumor-forming ability is determined using immunocompromised nude mice: if transformed cells are injected under the skin of mice, we can see the development of tumors.</p>
<p>これは主な3つのものですが、その他に、例えば、バイオ細胞を培養するときに血清の要求性が非常に低下するとか、そういう他の細かい特徴がありますけれども、主にこの3つぐらいというのが、その形質転換した細胞の特徴で、こういうアッセイ系、あるいは特徴を利用した解析方法を用いて、多くのがん遺伝子が単離されました。また、がん遺伝子の単離に関しては、ハイブリダイゼーションを用いた構造上の類似性から多くの遺伝子も単離されています。</p>	<p>These are the three major characteristics of the transformed cells, though there are some other specific characteristics, such as a very low serum requirement when culturing the biological cells. Still, these are the three primary features of transformed cells; using these assays or methods of analysis have facilitated the isolation of many oncogenes. Also, many oncogenes have been isolated based on structural similarity using hybridization.</p>
<p>で、これからそれぞれの個々の遺伝子について話をしますが、現在100前後のがん遺伝子が報告されています。その機能上の特徴から大まかにグループ分けすることができます。</p>	<p>Now, let’s move on to the individual genes. At present, approximately 100 oncogenes have been reported. They can be roughly categorized by their functional features.</p>
<p>この分類方法についてはいろいろ細かい違いはあって、いくつかの分け方はありますが、ここではここに挙げたような分類で分けてみました。一つは増殖因子です。それからそれを受けて、細胞に情報を伝える増殖因子の受容体。それから受容体から活性化される細胞内のシグナル伝達に関連する因子。で、この情報を受けて遺伝子発現を変化させる転写因子。</p>	<p>There are a few different ways to classify them, but I will use the categories shown here. One is the growth factor. Next is the receptor for the growth factor, which receives the growth factor and transmits information to cells. Next are factors related to intracellular signaling that are activated by the receptors. Then, transcription factors that receive the information and alter gene expression.</p>
<p>さらに細胞周期を促進的に調節する因子。あるいは細胞死を抑制的に調節する因子と、このようにだいたい6分類ぐらいに分けて、お話をしていきます。</p>	<p>There are also factors that regulate the cell cycle in an accelerated manner. And last, factors that regulate cell death in an inhibitory manner. We therefore have six categories to discuss here.</p>
<p>具体的な例を今からテーブルとして表しますが、例えば、増殖因子としては sis といわれる oncogene は、血小板由来増殖</p>	<p>This table shows concrete examples. For example, the oncogene called sis is a growth factor, but is the same as platelet-derived growth factor PDGF-B. As I said at the beginning, oncogenes</p>

<p>因子 PDGF-Bと同じものです。これは先ほど、始めに言いましたように、もともと oncogene というものは私たちの体のなかにもある。つまりセルラーにもあるということで、これをがん遺伝子と対応させて並べてあります。</p>	<p>are also present in our bodies, i.e., in our cells. So in this table, I have listed oncogenes with the corresponding normal cells.</p>
<p>Int-2、これは FGF、線維芽細胞増殖因子の3番と同じですし、増殖因子にはこのようなものがあります。それから増殖因子の受容体としては erbB2 といわれるものは上皮細胞増殖因子に関連した受容体でありますし、それから Met、肝臓の細胞ですね。肝細胞増殖因子の受容体と相同のものであります。</p>	<p>Another example is int-2, which is the same as FGF (fibroblast growth factor), or number 3. There other growth factors like this, as well. Let's take a look for receptors for growth factors. A receptor called erbB2 is related to epidermal growth factor, and met is a receptor for liver cells. It is homologous to the receptor for hepatocyte growth factor.</p>
<p>それから細胞内シグナル伝達に関わるものの例としては G タンパク質、低分子の G タンパク質ですけれども、H-ras、N-ras、K-ras などがあります。それから非受容体型のチロシンキナーゼとして、src、あるいは Yes などがあります。それからセリン・スリオニンカイネス、キナーゼとしては raf であったり、mos などがあります。そして転写因子に含まれるものとして、myc のファミリーがありますし、fos、あるいは jun といったものもあります。</p>	<p>Next, the ones involved in intracellular signaling. For example, G proteins, which are low-molecular-weight G proteins, are associated with H-ras, N-ras, and K-ras. Non-receptor tyrosine kinases are related to src and yes. We also have serine-threonine kinase, relating to raf and mos. As for transcription factors, there is myc family, as well as fos and jun.</p>
<p>それからちょっと変わったものでは erbA ですね。erbA というものは甲状腺ホルモンの受容体であります。それから細胞周期調節因子としては cyclin D1 がありますし、細胞死の抑制因子としては bcl2 というものがあります。こうしたがん遺伝子がどのように活性化されるかという、その機構については大きく5つほどあります。</p>	<p>A slightly different type of transcription factor is erbA, which is a receptor for thyroid hormones. Regarding cell cycle regulator, we have cyclin D1, while we have bcl2 as a cell death suppressor. Activation of these oncogenes is mainly driven by the following five mechanisms.</p>
<p>まずここに2つ挙げていますけれども、一つ目は何らかの突然変異、欠失変異が遺伝子に入ることによって、その遺伝子産物の活性が亢進してしまうもの。</p>	<p>This slide shows the first two mechanisms. The first is the enhanced activity of gene products due to some kind of point mutation or deletion mutation introduced into the gene.</p>
<p>ここは例としては、H-ras を挙げています。あとでも少し話をしますが、H-ras というのは GTP と結合することによって活性化型となりますが、この活性中心に突然変異が入ることで GTP が結合したままになって活性化してしまうと。</p>	<p>The example in the slide is H-ras. H-ras, which I will explain later, becomes activated when it binds to GTP, but if a point mutation comes into this active center to make H-ras remain bound to GTP, H-ras becomes constitutively active.</p>
<p>恒常的に活性化してしまうというものです。これは膀胱がんであったり、肺がん、あるいは結腸がんなどによって見出されるものです。</p>	<p>This is found in bladder cancer, lung cancer, and colon cancer.</p>
<p>それから2番目のものとしては染色体転座によって遺伝子発現が活性化するもの、chromosomal translocation、例としてはバーキットリンパ腫に見られるものを挙げました。</p>	<p>The second mechanism is the activation of gene expression by chromosomal translocation, and a good example is found in Burkitt's lymphoma.</p>
<p>これはヒトの染色体でいうと、Immunoglobulin、免疫グロブリンのヘビーチェーンですね。これは14番目の染色体に乗っていますけれども、c-myc、これは8番目の染色体に乗っていますが、これは染色体転座によって、お互い非常に近い位置に来ています。</p>	<p>In human chromosomes, this is the heavy chain of immunoglobulin. This is on chromosome 14, while c-myc is on chromosome 8. Now, due to chromosomal translocations, these chromosomes are very close to each other.</p>
<p>例えば、B 細胞では免疫グロブリンが非常にたくさん産生してい</p>	<p>For example, B cells produce a large number of</p>

<p>ますので、この Immunoglobulin、免疫グロブリンは転写、つまり遺伝子の読みが非常に亢進しています。</p>	<p>immunoglobulins, and thus the transcription (i.e. the reading of genes) by immunoglobulins is greatly enhanced.</p>
<p>この非常に遺伝子の読みが亢進しているところに c-myc が来てしまうことによって、c-myc の発現量も非常に亢進すると。これによって、がんになるという、そういうメカニズムです。</p>	<p>When c-myc comes into this situation, where the reading of genes is enhanced, the expression level of c-myc also increases, leading to the development of cancer.</p>
<p>3番目のものとして、染色体転座によるものですが、これは染色体転座が起こることによって融合タンパクができてしまうというものです。</p>	<p>The third mechanism, which is also caused by chromosomal translocations, is the formation of fusion proteins due to the occurrence of chromosomal translocations.</p>
<p>これは BCR といわれる遺伝子、染色体の22番に乗っているものですが、これと abl といわれるノンレセプタータイプのチロシンキナーゼは染色体9番ですが、これが染色体転座によって融合タンパクとなって非常に過剰に発現してしまう。</p>	<p>The example shown here is the BCR gene, located on chromosome 22, and the non-receptor tyrosine kinase, called abl, located on chromosome 9. They become a fusion protein through chromosomal translocations, resulting in significant overexpression.</p>
<p>これによって慢性の骨髄性の白血病が起こることが分かっています。</p>	<p>This has been known to cause chronic myelogenous leukemia.</p>
<p>それから4番目として、遺伝子が増幅されて、結局、発現量が増える。Gene amplification といわれるものです。</p>	<p>The fourth mechanism is gene amplification, where the gene is amplified, leading to an increased expression level.</p>
<p>典型的なものはあとでも話をしますが、神経芽細胞腫 neuroblastoma において認められるもので、N-myc の遺伝子が数コピーから数百コピーまで増えるという。これによって細胞の増殖が非常に促進されてしまうというタイプのものです。</p>	<p>The typical example is, as I will explain later, the one observed in neuroblastoma, where the number of copies of the N-myc gene increases from a few to several hundred, which greatly accelerates cell proliferation.</p>
<p>で、5番目に、これはウイルスゲノムの挿入による遺伝子発現の活性化 viral insertion と書きましたが、これは実験的には非常に多いんですけど、ヒトでは一部の特殊な例を除いて起こりません。</p>	<p>The fifth is viral insertion, which is the activation of gene expression through the insertion of a viral genome. This is experimentally very common, but does not occur in humans except in some special cases.</p>
<p>これはマウス、トリなどで RNA 腫瘍ウイルスがプロウイルスとなって、ゲノムに組み込まれた場合に、その組み込まれる場所に、近傍にがん遺伝子のようなものがあると、これはウイルスが持っているプロモーターの影響を受けて、遺伝子の発現が非常に亢進するというものです。</p>	<p>The mechanism works like this: an RNA tumor virus becomes a provirus, and is incorporated into the genome of a mouse or a chicken, where an oncogene exists near it, and then the gene expression is greatly enhanced due to the influence of the virus's promoter.</p>
<p>Rous の sarcoma virus との比較に用いた ALV です。avian leukosis virus。これがそのタイプで白血病を起こします。したがって、この ALV ウィルスには明らかにがん遺伝子はないんですけど、ゲノムに挿入してしまう、その場所に proto-oncogene があることによって、がんが発生すると。</p>	<p>This is the ALV, the avian leukosis virus, used for comparisons with the Rous sarcoma virus. This type of virus causes leukemia. Thus, the ALV virus obviously does NOT have oncogenes, but when it is inserted into the genome where there are proto-oncogenes, then cancer can develop.</p>
<p>で、ヒトにはないといいましたが、遺伝子治療でレトロウィルスを使って治療した患者さんのなかに白血病、あるいはリンフォーマ、リンパ腫を発生するものがありますけれども、その例はこのウィルス治療に用いたレトロウィルスは原癌遺伝子の前に入って、それによって、がんが起こると。白血病、あるいはリンフォーマが起こると、そういうのは報告されています。自然の状態で</p>	<p>Now, I just said that viral insertion does not usually occur in humans, but patients using the retrovirus in gene therapy have been reported to develop leukemia or lymphoma. Those cases have been explained as the retrovirus used in the gene therapy being inserted anterior to the proto-oncogene, resulting in the development of cancer. This rarely occurs spontaneously. Now that we have completed our overview of oncogenes, I would like to talk about each gene</p>

<p>はほとんどないです。以上、がん遺伝子について概略を話しましたけれども、これから個々の遺伝子、それぞれの個々の遺伝子について詳しく話をしていきます。</p>	<p>in more detail.</p>
<p>まず増殖因子。それから増殖因子の受容体。これに関わる細胞内シグナル伝達因子。これらに関連するがん遺伝子をひとまとめにして話をしていきます。</p>	<p>First, let's look collectively at growth factors, receptors for growth factors, intracellular signaling factors related to them, and oncogenes associated with those factors.</p>
<p>始めの概略でもお話ししたように、その復習でありますけれども、この RSV、ラウスの肉腫ウイルスが持つ、がん遺伝子は src といわれるものですが、この特徴として、相同性のある遺伝子が私たちの体のなかに非常にたくさんあるということをいいましたけれども、</p>	<p>As I mentioned in the overview, as a review, the oncogene of RSV, Rous Sarcoma Virus, is called src. I also mentioned that we ourselves have many genes in our bodies homologous to oncogenes.</p>
<p>この src のタンパク質がどういう活性を持つかというのを調べたときに、これはそのタンパク質中に存在するチロシン残基ですね、アミノ酸のチロシン残基の OH 基をリン酸化する活性を持つということが分かりました。で、このほぼ同じ時期に、このチロシン残基をリン酸化するチロシンキナーゼの活性が増殖因子である EGF、これは上皮細胞増殖因子ですが、この受容体の細胞内領域にもある、非常に src に似た領域があるということが分かって、かつ、この EGF 受容体自体もチロシンキナーゼの活性を持つということが分かりました。</p>	<p>Now, let's discuss the activity of the src protein. It was found to have activity that phosphorylates the OH group of the tyrosine residue, which is an amino acid present in the protein. Around the same time, it was discovered that the activity of tyrosine kinase from phosphorylate tyrosine residues is also present in the intracellular region of the receptor for the growth factor EGF (epidermal growth factor), and that there is a very similar region to src, in addition to the EGF receptor itself having tyrosine kinase activity.</p>
<p>つまり、これらは何を意味しているかというと、増殖刺激、あるいはがんの発生においてチロシン残基、タンパク質中にあるチロシン残基のリン酸化というものが重要な役割を果たしているということが分かります。またこのチロシンキナーゼに類似した因子が非常にたくさん見つかったということで、こうした因子が細胞の増殖制御に深く関わっているということが理解できると思います。</p>	<p>In other words, these findings mean that the phosphorylation of tyrosine residues in proteins plays an important role in stimulating proliferation and cancer development. In addition, a large number of factors similar to these tyrosine kinases have been found, indicating that these factors are deeply involved in the regulation of cell growth.</p>
<p>で、このチロシンキナーゼを持つものをいくつか紹介しますけれども、大きく2つに分けることができると思います。一つはその受容体型のチロシンキナーゼです。それはここに挙げられています。これは receptor tyrosine kinase、RTK と略されますけど、例えば、EGF、上皮細胞増殖因子の受容体、oncogene でいえば、ErbB2 に当たりますが、これとか、あるいはインスリン受容体、Insulin-like growth factors、IGF の受容体。それから PDGF の受容体。</p>	<p>So I would like to discuss some of these tyrosine kinases, which can be broadly divided into two main categories. One is the receptor tyrosine kinase, or RTK. This category includes the receptor for epidermal growth factor (EGF), corresponding to ErbB2 in oncogenes; the insulin receptor, or the receptor for insulin-like growth factors (IGF); and the receptors for PDGF.</p>
<p>これらは細胞内の領域に src のチロシンキナーゼドメインと相同性の高い領域を持っています。それはスライドでは赤色で表しております。</p>	<p>These kinases have intracellular regions that are highly homologous to the tyrosine kinase domain of src, shown in red on this slide.</p>
<p>なかには PDGF 受容体のように一部、2か所に分かれて分断されている場合もありますけれども、全体として src のチロシンキナーゼと非常に相同性の高い領域を、これらの受容体型のチロ</p>	<p>As you can see, some receptors, such as the PDGF receptor, have the region divided into two parts, but overall, the tyrosine kinases of these receptors have regions highly homologous to src's tyrosine kinase.</p>

<p>シンキナーゼは構造上持っています。</p>	
<p>これともう一つ大きなグループ、これに対してもう一つ大きなグループがありまして、これは non-receptor type、非受容体型の non-RTK といいますけれども、非受容体型のチロシンキナーゼです。</p>	<p>In contrast, the other large group is non-receptor-type tyrosine kinases, called non-RTKs.</p>
<p>これは構造上、いくつかに分けることができますけれども、例えば、src に非常によく似たタイプ、細胞内に存在するんですけども、膜にアンカリングされているもの、あるいはアンカリングはないんですけども、細胞内の膜の直下において、さまざまな刺激によって膜の直下で機能を果たすもの。例えば、Abl であるとか、あるいは Syk、ZAP70 グループのものがあります。これらのものはリセプタータイプのチロシンキナーゼとはちよつと異なつて、さらに src と相同性のある領域を持っています。</p>	<p>These can be structurally divided into several types, including those very similar to src, those existing intracellularly but are anchored to the membrane, and those not anchored but located directly under the membrane in the cell to function just under the membrane according to various stimuli. Those groups are named Abl, Syk, or ZAP70. They are a bit different from receptor-type tyrosine kinases, but they also have a region that is homologous to src.</p>
<p>この図では、このスライドでは水色、あるいは黄色で表した SH2、あるいは SH3 といわれる領域で、src homology ドメインといわれる、このような src と相同性の高い領域を、チロシンキナーゼ以外に持っています。</p>	<p>For example, this slide shows the SH2 region in pale blue and SH3 in yellow. They are called the "src homology" domain, a region highly homologous to src other than the tyrosine kinases.</p>
<p>それをもう少し詳しくお話しますと、今度は横向きに書いてありますけれども、非受容体型のチロシンキナーゼ、src のグループ、あるいは Abl、Syc といわれるもの C 末端側にチロシンキナーゼの酵素活性のある領域を持っていますが、その N 末側に黄色で示した SH2 から、水色で示した SH3 領域を持っています。</p>	<p>On the next slide, this time it's drawn horizontally, to show a bit more detail. The non-receptor tyrosine kinases, such as the src group, Abl, and Syc, have a region of enzymatic activity at their C-terminus, but they also have SH2 (yellow) and SH3 (pale blue) regions at their N-terminus.</p>
<p>で、この SH2 ドメインというものはリン酸化を受けたチロシンと、それからその近傍のアミノ酸と結合するという性質を持っています。それから SH3 というものは proline が非常に豊富な領域と結合する、会合できるという性質を持っています。したがって、受容体に増殖因子の受容体に増殖因子が結合して、増殖刺激が入ったときに受容体型のチロシンキナーゼがリン酸化されるんですけども、そういうリン酸化されたチロシンと相互作用を示して、さらに情報を伝えるというような役割を果たしています。で、このような分子、チロシンキナーゼを含んだもの以外にも、この src と相同性のある分子がたくさん見つかります。その一つのグループとして、ここにアダプター分子として挙げました。</p>	<p>The SH2 domain binds to phosphorylated tyrosine and nearby amino acids, while the SH3 domain binds to and associates with proline-rich regions. As a result, when a growth factor binds to its receptor and stimulates growth, the receptor-type tyrosine kinase is phosphorylated, and it interacts with the phosphorylated tyrosine to transmit further information. Other than tyrosine kinase, there are many other molecules that are homologous to this src. One such group shown here is adaptor molecules.</p>
<p>これは c-Crk であるとか、Grb2、あるいは Shc といわれるもので、SH2、あるいは SH3 ドメインを持っていますけれども、これらの分子はチロシンキナーゼ活性を持っています。つまりチロシンのリン酸化があったときに、そこ相互作用して、何らかの情報を伝えるということになります。Shc の場合は SH2 以外に glycine、あるいは proline が非常に豊富な領域を持っているという構造をしています。</p>	<p>These are called c-Crk, Grb2, or Shc, and have SH2 or SH3 domains. These molecules have tyrosine kinase activity. That means that, upon tyrosine phosphorylation, they interact with it and transmit some information. In terms of Shc, its structure has a glycine- or proline-enriched region other than SH2.</p>
<p>これだけではなくて、SH2、あるいは SH3 は持っていて、チロシ</p>	<p>Some other factors have SH2 or SH3 without the tyrosine kinase</p>

<p>ンキナーゼドメインは持っていないけれども、他の酵素活性を持つ領域を保有している因子があります。それはここに挙げたようなもので、例えば、phospholipase C の γ というものは、phospholipase C の両端にありますけれども、その真ん中に SH2 ドメインと SH3 ドメインがあります。</p>	<p>domain, but do have other enzymatic activity regions. For example, phospholipase C (PLC) gamma has phospholipase C regions at both ends, and the SH2 and SH3 domains in between.</p>
<p>GAP といわれるものは、これは GTPase を activate するタンパク質ですけれども、これも N 末側に SH2、あるいは SH3 ドメインを持っています。PTP1C は、これは PTPase、phosphotyrosine phosphatase ですけれども、これはリン酸化されたチロシンを脱リン酸化する酵素ですけれども、これも N 末側に SH2 領域というものを持っています。</p>	<p>Another example is GAP, a protein that activates GTPase, which also has SH2 or SH3 domain on the N-terminus. PTP1C, a PTPase or phosphotyrosine phosphatase, is an enzyme to dephosphorylate phosphorylated tyrosine, and also has an SH2 domain on the N-terminus.</p>
<p>さっき一つ前のスライドで示したようなアダプター分子と、これらの酵素活性を持つチロシンキナーゼとは異なる酵素活性を持つ分子というものが、チロシンリン酸化を引き金にした情報伝達経路で非常に重要な役割をしているということが多くの研究によって示されています。</p>	<p>Adaptor molecules, as shown in the previous slide, and molecules with different enzymatic activities from those of tyrosine kinases have been found through many studies to play an essential part in the signaling pathway triggered by tyrosine phosphorylation.</p>
<p>では次に受容体型のチロシンキナーゼがどういう生理活性があるのか。あるいはどういう情報伝達を行っているかというのを簡単にお話して、がん遺伝子との関連を次にお話します。増殖因子の受容体というものは多くの場合、2量体化します。</p>	<p>Next, I would like to talk briefly about the bioactivity and communication of receptor-type tyrosine kinases, and then I will talk about the association with oncogenes. In many cases, the receptors for growth factors dimerize. Many growth factor receptors form a dimer (i.e. dimerize).</p>
<p>リガンドが増殖因子が結合することによって、2量体化します。これはこのスライドの左にある通りです。この2量体化することによって、相手側のチロシン残基を、受容体の細胞内側の領域にあるチロシン残基をリン酸化すると、で、このリン酸化されたチロシン残基を持つ増殖因子受容体のところに、先ほどお話したようなアダプター分子ですね。</p>	<p>The ligand binds to the growth factor, which then dimerizes. The image on the left of this slide shows the process. This dimerization phosphorylates the tyrosine residue in the intracellular region of the receptor on the other side. At the growth factor receptor with the phosphorylated tyrosine residue, the adaptor molecules I mentioned earlier are recruited.</p>
<p>要するに、リン酸化されたチロシンに結合する領域、SH2 領域を持ったようなものというものがここにリクルートされてきて、さらに Sos、これは SH3 ドメインと結合するものですが、この Sos を介して、さらに Ras、これはがん遺伝子 Ras のほうに情報が伝わると、で、これもあとでお話しますが、この Ras を介して増殖刺激が伝わっていくこととなります。で、また別の場合にはこのようにその Grb2 と Sos といわれるアダプター分子のさらに一つ手前に Shc といわれるものがもう一回介在して、同様に Ras のほうにシグナルを伝えると、こういうルートもあります。</p>	<p>That means that the ones with an SH2 domain to bind to the phosphotyrosine residue are recruited here, and through Sos, which binds to the SH3 domain, the information is further transmitted to Ras, the oncogene. As I will explain later, growth stimulation is transmitted through Ras. In other cases, as you can see in this image, the Shc molecule intervenes one step before the Grb2 or Sos adaptor molecules, to transmit the signal to Ras in the same manner.</p>
<p>つまり、この2つでお話したいのは、この増殖因子の刺激によって、受容体自体がチロシンのリン酸化を受け、このアダプター分子を介して、Ras のほうに増殖シグナルが伝わっていくということです。で、この受容体のチロシンキナーゼのリン酸化ですけれども、この Ras へ伝えるという、Ras にシグナルを伝えるというだけではありません。</p>	<p>In other words, what I am trying to demonstrate with these two cases is that the receptor itself undergoes tyrosine phosphorylation when stimulated by growth factors, and the growth signal is transmitted toward Ras through these adaptor molecules. The phosphorylation of tyrosine kinase in the receptor does not only transmit signals to Ras.</p>

<p>ここに示しましたように、例えば、EGF 受容体の細胞内ドメインを見ますと、複数のチロシン残基がリン酸化されることが分かっています。それぞれのリン酸化されたチロシン残基と相互作用を示すタンパク質というのがここに挙げてありますけれども、これらのさまざまな因子を介して、いろんな細胞内のシグナルは伝わっていくということが分かっています。</p>	<p>As shown here, for example, if you look at the intracellular domain of the EGF receptor, we can see that multiple tyrosine residues are phosphorylated. The proteins to interact with each respective phosphotyrosine residue are listed here. We know that various kinds of intracellular signals are transmitted through these different factors.</p>
<p>で、今までお話したように、この増殖因子の受容体というのは、リガンドが結合することによって、2量体化し、2量体化した相手側の細胞内領域のチロシン残基をリン酸化する。これによって、増殖因子が、増殖シグナルが伝わるということを今までお話してきましたけれども、じゃあ、がん遺伝子というのがどんなふうにして活性化されているのかというところを少しお話します。</p>	<p>As mentioned, the receptors for these growth factors dimerize when a ligand binds to them, and then phosphorylate the tyrosine residue in the intracellular region of the dimerized counterpart. This is how growth factors and growth signals are transmitted. Now, I would like to explain how oncogenes are activated.</p>
<p>この v-ErbB、このスライドで真ん中にありますけれども、v-ErbB2 といわれるのは、これも EGF 受容体のウィルス側で見つかるがん遺伝子ですけれども、これは細胞外ドメインが欠落した状態で見つかります。これは細胞外領域がなくなることによって、本来リガンドがなければ2量体化しないものが、リガンド領域が欠落したことによって、リガンド関係なしに恒常的に2量体化してしまうということによって、細胞内の、細胞内に増殖シグナルが恒常的に伝わってしまうというものです。</p>	<p>The v-ErbB2 shown in the center of this slide is another oncogene found on the viral side of the EGF receptor. It is found without an extracellular domain. Because of this missing extracellular domain, the dimerization that would not normally occur without a ligand becomes constantly dimerized regardless of the ligand (as it lacks a ligand region to begin with), resulting in the permanent communication of proliferative signal into the cell.</p>
<p>それから、こういう恒常的な増殖シグナルの伝達というのはこれだけで起こるのではなく、例えば、その細胞膜の直下に何らかの突然変異が入ることで恒常的に受容体が2量体化する。あるいは細胞外ドメインが組み換えによって融合タンパクになって、この細胞外のタンパクが受容体の2量体化を促進すると、このようないくつかの理由によって受容体が恒常的に2量体化し、増殖シグナルが伝わるという形で、がん遺伝子として見つかるものです。</p>	<p>The constant transmission of proliferative signals does not only occur in such a way, but also in other cases, including some mutation introduced directly under the cell membrane, causing the receptor to constantly dimerize, or when the extracellular domain is recombined into a fusion protein, so that the extracellular protein promotes receptor dimerization. These are some of the reasons why receptors dimerize and transmit proliferation signals, which are found as oncogenes.</p>
<p>じゃあ、次に非受容体型の、non-receptor タイプのチロシンキナーゼについて、お話します。これは正常の状態では非活性の、活性があまりない状態で細胞には存在します。これはどういうことかという、C 末端側にチロシン残基があって、リン酸化されています。</p>	<p>Now let's talk about the non-receptor type of tyrosine kinase. This is the non-receptor type of tyrosine kinase, which is present in cells that normally have little or no activity. What this means is that they have a tyrosine residue on the C-terminus, which is phosphorylated.</p>
<p>これは Csk、C-terminal Src kinase といわれるものによって、リン酸化されるんですけども、このリン酸化を受けることで、自分自身の SH2 ドメインとこの領域が会合して不活性になっています。で、このリン酸基を脱リン酸化する。phosphotyrosine phosphatase が働くことによって、リン酸基が飛ぶことによって、初めて、プライムド型といわれる増殖刺激が入ったときに、その増殖シグナルを伝達できる形になります。で、増殖シグナルが入ると、受容体側のチロシンキナーゼ活性によって、この src フ</p>	<p>The phosphorylation is brought by what is called Csk, or C-terminal Src kinase. Because of this phosphorylation, the SH2 domain in the receptor itself associates with the phosphorylated region, and becomes inactive. Then, by dephosphorylating the phosphate group, the phosphotyrosine phosphatase is able to remove the phosphate group so that it now becomes the primed type, which is now feasibly able to communicate the proliferative signal upon receiving the stimulus. When a proliferative signal is received, the tyrosine residue of the src family is phosphorylated by the tyrosine kinase activity on the receptor side, and the proliferative signal is further</p>

<p>ファミリーのチロシン残基がリン酸化され、さらに増殖シグナルが細胞内に伝わっていくということになります。</p>	<p>communicated into the cell.</p>
<p>これが正常の状態です。で、これは増殖因子だけではなくて、よく見られる、例えば、Immunoglobulin、B 細胞の抗原受容体、あるいは T 細胞の T 細胞受容体などでも、この src ファミリーや、non-receptor type のチロシンキナーゼというのは重要な役割を果たしています。ここで挙げたのは B 細胞受容体のものですが、膜型の IgM の直下に Ig α、あるいは Ig β といわれるものを、この Lyn、あるいは Blk、あるいは Fyn というものが複合体を形成しています。</p>	<p>This is what normally happens. The src family and non-receptor-type tyrosine kinases play an important role not only in growth factors, but also in commonly observed cells like immunoglobulin, antigen receptors of B cells, and T cell receptors. The examples shown here in this slide are B cell receptors; Igα or Igβ complex is formed by Lyn, or Blk, or Fyn, directly underneath the membrane-type IgM.</p>
<p>ここに抗原が来ますと、膜型の IgM、B 細胞受容体は2量体化します。これによって、この刺激によって、Lyn、あるいは Fyn など src ファミリーの酵素活性によって、Ig α、あるいは Ig β にチロシンのリン酸化が起こり、これを Syk、これも non-receptor type のチロシンキナーゼですが、このリン酸化された Ig α、Ig β というもののチロシン残基のところに Syk がリクルートされて、さらに Ras や PLC γ、phospholipase C の γ などに情報が伝わっていくということになります。</p>	<p>When an antigen comes here, the membrane-type IgM and B cell receptors dimerize. This stimulus causes tyrosine phosphorylation of Igα or Igβ by the enzymatic activity of the src family, such as Lyn or Fyn. Then, Syk, another non-receptor-type tyrosine kinase, is recruited to the tyrosine residues of the phosphorylated Igα and Igβ to further communicate to Ras, PLCγ, and phospholipase Cγ.</p>
<p>つまり、その増殖因子の受容体だけでなく、このようなさまざまな刺激を受ける。あるいはその刺激を調節するところで、こういうチロシンキナーゼ、特に非受容体型のチロシンキナーゼが複雑に、また巧妙に関わっているということが分かります。で、こういった non-receptor type のチロシンキナーゼがどうやって、がん化に関わるかということですが、これは先ほど言いましたように C 末端側にあるチロシン残基がリン酸化されていることによって、自分自身の SH2ドメインと会合して不活性型になりますが、この抑制に関わるチロシン残基は何かの突然変異によって、別のアミノ酸に変わってしまう。あるいは C 末端側が欠失することによって抑制がかからない状態になると。</p>	<p>In other words, not only the receptors for growth factors, but also tyrosine kinases, especially non-receptor tyrosine kinases, are intricately and cleverly involved in receiving and regulating various stimuli. Now, how do these non-receptor-type tyrosine kinases get involved in malignant transformation? As mentioned earlier, the phosphorylation of tyrosine residues on the C-terminus causes the association with its own SH2 domain, making it inactive. However, the tyrosine residue involved in regulation there can be altered to another amino acid by some mutation, or the C-terminus can be deleted, resulting in no available regulation.</p>
<p>こういうことによって、恒常的に増殖シグナルを入れてしまう形になって、がん化に関わるということが分かっています。チロシンキナーゼについては、ここまでで、次に Ras について話をします。</p>	<p>These can cause a constant introduction of proliferative signals, which in turn leads to the development of cancer. Now that we have covered tyrosine kinases, let's move on to Ras.</p>
<p>Ras というのは低分子型の G タンパク質で、GTPase と結合する活性を持っています。で、ファミリーとしては N-Ras、H-Ras、K-Ras などもあります。それから Rho ファミリーといわれるものも同様の低分子型の G プロテインです。この Ras というものはどういふものかといいますが、本来 GDP、グアノシン二リン酸と結合しているときには非活性型なんですけれども、GEF といわれる Ras を活性化する因子によって、この GDP と GTP が交換されます。</p>	<p>Ras is a low-molecular-weight G protein, which has the binding activity with GTP. The Ras family includes N-Ras, H-Ras, and K-Ras. The Rho family is also a similar low-molecular-weight G protein. Ras is inactive when originally bound to GDP (guanosine diphosphate), but GDP is replaced by GTP due to the factor called GEF, which activates Ras.</p>
<p>そして GTP と結合した Ras というものが活性型で、これは細胞</p>	<p>So, Ras bound to GTP becomes active, and it transmits signals</p>

<p>の移動や増殖、あるいは細胞の生存に関わるシグナルを伝えることとなります。そして自身が持っている GTPase 活性によって、この GTP を GDP にすり替えすることによって非活性型になって、シグナルは伝えなくなります。</p>	<p>related to cell migration, proliferation, or cell survival. The GTPase activity of the Ras itself can replace GTP with GDP, which then becomes the inactive form, and no longer communicates signals.</p>
<p>で、GEF に対応するように GAP といわれるものがあって、これは Ras の機能を抑制する。つまり、GTPase 活性を促進して非活性型にするブレーキですね。GEF のほうはアクセルのほうで、GAP のほうはブレーキと考えられますけれども、こういう機構によって活性が調整されています。したがって、ここの GTPase 活性が低下する。つまり、GTP が結合したままになるということで、がん化と関連することになります。</p>	<p>Corresponding to GEF, there is a protein called GAP, which regulates the Ras function. Thus, GAP is a brake to promote GTPase activity to make it inactive. We can say these mechanisms regulate the activation, with GEF as the accelerator and GAP as the brake. Thus, if the GTPase activity here is reduced, or, in other words, if GTP remains bound, this is associated with canceration.</p>
<p>ちょっとこれは見にくいスライドで申し訳ないんですけども、Ras は増殖シグナルでどういう位置を占めるかというものを示したものですけれども、</p>	<p>Sorry for the complicated slide, but this shows the position of Ras in proliferation signaling.</p>
<p>今まで src などでもチロシンキナーゼのところでも話を聞きましたように、増殖因子からシグナルは Grb2-SOS complex 複合体、あるいは Shc-Grb2-SOS 複合体を介して、Ras にシグナルが入ります。</p>	<p>As I have explained with tyrosine kinases such as src, signals from growth factors enter Ras via the Grb2-SOS complex or the Shc-Grb2-SOS complex.</p>
<p>で、このシグナルはさらに3つ、主に3つに分かれて、PI3K を介して、Akt に行き、細胞増殖、あるいはアポトーシス抑制をしたりするルートに行きますし、もう一つはメインなものは、ここに Raf, MEK, Erk と書いてありますけれども、これらは Mitogen activated タンパクといわれる増殖因子によって活性化されるタンパク質、Mitogen activated proteins, MAP といわれるものをリン酸化する酵素でして、</p>	<p>The signal is further communicated through three main routes. The first one is via PI3K, to go to Akt, then go to cellular proliferation or apoptosis inhibition. The second major route is, as you can see here, via Raf, MEK, and Erk, all of which are enzymes that phosphorylate Mitogen-activated proteins, or MAP, which are proteins activated by growth factors.</p>
<p>これらは最終的に何をやるかという、これらも細胞増殖を促進するというシグナル伝達に関わっています。で、もう一つは Ral-GEF といわれるもの。これは細胞骨格の制御をして、細胞移動を促進したり、がんの転移を促進したり、そのようなものに関わっていますけど、このように増殖因子のシグナルというものは、この Ras を介して、Ras をキーにして増殖シグナルを細胞のなかのほうへ、核のなかのほうへ伝えるというルートを形成しています。</p>	<p>What these ultimately do is to communicate signaling to promote cellular proliferation. The last main route is Ral-GEF, which regulates the cytoskeleton and is involved in promoting cell migration and cancer metastasis. In this way, the signals of growth factors are mediated by Ras, which is the key to communicating growth signals to the inside of the cell and into the nucleus.</p>
<p>もう一つは、この Ras を活性化するのは Cyclic AMP であったり、Ca の上昇、それから Diacylglycerol によって、Ras のほうにもシグナルが入ってきます。</p>	<p>Also, Ras can be activated by either cyclic AMP, elevated Ca, or diacylglycerol to bring signaling into Ras.</p>
<p>この Ras ですけども、ヒトのがんで最初にがん遺伝子の変異が見つかったのが Ras です。これは具体的にこのようにして見つかったかという、ヒトの膀胱がんの細胞株からゲノムの DNA を調整しまして、NIH3T3 といわれる肺の線維芽細胞に Transfection しました。</p>	<p>Ras was the first oncogene found to be mutated in human cancer. It was discovered when the genomic DNA from a human bladder cancer cell line was prepared and transfected into lung fibroblasts called NIH3T3.</p>
<p>そうすると、一部にフォーカスが形成されるようになって、このフ</p>	<p>Then a focus was partially formed, and when the cells forming</p>

<p>オーカスを形成した細胞をヌードマウスの皮下に移植すると、がんを形成するということが分かりました。で、このヒトがんの細胞のゲノムから、このがん細胞から原因遺伝子を同定してみると、H-Ras であったと。で、塩基配列を決定すると、唯一1か所だけ塩基配列に突然変異があって、これはH-Ras の12番目のコドンのところ、グリシンをコードするコドンである GGC というものが GTC に入れ替わっていたと。</p>	<p>the focus were transplanted under the skin of nude mice, they formed cancer. Then, when the causative gene was identified from the genome of this human cancer cell, it was H-Ras. Based on the nucleotide sequence, there was only one mutation in the sequence, and that was in the 12th codon of H-Ras, where the codon GGC to encode glycine was replaced with GTC.</p>
<p>つまり、G から T へ、ただ1か所だけ突然変異があるために、このようながんを形成していたということが分かります。で、この変異によって何が起こるかという、Ras、H-Ras の GTPase 活性が低下します。</p>	<p>In other words, there was only one mutation, from G to T, which caused the cancer to form. What happens as a result of this mutation is that the GTPase activity of Ras and H-Ras is reduced.</p>
<p>この低下することによって、GTP が結合したままの Ras が恒常的にあるということになって増殖刺激が非常に強く細胞に入ることになります。他にも、この H-Ras については13番目のグリシン (Gly) や59番目のアラニン (Ala)、あるいは61番目のグルタミン (Gln) で変異が見つかっています。これはいずれも GTPase 活性の活性中心を構成する非常に重要なアミノ酸であります。</p>	<p>This lowered activity results in the constant presence of Ras, which remains bound to GTP, causing the proliferative stimulus to enter into cells very strongly. Other mutations in H-Ras have also been found, such as the 13th glycine (Gly), the 59th alanine (Ala), and the 61st glutamine (Gln). All of these are very important amino acids that constitute the active center of GTPase activity.</p>
<p>では次に転写因子について、転写因子に分類されるがん遺伝子について、お話をします。この典型的なのは myc ファミリーといわれるもので、myc というのはもともと v-myc ですが、v-myc というものはトリの骨髄球症、myelocytomatosis の原因ウイルスから単離されたものです。</p>	<p>Next, let's talk about oncogenes that are classified as transcription factors. The typical oncogene in this class is the myc family, and mic is originally v-myc. It was isolated from the causative virus of myelocytomatosis in chickens.</p>
<p>Proto-oncogene としては哺乳動物では、c-myc、N-myc、L-myc などがあります。で、血液系で白血病とか、リンフォーマとか、それらなどで多く変異が見つかったりするんですけど、それだけではなくて、他のさまざまな悪性腫瘍においても過剰発現や突然変異が認められています。特にヒトのバーキットリンパ腫 (Burkitt's lymphoma)、これは染色体異常が認められるもので、8番と14番の長腕のほうですね、q、長腕ですけども、長いほうのところで組み換えが起こって、染色体転座によって組み換えが起こって、c-myc が過剰発現している。</p>	<p>In mammals, proto-oncogenes include c-myc, N-myc, and L-myc. In the hematological system, many mutations are found in leukemia or lymphoma, but in addition to these, overexpression and mutations are also found in various other malignant tumors. In particular, human Burkitt's lymphoma is characterized by chromosomal aberration, where recombination occurs in the long arm, or q, of chromosomes 8 and 14 due to chromosomal translocation, causing c-myc overexpression.</p>
<p>で、この転座先は免疫グロブリンのヘビーチェーン、13のところですね。これはB細胞では非常に強く読まれているところで、この影響を受けて、c-myc も過剰発現して、これによって、がん化している。で、この Immunoglobulin に関しては、ヘビーチェーンだけではなくて、2番染色体の κ チェーン、ライトチェーンの κ チェーンのところ転座が起こっているものもあれば、22番目の染色体の λ のライトチェーンで起こっているものが報告されています。で、この myc ですが、何をしているかという、これらはサイクリン D1、細胞周期の調節に関わるサイクリン D1 や、これも E2F も細胞周期に関わるんですけども、転写因子</p>	<p>The translocation site is 13, the heavy chain of immunoglobulin. This is very strongly read in B cells, and c-myc is also overexpressed under the influence of this translocation, resulting in canceration. As for immunoglobulin, it has been reported that translocations occur not only in the heavy chain, but also in the kappa light chain of chromosome 2, as well as the lambda light chain of chromosome 22. What this myc does is induce gene expression such as cyclin D1, which is involved in the regulation of the cell cycle, and E2F, which is also involved in the cell cycle and is a transcription factor.</p>

<p>ですけれども、こういった遺伝子の発現を誘導します。</p>	
<p>つまり、myc が発現過剰になることによって、サイクリン D1 や E2F が過剰になって細胞周期の G1 から S 期への移行が非常に促進された状態となるということです。これによって、この過剰が、myc の過剰が、がんを引き起こすというように考えられます。で、一般的に始めにもいくつかお話してはいますが、バイオ細胞は単層で増えて増殖しますが、血清を抜くと細胞は、特に線維芽細胞というものは増殖を停止します。ここは G0 期に入るといいますが、ある一定の期間、G0 期、血清を抜いて血清飢餓状態で培養した細胞に再び血清を添加して、増殖刺激を入れると細胞は同期して、シンクロナイズして増殖を開始します。このときに、いろいろな遺伝子発現を検討しますと、非常に早期に、血清刺激の早期に新たなタンパク質の合成を必要とせずに急激に誘導される一連の遺伝子群が見つかります。</p>	<p>In other words, when myc is overexpressed, cyclin D1 and E2F are overexpressed, greatly accelerating the transition from G1 to S phase of the cell cycle. This excessive myc is thought to be what causes cancer. In general, as noted at the beginning, biological cells increase and proliferate in a monolayer, but when serum is removed, cells, especially fibroblasts, stop proliferating. This is called the G0 phase. When cells are cultured under a serum-starved state in the G0 phase (i.e. serum is removed for a certain period of time, and then serum is added again after for a while), the cells synchronize and start proliferating in a synchronized manner. At this time, when we examine various gene expressions, we find a series of genes that are rapidly induced without the need for new protein synthesis, at a very early stage of serum stimulation.</p>
<p>これを早期応答遺伝子というんですけれども、今までお話してきた c-myc であるとか、あるいは別のがん遺伝子である c-jun、c-fos といわれるものはいずれもこの早期応答遺伝子に分類されるもので、増殖刺激を受けた細胞が細胞周期を回すに当たって一過性に急激に遺伝子発現を誘導すると、そういう一連の遺伝子群にこういうがん遺伝子が含まれます。つまり、これらの転写因子が細胞周期を回すにおいて重要な役割を果たしているということが推察されます。</p>	<p>These genes are called immediate early genes. Those what we have discussed so far, including c-myc, or other oncogenes such as c-jun and c-fos, are all classified as immediate early genes. When a cell undergoes proliferative stimulation and transiently but rapidly induces gene expression in the cell cycle, these oncogenes are included in such a series of genes. In other words, it can be inferred that these transcription factors play an important role in the cell cycle.</p>
<p>myc ファミリーの遺伝子のがん、実際のがんにおける特徴として、ここに挙げた神経芽細胞腫における遺伝子増幅を挙げることができます。神経芽細胞腫というのは小児がんの一つでして、N-myc の遺伝子の増幅が認められます。</p>	<p>One of the characteristics of myc-family genes in actual cancer is gene amplification in neuroblastoma. Neuroblastoma is a type of pediatric cancer that shows amplification of the N-myc gene.</p>
<p>で、非常に増幅のコピー数が多いと、これは染色体上で、homogeneous staining region、HSR という領域として認められるほど増幅することがあります。で、この N-myc の遺伝子の増幅度というものは神経芽細胞腫の悪性度と相関してはいて、コピー数は10コピー以下では5年生存率がだいたい9割近い、8割以上あるんですけれども、10コピー以上にわたると5年生存率が10%以下になるということも分かっています。</p>	<p>When the number of copies of the amplified gene is very large, it can be amplified to the extent that it is recognized as a homogeneous staining region, or HSR, on the chromosome. The degree of amplification of the N-myc gene correlates with the malignancy of neuroblastoma: when there are fewer than 10 copies of N-myc, then the five-year survival rate is close to 90%, or at least greater than 80%, but when there 10 or more copies of N-myc, the five-year survival rate drops to less than 10%.</p>
<p>で、こういう遺伝子増幅というものは他のがんでも認められて、例えば、N-myc は neuroblastoma だけではなくて、網膜芽細胞腫や大人の肺の小細胞がんでもありますし、それからこの肺の小細胞がんでは N-myc だけではなくて、L-myc であつたり、c-myc というものが遺伝子増幅されるということが分かっています。</p>	<p>This kind of gene amplification has been observed in other oncogenes as well. For example, N-myc is found not only in neuroblastoma, but also in retinoblastoma, as well as in small cell lung cancer in adults. And speaking of small cell lung cancer, not only N-myc, but also L-myc and c-myc are amplified.</p>
<p>次に細胞死の抑制に関わる因子について、お話します。これは染色体転座、ヒトの染色体転座、14番と18番のあいだで起こる染色体転座で見つかったものですが、この染色体転</p>	<p>Next, I would like to talk about the factors involved in suppressing cell death. This is a chromosomal translocation that occurs between chromosomes 14 and 18 in humans. As you can see here, more than 70% of cases with lymphoma show</p>

<p>座を持つリンパ腫の70%以上の例で下にあるように、Immunoglobulin、免疫グロブリンのヘビーチェーン、IgH のところに染色体転座の遺伝子の組み換えが認められるというものです。</p>	<p>chromosomal translocation downstream of the heavy chain of immunoglobulin, or IgH.</p>
<p>そこに組み換えられている遺伝子というのは bcl-2 といわれるもので、これは B 細胞で免疫グロブリンが非常にたくさん読まれることによって、この近傍に来てしまった bcl-2 がその遺伝子の発現量が増えてしまうと、これによって起こってくるのはこのタイプのリンパ腫の特徴です。</p>	<p>The gene that recombines there is called Bcl-2. When B cells read an unusually large amount of immunoglobulin, then Bcl-2 genes that come nearby are overexpressed there, leading to lymphoma.</p>
<p>で、この組み換えを起こした遺伝子をマウスに過剰発現させて解析してみると、lymphoma、あるいは白血病の発症を促進するということが分かりました。それから Bcl-2 はいったい何をしているかということですが、これはミトコンドリアの膜タンパクであって、アポトーシスを抑制する活性があるということが後々、分かりました</p>	<p>When the recombinant gene was overexpressed in mice and analyzed, it was found to promote the development of lymphoma or leukemia. What exactly does Bcl-2 do? Bcl-2 is a mitochondrial membrane protein, and we later found that its activity inhibits apoptosis.</p>
<p>で、このアポトーシスというものは、ここの下の図にありますように Bax であるとか、Bak などによって、ミトコンドリアの膜に穴が開いて、ミトコンドリア内の Cytochrome c というのが放出されて、細胞質中に放出されて、カスパーを活性化して、アポトーシスは誘導されるんですけども、この Bax、あるいは Bak の活性を Bcl-2 が抑制している。つまり、そのアポトーシスというものは Bax、Bak と Bcl-2 のバランスによって調節されている。こういうところに効いているのは Bcl-2 であると。で、この例で初めて分かったのは、それまでその増殖を促進するのが、がん遺伝子だろうということが主流だったんですけども、細胞死に関わるようなものも、がん遺伝子があり得るということが、この Bcl-2 の解析によって、初めて明らかになりました。</p>	<p>As shown in the figure below, apoptosis is induced by Bax or Bak, which opens a hole in the mitochondrial membrane release cytochrome C from the mitochondria into the cytoplasm, activating the caspase. Bcl-2 inhibits this Bax or Bak activity. In other words, apoptosis is regulated by the balance between Bax/Bak and Bcl-2. Bcl-2 is the one that works in this mechanism. Through analysis of Bcl-2, it was discovered for the first time that oncogenes could also be involved in cell death. Until then, the mainstream view had been that oncogenes only served to promote proliferation.</p>
<p>このように100個程度のがん遺伝子が報告されていますけれども、それをいろいろ、その機能によって分類し、今までお話ししてきました。最後に2点ほど、このようながん遺伝子の個々の特徴ではなくて、もう一つちょっと加えておきたい点を説明します。</p>	<p>As noted, roughly 100 oncogenes have been reported, and discussed the way that they are classified by their functions. Finally, I would like to explain two more points in addition to the individual characteristics of these oncogenes.</p>
<p>それは個々の遺伝子が発がん過程に関わるわけですが、これらはお互いに協調的に機能していると。発がんにおいて協調的に機能しているというのがその一つです。ここに挙げたのはバイオ細胞を用いた実験ですが、NIH3T3 細胞核、これは不死化された細胞核で、実験室ですべて培養すれば生き続けることができますけれども、こういう細胞に Ras や Myc といったがん遺伝子を入れると、単独でトランスフォーム、形質転換可能でフォーカスを形成する。つまり、がん化させることができます。</p>	<p>One is that, while each gene is involved in the carcinogenesis process, they function cooperatively with one another (i.e. they function in collaboration in carcinogenesis). This is an in vivo experiment using biological cells. NIH3T3 cell nuclei are immortalized and thus can survive indefinitely under laboratory culture conditions. When oncogenes such as Ras and Myc are put into these cells, they can transform by themselves to form a focus. In other words, they can become cancerous.</p>
<p>しかしながら、右側のほうですね。ラットの胎仔の線維芽細胞と</p>	<p>However, now look at the example on the right, labeled “rat fetal</p>

<p>書いてありますけれども、こういう初代の培養細胞を使った場合は Ras、あるいは Myc など単独では腫瘍を形成することはできません。しかし種類の異なる、性質の異なるがん遺伝子を両方協同させることによって、不死化した細胞で起こったことと同様に腫瘍を形成することができるようになります。</p>	<p>fibroblasts.” If we use the primary cultured cells, such as in this example, Ras or Myc alone cannot form tumors. Still, by combining different oncogenes with different properties, tumors can form in the same way as in immortalized cells.</p>
<p>これは、in vitro の実験室のなかだけのことでなく、個体レベルでも同様のことがいえます。ここに挙げたのはマウスの乳がんを起こすウイルス、MMTV プロモーターを用いたトランスジェニックマウスを解析したもので、乳がんの発症率、乳腺腫瘍の発症率を検討したものですけれども、Myc 単独を過剰発現させたもの、あるいは Ras 単独で過剰発現させたものにくらべて、この Myc も Ras も両方も過剰発現させたもののネズミのほうは非常に速く、乳腺に腫瘍を形成するということが分かります。</p>	<p>This is not only true in in vitro laboratory settings, but also at the individual level. The graph shown here is an analysis of transgenic mice using the MMTV promoter, a virus that causes breast cancer in mice, to examine the incidence of breast cancer and mammary gland tumors. Comparing to animals overexpressing Myc alone or Ras alone, the mice overexpressing both Myc and Ras formed tumors in the mammary gland much faster.</p>
<p>つまり、これは Myc と Ras が協調的に働いて腫瘍の形成に関わるということを表しています。このような例は他にもあって、Abl と Myc であるとか、Bcl-2 と Myc であるとか、いろいろ報告されています。つまり、がん遺伝子というのが、その発がん過程に関わっているということはいいましたけれども、決してその1ヒットで起こる、実際上は1ヒットで起こるのではなくて、多段階ながん遺伝子の活性化が必要であると。</p>	<p>This indicates that Myc and Ras work collaboratively to form tumors. There are many other such examples, including Abl + Myc, Bcl-2 + Myc, and more. In other words, although I said that oncogenes are involved in the process of carcinogenesis, in reality, it does not happen in a single hit, but requires the activation of oncogenes at many phases.</p>
<p>実際にはこういう多段階ながん遺伝子の活性化が必要であるということを今のことは表しています。で、これだけではなくて、がん遺伝子の活性化も大事なんですけれども、一方でがん抑制遺伝子の不活化というものも、とても重要な役割を果たしています。消化がんの腫瘍なんかで非常に明瞭にいられていますけれども、がん遺伝子およびがん抑制遺伝子の多段階にわたる変異が徐々に悪性腫瘍を形成していくということが、発がんにおける遺伝子の関わりの特徴であるということが出来ます。</p>	<p>In fact, what I have just shown indicates that the activation of oncogenes at multiple stages is necessary. In addition to this, while the activation of oncogenes is important, the inactivation of tumor suppressor genes also plays a very significant role. The involvement of genes in carcinogenesis is, as is very clearly evident in digestive cancers, characterized by the formation of malignant tumors gradually through mutations of oncogenes and tumor suppressor genes over multiple phases.</p>
<p>それともう一つ、最後ですけれども、ウイルスとヒトの発がんについて、いくつかの点を述べたいと思います。基本的に実験動物で形成されるような明瞭ながんウイルスはヒトではまだ見つかりませんが、いくつか関連するといわれているものがあります。それについて、いくつかお話をします。</p>	<p>Lastly, I would like to discuss a few points regarding viruses and human carcinogenesis. In laboratory animals, a cancer virus that clearly forms cancer has been discovered, but we have yet to find such a virus in humans overall. However, there are some viruses that seem likely to be related. Let’s discuss some of them.</p>
<p>1番盛んに研究されているのはヒトのパピローマウイルス、HPV と書いてありますけれども、これは子宮頸がんに見つかるもので、子宮頸がんの95%以上で、このウイルスが検出されます。で、パピローマウイルスは100種類ぐらいあるんですけれども、このなかで HPV の16番、あるいは18番というものが子宮頸がんを起こす高リスク型のウイルスであるといわれています。</p>	<p>The most widely studied is the human papillomavirus, or HPV, which is found in cervical cancer, and is detected in over 95% of cases of cervical cancer. Roughly 100 different papillomaviruses have been discovered. Among these, HPVs no. 16 and no. 18 are said to be high-risk viruses for causing cervical cancer.</p>
<p>で、このウイルスが持っている遺伝子で、E6、あるいは E7 といわれる遺伝子産物はがん抑制因子である Rb などと結合して、そ</p>	<p>The viral gene product, E6 or E7, is considered to bind to the cancer suppressor Rb to suppress its function. Additionally, there have been recent efforts to suppress the incidence of cervical</p>

<p>の機能を抑制するということもいわれています。また最近では、このウイルスに対するワクチンを推し進めて、子宮頸がんの発症率を抑えようという試みもなされています。それから、あとEBウイルスもヒトがんとの関連が いわれています。</p>	<p>cancer by promoting vaccination against the virus. The EB virus is also considered to be associated with human cancer.</p>
<p>これは日本人がほぼすべての人が成人になるまでに感染しているものですが、中央アフリカでは Burkitt's lymphoma との関連が いわれています。これはマリアの感染地域と、この Burkitt's lymphoma の発症地域は非常に一致した分布を示しますので、マリアの感染、あるいはそれに関連するものとこの EB ウイルスの感染というものが合わさって発症に関わっているのではないかと考えられています。</p>	<p>Nearly everyone in Japan is infected with this virus by the time they reach adulthood. In Central Africa, the EB virus is suspected to be associated with Burkitt's lymphoma. Because the distribution of Burkitt's lymphoma is very similar to that of malaria, it is thought that malaria infection, or something related, might combine with EB virus infection to cause Burkitt's lymphoma.</p>
<p>もう一つは中国の南部で認められる鼻咽頭がんですね、Nasopharyngeal carcinoma と呼ばれるものです。これはおそらく食事との関連で、EB ウイルスとこの食事との関連で、このようながんを発症しやすくなるのではないかと考えられています。</p>	<p>Another example is nasopharyngeal carcinoma found in southern China. This is possibly associated with the local diet, so a combination of the EB virus and diet may increase the likelihood of developing this type of cancer.</p>
<p>それからヒトの成人型 T 細胞白血病。これは感染してから50年以上経って、その感染者の0.1%にしか発症しないんですけども、非常に激しい白血病を発症します。原因遺伝子としては Tax といわれるものの関連が いわれていますけれども、まだ明瞭にはなっていません。</p>	<p>There is also adult T-cell leukemia in humans. This only occurs in 0.1% of the infected population, more than 50 years after the infection, but it causes very fierce leukemia. The suspected causative gene may be something called Tax, but this is not yet clear.</p>
<p>それからヒトの肝炎のウイルス。B 型の肝炎ウイルス、HBV。肝細胞がんに関連するといわれていますし、それからヒトの肝炎、C 型ウイルス、HCV。これも肝細胞がんに関連するといわれています。</p>	<p>Additionally, the human hepatitis B virus (HBV) is said to be associated with hepatocellular carcinoma, and the human hepatitis C virus (HCV) is also considered to have an association with hepatocellular carcinoma.</p>
<p>以上、今まで話してきましたけれども、まとめますと、がん遺伝子は何らかの理由で機能や発現量が亢進することによって、がんを引き起こす活性を持つようになった遺伝子であると。そして、がん遺伝子はもともと私たちの体のなかに、つまりゲノムのなかに遺伝子として存在するものであって、正常の細胞増殖や生存、さまざまな生命現象に不可欠な役割を果たしています。</p>	<p>In summary, oncogenes are genes that have become active in causing cancer due to enhanced function or expression level, for whatever reason. And oncogenes, which originally exist as genes in our bodies or genomes, play an essential role in normal cell proliferation, survival, and various biological phenomena.</p>
<p>100種類ほど、がん遺伝子は見つかっていますが、その機能はいくつかに分類することができます。それからがん遺伝子の活性化には点突然変異であったり、欠失変異であったり、あるいは染色体転座などによったり、遺伝子増幅によったり、このようなことによって起こると。それからチロシンキナーゼから Ras、MAP に至る、この情報伝達経路は発がん機序を考えるうえで非常に重要な経路であります。</p>	<p>Roughly 100 different oncogenes have been found, and their functions can be classified into several categories. The activation of oncogenes can be caused by point mutations, deletion mutations, chromosomal translocations, or gene amplification. The signaling pathway from tyrosine kinase to Ras or MAP is very important when it comes to understanding the mechanism of carcinogenesis.</p>
<p>それからがんの発症には複数のがん遺伝子の活性化とがん抑制遺伝子の不活化を伴う多段階的な過程が深く関与しているということがいえます。以上です。</p>	<p>The development of cancer deeply involves a multistep process relating to the activation of multiple oncogenes and the inactivation of tumor suppressor genes. Thank you.</p>

