

<p>金沢大学がん研究所の佐藤です。今日の講義では、がんの転移・浸潤に関わる遺伝子や分子ということで、がんの転移・浸潤に関わる遺伝子や分子の、これらの分子を通して、がんの転移のメカニズムについて、ご説明したいと思います。</p>	<p>My name is Sato, and I am from the Cancer Research Institute of Kanazawa University. Today, I would like to explain the mechanism of cancer metastasis, through the genes and molecules involved in cancer metastasis and invasion.</p>
<p>がんの転移はがん細胞が基底膜に接客する、この接着のステップ。そして基底膜を分解し、さらにその分解した穴に向かって、がん細胞が運動していくという、このようながん細胞の基底膜への浸潤によって転移というのは始まります。</p>	<p>Cancer metastasis is initiated by the invasion of cancer cells into the basal lamina, which involves the steps of cancer cells adhering to the basal lamina to degrade it, then further movement of cancer cells toward the degraded hole.</p>
<p>一般に悪性度の高いがんは転移をいたします。そして、この転移というもの、あるいは浸潤・転移というものは、がんの治療を非常に困難にいたします。</p>	<p>In general, cancer with high level of malignancy does metastasize. What makes cancer treatment very difficult, then, is this very metastasis, or invasion and metastasis.</p>
<p>すなわち、がん細胞が組織のなかに広く浸潤していく。あるいは他の臓器に転移をしてしまいますと、もはや外科的にがんの組織を切り取ることが不可能になります。そのようなことから、転移を制するものはがんを制するという、有名な臨床家の言葉があるわけであります。</p>	<p>In other words, once the cancer cells have widely invaded tissues or spread to other organs, it is no longer feasible to surgically remove the cancerous tissues. This is the reason why a famous clinician once said, "He who controls metastasis controls cancer."</p>
<p>がん転移とは、まずがん細胞が原発巣で増殖し、その増殖したがん細胞が基底膜を破り、組織内に浸潤いたします。そして浸潤したがん細胞は血液、あるいはリンパ液の流れに乗って遠隔臓器に辿り着き、新たな増殖を開始いたします。</p>	<p>Metastasis of cancer occurs when cancer cells first proliferate in the primary lesion, followed by breaking through the basal lamina to invade the tissues. The invading cancer cells then migrate through the blood or lymph flow to distant organs, to begin another proliferation.</p>
<p>がんの転移する部位といたしましては、例えば、副腎でありますとか、肝臓でありますとか、脳、骨といったところに、よく転移するわけであります。また、がんの種類についていえば、前立腺がんは頻繁に骨に転移いたします。また大腸がんは肝臓に転移いたします。胃がんは女性の場合には頻繁に卵巣に転移いたします。このようにがん転移には一定の法則があるわけです。</p>	<p>The most common sites of cancer metastasis include the adrenal glands, liver, brain, and bones. As for types of cancer, prostate cancer frequently metastasizes to the bones. Colorectal cancer often metastasizes to the liver. Gastric cancer often metastasizes to the ovaries in women. So, we can see that there are certain rules to cancer metastasis.</p>
<p>このようにがんがどのように転移するか、あるいはどのがんが、どのようにどの臓器に転移をするのかといったことから、がんの転移について、Anatomical-mechanical 仮説というのがあります。これは、がんの転移というものは血流によって転移臓器が規定されるというものであります。</p>	<p>Thus, such rules explaining how cancer metastasizes, or which cancers metastasize to which organs, have led to the anatomical-mechanical hypothesis. This hypothesis states that the organs that cancer metastasizes to are defined by blood flow.</p>
<p>例えば、腹腔内の血流は門脈を通じて肝臓に流れ込みます。したがって、大腸がんのような腹腔内のがんは肝臓にしばしば転移いたします。それ以外の臓器等におきましては、血流は心臓を通過して、肺を通過いたします。したがって、例えば、乳がんなどは頻繁に肺に転移するわけであります。しかしながら、このような血流では説明できない、がんの転移というのも多く存在いたします。例えば、乳がんでありまして、腎がんは頻繁に骨に転移をいたします。一方で胃がんとか、大腸がんは骨には転移をいたしません。</p>	<p>For example, blood in the abdominal cavity flows into the liver through the portal vein. Therefore, intra-abdominal malignancies such as colon cancer often metastasize to the liver. In other organs, the blood flow goes to the heart and then passes through the lungs. Consequently, breast cancer frequently metastasizes to the lungs, for example. However, there are also many other types of cancer metastasis that cannot be explained by blood flow, as well. For example, breast and kidney cancers frequently metastasize to the bones, while gastric and colon cancers do not.</p>

<p>がんの転移について、もう一方の説は Seed &amp; Soil 説という説であります。これは1884年にイギリスの外科医 Paget によって提唱されたものですが、この説ではがん細胞を seed、すなわち種に例えて、がん細胞は適切な臓器、つまり臓器を soil、土壌ですね。このように例えると、がん細胞は適切な臓器で育つという考え方があります。</p>	<p>The other hypothesis regarding cancer metastasis is the seed and soil hypothesis. Dr. Paget, a British surgeon, proposed this hypothesis in 1884, comparing cancer cells to seeds: that cancer cells (seeds) grow in the appropriate organs (soil).</p>
<p>現在では、がんの増殖を規定する微小環境という言葉が使われます。すなわち各々の臓器ではその臓器に特異的な環境があって、ここである特定のがん細胞の増殖が支持されるわけでありまして。</p>	<p>Nowadays, the term "microenvironment" is used to refer to the growth of cancer. In other words, each organ has its own specific environment, which supports the growth of certain cancer cells.</p>
<p>このような微小環境を構成する因子としましては、コラーゲンなどの細胞外マトリックス、あるいは増殖因子、サイトカイン・ケモカインといった、これらの因子ががんの増殖を規定する環境要因、すなわち微小環境であるというふうに考えられています。</p>	<p>Factors making up this microenvironment include the extracellular matrix (such as collagen), growth factors, cytokines, and chemokines; these environmental factors, or microenvironments, are considered to regulate cancer growth.</p>
<p>このような seed &amp; soil 説、この説に沿うような転移の症例というのは多く見かけられるわけでありまして。</p>	<p>Many metastasis cases are in line with this seed and soil hypothesis.</p>
<p>ではここで、がんの転移の全体像を見てみたいと思います。まず、がん細胞が、がんの増殖がこのように活発に起こって、そのなかの一部の細胞が原発巣から離脱してまいります。</p>	<p>Now, let me show you the overall picture of cancer metastasis. First of all, the cancer cells are actively growing like this, then some of them detach from the primary lesion.</p>
<p>そういたしますと、このような離脱したがん細胞が基底膜に接着し、その基底膜を分解いたします。そして基底膜を分解し、間質に入ったがん細胞はなおも間質の組織を分解しながら進んでいき、あるいは浸潤していき、そして血管の基底膜に接着いたします。</p>	<p>The cancer cells that leave then attach to the basal lamina, to break it down. After degrading the basal lamina, the cancer cells enter into the stroma, continue to digest their way into or invade the stromal tissue to proceed, and then adhere to the basal lamina of blood vessels.</p>
<p>そして血管の基底膜を分解し、欠陥の内皮細胞を押し広げて、血管内に侵入いたします。血管内に侵入したがん細胞は血流に乗って、他の臓器に到達いたします。</p>	<p>The cancer cells now break down the basal lamina and push apart the endothelial cells of the blood vessel to invade into it. Once they enter the blood vessel, the cancer cells migrate through the bloodstream to other organs.</p>
<p>そして遠隔臓器において再びがん細胞は内皮細胞を接着をし、そして内皮細胞を押し広げ、その下の血管の基底膜を破って、血管外に進出したします。そして再び、その間質を分解しながら浸潤をし、この遠隔臓器で新たな増殖が開始されるわけでありまして。</p>	<p>In the distant organs, the cancer cells again adhere to the endothelial cells, push them apart, break through the underlying basal lamina of the blood vessel, and then advance extravascularly. The same steps are repeated again there, so the cancer cells degrade the stroma to invade, to start new growth in the distant organ.</p>
<p>このようにがんの浸潤というのは、非常に多くのステップから成り立っております。そして、これらのステップをすべてクリアした場合に初めて、がんの転移というものが成立するわけで、これはがん細胞にとっても、かなり厳しい条件であることは間違いありません。</p>	<p>As we can see, the invasion of cancer consists of many steps. That means the success of cancer metastasis is only feasible when all of these steps are cleared — unquestionably tough conditions for cancer cells.</p>
<p>ではここから転移のステップについて見ていきます。まずではここからは一つずつのステップについて、転移のステップについて見ていきたいと思っております。まず原発巣からの離脱。このがん細胞が原発巣から離脱するには上皮細胞のがん化による細胞間接着の喪失というものが非常に重要となります。上皮細胞はこのように細胞同士が非常にきれ</p>	<p>Now, let's take a look at each step of metastasis. The first step is to detach from the primary lesion. When the cancer cells leave the primary lesion, the loss of cell-cell adhesions due to the oncogenesis of the epithelial cells is very important. As shown here, epithelial cells are very neatly aligned, as an organized assembly, while adhered to each other. This adhesion is quite strong.</p>

<p>いに並んで、なおかつ細胞同士が接着をしております。非常に強固な接着をしております。</p>	
<p>この写真の図は上皮細胞、腎臓の細胞由来の上皮細胞でありますけれども、このように正常の上皮細胞というのは、いわゆる敷石状の形態を示し、細胞同士がこのように強固な接着をしているわけですけれども、このような上皮細胞がひとたびがん化をいたしますと、まず細胞同士の接着がなくなります。細胞間接着を喪失いたします。</p>	<p>The picture shows an epithelial cell from a kidney cell. Normal epithelial cells have a “cobblestone” appearance, and the cells are tightly adherent to each other in this way. However, once these epithelial cells become cancerous, they lose their cell-cell adhesions. So, the intercellular adhesion is lost.</p>
<p>がん細胞では、がん化した細胞では、このように細胞はバラバラの状態を増殖するわけであります。このような上皮細胞から、いわゆるがん化した細胞へ。いわゆるトランスフォーメーションが起こるわけであります。</p>	<p>In malignantly transformed cells, they proliferate in a disorganized way. This is known as the transformation of epithelial cells into cancerous cells.</p>
<p>このような正常上皮細胞の細胞間接着、この細胞間接着を仲介している分子がカドヘリンという分子であります。カドヘリンというのは、カルシウム(Ca<sup>2+</sup>)依存的な homophilic な接着分子、つまりカルシウム(Ca<sup>2+</sup>)依存的に同じ種類のカドヘリン同士で接着をする、もう少しいいますと、そう腫の細胞同士を接着する細胞間接着分子がカドヘリンであります。</p>	<p>In the normal epithelial cells, this intercellular adhesion is mediated by the molecule called cadherin. Cadherins are calcium (Ca<sup>2+</sup>)-dependent homophilic binding molecules. In other words, cadherins tend to stick selectively to the same type of cadherins in a calcium (Ca<sup>2+</sup>)-dependent manner. So cadherins as intercellular adhesion molecules make cells bind to other cells of the same type.</p>
<p>カドヘリンというのはカルシウム(Ca<sup>2+</sup>)依存的な adherence molecule ということから、カドヘリンという名前が付いたわけであります。これは日本の京都大学で竹市先生が発見した分子ということで有名であります。カドヘリンにはいくつかの種類がございますけれども、上皮細胞に特異的に発現していますのが、いわゆる epithelial のカドヘリンということで、E-カドヘリンという分子であります。</p>	<p>The name “cadherin” comes from its nature, as a calcium (Ca<sup>2+</sup>)-dependent adherence molecule. This molecule is very famous, because it was discovered by Dr. Takeichi at Kyoto University in Japan. Cadherins have several different types. The one specifically expressed in epithelial cells is the epithelial cadherin, so it is called E-cadherin.</p>
<p>カドヘリンはこのように細胞間同士の接着を行うとともに、細胞内にはこのカドヘリンの裏打ちタンパクとして、catenin (カテニン)という分子があります。catenin には、α、β、γの3種類の catenin が存在し、この catenin を通して、カドヘリンはアクチンと結合しております。アクチンというのは細胞骨格を形成する分子であります。</p>	<p>Cadherins are responsible for cell-cell adhesion, and they also have a molecule called catenin, a lining protein of cadherins in cells. There are three types of catenin (alpha, beta, and gamma), and through these catenins, cadherins bind to actin. Actin is the molecule that forms the cytoskeleton.</p>
<p>ここでは細胞、細胞同士、つまり細胞間接着に先ほどカドヘリンという分子、このカドヘリンという分子は細胞間接着のなかでも一番上側にあります、Tight Junction というところに存在するわけであります。そして上皮細胞は細胞同士の細胞間接着とともに、細胞外基質、あるいは細胞外マトリックスに強く接着しております。</p>	<p>Here in cells, or cell-cell adhesion, or in other words intercellular adhesion, the cadherin molecules are present in the tight junctions, which are the uppermost part of the intercellular adhesion. The epithelial cells are not only strongly adhered to each other by intercellular adhesion, but also to the extracellular matrix as well.</p>
<p>細胞がこの細胞外基質に接着するには細胞のほうのレセプターとして、このインテグリンという分子が機能しております。インテグリンという分子は、この細胞外基質のなかのコラーゲン、あるいはファイブロネクチンといった分子と結合することによって、上皮細胞をこの細胞外基質の上に接着するわけであります。</p>	<p>For cells to adhere to this extracellular matrix, this molecule, integrin, plays a receptor role for the cells. Integrin binds to collagen or fibronectin in the extracellular matrix, which in turn makes epithelial cells bind to the extracellular matrix.</p>
<p>この細胞外基質、あるいは細胞外マトリックス、あるいは細胞外マトリックスのなかでも一つの特別な形態のものを基底膜というふうに呼びますけれども、基底膜というのは上皮</p>	<p>This extracellular matrix, or, more specifically, this form of the extracellular matrix called the basal lamina, is a type of membranous extracellular matrix to separate epithelial cells from interstitial cells.</p>

細胞と間質細胞を隔てる膜状の細胞外マトリックスの一種であります。	
この基底膜の構成成分は主にIV型コラーゲンという、コラーゲンのなかでもやや特殊なコラーゲンを主成分とし、それ以外にもラミニン、ヘパラン硫酸プロテオグリカンなどから構成される形態でありますけれども、細胞はこのような基底膜にインテグリンという分子を介して、結合しているわけです。	The main constituent of the basal lamina is type IV collagen, a rather special type among collagens, as well as other elements like laminin and heparan sulfate proteoglycans. When cells bind to such basal lamina, the molecule integrin functions as a mediator.
インテグリンには $\alpha$ サブユニット、および $\beta$ サブユニットとという2種類からインテグリンは成っております。	An integrin protein consists of two subunits: $\alpha$ and $\beta$ .
いわゆる、ヘテロダイマーを形成しているわけですが、 $\alpha$ サブユニットについては現在までに17種類以上、 $\beta$ サブユニットについては8種類以上が知られておりますけれども、この $\alpha$ 、 $\beta$ サブユニットの組み合わせによりまして、これまでに20種類以上のインテグリンが同定されているわけです。	The integrin forms a heterodimer, and 17 or more types of $\alpha$ subunits and over 8 types of $\beta$ subunits have been found to date, and over 20 different integrins have been identified, with various combinations of these $\alpha$ and $\beta$ subunits.
インテグリンは先ほど申しましたように、基底膜のフィブロネクチン、ラミニンといった分子とこのように接着いたします。そして、これは単に物理的に細胞を基底膜に接着するだけではなくて、細胞はこの基底膜にインテグリンを介して、接着することによって、いわゆるインテグリンの活性化ということが起こります。	As I mentioned earlier, integrins adhere to molecules such as fibronectin and laminin in the basal lamina in this way. This adhesion is not just a mechanical attachment of cells to the basal lamina; the process of cell-adhesion to the basal lamina via the integrin actually activates the integrin.
インテグリンがこのような基底膜成分に結合すると、インテグリンは活性化され、細胞内ではこのインテグリンの細胞質内ドメインに向かって、さまざまな分子がリクルートされてまいります。	When integrins bind to these basal lamina components, they are activated, so various molecules are recruited into the cell toward the intracytoplasmic domain of these integrins.
もっとも有名なのは、Focal Adhesion Kinase、いわゆるFAKという分子であります。それ以外にも src、あるいはパキシリンといったアダプター分子が多く、このような活性化されたインテグリンと結合します。このようにインテグリンが基底膜に結合する、接合する部分については細胞接着斑というふうに呼ばれております。	The most famous of these molecules is focal adhesion kinase, or FAK. Many other adaptor molecules, such as Src and paxillin, also bind to such activated integrins. The region where the integrin binds or adheres to the basal lamina is called the focal adhesion.
そしてこの細胞接着斑にはタンパク質のリン酸化が濃縮されてまいります。すなわち、このインテグリンの、活性化されたインテグリンのところには先ほど言いましたような Focal Adhesion Kinase のような、いわゆる、タンパク質のリン酸化を触媒する酵素、およびその基質が多く集積してまいります。したがって、この細胞接着斑ではタンパク質のリン酸化が濃縮されてまいります。	Protein phosphorylation concentrates at focal adhesions. That means that enzymes that catalyze the protein phosphorylation, such as the focal adhesion kinase mentioned earlier, and their substrates cluster at the activated integrin site. As a result, protein phosphorylation is enhanced at these focal adhesions.
そして、この活性化された Focal Adhesion、接着斑のところにはアクチンが結合する、あるいは集積してまいります。このようにタンパク質のリン酸化がこの Focal Adhesion のところ、細胞接着斑のところに濃縮されてまいりますと、そこにはさらに、このリン酸化シグナルを伝えるシグナル伝達分子というものが多くリクルートされてまいります。	Moreover, at this activated focal adhesion, actin binds or clusters. When protein phosphorylation is concentrated at the focal adhesion, many signaling molecules that transmit phosphorylation signals are further recruited.
最も有名なのが MAP キナーゼ。MAP キナーゼとは、Mitogen Activated Protein Kinase という、いわゆるこれもタ	The most famous of these molecules is MAP kinase. MAP kinase, or mitogen-activated protein kinase, is another phosphoenzyme. It

<p>ンパク質リン酸化酵素ですけれども、このタンパク質リン酸化酵素がシグナル伝達分子として、ここで機能し、細胞接着斑で起こったリン酸化シグナルを MAP キナーゼ経路を介して、細胞の核にこのリン酸化シグナルを伝えます。それで核に伝えられたリン酸化シグナルによって、細胞の核内でのさまざまな遺伝子の転写発現が調節されます。</p>	<p>functions as a signaling molecule to transmit the phosphorylation signal generated at the focal adhesion to the cell nucleus, via the MAP kinase cascade. The phosphorylation signal that is transmitted to the nucleus then regulates the transcriptional expression of various genes in the cell nucleus.</p>
<p>すなわち細胞が基底膜に接着することによって、インテグリンの活性化が起こり、そこで発生したシグナルによって、さまざまな遺伝子の発現が調節されるわけでありす。</p>	<p>Thus, the adhesion of the cells to the basal lamina activates integrins, and the signals generated there regulate the expression of various genes.</p>
<p>次に、このように細胞、特にがん細胞が基底膜に接着し、次のステップとしてはこの基底膜の分解が起こるわけでありす。</p>	<p>The next step, after these cells, especially cancer cells, adhere to the basal lamina, is the degradation of the basal lamina.</p>
<p>このようにがん細胞は突起を出して、その突起の先端部分で、このように基底膜を分解するわけでありすけれども、このようながん細胞による基底膜分解には種々のプロテアーゼ、すなわち、タンパク分解酵素が関与いたします。</p>	<p>The cancer cells produce projections as shown here, and the tips of these projections degrade the basal lamina in this way. In this process, various proteases, or proteolytic enzymes, are involved in this degradation of the basal lamina by cancer cells.</p>
<p>特に有名なものとしましては、マトリックスメタロプロテアーゼ。マトリックスというのは先ほどから申しておりますように、いわゆる細胞外マトリックス、あるいは基底膜です。</p>	<p>A particularly famous one of these enzymes is matrix metalloproteinase. As I mentioned earlier, this “matrix” is the so-called extracellular matrix, or basal lamina.</p>
<p>このような細胞外マトリックスを特異的に分解するメタロプロテアーゼ、金属酵素ということで、マトリックスメタロプロテアーゼは特にがん細胞による基底膜分解には強く関与しているものと考えられております。</p>	<p>Matrix metalloproteinase, a metalloenzyme that specifically degrades the extracellular matrix, is believed to be highly involved in the degradation of the basal lamina by cancer cells.</p>
<p>それ以外にもセリンプロテアーゼとか、さまざまなタンパク質分解酵素が、がん細胞による基底膜分解には関与しているものと考えられております。</p>	<p>Other various proteolytic degradation enzymes, such as serine proteases may be involved in the degradation of the basal lamina by cancer cells.</p>
<p>がん細胞の基底膜分解に関わる最も重要なプロテアーゼとして、マトリックスメタロプロテアーゼ、MMP があるわけでありすけれども、MMP とは先ほど申しましたように、この活性中心に亜鉛イオン (Zn<sup>2+</sup>) を持つ金属酵素であります。</p>	<p>The most important protease involved in the degradation of the basal lamina by cancer cells is matrix metalloproteinase (MMP), which is, as I said earlier, a metalloenzyme with a zinc ion (Zn<sup>2+</sup>) in its active center.</p>
<p>これまでに20数種類が同定されておりますけれども、一般的にその細胞外に分泌されております MMP におきましては、活性中心が N 末端側のプロペプチドドメインによって、マスクされた線材型として分泌されてまいります。</p>	<p>More than 20 MMPs have been identified so far, but in general, MMPs secreted outside the cell are secreted as latent forms, because the active center is masked by the N-terminal propeptide domain (prodomain).</p>
<p>そして、この N 末端が切断を受けて、活性中心が露出した活性化型となりますと、この活性化型の MMP はコラーゲンなどの細胞外基質を分解するわけでありす。</p>	<p>Then, when the N-terminus is cleaved off and the MMP becomes activated with its active center exposed, the activated MMP degrades the extracellular matrix, such as collagen.</p>
<p>MMP は大きく分けまして、2つに分類することができます。一つは分泌型の MMP であります。現在20数種類知られているなかでも、大半はこの分泌型の MMP であります。分泌型の MMP では、このように、まず N 末端側のプロドメインによって、活性中心の亜鉛イオン (Zn<sup>2+</sup>) のところが、このようにマスクされた潜在型として分泌されるわけでありす。一方で膜型の MMP というものが最近、特に注目されております。</p>	<p>MMPs can be largely classified into two types. One is the secreted MMP. Among the more than 20 MMPs known today, the majority are secreted MMPs. In secreted MMPs, the zinc ion (Zn<sup>2+</sup>) at the active center is masked by the N-terminal prodomain as shown in the picture and is secreted as a latent form. The other type is membrane-type MMPs, which have recently attracted particular attention.</p>

<p>膜型、すなわち、膜結合型の MMP におきましては、この C 末端側に膜貫通ドメインがあります。この膜貫通ドメインによって、細胞表面にこの膜型 MMP は存在します。</p>	<p>Membrane-type, or membrane-bound, MMPs have a transmembrane domain in their C-terminus. This transmembrane domain allows these membrane-type MMPs to exist on the cell surface.</p>
<p>もう一つ、この膜型 MMP について特徴的なのは、このプロドメインの後ろにアルギニン、アルギニン、リジン、アルギニンという塩基性に富んだアミノ酸が連続した配列があります。</p>	<p>Another characteristic of these membrane-type MMPs is a continuous sequence of basic amino acids (arginine, arginine, lysine, arginine) behind the prodomain.</p>
<p>この RRKR という、この配列は細胞内のプロセッシングエンザイムであります。フーリンなどによって、細胞内において自動的に切断されます。</p>	<p>This sequence, known as RRKR, is automatically cleaved off in the cell by intracellular processing enzymes, such as furin.</p>
<p>すなわち、膜型の MMP は細胞表面に出るときには、すでにこのプロドメインが切断をされて取り除かれた、いわゆる活性化型として細胞表面に存在するわけであります。</p>	<p>So, by the time those membrane-type MMPs appear on the cell surface, their prodomain has already been cleaved and removed, so the activated form of MMPs exist on the surface.</p>
<p>これまでにがんの浸潤・転移に関わる MMP として注目を集めておりますのが、一つはこの MMP-7、マトリライシンであります。MMP-7 は大腸がん、胃がんでの発がん頻度が高く、その発現レベルというのが悪性度とよく相関するということがいわれております。また MMP-9、および MMP-2、この2つの MMP はともに IV 型コラーゲナーゼということから、以前からがんの浸潤・転移との関連が疑われております。</p>	<p>One of the MMPs involved in cancer invasion and metastasis that has recently attracted attention is this MMP-7, matrilysin. MMP-7 is commonly expressed in colon and gastric cancers; the level of its expression is considered highly correlated with malignancy. In addition, MMP-9 and MMP-2, both of which are type IV collagenases, have long been suspected to be associated with cancer invasion and metastasis.</p>
<p>と申しますのは、基底膜の主な構成成分というのは IV 型コラーゲンという、やや特殊なコラーゲンであります。この IV 型コラーゲンを分解することができる MMP というので、MMP-2、それから MMP-9 というのが、がんの浸潤・転移には特に重要ではないかということが以前からいわれていたわけでありまして、実際、MMP-9 というものは各種のがんで高発現していることが多い。あるいは、がんの組織におけます炎症等と強く関連しているようであります。</p>	<p>That's because the main component of the basal lamina is type IV collagen, a rather special collagen. Thus, MMP-2 and MMP-9, which are both able to degrade this type IV collagen, have long been thought to be particularly important in cancer invasion and metastasis. Indeed, MMP-9 is often highly expressed in various types of cancer, or is strongly associated with inflammation in cancer tissues.</p>
<p>もう一方で MMP-2 につきましては、特にこの MMP-2 が注目されておりますのは、がんの組織において、この MMP-2 は非常に特異的に活性化されているということで注目されているわけでありまして。そして膜型の MMP であります MT1-MMP、この酵素はがん組織で非常に特異的に発現している。</p>	<p>The other one, MMP-2, has especially attracted attention because of its very specific activation in cancer tissues. Another membrane-type MMP, namely MT1-MMP, is very specifically expressed in cancer tissues.</p>
<p>すなわち、正常組織においては MT1-MMP の発現レベルは非常に低い、あるいは発現していないわけですが、がんの組織では非常にこの MT1-MMP の発現レベルが高いということから、この MT1-MMP というのは特に注目をされているわけでありまして。</p>	<p>This means that its level of expression is very low or absent in normal tissues, but is extremely high in cancer tissues. That's why this MT1-MMP has attracted particular attention.</p>
<p>この MT1-MMP の機能、一番最初この MT1-MMP が発見されたときには、この MT1-MMP というのは先ほど申しました MMP-2、この MMP-2 の特異的な活性化酵素ということで特に注目を集めたわけでありまして。すなわち、MT1-MMP はこれは膜型の酵素でありますから、細胞表面で機能いたします。</p>	<p>When MT1-MMP was first discovered, its function attracted special attention as a specific activating enzyme of MMP-2. Because MT1-MMP is a membrane-type enzyme, it functions on the cell surface.</p>
<p>そして細胞表面において、MMP-2 を活性化すると。実際にかんのがん組織においては MT1-MMP によって、MMP-2 が</p>	<p>Then it activates MMP-2 there, and in fact, we can often see the activation of MMP-2 by MT1-MMP in cancer tissues.</p>

<p>活性化されているということがしばしば見受けられるわけ あります。</p>	
<p>それでは、がん組織におきまして、MMP-2 が MT1-MMP によって活性化されているという事例を紹介したいと思いま すけど、</p>	<p>Now, I would like to show you some examples of MMP-2 being activated by MT1-MMP in cancer tissues.</p>
<p>ここではゼラチンザイモグラフィという方法によって、胃 がんの組織から取りました。</p>	<p>This picture is a study of three cases of gastric cancer, taken through gelatin zymography.</p>
<p>まだがんになっていない正常な部分と、それからがんの部 分、これを3つの症例について検討したものですけれど も、このゼラチンザイモグラフィという方法では、MMP-2 と MMP-9 を検出することが可能なわけですけれども、</p>	<p>We collected samples from cancer tissues to compare normal (meaning not yet cancerous) tissues to pathological ones for each case. This modality of gelatin zymography is capable of detecting MMP-2 and MMP-9.</p>
<p>正常な組織とがんの組織をくらべてみますと、がんの組織 においては必ずこの活性化型の MMP-2 が存在いたしま す。</p>	<p>As you can see, the activated MMP-2 is always present in cancer tissues, when compared to the normal tissues.</p>
<p>すなわち、がん細胞、がんの組織においては MT1-MMP が発現し、MT1-MMP がこの N 末端を切断することによ って、MMP-2 が常に活性化されている。</p>	<p>Thus, MT1-MMP is expressed in cancer cells or cancer tissues, and MMP-2 is always activated due to the cleavage by MT1-MMP at its N-terminus.</p>
<p>常に活性化型の MMP-2 が、がんの組織には存在するが、 正常組織にはまったく発現していないということから、MT1- MMP ががんの組織において、MMP-2 を活性化している ということがよく分かるわけでありました。</p>	<p>Because the activated MMP-2 is always present in cancer tissues and never in normal tissues, it is crystal clear that MT1-MMP activates MMP-2 in cancer tissues.</p>
<p>MT1-MMP についてまとめてみますと、まず MT1-MMP の 基質であります MMP-2 ですね、MMP-2 は基底膜構成成 分であります IV 型コラーゲンなどを分解することができます。 そして MT1-MMP は MMP-2 の生理的な唯一の活性 化因子であります。</p>	<p>To summarize MT1-MMPs, first of all, MMP-2 (a substrate of MT1- MMPs) can degrade type IV collagen, which is a component of the basal lamina. And MT1-MMP is the only physiological activator of MMP-2.</p>
<p>したがって、がん細胞に置いて MMP-2 が活性化され ているということは、MT1-MMP ががん細胞に発現し、そ こで MMP-2 を活性化しているということが証明されるわけ であります。</p>	<p>Therefore, the activation of MMP-2 in cancer cells serves as proof that MT1-MMP is expressed in cancer cells to activate MMP-2 there.</p>
<p>もう一方で、MT1-MMP は MMP-2 を活性化するだけでは なくて、MT1-MMP 自身もコラーゲンなどを分解すること ができるわけでありました。</p>	<p>In addition, not only the activation of MMP-2, but MT1-MMP itself can also degrade collagen or other substances.</p>
<p>このように実際にヒトのがん組織においては、MT1-MMP が高頻度に発現し、MMP-2 を活性化しているという事例が 数多く見つかっております。そして MT1-MMP の発現レベ ルはがんの悪性度、浸潤性と非常によく相関するというデ ータがたくさんあります。</p>	<p>In fact, we have seen many cases where MT1-MMPs were frequently expressed in human cancer tissues to activate MMP-2. A large amount of data also demonstrates a very high correlation between the expression levels of MT1-MMP and the malignancy and invasiveness of cancers.</p>
<p>そのようなことから MT1-MMP というのは、がんの浸潤・転 移に非常に重要な役割を果たす。あるいは浸潤・転移のキ ーエンザイムであるというふうにいわれております。</p>	<p>Together, this suggests that MT1-MMP plays a very important role in cancer invasion/metastasis, or is a key enzyme for invasion/metastasis.</p>
<p>このように MT1-MMP が基底膜に、すなわちがん細胞が突 起を出し、その突起の先端部分で基底膜を分解し、その分 解した穴に向かって、がん細胞が運動していくわけであり ますけれども、MT1-MMP のこのような基底膜の分解とい うのは単に物理的な穴を開けるだけではなくて、このよう な</p>	<p>As we discussed, MT1-MMPs project to the basal lamina, i.e., cancer cells project, and the tips of the projections degrade the basal lamina, so that the cancer cells move toward the degraded hole. Now I would like to explain the importance of this degradation of the basal lamina by MT1-MMP. It's not just a physical hole; the degradation conveys a</p>

<p>基底膜の分解というのが細胞に非常に重要なシグナルを伝えるということを説明したいと思います。</p>	<p>very critical signal to the cells.</p>
<p>先程来、申していますように、MT1-MMP とは膜貫通ドメインをC末端に持っていますから、細胞膜表面に存在いたします。</p>	<p>MT1-MMPs have a transmembrane domain at their C-terminus, so they are present at the surface of the cell membrane.</p>
<p>特にこのようながん細胞においては、がん細胞が運動していく、その運動の先進部に多く存在することが知られております。</p>	<p>MT1-MMPs are found a lot at the leading part where cells move forward, especially in cancer cells.</p>
<p>細胞の運動というのを少し見てみますと、細胞はこのように運動の先進部には突起であるフィロポディア、あるいはラップリングする膜、いわゆるラメリポディアを形成し、細胞運動の動力というのはこのようなアクチン、あるいはミオシンといった筋繊維の収縮によるわけでありまして、このようなアクチン等の収縮を起こすのはRac、Rho、CDC42といった、いわゆる低分子量 G タンパクによって制御されているわけでありまして。</p>	<p>Let's take a look at cell motility. Cells form filopodia (projections) or lamellipodia (ruffling membranes) at the leading part of motility. Cell motility is powered by contraction of muscle fibers such as actin and myosin, and their contraction is regulated by what are known as low-molecular-weight G proteins, such as Rac, Rho, and CDC42.</p>
<p>そして、この細胞の運動のラップリング膜の直下に細胞接着斑が多く集積するわけでありまして。このように運動している細胞ではMT1-MMPは運動先進部の接着斑で働いております。このような細胞接着斑に MT1-MMP が非常に多く局在するという多くのデータがあります。</p>	<p>Cell focal adhesions cluster directly under the ruffling membrane of these cells. In these moving cells, MT1-MMP works in the leading part of the focal adhesion. Substantial data shows the extremely common presence of MT1-MMPs in such focal adhesions.</p>
<p>そして MT1-MMP はこの接着斑において、基底膜を分解する。すなわち細胞はこの接着斑において、一旦、この基底膜に接着するわけでありまして、MT1-MMP はその接着している部分をすぐさま分解する、そうすることによって細胞の先端部は新たな接着斑、接着する場所を求めて、このラップリング膜をさらに前へと押しやるわけですね。</p>	<p>Then in these focal adhesions, MT1-MMP degrades the basal lamina, i.e., cells briefly adhere to the basal lamina but MT1-MMP immediately degrades the adherent part, so that the cell tips push the ruffling membrane further forward to seek new focal adhesions to adhere to.</p>
<p>このように MT1-MMP が運動先進部の接着斑で働くことによって、この接着斑のターンオーバーを促進し、つまり、この接着斑で起こるシグナルの発生というのを、この MT1-MMP は促進する、あるいは制御しているというわけでありまして。すなわち MT1-MMP が働くことによって、接着斑のターンオーバーを促進し、それによってシグナルが発生するわけでありまして。</p>	<p>Thus, MT1-MMP works in the focal adhesion of the leading part, to promote the turnover of the focal adhesions. In other words, MT1-MMP promotes, or regulates, the generation of signals raised at these focal adhesions. So we can say that MT1-MMP accelerates the turnover of focal adhesions, which in turn generates signals.</p>
<p>一方、この MT1-MMP の活性を薬剤等において止めてしまえば、このような細胞が極性を持って動く。この場合は左方向に細胞は動いているわけでありまして、そして、その左方向に細胞接着斑が偏っている。すなわち極性を形成しているわけでありまして、MT1-MMP を阻害してやりますと、この接着斑が細胞全体に広がってしまい、細胞は右にも左にも動かなくなる。</p>	<p>What happens, then, if the activity of MT1-MMP is stopped by drugs or other means? The cells move in a polarized manner, and in this picture the cells move to the left, and the focal adhesion are biased to the left, because of their polarity. So, if MT1-MMP is blocked, the focal adhesion spreads out to the entire cell, and the cells move neither to the right nor to the left.</p>
<p>すなわち極性を喪失することになります。ということで、MT1-MMP はこのように基底膜に穴を開けて、いわゆる物理的な通り道を作るだけではなくて、細胞とこの基底膜との接着そのものを制御していると。</p>	<p>In other words, they lose polarity. Thus, MT1-MMP not only creates a physical pathway by opening a hole in the basal lamina, but also regulates the adhesion itself of cells to the basal lamina.</p>
<p>つまり、細胞の接着を制御することによって、シグナル伝達</p>	<p>In other words, we can see that by controlling cell adhesion, MT1-</p>



<p>を制御しているということが分かるわけでありませう。このようにして、がん細胞が基底膜を分解し、間質に浸潤していきます。そして、再び、血管の基底膜を破って血管内に侵入していきます。</p>	<p>MMPs are controlling cell signaling. In this way, cancer cells degrade the basal lamina and invade the stroma. Then, they break the basal lamina of the blood vessel again, to invade.</p>
<p>そうすると、がん細胞はそこで血流に乗って、他の臓器への流れていくわけでありませうけれども、細胞はこのような血流中を流れるときには、いわゆるローリングという、血管内皮細胞の上をコロコロと転がっていくわけでありませう。</p>	<p>As a result, the cancer cells flow through the blood stream to other organs; they “roll” over the vascular endothelial cells.</p>
<p>そうして遠隔臓器において、再び、このがん細胞はこの内皮細胞に接着をし、再び、基底膜を破って間質のなかへと浸出していくわけでありませうけれども、このような血流中をローリングしながら流れる、がん細胞というのはがん細胞表面の糖鎖を介して、血管内皮細胞上の E-セレクトリン、あるいはインテグリンを介して、ICAM-1、VCAM-1 のような接着分子と接着し、次に内皮細胞を押し分けて、基底膜を再び、MMP で破って浸出するという、こういう一連の流れがあるわけだ。</p>	<p>In the distant organs, the cancer cells again adhere to the endothelial cells, and break through the basal lamina to invade the stroma. Cancer cells rolling in the blood flow have a sequential cascade, first adhering to E selectin on vascular endothelial cells via sugar chains on the surface of cancer cells, or to adhesion molecules such as ICAM-1 and VCAM-1 via integrins, then pushing the endothelial cells apart, to break through the basal lamina again with MMPs to exfiltrate.</p>
<p>次にこのように血管から遠隔臓器において、血管から間質に浸出したがん細胞というのは新たな環境において、再び増殖を開始するわけでありませうけれども、このようながん細胞が新しい遠隔臓器において、再び増殖をすることができるか否かというものを規定しているのが、いわゆる微小環境でありませうけれども</p>	<p>Next, having leached from blood vessels into the stroma of distant organs, the cancer cells begin to proliferate again in their new environment. Now, what determines if these cancer cells can successfully proliferate again in a new distant organ is the so-called microenvironment.</p>
<p>間質にあります間質細胞、ファイブロブラストのような間質細胞はさまざまな増殖因子、あるいはサイトカイン・ケモカインといった因子を放出し、がん細胞はそれを利用して新たな増殖を開始する。あるいはがん細胞自身が自分自身で増殖因子を出して増殖をする。</p>	<p>Interstitial cells in the stroma, such as fibroblasts, release various growth factors, cytokines, or chemokines, which are used by cancer cells to initiate new growth; alternatively, cancer cells themselves release growth factors to proliferate.</p>
<p>このようながん細胞自身が増殖因子を出すようなケースをオートクライン、それから間質の細胞が出します因子をパラクラインの増殖因子というふう呼んでおられます。このように、オートクライン、パラクラインの増殖因子、あるいはサイトカイン・ケモカインといったものは、このがん細胞の増殖を規定する重要なファクターでありませう。</p>	<p>Those growth factors released by cancer cells themselves are called autocrine, and the ones released by interstitial cells are called paracrine growth factors. As such, both autocrine and paracrine growth factors, as well as cytokines and chemokines, are important factors to regulate the growth of cancer cells.</p>
<p>もう一方、臓器が違いますと、当然その細胞外マトリックスといったものも変わってまいります。細胞外マトリックスというのは、主にはこのような間質の細胞が酸性するわけでありませうけれども、このような環境ががん細胞にとって好ましいものであれば、がん細胞はそこで新たな増殖を開始するわけでありませう。</p>	<p>Another key environment is the extracellular matrix, as different organs naturally have different matrices. The extracellular matrix is primarily produced by the interstitial cells, and if this environment is favorable to the cancer cells, they will start new growth there.</p>
<p>このようにがん細胞の増殖を規定する微小環境、そこに存在します分子をリストアップしてみますと、細胞外マトリックス成分としてはフィブロネクチン、ラミニン、コラーゲン、そしてヒアルロン酸といったものがこのような細胞外マトリックス成分としては非常に重要でありませう。</p>	<p>The microenvironments, as well as the molecules that exist there to regulate the growth of cancer cells, include fibronectin, laminin, collagen, and hyaluronic acid, all of which are profoundly important extracellular matrix components.</p>
<p>またサイトカインでありませうとか、細胞増殖因子、それから細胞運動刺激因子といったような、さまざまな分子ががん</p>	<p>In addition, various molecules such as cytokines, cell growth factors, and cell motility stimulating factors regulate or support the growth of</p>

<p>細胞の増殖をさまざまな形で規定する、あるいはがんの増殖をサポートしているわけでありませう。</p>	<p>cancer cells in various ways.</p>
<p>がんというのはいくつかのがん、例えば、乳がんですとか、前立腺がんといったものはしばしば骨で増殖いたします。先ほど seed &amp; soil 説ということをしていいたけれども、骨というのはある種類のがんにとっては非常に有効な SOIL、つまり土壌となるようでありませう。</p>	<p>For example, breast cancer and prostate cancer often grow in bones. As I mentioned earlier, with seed and soil hypothesis, it seems that bone is a very effective "soil" for certain types of cancer.</p>
<p>といいますのは、骨の組織というのは、例えば、TGF-β であるとか、BMP、あるいは FGF、IGF といった、さまざまな増殖因子、あるいはサイトカイン・ケモカインというものをすでに含んでいるわけでありませう。</p>	<p>This is because bone tissue already contains various growth factors, cytokines, and chemokines, such as TGF-β, BMPs, FGF, and IGF.</p>
<p>これらは骨破壊と骨形成のバランスを取って、骨の恒常的リモデリングを制御しているわけですが、局所的な骨破壊の際にはがん細胞にとって利用可能となつて、骨転移の形成に関与するということが予想されるわけでありませう。</p>	<p>These regulate the homeostatic remodeling of the bone by balancing bone destruction and bone formation. Hence, for localized bone destruction, they may be involved in the process of bone metastases, as cancer cells may utilize them.</p>
<p>すなわち骨のなかには、このような非常にがん細胞、ある特定のがん細胞の増殖をサポートするようなものが多く含まれているということがこれまで多く報告されております。</p>	<p>In other words, bone contains many substances that could support the growth of certain cancer cells, as widely reported in many papers.</p>
<p>次のがんの増殖に非常に重要なファクターというのが血管新生であります。血管というのは一般に直径が2ミリメートル以上になりますと、栄養、あるいは酸素補給のために新たな血管新生が必要となります。すなわち新たな血管新生がないと、がんが大きくなれないというわけでありませう。</p>	<p>Another extremely important factor for cancer growth is angiogenesis. When cancer cells reach a diameter of 2 mm or greater, new angiogenesis is required to supply nutrients or oxygen. This means that, without new angiogenesis, the cancer cannot grow.</p>
<p>そして、がん細胞自身はそのために VEGF といった Growth Factor を産生して血管新生を促進する、あるいはがん細胞に向かって血管新生を誘導してませう。</p>	<p>For this purpose, cancer cells themselves produce growth factors such as VEGF, to promote angiogenesis or induce angiogenesis toward the cancer cells.</p>
<p>そしてがん細胞はこのような新生血管に入り込むことによって、他の遠隔臓器に転移することが可能となるわけですが、一般にこのようながん細胞、あるいはがんの組織で起こる新生血管というのは非常に脆弱で、がん細胞が非常に潜り込みやすいということがいわれております。</p>	<p>Cancer cells are then able to metastasize to other distant organs, by entering these new blood vessels. In general, the new blood vessels created in cancer cells or cancer tissues are believed to be extremely fragile, and thus cancer cells can very easily slip into them.</p>
<p>このようながん組織、あるいはがん細胞による血管新生というのは単にがんの転移だけではなく、がんの増殖にも非常に重要でありますので、現在ではこのような血管新生というのは、がんの分子標的として非常に注目を浴びているところであります。</p>	<p>Such angiogenesis by cancer tissues or cells is crucial not only for cancer metastasis but also for cancer growth, and thus such angiogenesis has recently drawn a great deal of attention as a molecular target for cancer treatment.</p>
<p>このようながんの転移というのは非常に多くのステップから成り立っております。逆にいいますと、これらのステップのいずれのステップを阻害しても、がんの転移を抑制することが可能になるわけでありませう。</p>	<p>As we have seen, cancer metastasis consists of many steps. To put it another way, inhibition of any of these steps can inhibit cancer metastasis.</p>
<p>例えば、この最初の基底膜の分解、あるいは基底膜への接着、それから血管新生といったものは十分にその転移阻止の標的となり得るわけですが、このあとこれらのステップを分子標的とした、いくつかの薬剤について説明したいと思います。</p>	<p>For example, degradation of the basal lamina, adhesion to the basal lamina, and angiogenesis are all potential target steps for inhibiting metastasis. Now, I would like to talk about some drugs that target these steps.</p>
<p>このようながんの転移には非常に多くのステップがあるとい</p>	<p>As discussed, there are many steps involved in cancer metastasis. All</p>

<p>うことを申し立てました。そして、このすべてのステップがクリアした場合に初めて、がんの転移は成立するわけがあります。逆にいいますと、これらの多くのステップのどのステップを阻害しても、がんの転移を抑制することが理論的には可能であります。そのようなことから、これまでにさまざまな分子が抗転移薬剤として開発されてまいりました。</p>	<p>of these steps must go correctly in order to establish cancer metastasis. To put it another way, blocking any of these lots of steps could theoretically inhibit the metastasis of cancer. So, with this in mind, a variety of molecules have been developed as anti-metastatic agents.</p>
<p>その一つは細胞接着、インテグリンを介した細胞の基底膜への接着ですね。この接着を阻害する部分として、RGD ペプチドというペプチドがあります。この RGD ペプチドが存在いたしますと、いわゆるインテグリンを介した基底膜への接着が起らないということから、がんの浸潤・転移の抑制が可能となるわけであります。</p>	<p>One of them is a peptide called RGD peptide. It inhibits the step of cell adhesion, i.e., the adhesion of cells to the basal lamina via integrins. In the presence of RGD peptide, integrin-mediated adhesion to the basal lamina does not occur, thus inhibiting the invasion/metastasis of cancer.</p>
<p>また MMP というのは基底膜の分解に非常に重要であるということがいわれておりますから、この MMP を阻害することによって、基底膜への浸潤、ひいてはがんの転移を抑制できるということから、MMP 阻害剤も多く開発されてまいりました。有名なところは、Marimastat、あるいは AG3340 といった MMP 阻害剤であります。</p>	<p>Also, many MMP inhibitors have been developed, because MMPs are believed to be critical for basal lamina degradation. By inhibiting MMPs, it becomes possible to suppress basal lamina invasion, and eventually to inhibit metastasis of cancer. The most famous MMP inhibitors are Marimastat and AG3340.</p>
<p>また血管新生阻害はがんの増殖、それからがんの転移を抑えることに非常の重要なステップでありますので、この血管新生阻害というのも抗転移薬剤、あるいはがんの増殖抑制薬剤ということで非常に注目を集めております。特に Avastin という分子、この分子は VEGF の活性阻害剤でありますけれども、すでに臨床試験等が行われているわけであります。</p>	<p>Inhibition of angiogenesis is another very significant step in suppressing cancer growth and metastasis. Thus, angiogenesis inhibition has also attracted a lot of attention for anti-metastatic drugs and cancer growth inhibition drugs. In particular, Avastin, a molecule that inhibits the activity of VEGF, is already undergoing clinical trials.</p>
<p>このように血管新生阻害というのはたんに転移だけではなくて、がんの増殖、先ほども言いましたように、がんの組織というのは直径が2ミリメートル以上になると新たな血管新生が必要でありますから、逆にいうと血管新生を阻害することによって、いわゆるがん組織、あるいはがん細胞に対して兵糧攻めということが可能になるわけであります。</p>	<p>Inhibition of angiogenesis is not only effective on metastasis, but also on cancer growth, because, as I mentioned before, cancer tissues need new angiogenesis when their diameter becomes 2 mm or larger. So, in a sense, inhibiting angiogenesis is just like using starvation tactics on cancer tissues or cancer cells.</p>
<p>このように抗転移薬剤として、がん転移のいくつかのステップを狙い撃ちにしたような薬剤が開発されてきたわけですが、ただ臨床試験を行うに当たってはさまざまな問題が指摘されております。</p>	<p>So, there have been various anti-metastatic drugs developed to target certain steps of cancer metastasis, but upon conducting clinical trials, a wide range of problems have been pointed out.</p>
<p>まず一つは、いかに薬剤の効果判定を行うかということであります。すなわち患者さんにこれらの薬剤を投与したときに、その効果があったのか。</p>	<p>The first is, how do we evaluate the efficacy of the drugs? In other words, when one of these drugs is given to patients, how we can know if the drug has any effect?</p>
<p>実際に抗転移薬剤というのは先程来そのメカニズムを示してまいりましたけれども、必ずしもがん細胞の殺傷能力があるわけではない。したがって、腫瘍の縮小というものも必ずしもそれだけでは期待できない部分もあります。</p>	<p>As I have shown you when explaining the mechanism, anti-metastatic drugs do not necessarily have the ability to kill cancer cells. Therefore, tumor shrinkage cannot be always expected from these drugs alone during the course of treatment.</p>
<p>ということから、薬剤の効果判定をどのように行うのかということが大きな問題であります。</p>	<p>The big question, then, is how to evaluate the efficacy of the drugs.</p>
<p>単純に延命ということで効果判定を行うことができるかということですが、通常抗がん剤というのは、がんの組織がどれだけ縮小したか、あるいはがん細胞が実際になくな</p>	<p>Or, is it possible to determine the efficacy of anticancer drugs simply based on improved overall survival? But usually, the effectiveness of anticancer drugs in general is evaluated based on how much the</p>

<p>ったのかということが通常の抗がん剤の効果判定でありますので、それと比較いたしますと、抗転移薬剤の開発、あるいは効果判定というのは非常に難しいところであります。</p>	<p>cancer tissue shrinks, or if it actually disappears, so with conventional therapeutic approaches, it is very difficult to develop or determine the efficacy of antimetastatic drugs.</p>
<p>一方で、がんの転移には何度も申しておりますように、いわゆる臓器における微小環境というのが非常に重要であります。というようなことから、この微小環境を調節する、あるいは制御することによって、転移してきたがん細胞の増殖を抑制するという事は十分可能なはずであります。</p>	<p>At the same time, as I have mentioned many times, the microenvironment in organs is critical for cancer metastasis. Therefore, it should be possible enough to inhibit the growth of metastasized cancer cells by regulating or controlling microenvironments.</p>
<p>今後ともこのようながん細胞の転移のメカニズム、およびそこに関与いたします遺伝子、あるいは分子を同定し、その機能を解明することによって、このような特に微小環境、この微小環境を制御することによって、がんの増殖抑制を起こすような治療法ということは可能であるし、今後いかに副作用のない薬剤を開発するかというところでは非常に重要なアプローチの一つになるものと考えております。以上です。</p>	<p>By identifying the mechanism of cancer cell metastasis, and the genes or molecules involved in this process, to elucidate their functions, it is possible to control the microenvironment such that it becomes feasible to develop therapies to inhibit cancer growth. These approaches are also very important for the development of medicines with much less adverse reactions. Thank you.</p>