

平成 21 年 4 月 20 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18390363

研究課題名（和文）Wnt を中心とする基幹的細胞シグナル破綻機構の解明と大腸がん制御への応用

研究課題名（英文）Molecular basis of deregulated Wnt signaling in clinical colorectal cancer

研究代表者 源 利成（MINAMOTO TOSHINARI）

金沢大学・がん研究所・教授

研究者番号：50239323

## 研究成果の概要：

Wnt 経路の制御破綻が固有のがん化シグナルを誘発する仕組みと、それを修飾する分子細胞機構を解明するために  $\beta$ -catenin を中心とするがん化シグナルネットワークの概念を創出し、これを具現化する。大腸がんのがん腫 - 宿主境界の微小環境における  $\beta$ -catenin 活性化の重要性、 $\beta$ -catenin と I  $\beta$  (inhibitor of NF- $\kappa$ B) に共通のユビキチン連結酵素  $\beta$ -TrCP ( $\beta$ -transducin repeats-containing protein) の同定、これを転写後に制御する Wnt 経路の新規転写標的 CRD-BP (coding region determinant-binding protein) の同定と、これらの分子の制御異常と病的作用を見出した。CRD-BP は c-myc や IGF-II (insulin-like growth factor-II) の RNA トランス因子であり、大腸がんでは複数の細胞増殖経路 (Wnt, NF- $\kappa$ B, c-Myc, IGF-II) を機能的に結びつけるとことを明らかにした。その後、現在までに CRD-BP を介する Wnt と Hedgehog 経路の交差応答や、腸上皮細胞の極性輸送の制御異常にともなう E-cadherin の発現変化と  $\beta$ -catenin 活性化の関連について研究を進めている。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2007 年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2008 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：大腸がん、シグナル伝達、Wnt、 $\beta$ -カテニン、GSK3

## 1. 研究開始当初の背景

大腸がんの多段階発がん・進行過程において異常をきたすがん遺伝子は本来、細胞内シグナル(増殖や分化などを制御する指令)伝達に関係するものが多く、直接・間接的に細胞(分裂)周期、増殖、自殺死(アポトーシス)、細胞運動、転移などに関連している。その代表的なものが K-ras と  $\beta$ -catenin であり、いずれもヒト大腸がんでは高頻度に活性化が検出されている。細胞接着因子として発見された  $\beta$ -catenin は、個体発生と臓器形成において基幹的役割を果たす Wnt シグナル伝達指令の実行分子である。我々は大腸がんにおける Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの造腫瘍的活性化、とくに腫瘍が浸潤していく部分(浸潤先進部)における活性化ががんの悪性を高め、発がんから浸潤・転移にいたる経路をリンク

するがん化シグナルであることを明らかにした。そして、この基幹的細胞内シグナルの調節機構が破綻してがん化シグナルに変貌する仕組みとこのシグナル活性を修飾する分子・細胞メカニズムを調べることにより、大腸がんの病態解明や診断・治療に有用な知見が得られることを想定して研究を進め、相応の成果を得てきた。この過程で我々は、Wnt を中心とするがん化シグナルネットワーク(oncogenic signaling networks)の概念を創出した。

## 2. 研究の目的

本研究では上記の成果と発想に基づいて、大腸がんにおける  $\beta$ -catenin シグナルの活性化を基幹的細胞内シグナル調節の破綻としてとらえ、がん化シグナルネットワークの観点も含めてその

活性化制御および修飾のメカニズムと帰結を分子、がん細胞、がん腫および担がん個体レベルにわたって明らかにすることを基本構想とする。具体的に、我々が大腸がん病態との関連について独自に進めてきたがん浸潤先進部における活性化  $\beta$ -catenin の解析を深化させ、NF- $\kappa$ B をはじめとするがん化シグナルとの交差応答に関する仮説を検証する。また、Wnt シグナルの根幹となる  $\beta$ -catenin の安定性とともな NF- $\kappa$ B の安定性を規定する E3 コピキチンリガーゼとして我々が同定した TrCP の大腸がん病態における役割とがん細胞における機能を検証する。一方、Wnt シグナルの負の制御因子と認識されている GSK3  $\beta$  のがん細胞の生存・増殖に対する未知の機能を発見した我々の新知見に基づいて、本酵素の大腸がん病態における特性、 $\beta$ -catenin 活性化との関連やがん治療標的としての可能性を検証する。一連の解析により、がん標的として大腸がんの制御(診断, 治療, 予防)や制がん創薬に結びつく可能性のある成果を得ることを目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) がん細胞における TrCP の発現異常とその帰結に関する検討

大腸がんにおける Wnt シグナルの亢進に伴う  $\beta$ -catenin と TrCP の発現の negative feedback 的制御機構の破綻と、その結果としての NF- $\kappa$ B の活性化に関するパイロット解析で得られた成果を、大腸がん症例群を対象にして検証する。この解析とともに、大腸がん細胞における TrCP の発現を RNA 干渉などの手法により修飾することによってがん細胞に生じる変化を観察し、このコピキチン連結酵素が制がん標的となる可能性を検討する。

#### (2) $\beta$ -catenin の検出に基づく大腸がん診断

(a) がんの病態や悪性度の診断: 過去5年以上にわたって集積してきた大腸がん症例を対象にして、 $\beta$ -catenin の特異的活性化パターンと、がんの病期、転移・再発や担がん個人の予後などとの関連を検討する。

(b) がんの血液診断の可能性: 大腸がんにおける  $\beta$ -catenin の安定化と腫瘍細胞核内集積の所見から、 $\beta$ -catenin シグナルが活性化されている大腸がん症例では、 $\beta$ -catenin が末梢血中に遊離されている可能性を想定している。そこで、 $\beta$ -catenin の定量的検出のために、リコンビナント  $\beta$ -catenin 蛋白を作成し、同蛋白質の N-および C 末端断片をそれぞれ認識する市販の抗体を組み合わせ、サンドイッチ ELISA による  $\beta$ -catenin の検出・定量システムを作成する。

(c) 血清における  $\beta$ -catenin 測定: 上記の ELISA 法を用いて、大腸がん症例の治療前の血清あるいは血漿サンプルにおける  $\beta$ -catenin 蛋白の検出と定量を試みる。この解析により  $\beta$ -catenin が検出される場合には、腫瘍核内集積(活性化と同等)、腫瘍病期、

治療後の変動、転移・再発との関係などとの関連性を調べ、 $\beta$ -catenin の疾患マーカーとしての可能性や有用性を検討する。

#### (3) CRD-BP の発現異常と大腸がん病態の関連

Wnt シグナルにより誘導される CRD-BP が他のがん化シグナルを活性化するかを Hedgehog 経路に着目して検討する。

#### (4) ヒト大腸がんにおける $\beta$ -catenin 活性化と膜輸送分子発現レベルの比較解析

本項目は当初は計画されていなかった。理化学研究所・横浜と共同で、腸上皮細胞の膜輸送分子 A と Wnt 経路の関係を検討する。

#### (5) 大腸癌における GSK3 $\beta$ の機能とがん標的としての可能性の検証

(a) 消化器系を中心に種々の臓器がん細胞における GSK3  $\beta$  の細胞生存や増殖に対する維持・促進作用の検証

(b) GSK3  $\beta$  により制御されるがん細胞生命維持、不死化や増殖促進に関わる分子の同定

(c) がん治療モデルとしての *in vivo* におけるがん増殖抑制実験

#### (6) GSK3 $\beta$ を標的とするがん治療法の開発のための基盤実験

GSK3  $\beta$  阻害の制がん効果に基づく分子標的治療の観点から、新規の GSK3  $\beta$  阻害剤のスクリーニングが重要となる。そこで、免疫沈降法により細胞内 GSK3  $\beta$  を抽出・調整し、リコンビナント  $\beta$ -catenin 蛋白(基質)とリン酸化ペプチド特異抗体を組み合わせ、放射性同位元素(RI)を使用しない GSK3  $\beta$  酵素活性測定法(non-radioisotopic *in vitro* kinase assay [NRIKA])を考案・開発する。

#### (7) GSK3 $\beta$ 阻害剤による動物腫瘍モデルの治療実験

GSK3  $\beta$  阻害剤による抗腫瘍効果の再現性を検証するために、別のヒト大腸がん細胞株 HT-29 のヌードマウス移植腫瘍モデルを作成し、小分子 GSK3  $\beta$  阻害剤の長期間(10週間)投与の効果を調べる。金沢医科大学・腫瘍治療学との共同研究により、ゲムシタピン耐性を示す膵がん細胞株 PANC-1 についても同様の検討を実施する。

### 4. 研究成果

(1) Wnt シグナル依存的な TrCP mRNA の安定化に作用する  $\beta$ -catenin/Tcf 複合体の新規転写標的 CRD-BP を同定した。Wnt シグナルに反応して CRD-BP が大腸がん過剰発現する結果、c-myc や IGF-II の mRNA を安定化することにより複数の細胞増殖経路(Wnt, NF- $\kappa$ B, c-Myc, IGF-II)を統括することを明らかにした。

#### (2) $\beta$ -catenin の検出に基づく大腸がん診断の試み

以前に実施された免疫化学療法の臨床試験(東海北陸 CIP)に登録された大腸がん症例を

解析し、 $\beta$ -catenin の特異的活性化パターンが免疫療法剤 (PSK) の感受性に影響することを明らかにした。

$\beta$ -catenin の検出によるがんの血液診断の可能性を検討するために、組換え  $\beta$ -catenin 蛋白を作成し、抗  $\beta$ -catenin 抗体を組み合わせて、ELISA による  $\beta$ -catenin の検出・定量法を作成した。これを用いて、健常人と大腸がん患者の血清における  $\beta$ -catenin 蛋白を測定し、その疾患マーカーとしての可能性や有用性を検討した。

(3) CRD-BP の発現異常と大腸がん病態の関連  
ヒト大腸がん細胞株と大腸がん症例について、CRD-BP が Hedgehog (Hh) 経路の Gli-1 mRNA を安定化し、同経路を活性化することを見出した。これにより、大腸がんでは Wnt シグナルが Hh 経路を活性化することが示唆された。

(4) ヒト大腸がんにおける  $\beta$ -catenin 活性化と膜輸送分子 A の発現レベルの比較解析  
Wnt/ $\beta$ -catenin 経路が活性化している大腸がんでは、正常粘膜に比べて A mRNA の発現は低下し、E-cadherin の膜輸送障害にともなう  $\beta$ -catenin の核移行と活性化を誘導していることが示唆された。

(5) GSK3 $\beta$  は正常細胞では Wnt シグナルを抑制する一方、NF- $\kappa$ B 細胞生存機構に必須である。Wnt がん化シグナルネットワーク研究の一環として、細胞生存・増殖の調節破綻を本質とするがんにおける本酵素の機能に着目して解析した。その結果、GSK3 $\beta$  の異常発現や活性調節破綻ががん細胞の生存と増殖を維持・推進するという、従来は予測されていなかった「がん促進機能」を発見した。つぎに、GSK3 $\beta$  阻害の制がん効果をがん細胞から担がん個体で検証することにより、本酵素が消化器がんに共通の新しい治療標的であることを同定・実証した。

(6) GSK3 $\beta$  を標的とするがん治療法の基盤実験

GSK3 $\beta$  を標的とする分子標的がん治療の観点から、新規の GSK3 $\beta$  阻害剤のスクリーニングが重要である。そこで、免疫沈降法により細胞内 GSK3 $\beta$  を単離し、組換え  $\beta$ -catenin 蛋白 (基質) とリン酸化ペプチド特異抗体を組み合わせて、放射性同位元素 (RI) を使用しない GSK3 $\beta$  酵素活性測定法 (non-RI *in vitro* kinase assay) を考案・開発した。

(7) GSK3 $\beta$  阻害剤による動物腫瘍モデルの治療実験 (論文投稿中)

Wnt 経路に関係しない GSK3 $\beta$  阻害の制がん効果に関して、ヒト大腸がん細胞株 SW480 のヌードマウス移植腫瘍に対して、小分子 GSK3 $\beta$  阻害剤の腹腔内投与が有害事象を伴わずに腫瘍増殖を抑制することを明らかにした。さらに、別のヒト大腸がん細胞株 HT-29 の移植腫瘍モデルを作成し、GSK3 $\beta$  阻害剤

の長期間 (10 週間) 投与の抗腫瘍効果を実証した。金沢医科大学腫瘍内科学との共同研究により、ゲムシタピン耐性を示す膵がん細胞株 PANC-1 についても同様の結果を得た。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Howlett M, Giraud AS, Lescesen H, Jackson CB, Kalantzis A, van Driel IR, Robb L, Van der Hoek M, Ernst M, Minamoto T, Boussioutas A, Oshima H, Oshima M, Judd LM. The IL-6 family cytokine IL-11 regulates homeostatic epithelial cell turnover and promotes gastric tumor development. *Gastroenterology*, 136 (3): 967-77, 2009. [Epub 2008 Dec 3.] (査読有)
2. Miyashita K, Kawakami K, Nakada M, Mai W, Shakoori A, Fujisawa H, Hayashi Y, Hamada J, Minamoto T. Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition against human glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 15 (3): 887-897, 2009. (査読有)
3. Iacopetta B, Kawakami K, Watanabe T. Predicting clinical outcome of 5-fluorouracil-based chemotherapy for colon cancer patients: is the CpG island methylator phenotype the 5-fluorouracil-responsive subgroup? *Int J Clin Oncol* 13 (6): 498-503, 2008. (査読有)
4. Kawakami K, Ooyama A, Ruzskiewicz A, Jin M, Watanabe G, Moore J, Oka T, Iacopetta B, Minamoto T. Low expression of  $\gamma$ -glutamyl hydrolase mRNA in primary colorectal cancer with the CpG island methylator phenotype. *Br J Cancer*, 2008 98 (9): 1555-61. [Epub 2008 Apr 15] (査読有)
5. Iacopetta B, Grieu F, Phillips M, Ruzskiewicz A, Moore J, Minamoto T, Kawakami K. Methylation levels of LINE-1 repeats and CpG island loci are inversely related in normal colonic mucosa. *Cancer Sci* 98 (9): 1454-60, 2007. (査読有)
6. Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K, Minamoto T. Inhibition of GSK-3 $\beta$  activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. *Cancer Sci* 98 (9): 1388-93, 2007. (査読有)
7. Mai W, Miyashita K, Shakoori A, Zhang B, Yu ZW, Takahashi Y, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T. Detection of active fraction of GSK3 $\beta$  in cancer cells by nonradioisotopic *in vitro* kinase assay. *Oncology* 71 (3-4): 297-305, 2006 (published in July 23, 2007). (査読有)
8. Yamashita K, Ougolkov A, Nakazato H, Ito K, Ohashi Y, Kitakata H, Yasumoto K, Omote K, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Adjuvant immunochemotherapy with protein-bound polysaccharide K for colon cancer in relation to oncogenic  $\beta$ -catenin activation. *Dis Colon Rectum* 50 (8): 1169-81, 2007. (査読有)

9. Noubissi F, Elcheva I, Bhatia N, Shakoori A, Ougolkov A, Liu J, Minamoto T, Ross J, Fuchs SY, Spiegelman VS. CRD-BP mediates stabilization of  $\beta$ TrCP1 and c-myc mRNA in response to  $\beta$ -catenin signaling. *Nature* 441: 898-901, 2006. (査読有)
10. Jiang PH, Motoo Y, Sawabu N, Minamoto T. Effect of gemcitabine on the expression of apoptosis-related genes in human pancreatic cancer cells. *World J Gastroenterol* 12 (10): 1597-602, 2006. (査読有)
11. Maenaka S, Hikichi T, Imai-Akasofu M, Minamoto T, Kawahara E. Loss of imprinting in IGF2 in colorectal carcinoma assessed by microdissection. *Oncol Rep* 15 (4): 791-795, 2006. (査読有)
12. Kamakura Y, Hasegawa M, Kida S, Tachibana O, Okamoto Y, Minamoto T, Yamashita J, Fujisawa H. c-kit gene mutation is common and widely distributed in intracranial germinomas. *J Neurosurg (3 Suppl Pediatrics)* 104: 173-180, 2006. (査読有)

[学会発表](計44件)

1. Minamoto T, Yamashita K, Kawakami K. Novel molecular mechanism and clinical relevance of deregulated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in human colorectal cancer. 第67回日本癌学会学術総会, 2008年10月28日 - 30日, 名古屋.
2. Mai W, Miyashita K, Shakoori A, Shimasaki T, Yasumoto K, Yoshiharu Motoo, Kawakami K, Minamoto T. Distinct pathologic property of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) in gastrointestinal, pancreatic and liver cancers. 胃がん, 大腸がん, 膵がん と肝がん に共通する glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) の病的作用. 第67回日本癌学会学術総会, 2008年10月28日 - 30日, 名古屋.
3. Miyashita K, Nakada M, Fujisawa H, Mai W, Kawakami K, Jun-ichiro Hamada, Minamoto T. GSK3 $\beta$  inhibition sensitizes glioblastoma cells to chemotherapy and radiation by modulating p53 and Rb pathways. GSK3 $\beta$ 阻害による p53 と Rb 経路を介した神経膠芽腫細胞の抗がん剤および放射線感受性の修飾. 第67回日本癌学会学術総会, 2008年10月28日 - 30日, 名古屋.
4. Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakaya N, Nakajima H, Tomosugi N, Tanaka T, Mai W, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Combined effect of gemcitabine and GSK3 $\beta$  inhibitor against pancreatic cancer: basic analysis for future clinical trial. 第67回日本癌学会学術総会, 2008年10月28日 - 30日, 名古屋.
5. Saito K, Kawakami K, Matsumoto I, Oda M, Watanabe G, Minamoto T. LINE-1 hypomethylation is a novel prognostic factor in non-small cell lung cancer. 非小細胞肺癌における LINE-1 低メチル化は新規の予後因子である. 第67回日本癌学会学術総会, 2008年10月28日 - 30日, 名古屋.
6. 川上和之, 島崎猛夫, 源 利成. 慢性進

- 行性疾患の創薬標的 GSK3 $\beta$ の消化器がんにおける発現, 活性と機能解析. 第16回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2008) / 第50回日本消化器病学会大会: ワークショップ13, 2008年10月1 - 4日, 東京.
7. 川上和之, 金 明姫, 斎藤健一郎, 麦 威, 宮下勝吉, 源 利成. 遺伝子多型とアレル欠失を利用した癌特異的治療開発. 第19回日本消化器癌発生学会総会ミニシンポジウム (8) 2008年8月28 - 29日 別府.
8. 島崎猛夫, 石垣靖人, 夏 啓勝, 中谷直喜, 友杉直久, 田中卓二, 麦 威, 川上和之, 源 利成, 元雄良治. 膵癌の臨床試験を目指した GSK3 $\beta$ 阻害剤と塩酸ゲムシタピンの併用療法に関する基礎的解析. 第19回日本消化器癌発生学会総会ミニシンポジウム, 2008年8月28 - 29日 別府.
9. 宮下勝吉, 中田光俊, 吉田優也, 藤沢弘範, 林 裕, 川上和之, 源 利成, 瀧田潤一郎. 神経膠芽腫における GSK3 $\beta$ の発現・活性と機能解析. 第26回日本脳腫瘍病理学会, 2008年5月23日 - 24日 東京.
10. 島崎猛夫, 石垣靖人, 中谷直喜, 中島日出夫, 友杉直久, 田中卓二, 麦 威, 川上和之, 源 利成, 元雄良治. 膵癌における新しい分子標的としての GSK3 $\beta$ とその関連遺伝子群の解析. 第6回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2008年3月20 - 21日, 福岡.
11. Mai W, Shakoori A, Miyashita K, Zhang B, Motoo Y, Kawakami K, Takahashi Y, Minamoto T. Detection of active fraction of GSK3 $\beta$  in cancer cells by non-radioisotopic *in vitro* kinase assay. Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research, April 12-16, 2008, San Diego, CA, U.S.A.
12. Minamoto T, Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K. Inhibition of GSK3 $\beta$  activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research, April 12-16, 2008, San Diego, CA, U.S.A.
13. Kawakami K, Jin MJ, Saito K, Miyashita K, Mai W, Watanabe G, Minamoto T. Methylation level of LINE-1 repeats as a prognostic factor for the patients with primary colorectal cancer. Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research, April 12-16, 2008, San Diego, CA, U.S.A.
14. 川上和之, 麦 威, 島崎猛夫, 宮下勝吉, 安本和生, 高橋 豊, 大井章史, 元雄良治, 源 利成. 消化器がんの新しい治療標的 GSK3 $\beta$ の発現, 活性, 機能解析. 第18回日本消化器がん発生学会総会 W2, 2007年11月8 - 9日, 札幌.
15. 島崎猛夫, 石垣靖人, 趙 霞, 友杉直久, 田中卓二, 麦 威, 川上和之, 源 利成, 元雄良治. 膵癌に対する塩酸ゲムシタピンと GSK3 $\beta$ 阻害剤併用の抗腫瘍効果とその分子機構. 第18回日本消化器がん発生

- 学会総会 W3 2007年11月8-9日 札幌 .
16. Minamoto T, Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. 第66回日本癌学会学術総会, 2007年10月3日-5日, 横浜 .
  17. Kawakami K, Mai W, Miyashita K, Watanabe G, Minamoto T. Methylation level of LINE-1 repeats as a prognostic factor for the patients with colorectal cancer (大腸癌における予後因子としてのLINE-1メチル化). 第66回日本癌学会学術総会, 2007年10月3日-5日, 横浜 .
  18. Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakajima H, Tomosugi N, Tanaka T, Mai W, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Synergistic effect of gemcitabine and GSK3 $\beta$  inhibitors against human pancreas cancer: GSK3 $\beta$  as a new therapeutic target. 第66回日本癌学会学術総会 English Workshops 14 Kinase Inhibitors, 2007年10月3日-5日 横浜 .
  19. Miyashita K, Mai W, Fujisawa H, Hamada J-I, Kawakami K, Minamoto T. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) in glioblastoma attenuates tumor cells' viability and induces apoptosis depending on p53 (GSK3 $\beta$ 阻害による神経膠芽腫細胞の生存・増殖抑制と p53 関連アポトーシス誘導機構の解明). 第66回日本癌学会学術総会, 2007年10月3日-5日, 横浜 .
  20. Mai W, Miyashita K, Shakoori A, Shimasaki T, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T. Expression, deregulated activity and pathologic role of GSK3 $\beta$  in gastrointestinal, pancreas and liver cancers. 第66回日本癌学会学術総会, 2007年10月3日-5日, 横浜 .
  21. 源 利成, 山下 要, 高橋 豊, 川上和之. Wnt シグナル制御破綻に関わる新しい分子細胞機構の解明と大腸がん制御への展開. 第62回日本消化器外科学会定期学術集会 シンポジウム1, 2007年7月18-20日, 東京 .
  22. 島崎猛夫, 中島日出夫, 石垣靖人, 本西哲, 友杉直久, 田中卓二, 川上和之, 源利成, 元雄良治. 塩酸ゲムシタピンとGSK3 $\beta$ 阻害薬の膵癌細胞への抗腫瘍効果とその分子機構. 第38回日本膵臓学会大会シンポジウム:膵癌の基礎と臨床, 2007年6月28-29日, 福岡 .
  23. Shimasaki T, Ishigaki Y, Zhao X, Tomosugi N, Tanaka T, Mai W, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Synergistic effect of gemcitabine and GSK3 $\beta$  inhibitor against human pancreas cancer: GSK3 $\beta$  as a new therapeutic molecular target. Annual Meeting of American Pancreatic Association, November 1-3, 2007, Chicago, Illinois, U.S.A.
  24. Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakaya N, Zhao X, Tomosugi N, Tanaka T, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Combined effect of gemcitabine and GSK3 $\beta$  inhibitor against pancreatic cancer resulting in altered gene expression profiles. The Second Meeting of Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA), October 18, 2007, Kobe, Japan.
  25. Minamoto T, Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Billadeau DD, Takahashi Y, Kawakami K. Deregulated GSK3 $\beta$  activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation. Annual Meeting 2007 of the American Association for Cancer Research, April 14-18, 2007, Los Angeles, CA.
  26. Kawakami K, Ruzskiewicz A, Fukushima M, Minamoto T, Iacopetta B. mRNA expression of gamma glutamyl hydrolase (GGH) is negatively associated with DNA methylation status in primary colorectal cancer. Annual Meeting 2007 of the American Association for Cancer Research, April 14-18, 2007, Los Angeles, CA.
  27. Minamoto T. GSK3 $\beta$ , a novel therapeutic target for gastrointestinal cancer. Joint International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2007 and Molecular & Cellular Targeting Translational Oncology Center, January 25, 2007, Kanazawa, Japan.
  28. 源 利成. 大腸がんの基幹的細胞シグナル破綻とがん病態, 免疫化学療法感受性とアウトカム. 癌免疫療法シンポジウム 2006 in Osaka, 2006年12月9日, 大阪 .
  29. 源 利成. Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナル経路の新しい分子細胞メカニズム: 大腸がん医療への展開. 第19回日本バイオセラピー学会学術集会総会 特別講演1, 2006年11月30日-12月1日, 福岡 .
  30. 源 利成, 高橋 豊, 元雄良治, 川上和之. 新規がん標的酵素 GSK3 $\beta$ の発現, 活性・機能解析と消化器がん制御への応用. 第44回日本癌治療学会総会 ワークショップ3 2006年10月18日-20日 東京 .
  31. 源 利成, 高橋 豊, 川上和之. 大腸癌の新規標的酵素 GSK3 $\beta$ の活性機能解析とがん制御への応用. DDW-Japan 2006: シンポジウム2 (消化器病学会), 2006年10月11日-10月13日, 札幌 .
  32. 源 利成. 糖尿病, 認知症とがんに共通する疾患マーカー: 大腸癌における発現, 活性・機能解析. DDW-Japan 2006: シンポジウム21 (消化器がん検診学会・消化器病学会・消化器内視鏡学会合同), 2006年10月11日-10月13日, 札幌 .
  33. 源 利成, 高橋 豊, 川上和之. Wnt シグナルに関わる大腸癌の新しい分子細胞メカニズムとがん制御への展開. DDW-Japan 2006: ワークショップ9 (消化器病学会・消化器内視鏡学会合同), 2006年10月11日-10月13日, 札幌 .
  34. 源 利成, シャクーリ アッバス, 麦 威, 宮下勝吉, 安本和生, 高橋 豊, 川上和之. 新しいがん標的 GSK3 $\beta$ の活性阻害による移植大腸癌細胞の増殖抑制. 第65回日本癌学会学術総会 2006年9月28日 -

- 30日, 横浜.
35. 川上和之, 渡邊 剛, 源 利成. 遺伝子多型を利用した抗癌剤の tailored molecular modulation 法開発. 第 65 回日本癌学会学術総会 2006年9月28日 - 30日 横浜.
36. 島崎猛夫, 中島日出夫, 源 利成, 元雄良治. 膵癌細胞における塩酸ゲムシタピンによる新規アポトーシス関連分子の発現変化. 第 65 回日本癌学会学術総会 2006年9月28日 - 30日, 横浜.
37. 宮下勝吉, 麦 威, 藤沢弘範, 濱田潤一郎, 川上和之, 源 利成. 神経膠芽腫における GSK3 $\beta$ の発現, 活性と機能解析. 第 65 回日本癌学会学術総会, 2006年9月28日 - 30日, 横浜.
38. 麦 威, 宮下勝吉, 島崎猛夫, 中島日出夫, 元雄良治, 川上和之, 源 利成. 消化器癌細胞における GSK3 $\beta$ 活性の非放射性測定法による検出と機能解析. 第 65 回日本癌学会学術総会 2006年9月28日 - 30日, 横浜.
39. 川上和之, 渡邊 剛, 源 利成. チミジル酸合成酵素の遺伝子多型と LOH 解析に基づく大腸癌の予後判定と化学療法の効果予測. 第 17 回日本消化器癌発生学会総会ワークショップ(2), 2006年9月14日 - 15日, 名古屋.
40. 源 利成. 消化器がんにおける GSK3 $\beta$ の発現, 活性・機能解析とがん制御への応用. 第 43 回日本臨床分子医学会学術集会 Translational Research Forum II 癌・消化器, 2006年7月20日 - 21日, 札幌.
41. 元雄良治, 島崎猛夫, 源 利成. 膵癌細胞に対する塩酸ゲムシタピンの抗腫瘍効果の分子機構. 第 37 回日本膵臓学会大会パネルディスカッション 1, 2006年6月29日, 横浜.
42. Noubissi F, Elcheva I, Bhatia N, Shakoori A, Ougolkov A, Liu J, Minamoto T, Ross J, Fuchs SY, Spiegelman VS. CRD-BP mediates stabilization of  $\beta$ TrCP1 and c-myc mRNA in response to  $\beta$ -catenin signaling. In: Keystone Symposia "Wnt and  $\beta$ -catenin Signaling in Development and Disease", Snowbird, UT, April 7-12, 2006.
43. Noubissi F Elcheva I, Bhatia N, Shakoori A, Ougolkov A, Liu J, Minamoto T, Ross J, Fuchs SY, Spiegelman VS. Stabilization of  $\beta$ -TrCP1 mRNA by CRD-BP in response to Wnt signaling pathway activation. In: The FASEB Summer Research Conference on Post-transcriptional Control of Gene Expression: Mechanisms of mRNA Decay, Snowmass Village, CO, June 24-29, 2006.
44. Noubissi F, Elcheva I, Bhatia N, Shakoori A, Ougolkov A, Liu J, Minamoto T, Ross J, Fuchs SY, Spiegelman VS. Mechanisms of stabilization of  $\beta$ TrCP1 and c-myc mRNA in response to Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. In: Aspen Cancer Conference, Aspen, CO, July 16-19,

2006.

〔知的財産権〕

出願状況 (計 5 件)

- (1) 国内出願  
出願番号: 特願 2008-264695  
発明者: 川上和之, 源 利成  
出願者: 国立大学法人金沢大学  
出願日: 2008年10月11日  
出願国: 日本  
名称: 癌患者の外科的手術後の治療選択方法及び予後診断
- (2) ヨーロッパ特許出願  
出願番号: No. 06700524.9  
発明者: 源 利成  
出願者: 国立大学法人金沢大学  
出願日: 2007年7月25日  
出願国: 英国, ドイツ, フランス  
名称: Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3
- (3) アメリカ合衆国特許出願  
出願番号: No. 11/794,716  
発明者: 源 利成  
出願者: 国立大学法人金沢大学  
出願日: 2007年7月5日  
名称: Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3
- (4) 日本国特許出願 (国際出願)  
出願番号: 特願 2006-550915  
発明者: 源 利成  
出願者: 国立大学法人金沢大学  
出願日: 2007年6月21日  
名称: GSK3 阻害効果に基づくがんの抑制および抗がん剤の評価方法
- (5) 国内特許出願  
出願番号: 特願 2007 - 19068 号  
発明者: 川上和之, 渡邊 剛, 源 利成  
出願者: 国立大学法人金沢大学  
出願日: 2007年1月30日  
出願国: 日本  
名称: 多型部位の遺伝子配列及びヘテロ接合性の消失の判定方法, 並びにそれに基づいた癌に対する医薬
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
源 利成 (MINAMOTO TOSHINARI)  
金沢大学がん研究所・教授  
研究者番号: 50239323
- (2) 研究分担者  
高橋 豊 (TAKAHASHI YUTAKA)  
千葉大学・医学研究院・教授  
研究者番号: 10179541  
川上和之 (KAWAKAMI KAZUYUKI)  
金沢大学・がん研究所・准教授  
研究者番号: 00293358