

医学博士豊島久真男君の「サルク・ファミリーがん遺伝子の研究」に対する授賞審査要旨

豊島久真男君は、阪大医学部卒業後約一〇年に亘り、ウイルス感染病理学の研究をした。一九六五年、がん研究の分野に入ると同時にがん遺伝子の研究を志した。

第一番目の重要な成果は、一九六九年 Rous 肉腫ウイルスの B77 株を用いて、世界で最初にかん遺伝子機能に関する温度感受性変異株を分離し、細胞のがん形質を支配する遺伝子のあることを実証したことである。当時、勿論がん遺伝子という言葉はなかったが、細胞の「がん形質を維持するために働いている遺伝子」のあることがこの研究から明らかになった。「がん遺伝子はどのような作用をもつ蛋白質をコードするのか」「細胞のどのような性質の変化が発がんとも最も密接に関連するのか」といった疑問に回答しうる可能性が出てきた。このため、アメリカを中心とし、日、英、仏、独、などで多くの変異株分離研究が始められた。この研究の流れは、ひいては現在のがん遺伝子研究隆盛のきっかけをなすもので、温度感受性変異株分離のあたえたインパクトは非常に大きかった。

続いてトランスフォーム能欠損 (td) 変異株の分離に成功した。それは Rous 肉腫ウイルスのがん遺伝子 (src) を欠いた変異株である。その変異株に類似した td 変異株が数多く分離されるようになり、米国内における src 遺伝子の構造や、src に対応する正常細胞上の遺伝子 c-src の発見につながっている。これらの発見は、発がん機構を細胞の

がん遺伝子の活性化として統一的に理解しうるようにした最初の実験事実である。

第二番目の重要な成果は、Y73肉腫ウイルス全構造の解析と c-myc の発見である。これは、がん遺伝子の解析的研究の重要な指標となった。すなわち、

- 一 同じニワトリの肉腫を作るがん遺伝子でありながら、異なった遺伝子が存在する。
- 二 異なった遺伝子が、酷似したチロシンキナーゼ活性をもつ蛋白質をコードしうる。
- 三 類似作用をもつ蛋白質をコードする遺伝子は、アミノ酸の変化をきたさない形での遺伝子上の塩基配列の相違（主として、各コドン第三塩基の違い）を高頻度にもつ。

yes 遺伝子の解析を契機として一九八二年には、構造上の類似性をもつがん遺伝子の分類、src family の概念が出現上がった。

第三番目の重要な成果は、erbB 遺伝子の発見、全構造の解析とEGFレセプター遺伝子との同定である。

ニワトリ赤芽球症ウイルスA EV-R株の特異ゲノムを同定した後、そのゲノム上に二つの遺伝子があることを示した。第一番目の遺伝子は、そのコードする蛋白質がすでに発見されていたが、後に発がん自体には直接必要でないことが明らかになった(erbA)。これに反し、第二番目の遺伝子は豊島君らによって始めて発見されたものであり、国際委員会において erbB と命名された。新しい赤芽球症ウイルスを分離して erbB が発がんに重要であることを確認した。そのゲノムをクローニングして erbB の全構造を解析し、erbB の作る蛋白質は、キナーゼドメインをもつこと、がん遺伝子産物として、初めて細胞膜外に出るドメインをもつ蛋白質であることを確認した(一九八三年)。

翌年英国の Waterfield らにより EGF レセプターの構造が解明され、*erbB* は EGF レセプター遺伝子の約二分の一にあたる断片であることが推定された。豊島君らもゲノムクロンの解析から、この推定を確認した。この一連の研究は、アメリカの Doolittle らによる血小板由来増殖因子 (platelet derived growth factor, PDGF) とがん遺伝子 *sis* の共通性の発見につづいて、がん遺伝子産物と細胞増殖のシグナル伝達の関連性の研究の発展に大きく貢献した。

第四番目の重要な成果としては、*erbB* と EGF レセプターの解析途上で、*erbB* 関連遺伝子として、*erbB-2* を発見した。*erbB-2* は、cDNA の構造解析によって、EGF レセプター類似のレセプター構造をもつ蛋白質をコードすることを明らかにした。*erbB-2* のリガンドは、まだ発見されていないが、胃がんと乳がんでは遺伝子増幅や、過剰発現がみられる例がかなりあることから、*erbB-2* は腺上皮のがんに関連したがん遺伝子と考えられる。

第五番目の重要な成果として、*src*、*yes* 関連の遺伝子 *c-fgr* を解析し、さらに *syn*、*lyn* の新しい二種の遺伝子を発見し構造を解析した。*fgr* は従来ニワトリの *yes* 遺伝子に対応するネコの遺伝子と考えられていたが、両者を独立の遺伝子として証明すると共に、*v-fgr* のもつアクチン類似の遺伝子構造は *c-fgr* にはなく、*v-fgr* が誘発される過程での組換えであることを示した。*fgr*、*syn*、*lyn* などの遺伝子は、*src* や *yes* と共に、アミノ酸配列の高い類似性と、共通のエクソナーイントロン構造をもつことを明らかにした。さらにそのエクソナーイントロン構造は他のチロシンキナーゼ、例えば *erbB-2* の構造とは異なることを発見した。その結果、チロシンキナーゼ活性をもつ酵素群遺伝子の遺伝子進化の研究に、それぞれの遺伝子のコードする蛋白質の機能ドメインのアミノ酸配列の類似性と共に、遺伝

子自体の構造、特にエクソン-イントロン接続部位が、大きな指標となりうることを示した。以上、豊島君の研究は、世界的ながん遺伝子研究の推進のきっかけを我國の研究室で創りあげた。がん遺伝子機能解析にあたっては、その基礎的な面で大きく貢献したものととして、高く評価しよう。

主要な論文目録

1. K. Toyoshima and P.K. Vogt: Enhancement and inhibition of avian sarcoma viruses by polyca-tions and polyanions, *Virology* 38, 414-426 (1969).
2. K. Toyoshima and P.K. Vogt: Temperature sensitive mutants of an avian sarcoma virus. *Virology* 39, 930-931 (1969).
3. K. Toyoshima, R.R. Friis and P.K. Vogt: The reproductive and cell-transforming capacities of avian sarcoma virus B77: Inactivation with UV light. *Virology* 42, 163-170 (1970).
4. K. Toyoshima, M. Owada and Y. Kozai: Tumor producing capacity of temperature sensitive mutants of avian sarcoma viruses in chicks. *Biken J.* 16, 103-110 (1973).
5. M. Yoshida, M. Owada and K. Toyoshima: Strain specificity of changes in adenylate cyclase activity in cells transformed by avian sarcoma viruses. *Virology* 63, 68-76 (1975).
6. M. Owada, T. Kamahora, M. Yoshida and K. Toyoshima: Replication defective, transforming virus of strain R avian erythroblastosis virus. *Gann* 69, 856-858 (1978).
7. T. Kamahora, H. Sugiyama, A. Nomoto, M. Yoshida and K. Toyoshima: RNA specific for the transforming component of avian erythroblastosis virus strain R. *Virology* 96, 291-294 (1979).

8. M. Yoshida and K. Toyoshima: *In vitro* translation of avian erythroblastosis virus RNA: Identification of two major polypeptides. *Virology* 100, 484-487 (1980).
9. S. Kawai, M. Yoshida, K. Segawa, H. Sugiyama, R. Ishizaki and K. Toyoshima: Characterization of Y73, an avian sarcoma virus: A unique transforming gene and its product, a phosphoprotein with protein kinase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 6199-6203 (1980).
10. M. Yoshida, S. Kawai and K. Toyoshima: Uninfected avian cells contain structurally unrelated progenitors of viral sarcoma genes. *Nature* 287, 653-654, (1980).
11. N. Kitamura, A. Kitamura, K. Toyoshima, Y. Hirayama and M. Yoshida: Avian sarcoma virus Y73 genome sequence and structural similarity of its transforming gene product to that of Rous sarcoma virus. *Nature* 297, 205-208 (1982).
12. T. Yamamoto, H. Hihara, T. Nishida, S. Kawai and K. Toyoshima: A new avian erythroblastosis virus, AEV-H, carries *erbB* gene responsible for the induction of both erythroblastosis and sarcomas. *Cell* 34, 225-232 (1983).
13. T. Yamamoto, T. Nishida, N. Miyajima, S. Kawai, T. Ooi and K. Toyoshima: The *erbB* gene of avian erythroblastosis virus is a member of the *src* gene family. *Cell* 35, 71-78 (1983).
14. K. Semba, N. Kamata, H. Kawano, K. Toyoshima and T. Yamamoto: A new *erbB* related proto-oncogene, *c-erbB-2*, is distinct from the *c-erbB-1/EGF* receptor gene and is amplified in a human salivary adenocarcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 6497-6501 (1985).
15. K. Semba, Y. Yamanashi, M. Nishizawa, J. Sulegawa, M. C. Yoshida, M. Sasaki, T. Yamamoto and K. Toyoshima: Location of the *c-yes* gene on the human chromosome and its expression in

- various tissues. *Science* **227**, 1038-1040 (1985).
16. M. Nishizawa, K. Semba, T. Yamamoto and K. Toyoshima: Human *c-fgr* gene does not contain coding sequence for actin-like protein. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* **76**, 155-159 (1985).
 17. M. Fukui, T. Yamamoto, S. Kawai, K. Maruo and K. Toyoshima: Detection of three new transforming genes in human tumors maintained in nude mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**, 5954-5958 (1985).
 18. S. Ikawa, T. Yamamoto and K. Toyoshima: Modification of carboxyl-terminal region is the cause of activation of the *src* gene in avian sarcoma virus S2. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* **77**, 611-614 (1986).
 19. S. Ikawa, K. Hagino-Yamagishi, S. Kawai, T. Yamamoto and K. Toyoshima: Activation of the cellular *src* gene by transducing retrovirus. *Mol. Cell. Biol.* **6**, 2420-2428 (1986).
 20. T. Yamamoto, N. Kamata, H. Kawano, S. Shimizu, T. Kuroki, K. Toyoshima, K. Rikimaru, N. Nomura, R. Ishizaki, I. Pastan, S. Gamou and N. Shimizu: High incidence of amplification of the EGF receptor gene in human squamous carcinoma cell line. *Cancer Res.* **46**, 414-416 (1986).
 21. J. Yokota, T. Yamamoto, K. Toyoshima, M. Terada, T. Sugimura, H. Batifora and M. J. Cline: Frequent amplification of the *c-erbB-2* oncogene in human adenocarcinomas. *Lancet* **I**, 765-767 (1986).
 22. T. Yamamoto, S. Ikawa, T. Akiyama, K. Semba, N. Nomura, N. Miyajima, T. Saito and K. Toyoshima: Similarity of protein encoded by the human *c-erbB-2* gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* **319**, 230-234 (1986).
 23. T. Akiyama, C. Sudo, H. Ogawara, K. Toyoshima and T. Yamamoto: The product of the human *c-*

- erbB-2* gene: A 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. Science 232, 1644-1646 (1986).
24. K. Semba, M. Nishizawa, N. Miyajima, M.C. Yoshida, J. Sukegawa, Y. Yamanashi, M. Sasaki, T. Yamamoto and K. Toyoshima: *yes*-related protooncogene, *syn* belongs to the protein-tyrosine kinase family. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 5459-5463 (1986).
25. Y. Yamanashi, S. Fukushige, K. Semba, J. Sukegawa, N. Miyajima, K. Matsubara, T. Yamamoto and K. Toyoshima: The *yes*-related cellular gene, *lyn*, encodes a possible tyrosine kinase similar to *p56^{lck}*. Mol. Cell. Biol. 7, 237-243 (1987).
26. J. Sukegawa, K. Semba, Y. Yamanashi, M. Nishizawa, N. Miyajima, T. Yamamoto and K. Toyoshima: Characterization of cDNA clones for the human *c-yes* gene. Mol. Cell. Biol. 7, 41-47 (1987).