

物中に発見できれば、認知症やパーキンソン病に対して有効である可能性が大きい^{2,3)}。最近筆者らはローズマリー由来のカルノシン酸がその候補であることを明らかにした²⁵⁾。

- 1) Hess, D.T., Matsumoto, A., Kim, S.O., Marshall, H.F., & Stamer, J.S. (2005) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **6**, 150-166.
- 2) Satoh, T. & Lipton, S.A. (2007) *Trends Neurosci.* **30**, 37-45.
- 3) Satoh, T., Okamoto, S., Cui, J., Watanabe, Y., Furuta, K., Suzuki, M., Tohyama, K., & Lipton, S.A. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 768-773.
- 4) Southam, E. & Garthwaite, J. (1996) *Methods Enzymol.*, **269**, 129-133.
- 5) Lipton, S.A., Choi, Y.B., Takahashi, H., Zhang, D., Godzik, A., & Bankston, L.A. *Trends Neurosci.*, **25**, 474-480.
- 6) Jaffrey, S.R., Erdjument-Bromage, H., Ferris, C.D., Tempst, P., & Snyder, S.H. (2001) *Nat. Cell Biol.*, **3**, 193-197.
- 7) Chung, K.K., Thomas, B., Li, X., Pletnikova, O., Troncoso, J. C., Marsh, L., Dawson, V.L., & Dawson, T.M. (2004) *Science*, **304**, 1328-1331.
- 8) Yao, D., Gu, Z., Nakamura, T., Shi, Z.Q., Ma, Y., Gaston, B., Palmer, L.A., Rockenstein, E.M., Zhang, Z., Masliah, E., Uehara, T., & Lipton, S.A. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 10810-10814.
- 9) Uehara, T., Nakamura, T., Yao, D., Shi, Z.Q., Ma, Y., Masliah, E., Nomura, Y., & Lipton, S.A. (2006) *Nature*, **441**, 513-517.
- 10) Hao, G., Derakhshan, B., Shi, L., Campagne, F., & Gross, S.S. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 1012-1017.
- 11) 永田親義, 福井謙一, 米沢貞次郎, 北野尚男, 稲本善昭, 金井克至, 田所勇作 (1955) *Gann*, **53**, 127-134.
- 12) Rossi, A., Kapahi, P., Natoli, G., Takhashi, T., Chen, Y., Karin, M., & Santoro, M.G. (2000) *Nature*, **403**, 103-108.
- 13) Straus, D.S., Pascual, G., Li, M., Welch, J.S., Ricote, M., Hsiang, C.H., Sengchanthalangsy, L.L., Gosh, G., & Glass, C. K. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 4844-4849.
- 14) Fukushima, M. (1992) *Pros. Leukot. Essent. Fatty Acids*, **1**, 1-12.
- 15) Egger, A.L., Liu, G., Pezzuto, J.M., van Breemen, R.B., & Mesecar, A.D. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 10070-10075.
- 16) Kliewer, S.A., Lenhard, J.M., Willson, T.M., Patel, I., Morris, D.C., & Lehmann, J.M. (1995) *Cell*, **83**, 813-819.
- 17) Forman, B.M., Tontonoz, P., Chen, J., Brun, R.P., Spiegelman, B.M., & Evans, R.M. (1995) *Cell*, **83**, 803-812.
- 18) Shiraki, T., Kamiya, N., Shiki, S., Kodama, T.S., Kakizuka, A., & Jingami, H. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 14145-14153.
- 19) Satoh, T., Furuta, K., Tomokiyo, K., Namura, S., Nakatsuka, D., Sugie, Y., Ishikawa, Y., Hatanaka, H., Suzuki, M., & Watanabe, Y. (2001) *J. Neurochem.*, **77**, 50-62.
- 20) Satoh, T., Baba, M., Nakatsuka, D., Ishikawa, Y., Aburatani, H., Furuta, K., Ishikawa, T., Hatanaka, H., Suzuki, M., & Watanabe, Y. (2003) *Eur. J. Neurosci.*, **17**, 2249-2255.
- 21) Talalay, P. (2000) *Biofactors*, **12**, 5-11.
- 22) 伊東 健, 山本雅之 (2004) 生化学, **76**, 339-348.
- 23) Murphy, T.H., De Long, M.J., & Coyle, J.T. (1991) *J. Neuro-*

chem., **56**, 990-995.

- 24) Kraft, A.D., Johnson, D.A., & Johnson, J.A. (2004) *J. Neurosci.*, **24**, 1101-1112.
- 25) 佐藤拓己 (2006) 日経 BTJ ジャーナル (11月号), 9-10. <http://biotech.nikkeibp.10.jp/btjn/#btj0611>

佐藤 拓己

(岩手大学工学部福祉システム工学科)

Cysteine-mediated signaling pathway by a novel electrophilic compound, NEPP11

Takumi Satoh (Department of Welfare Engineering, Faculty of Engineering, Iwate University, Ueda 4-3-5, Morioka, Iwate 020-8551, Japan)

ヒト発生と RAS/MAPK シグナル伝達

はじめに

ヒト発生異常(先天異常)症は新生児の約1.5-2%に生じるとされ、その原因は外的要因(有害物質の暴露, 感染, 栄養)と遺伝的要因に分類される。遺伝的要因として、種々の染色体異常や単一遺伝子異常が知られているが、未だ原因不明のものも多い。単一遺伝子異常を示す先天異常の原因として、数々のシグナル伝達経路に属する分子が同定されてきている。ヒトの発生異常症に關与するシグナル伝達分子としては RAS, Sonic Hedgehog, FGF receptor, transforming growth factor β receptor, tumor necrosis factor, Wnt, Notch, PI-3 キナーゼ, 核内分子の T-box, homeobox, PAX, SOX などが明らかになっているが、未だ原因が不明な疾患も多数存在する。

RAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase) シグナル伝達経路は細胞の増殖・分化・死をコントロールするシグナル伝達経路である。2005年からの1年間に私達の報告を中心として、RAS/MAPK シグナル伝達経路を構成する五つの分子 (Harvey-RAS (HRAS), Kirsten-RAS (KRAS), B型 RAF キナーゼ (BRAF), MEK1, MEK2) の、生殖細胞系列(受精卵に端を発し全身にその変異をもつこと)での遺伝子変異をもつ先天異常症候群が明らかになった。これらを原因とする2疾患は臨床的にも類似しており、RAS/MAPK シグナル伝達経路に異常をもつ疾患として新

しい疾患概念が確立された。本稿では原因遺伝子発見の経緯と、ヒト発生に關するシグナル伝達について解説する。

1. Costello 症候群と HRAS 遺伝子変異

Costello 症候群は特徴的な顔貌（粗な顔貌）、精神遅滞、カールした毛髪、新生児期の哺乳障害、心合併症（肥大型心筋症・不整脈）、手足の緩い皮膚、易発がん性を示す先天異常症である¹⁾。Costello 症候群は Noonan 症候群と類似性をもつことが長い間指摘されてきた。その Noonan 症候群の原因は、2001 年に家系のリンケージ解析より、チロシンホスファターゼ SHP-2 をコードする PTPN11 遺伝子であることが報告された²⁾。SHP-2 は epidermal growth factor (EGF) や fibroblast growth factor (FGF) を含む様々な増殖因子やサイトカインのシグナル伝達経路において、RAS/MAPK 伝達経路を活性化する²⁾。Noonan 症候群で見られる遺伝子変異は機能獲得性変異 (gain-of-function mutation) であることが報告されたが^{3,3)}、Noonan 症候群の約 50% に SHP-2 遺伝子変異は見られずその原因は不明であった。

Costello 症候群の原因遺伝子の発見は Noonan 症候群の新規原因遺伝子探索から端を発した。筆者の青木らは SHP-2 が RAS/MAPK を活性化することに注目し、SHP-2 変異陰性の Noonan 症候群や Costello 症候群の原因がシグナル伝達経路で SHP-2 の上流、あるいは下流に位置する分子であるという仮説をたて、候補遺伝子検索を行っていた。その研究の途中で、juvenile myelomonocytic leukemia で遺伝子変異が同定されている SHP-2, NF1, KRAS, NRAS のうち、SHP-2 と NF1 にその生殖細胞系列での変異を原因とする先天異常症 (Noonan 症候群と neurofibromatosis type 1) が存在することよりヒントを得て、RAS にも生殖細胞系列の変異をもつ症候群が存在するのではないかと考えた。そこで SHP-2 変異の同定されなかった Noonan 症候群 28 人と Costello 症候群 13 人のゲノム DNA に対してがん遺伝子 KRAS をはじめ NRAS, ERAS, HRAS のシークエンスを行った。その結果 Costello 症候群の 12 人に HRAS の遺伝子変異が同定された⁴⁾。患者に同定された変異は両親のゲノム DNA に同定されず、変異が受精卵以前の突然変異で起こったことが明らかになった⁴⁾。その後三つの報告において Costello 症候群で HRAS 変異があることが確認され、全体で Costello 症候群 96 人中 81 人に遺伝子変異が同定された⁴⁻⁷⁾。

これまでに同定された変異はコドン 12 と 13 に集中し、G12E と K117R 以外の変異はがん組織で同定された変異と

同一であった⁴⁻⁷⁾ (図 1)。がん組織で 44% と高頻度に存在する G12V 変異は最も形質転換能が高い変異であることが明らかになってきた (G12V>G12S, G12A>G13D)。G12V 変異は 1 人の Costello 症候群にしか同定されておらず、しかもこの患者は心筋肥大と著明な成長障害を示し、1 歳 6 カ月で死亡している。このことより G12V 変異をもつ患者は胎児期、あるいは出産後早期に死亡している可能性もある。G12V 変異より弱い作用をもつ G12S, G12A が Costello 症候群で最も頻度の高い変異であるが、この中で G12A をもつ患者に特に高率にがんが合併していることが明らかになった。

2. CFC 症候群と KRAS, BRAF, MEK1/2 遺伝子変異

cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群はその名が示すとおり、心奇形、特徴的な顔貌（側頭部の狭窄、眉や上眼瞼部の低形成が特徴）、皮膚症状などを呈する症候群である⁸⁾。Noonan 症候群や Costello 症候群に比べて精神遅滞は重度で、皮膚症状が多彩であることが特徴的であるが、この 2 疾患との鑑別は臨床的には難しいことも多い。Costello 症候群の原因遺伝子を発表してから約 4 カ月後、私達の研究グループは CFC 症候群の原因が KRAS と BRAF であることを報告し⁹⁾、一方米国のグループが BRAF と MAP2K1/2 (MEK1/2) であるということ報告した¹⁰⁾ (図 1, 図 2)。CFC 症候群の KRAS 変異はがんで見つかる変異とは異なり、コドン 60 と 153 に存在していた⁹⁾。RAF ファミリーのひとつである BRAF はがん全体の 7% で、その遺伝子変異が同定されている¹¹⁾。特に遺伝子変異の多いがんは悪性黒色腫、甲状腺がんなどである。BRAF においてがんでも頻度の多い変異はキナーゼドメインの activation domain にある V600E 変異であり、それ以外の変異は glycine-rich domain と activation domain に分布している。それに比べ、CFC 症候群で同定された変異は一部ががんの変異と重なりはあるものの、主に glycine-rich domain と activation domain 間に分布し、がんの変異と CFC 症候群の変異との機能的な違いが示唆される^{9,10)}。MEK1/2 遺伝子変異はがんでは報告されていない (COSMIC website: <http://www.sanger.ac.uk/cosmic>)。KRAS の遺伝子変異は Noonan 症候群でも少数に同定された¹⁹⁾。

Costello 症候群にみられる HRAS 遺伝子変異はこれまでの研究より RAS/ERK シグナル伝達経路を活性化することが明らかであるが、CFC 症候群で同定された KRAS, BRAF, MEK1/2 変異については不明であった。新堀らは NIH3T3 細胞における ELK 転写因子の活性化 (ルシフェ

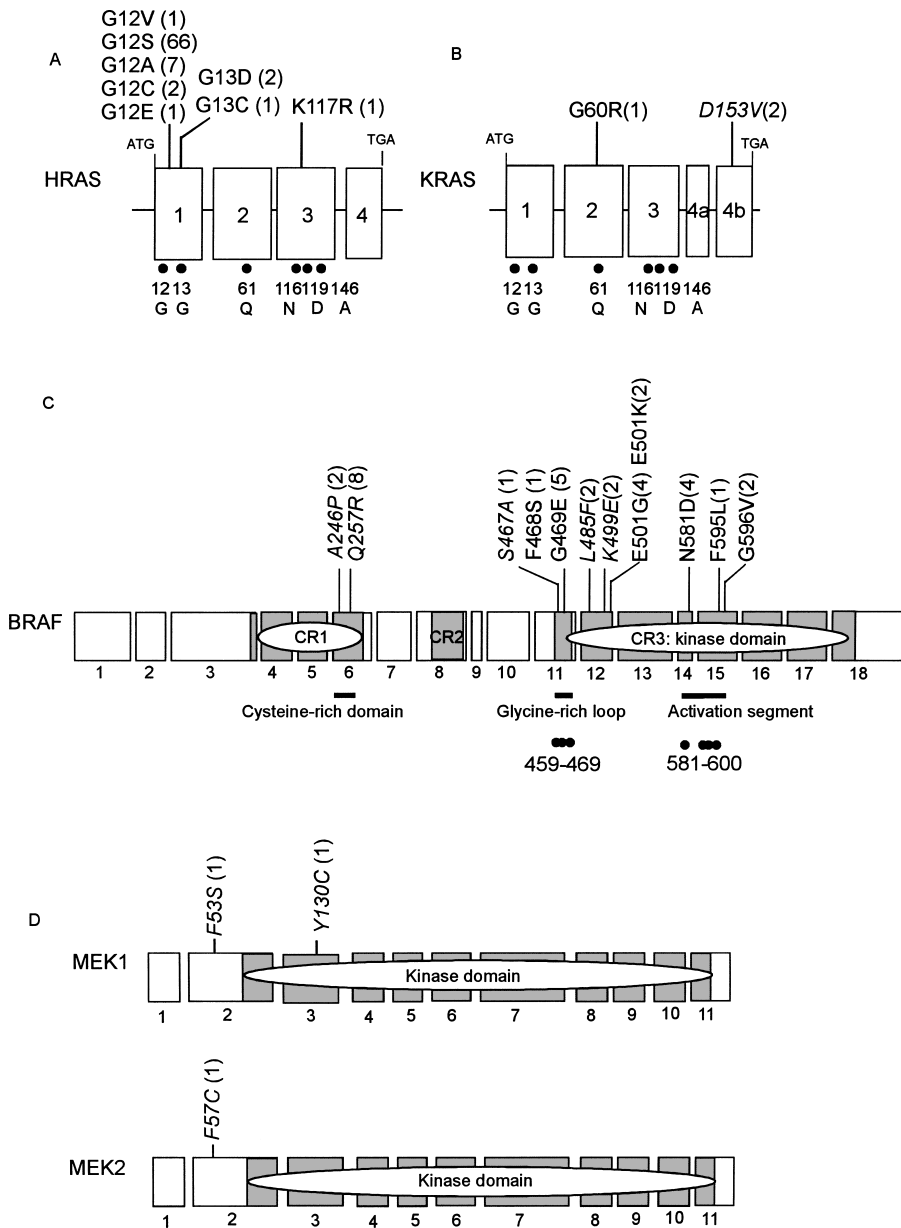


図1 HRAS, KRAS, BRAF, MEK1/2の遺伝子構造と遺伝子変異

五つの遺伝子で遺伝子の上部に患者で同定された生殖細胞系列の変異を、遺伝子の下部にがんて報告されている変異の分布を示す。括弧内は患者数を示す。イタリックで示した変異はRAS/ERKの活性化が確認された変異。A. HRAS遺伝子。Costello症候群で同定された変異⁴⁻⁷⁾を上部に、がんて同定された変異を下部に示す。B. KRAS遺伝子。CFC症候群で同定された変異⁹⁾を上部に、がんて同定された変異を下部に示す。C. BRAF, D. MEK1/2遺伝子。CFC症候群で同定された変異^{9,10)}を上段に示す。CR: conserved region

ラーゼアッセイ)を検出することによってKRASとBRAFの変異がRAS/ERKを活性化するか否かを調べた⁹⁾。Rodriguez-Vicianaらは293T細胞でERKのリン酸化についてBRAFとMEK1/2の変異の機能を調べた¹⁰⁾。その結果、

KRASのD153V変異では無刺激時にELKの活性化が見られたが、G60R変異では活性化がみられなかった⁹⁾。BRAFの変異では、半数の変異でERKあるいはELK転写因子の活性化がみられたが、半数の変異では活性化を示さなかった^{9,10)}。このような変異の多様性はがんでの変異でも見られており(BRAFの活性上昇を示す変異と活性低下を示す変異が存在する)、BRAFの遺伝子変異が下流のシグナルに及ぼすメカニズムに関しては、いまだ明らかになっていない。MEK1/2に見られた3変異については、ERKのリン酸化を増強することが明らかになっている¹⁰⁾。

3. RASがん原遺伝子の変異と腫瘍合併

これまでHRAS, KRAS, NRASの体細胞変異はがん組織の約30%に同定されてきた¹²⁾。がんて同定される変異はコドン12, 13, 61に頻度が高いが、コドン116, 119, 146にもある(図1)。これらの変異RASたんぱく質は持続的にGTPに結合した活性化状態になり、下流のシグナルを増強する。ヒトのがん組織では三つのRASのうちKRASの遺伝子変異が最も頻度が高く、HRASの遺伝子変異は膀胱がん、腎がん、甲状腺がんが存在するが、KRASは肺がん、直腸がん、膵がんで、NRASは造血器腫瘍や悪性黒色腫で同定されるという分布の違いがある¹³⁾。

Costello症候群でのがん合併率は約17%とされている。Costello症候群に合併しやすいがんとしては神経芽細胞腫、横紋筋肉腫などの胎児性腫瘍があるが、重要なのは一般では65歳以上に発生しやすいとされる膀胱がんが学童期から見られることである。これは

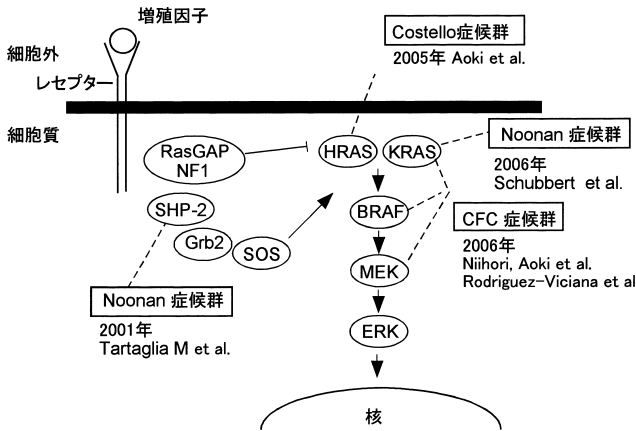


図2 RAS/RAF/MEK/ERK シグナル伝達系とその遺伝子異常を示す疾患

HRAS の遺伝子変異が膀胱がんで観察されることから考えても大変興味深い。Costello 症候群の患者は HRAS の活性化変異を全身にもっている、多段階発がんの第 1 段階にあると考えられる。しかしながらこのように HRAS の活性化変異をすべての体細胞に保有していたとしても、残り 80% の患者は発がんしない。Costello 症候群の患者にどのようなメカニズムでがんが発生してくるのかは未だ明らかではないが、これまでの報告では腫瘍部位において、ゲノムレベル・RNA レベルで HRAS 変異アレルのみの発現が報告されている^{4,6)}。この変異アレルの mono-allelic な発現が、腫瘍の原因なのか結果なのかは不明である。今後 Costello 症候群に合併する腫瘍での遺伝子変化が明らかにされていくと考えられる。

CFC 症候群の原因もがん原遺伝子 (KRAS, BRAF) であるが、Costello 症候群とは異なり、CFC 症候群の発がん性が高いという報告はこれまではない。しかし筆者らが遺伝子診断を行い BRAF の遺伝子変異を同定した CFC 症候群 2 人は、急性リンパ性白血病を合併した⁹⁾ (青木ら投稿中)。今後遺伝子診断が広くなされ診断が確定することにより、正確ながん合併率が明らかになると考えられる。

4. HRAS・KRAS・NRAS の機能的相違点

RAS は 21kDa の分子量で単量体 GTPase として大きなファミリーに属する¹²⁾。RAS サブファミリーは small G たんぱく質のスーパーファミリーを構成し、古典的な HRAS, KRAS, NRAS の三つの RAS の他に R-RAS, TC21 (R-RAS2), M-RAS (R-RAS3), Rap1A, Rap1B, Rap2A, Rap2B, RalA, RalB から成る¹²⁾。HRAS, KRAS はラット肉腫ウイルスから分離され、NRAS はヒト神経芽細胞腫から分離された¹³⁾。

たんぱく質の相同性と当初の NIH3T3 での形質転換の実験から HRAS, KRAS, NRAS は似た機能をもつと思われるが、最近の研究ではこの三つの RAS の機能的違いが明らかになってきている (表 1)^{14,15)}。その違いとは、1) KRAS ノックアウトマウスは胎生致死であるが、HRAS と NRAS ノックアウトマウスは生存する、2) KRAS は PI-3 キナーゼ経路より RAF/MEK/ERK をより活性化するが、HRAS は PI-3 キナーゼ経路をより活性化する、3) GEF (guanine-nucleotide exchange factors) の一種である RAS-GRF1 は KRAS に比べて HRAS・NRAS を優先的に活性化

表 1 RAS の生化学的・生物学的相違点

	HRAS	NRAS	KRAS	文献
生殖細胞変異	Costello 症候群	—	CFC 症候群 Noonan 症候群	4, 9, 10, 19)
体細胞変異	膀胱がん	造血器腫瘍	大腸がん 肺がん, 膵臓がん	13)
ノックアウトマウス	特に症状なし, LTP の増強	特に症状なし	胎生致死	15)
優先的に活性化する	PI3-K > Raf1		Raf1 > PI3-K	15)
優先的に活性化される	GRF1	GRF1	smgGDS	15)
Palmitoylation 部位 (箇所)	2	1	1 (KRAS4A), Poly-lysine (KRAS4B)	14)
細胞膜での分布	脂質ラフトに局在しており, 活性化されるとそれ以外に移動		脂質ラフト以外の部位	20)
他の膜分画での分布	エンドソーム, 小胞体, Golgi 体		No	20)
ユビキチン化	リジン 63 を介するジユビキチン化	リジン 63 を介するジユビキチン化	No	16)

する, 4) 膜分画での分布の違い (HRAS は細胞膜だけでなく, エンドソームやゴルジ体, 小胞体にも分布する), 5) KRAS とは異なり HRAS・NRAS はユビキチン化を受けている¹⁶⁾, などである. HRAS と KRAS の遺伝子異常症が違う疾患の原因となっていることが明らかになり, ヒト発生においてもこの二つの RAS が異なった機能を担っていることが示唆された. CFC 症候群において KRAS G12V のようながん原性を示す遺伝子変異をもつ患者はみつからないため, ヒト発生においても KRAS のほうが強い影響力を示していると考えられる.

おわりに

ヒト膀胱がん細胞株由来の DNA を NIH3T3 細胞にトランスフェクトし形質転換する細胞を分離するという地道な努力によって, 1982 年に初めてヒトのがん遺伝子 *HRAS* 遺伝子が同定され, その中に遺伝子変異 G12V が存在した¹³⁾. それから 23 年, 同じ *HRAS* 遺伝子変異を先天奇形症候群である Costello 症候群において同定し, さらに *KRAS*, *BRAF* がん原遺伝子, MEK1/2 の生殖細胞系列での変異が, Costello 症候群に類似する CFC 症候群で同定された. これらの原因遺伝子は, 同じシグナル伝達経路 (RAS/RAF/MEK/ERK) 上の分子を (数珠なりに) コードしている¹⁷⁾ (図 2). Noonan 症候群の 50%, Costello 症候群の 15%, CFC 症候群の 30% はいまだ原因が不明であるため, このカスケードの中の新規遺伝子が今後明らかになってくると考えられる. 多数の疾患が同定されているシグナル伝達系のカスケードとしては mTOR 伝達経路があるが, こちらは家族性腫瘍や, 不整脈とさまざまな疾患が起こることが知られている¹⁸⁾.

ヒトの発生異常症では原因が不明な疾患も多数存在する. 今回の発見を受けて既知のカスケードの他の分子, あるいは新規のシグナル伝達経路が原因となるヒト疾患が, 今後同定されてくると予想される. これまでノックアウトマウス・トランスジェニックマウスを用いたマウス発生の研究が行われてきたが, 特になん遺伝子が関与する場合, げっ歯類の発生研究をそのままヒトの発生に応用できるかどうかは疑問である. 今後, 発生異常症である先天奇形症候群の原因遺伝子探索とその機能解析によって, ヒト発生に特異的なシグナル伝達経路が明らかになってくると考えられる.

1) Hennekam, R.C. (2003) *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 117, 42-48.

- 2) Tartaglia, M. & Gelb, B.D. (2005) *Eur. J. Med. Genet.*, 48, 81-96.
- 3) Niihori, T., Aoki, Y., Ohashi, H., Kurosawa, K., Kondoh, T., Ishikiriyama, S., Kawame, H., Kamasaki, H., Yamanaka, T., Takada, F., Nishio, K., Sakurai, M., Tamai, H., Nagashima, T., Suzuki, Y., et al. (2005) *J. Hum. Genet.*, 50, 192-202.
- 4) Aoki, Y., Niihori, T., Kawame, H., Kurosawa, K., Ohashi, H., Tanaka, Y., Filocamo, M., Kato, K., Suzuki, Y., Kure, S., & Matsubara, Y. (2005) *Nat. Genet.*, 37, 1038-1040.
- 5) Gripp, K.W., Lin, A.E., Stabley, D.L., Nicholson, L., Scott, C. L., Jr., Doyle, D., Aoki, Y., Matsubara, Y., Zackai, E.H., Lapunzina, P., Gonzalez-Meneses, A., Holbrook, J., Agresta, C. A., Gonzalez, I.L., & Sol-Church, K. (2006) *Am. J. Med. Genet. A*, 140, 1-7.
- 6) Estep, A.L., Tidyman, W.E., Teitell, M.A., Cotter, P.D., & Rauen, K.A. (2006) *Am. J. Med. Genet. A*, 140, 8-16.
- 7) Kerr, B., Delrue, M.A., Sigaudy, S., Perveen, R., Marche, M., Burgelin, I., Stef, M., Tang, B., Eden, O.B., O'sullivan, J., De Sandre-Giovannoli, A., Reardon, W., Brewer, C., Bennett, C., Quarell, O., et al. (2006) *J. Med. Genet.*, 43, 401-405.
- 8) Reynolds, J.F., Neri, G., Herrmann, J.P., Blumberg, B., Coldwell, J.G., Miles, P.V., & Opitz, J.M. (1986) *Am. J. Med. Genet.*, 25, 413-427.
- 9) Niihori, T., Aoki, Y., Narumi, Y., Neri, G., Cave, H., Verloes, A., Okamoto, N., Hennekam, R.C., Gillessen-Kaesbach, G., Wiczorek, D., Kavamura, M.I., Kurosawa, K., Ohashi, H., Wilson, L., Heron, D., et al. (2006) *Nat. Genet.*, 38, 294-296.
- 10) Rodriguez-Viciana, P., Tetsu, O., Tidyman, W.E., Estep, A.L., Conger, B.A., Cruz, M.S., McCormick, F., & Rauen, K.A. (2006) *Science*, 311, 1287-1290.
- 11) Garnett, M.J. & Marais, R. (2004) *Cancer Cell*, 6, 313-319.
- 12) Takai, Y., Sasaki, T., & Matozaki, T. (2001) *Physiol. Rev.*, 81, 153-208.
- 13) Malumbres, M. & Barbacid, M. (2003) *Nat. Rev. Cancer*, 3, 459-465.
- 14) Giehl, K. (2005) *Biol. Chem.*, 386, 193-205.
- 15) Olson, M.F. & Marais, R. (2000) *Semin. Immunol.*, 12, 63-73.
- 16) Jura, N., Scotto-Lavino, E., Sobczyk, A., & Bar-Sagi, D. (2006) *Mol. Cell.*, 21, 679-687.
- 17) Bentires-Alj, M., Kontaridis, M.I., & Neel, B.G. (2006) *Nat. Med.*, 12, 283-285.
- 18) Inoki, K., Corradetti, M.N., & Guan, K.L. (2005) *Nat. Genet.*, 37, 19-24.
- 19) Schubert, S., Zenker, M., Rowe, S.L., Boll, S., Klein, C., Bollag, G., Van Der Burgt, I., Musante, L., Kalscheuer, V., Wehner, L.E., Nguyen, H., West, B., Zhang, K.Y., Siermans, E., Rauch, A., et al. (2006) *Nat. Genet.*, 38, 331-336.
- 20) Hancock, J.F. (2003) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4, 373-384.

青木 洋子, 松原 洋一
(東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野)

Human development and the RAS/MAPK pathway
Yoko Aoki and Yoichi Matsubara (Department of Medical Genetics, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Sendai 980-8574, Japan)