

腫瘍制御（旧：遺伝子診断）研究分野 外部評価資料（2001-08年）

目次

1. 研究スタッフ.....	1
2. 研究の概要.....	2
3. 主な研究成果と今後の予定.....	3
4. 今後の研究目標.....	4
5. 研究業績	
まとめ.....	5
原著論文.....	6
著書・総説.....	12
学会発表.....	13
知的財産出願・支援状況.....	27
6. 外部資金獲得状況	
研究費.....	29
奨学寄附金.....	36
7. 特記事項	
受賞.....	37
講演，社会貢献など.....	38
メディア報道など.....	40
その他.....	41

添付資料

- (1) 特許概要：源 利成
- (2) 特許概要：川上和之，源 利成
- (3) 報道記事（抜粋）

腫瘍制御（旧：遺伝子診断）研究分野

1. 研究スタッフ

常勤

教授 源 利成 1998年4月－2001年6月 主任助教授
2001年7月－現在 教授
2006年4月－現在 分子標的がん医療研究開発センター長

准教授 川上和之 2006年4月－現在
*2006年3月まで：医学系研究科心肺病態制御学 学内講師

大学院医学系研究科 平野晃一 1998年4月－2001年3月（課程修了）
Andrei V. Ougolkov 1998年4月－2002年3月（医博）
Bin Zhang（張 濱） 1999年4月－2003年6月（医博）
引地哲郎 2002年7月－2003年3月（保健学科修士課程修了）
玉野裕子 2002年4月－2004年3月（保健学科修士課程修了）
Abbas Shakoori 2003年4月－2005年3月（医博）
辻端重紀彦 2004年3月－2005年3月（退学）
ZhiWei Yu（于 志偉） 2004年4月－2006年3月（除籍）
宮下勝吉 2005年6月－2008年3月
Wei Mai（麦 威） 2006年4月－現在
斎藤健一郎 2007年11月－現在
北野綾子 2008年4月－現在（薬学系修士課程）
松ノ木愛香 2008年7月－現在

ポスドク研究員 Abbas Shakoori 2005年4月－2006年4月
Mingji Jin（金 明姫） 2008年4月－現在

日本学術振興会特別研究員 Andrei V. Ougolkov 2002年9月－2004年4月
Bin Zhang（張 濱） 2003年9月－2005年4月

非常勤

教務補佐員 Wei Mai（麦 威） 2005年4月－2007年3月

技術・技能補佐員 Andrei V. Ougolkov 2002年4月－2002年8月
Bin Zhang（張 濱） 2003年5月－2003年8月
Mingji Jin（金 明姫） 2007年6月－2008年3月
Wei Mai（麦 威） 2007年4月－現在

研究支援推進員 金田（清水）敦子 1998年4月－2003年5月
北村（横村）律子 1998年4月－2007年3月
寺島昌代 2004年4月－2007年3月
浅香敦子 2008年4月－現在

研究協力員 北川治恵 金沢工業大学 2001年5月－2004年3月
Andrei V. Ougolkov 2002年4月－2002年8月
旭井亮一（株）凸版印刷 2002年9月－現在
小田恵夫（株）アルプ病理学研究所 2004年4月－現在
川島篤弘 国立病院機構金沢医療センター研究検査科 2004年4月－現在
川上和之 本学医学系研究科心肺病態制御学 2005年4月－2006年3月
藤沢弘範 福井県立病院脳神経外科 2005年4月－現在
横井健二 テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター
2007年4月－現在
島崎猛夫 金沢医科大学腫瘍内科学 2007年4月－現在
東 朋美 本学医学系研究科環境分子応答学（衛生学） 2007年4月－現在
笠島里美 国立病院機構金沢医療センター研究検査科 2007年4月－現在

2. 研究の概要

当研究分野は1998年4月に、当初は遺伝子診断（Division of Diagnostic Molecular Oncology）の名称で臨床研究部門に設置・開設された。その後、内外のがん研究の動向の変化に対応するために、2006年4月の当研究所の改組にともない、当研究分野を核にして分子標的がん医療研究開発センター（Molecular & Cellular Targeting Translational Oncology Center）が開設された（開設の趣旨は末尾参照）。そして同センターの中核的研究分野として、がんの分子細胞特性、シグナル生物学や腫瘍外科学に基づく探索的がん医療を指向する基礎・臨床橋渡し研究に軌道修正し、腫瘍制御研究分野（Division of Translational and Clinical Oncology）と改名した。

実際には、消化器がんと呼吸器がんを中心に、がんの多様な分子細胞病態と腫瘍外科的特性の解明を目指して、以下の基礎・臨床研究を実施している。

- (1) がん化シグナル誘導の分子細胞機構とがん制御への応用
- (2) 遺伝薬理学的解析によるオーダーメイドがん化学療法
- (3) エピジェネティクスを標的にするがん診断・治療法の開発
- (4) がんマテリアルリソースの構築

とくに、膵がん、小細胞肺がんや脳悪性腫瘍などの難治性がんの分子病態も視野にいて研究を推進する。当研究所附属分子標的がん医療研究開発センターの中核的分野として、再発や転移性がんを含む難治性がんへの取り組み、制がんへの応用ならびに探索的がん医療を指向するトランスレーショナル研究に重点をおく。

3. 主な研究成果と今後の予定

3-1. がん化シグナル誘導の分子細胞機構とがん制御への応用 (源, 川上)

(1) Wnt シグナル制御破綻に関わる新しい分子細胞機構

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 β -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 β -catenin 活性化の重要性 (Gastroenterology 2002, Clin Cancer Res 2003), β -catenin と I κ B α に共通のユビキチン連結酵素 β -TrCP の同定 (Mol Cell 2000), これを転写後に制御する Wnt 下流の新規転写標的 CRD-BP の同定 (Nature 2006) と、これらの分子の制御異常と病的作用 (JNCI 2004) を見出した。CRD-BP は c-myc や IGF-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- κ B, c-Myc, IGF- II) を機能的に結びつけると仮定し、臨床がんの解析を進める。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と β -catenin 活性化の関連も研究を開始する。

(2) 慢性進行性疾患の創薬標的 GSK3 β の消化器がんにおける発現, 活性, 機能解析

正常細胞の Wnt 経路制御作用からがん抑制的に働く機能分子と認識されている glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) の大腸がんへの関与に着目した。そして、GSK3 β の過剰発現やそのリン酸化による酵素活性調節の破綻ががん細胞の生存や増殖を促進するという、Wnt 経路抑制機能とは異なる病的作用を発見した (BBRC 2005)。つぎに、GSK3 β 阻害の制がん効果を消化器がん細胞と担がん動物で実証し、本酵素が新しいがん治療標的であると提唱した (Oncology 2006, Cancer Sci 2007)。現在、その制がん効果ががん抑制経路に依存するという予備結果をえて (Clin Cancer Res 修正投稿)、上記の難治性がんを中心に分子機構を解析している。今後は、GSK3 β が制御するがん細胞の形態変化、代謝動態や蛋白質リン酸化特性と、本酵素阻害のがん (化学) 予防効果を検討する。

3-2. 遺伝薬理的解析によるオーダーメイドがん化学療法 (川上)

核酸・葉酸代謝酵素の発現や遺伝子型を抗がん剤の感受性・有害事象予測に利用し、オーダーメイド化学療法を実現させることを目的に研究を進めている。とくに 5-FU のターゲット酵素であるチミジル酸合成酵素 (TS) の遺伝子発現、遺伝子型、LOH の存在に加え、TS 関連の代謝酵素遺伝子発現・遺伝子型と抗がん剤感受性の関連を消化器がん、肺がんを対象に解析している。また、これまでには主に診断的意義として遺伝子型や遺伝子発現を検討してきたが、TS 遺伝子の多型性と LOH を利用する新たな治療法を考案し、治療方法としての検討をさらに加えている。TS 遺伝子多型と LOH 診断により治療可能対象症例を判定し、対象症例に合わせて作成する siRNA を治療手段に用いる究極のオーダーメイド治療を目指している。

3-3. エピジェネティクスを標的にするがん診断・治療法の開発 (川上)

がん細胞におけるエピジェネティックな変化とその背景にある代謝変動の理解を進め、これをがん予防・診断・治療の新たな戦略構築に応用することをめざしている。エピジェネティックな変化のうち、とくに DNA メチル化を解析対象として、がん表現型である CIMP, MSI, chromosomal instability 相互の関連を観察し、大腸がんをモデルに発がん径路をジェネティック・エピジェネティックな変化により説明することを試みている。また、トランスポゾンである LINE-1 DNA のメチル化を測定することでゲノム全体のメチル化を評価する技術を開発し、その臨床的意義と治療ターゲットとしての可能性を探索している。

3-4. がんマテリアルリソースの構築 (源, 川上)

分子・細胞研究により得られる知見を実際のがん腫で検証することは基礎-臨床橋渡し(トランスレーショナル)研究に重要である。この目的で、腫瘍外科研究分野と協力して、200例以上の胃がん・大腸がん手術症例の臨床検体を集積してきた。がん組織と非がん粘膜からゲノム DNA, 全 RNA, cDNA, 多目的(蛋白質解析)用凍結組織, 凍結切片ブロック, パラフィンブロックを作成し、臨床病理情報を含めてバンク化した。

4. 今後の研究目標

ヒトゲノムが解読されて数年が経過した。ポストゲノム研究として登場したトランスクリプトーム, プロテオームなどの包括的生物学研究とインフォマティクス手法は現在、がん研究の手段として利用されるまでに成熟している。これらの遺伝子発現や蛋白質発現などの変化とがんの生物学的特性を繋ぐものがエピジェネティック変化, リン酸化やアセチル化などの蛋白質翻訳後修飾, 細胞内情報伝達と代謝動態であることを認識して、現スタッフの専門性を生かし、固形がんのシグナル生物学と腫瘍外科学を融合するような方向で研究を進めたい。具体的には、消化器がんと呼吸器がんを中心に、がん誘導シグナルやエピジェネティック変化の理解と、それらに附随する代謝変動を明らかにする。これらの研究により期待される成果の帰結は、がんの分子・細胞特性を標的とするがんの制御, すなわち診断, 治療と(化学)予防である。

がんの分子・細胞レベルの変化, 代謝変動や遺伝子改変動物の解析から得られる成果を実際のがんで具現化してはじめて、がん制御に導入することができる。医科学研究に共通する時代の要請である。そのためには、ヒトのがん検体は必須である。これまでに、当研究所腫瘍外科研究分野の協力により消化管がんのマテリアルリソースを整備してきた(前記)。これをもとにして金沢大学がん組織検体リソース(仮称)を構築し、学内はもとより学外施設とのがん研究に共同利用できる体制をつくりたい。

5. 研究業績

- ・論文発表 英文原著 58 編
英文総説・著書 7 編
- ・学会発表 国際学会 35 件
国内学会 107 件
- ・知的財産権 国内出願 4 件 (出願準備中の案件を含む)
国際出願 5 件 (PCT 出願を含む)

Selected publications [Impact factor 2007]

- ① 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 β TrCP1 and c-myc mRNA in response to β -catenin signaling. *Nature* 441 (7095): 898-901, 2006. [28.751]
 - ② Iacopetta B, Li WQ, Grieu F, Ruszkiewicz A, Kawakami K. BRAF mutation and gene methylation frequencies of colorectal tumours with microsatellite instability increase markedly with patient age. *Gut* 55 (8): 1213-4, 2006. [10.015]
 - ③ Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, Santini D, Catalano V, Bissoni R, Canestrari E, Ficarelli R, Menichetti ET, Mari D, Testa E, Silva R, Vincenzi B, Giordani P, Cascinu S, Giustini L, Tonini G, Magnani M. Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 24 (12): 1883-91, 2006. [15.484]
 - ④ Kawakami K, Graziano F, Watanabe G, Ruzzo A, Santini D, Catalano V, Bissoni R, Arduini F, Bearzi I, Cascinu S, Mureto P, Perrone G, Rabitti C, Giustini L, Tonini G, Pizzagalli F, Magnani M. Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11 (10): 3778-83, 2005. [6.250]
 - ⑤ Graziano F, Kawakami K. Studying the predictive/prognostic role of thymidylate synthase genotypes in patients with colorectal cancer: is one polymorphism enough? *J Clin Oncol* 23 (28): 7230-1, 2005. [15.484]
 - ⑥ Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Bilim V, Mai M, Fuchs SY, Minamoto T. Associations among β -TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, β -catenin and NF- κ B in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 96 (15): 1161-70, 2004. [15.678]
 - ⑦ Zhang B, Ougolkov A, Yamashita K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. β -catenin and ras oncogenes detect most human colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 9 (8): 3073-3079, 2003. [6.250]
-

-
- ⑧ Uchida K, Hayashi K, Kawakami K, Schneider S, Yochim JM, Kuramochi H, Takasaki K, Danenberg KD, Danenberg PV. Loss of heterozygosity at the thymidylate synthase (TS) locus on chromosome 18 affects tumor response and survival in individuals heterozygous for a 28-bp polymorphism in the TS gene. *Clin Cancer Res* 10 (2): 433-9, 2004. [6.250]
- ⑨ Kawakami K, Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, Watanabe G, Iacopetta B. The Folate pool in colorectal cancers is associated with DNA hypermethylation and with a polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Cancer Res* 9 (16 Pt 1): 5860-5, 2003. [6.250]
- ⑩ Kawakami K, Watanabe G. Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. *Cancer Res* 63 (18): 6004-7, 2003. [7.672]
- ⑪ Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. Oncogenic β -catenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in the late-stage clinical colon cancer. *Gastroenterology* 122 (1): 60-71, 2002. [11.673]
- ⑫ Minamoto T, Buschmann T, Habelhah H, Matusevich E, Tahara H, Boerresen-Dale A-L, Harris C, Ronai Z. Distinct pattern of p53 phosphorylation in human tumors. *Oncogene* 20 (26): 3341-7, 2001. [6.440]
- ⑬ Buschman T, Ivanov VN, Henderson S, Fried VA, Minamoto T, Alarcon-Vargas D, Pincus MR, Fuchs SY, Ronai Z. JNK phosphorylation of p53 on Thr-81 is important for p53 stabilization and transcriptional activities in response to stress. *Mol Cell Biol* 21 (8): 2743-54, 2001. [6.420]
- ⑭ Kawakami K, Salonga D, Park JM, Danenberg KD, Uetake H, Brabender J, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression. *Clin Cancer Res* 7 (12): 4096-101, 2001. [6.250]
-

原著論文 [Impact factor 2007]

1. Miyashita K, Kawakami K, Mai W, Shakoori A, Fujisawa H, Nakada M, Hayashi Y, Hamada J, Minamoto T. Potential effect of glycogen synthase kinase 3 β inhibition against human glioblastoma. *Clin Cancer Res*, in press.
2. Ohno S, Kinoshita T, Ohno Y, Minamoto T, Suzuki N, Inoue M, Suda T. Expression of NLRP7 (PYPAF3, NALP7) protein in endometrial cancer tissues. *Anticancer Res* 28, 2008, in press.
3. Kawakami K, Ooyama A, Ruszkiewicz A, Jin M, Watanabe G, Moore J, Oka T, Iacopetta B, Minamoto T. Low expression of γ -glutamyl hydrolase mRNA in primary colorectal cancer with the CpG island methylator phenotype. *Br J Cancer* 98 (9): 1555-61, 2008. [4.635]

4. 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. [3.165]
5. Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K, Minamoto T. Inhibition of GSK-3 β activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. *Cancer Sci* 98 (9): 1388-93, 2007. [3.165]
6. Mai W, Miyashita K, Shakoori A, Zhang B, Yu ZW, Takahashi Y, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T. Detection of active fraction of GSK3 β in cancer cells by nonradioisotopic in vitro kinase assay. *Oncology* 71 (3-4): 297-305, 2006 (published in July 23, 2007). [2.444]
7. 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 β -catenin activation. *Dis Colon Rectum* 50 (8): 1169-81, 2007. [2.621]
8. Chin TM, Anuar D, Soo R, Salto-Tellez M, Li WQ, Ahmad B, Lee SC, Goh BC, Kawakami K, Segal A, Iacopetta B, Soong R. Detection of epidermal growth factor receptor variations by partially denaturing HPLC. *Clin Chem* 53 (1):62-70, 2007. [4.803]
9. Iacopetta B, Li WQ, Grieu F, Ruzskiewicz A, Kawakami K. BRAF mutation and gene methylation frequencies of colorectal tumours with microsatellite instability increase markedly with patient age. *Gut* 55 (8): 1213-4, 2006. [10.015]
10. 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 β TrCP1 and c-myc mRNA in response to β -catenin signaling. *Nature* 441 (7095): 898-901, 2006. [28.751]
11. 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.
12. 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): 791-5, 2006. [1.597]
13. 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: 173-80, 2006. [1.990]
14. Li WQ, Kawakami K, Ruzskiewicz A, Bennett G, Moore J, Iacopetta B. BRAF mutations are associated with distinctive clinical, pathological and molecular features of colorectal cancer independently of microsatellite instability status. *Mol Cancer* 5: 2, 2006. [3.693]

15. Graziano F, Kawakami K, Ruzzo A, Watanabe G, Santini D, Pizzagalli F, Bissoni R, Mari D, Floriani I, Catalano V, Silva R, Tonini G, Torri V, Giustini L, Magnani M. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C/T gene polymorphism, gastric cancer susceptibility and genomic DNA hypomethylation in an at-risk Italian population. *Int J Cancer* 118 (3): 628-32, 2006. [4.555]
16. Kawakami K, Ruzskiewicz A, Bennett G, Moore J, Grieu F, Watanabe G, Iacopetta B. DNA hypermethylation in the normal colonic mucosa of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 94 (4): 593-8, 2006. [4.635]
17. Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, Santini D, Catalano V, Bissoni R, Canestrari E, Ficarelli R, Menichetti ET, Mari D, Testa E, Silva R, Vincenzi B, Giordani P, Cascinu S, Giustini L, Tonini G, Magnani M. Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 24 (12): 1883-91, 2006. [15.484]
18. Takizawa M, Kawakami K, Obata T, Matsumoto I, Ohta Y, Oda M, Sasaki T, Watanabe G. In vitro sensitivity to platinum-derived drugs is associated with expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in human lung cancer. *Oncol Rep* 15 (6): 1533-9, 2006. [1.597]
19. Iacopetta B, Grieu F, Li WQ, Ruzskiewicz A, Caruso M, Moore J, Watanabe G, Kawakami K. APC gene methylation is inversely correlated with features of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Int J Cancer* 119 (10): 2272-8, 2006. [4.555]
20. Ota N, Kawakami K, Okuda T, Takehara A, Hiranuma C, Oyama K, Ota Y, Oda M, Watanabe G. Prognostic significance of the p16INK4a hypermethylation in non-small cell lung cancer is evident by quantitative DNA methylation analysis. *Anticancer Res* 26 (5B): 3729-32, 2006. [1.414]
21. Zenda T, Masunaga T, Shinozaki K, Hashiba A, Fuwa B, Okada T, Minamoto T, Minato H. Primary minute invasive de novo colonic adenocarcinoma appearing as submucosal tumor. *Int J Gastrointest Cancer* 36 (3): 177-81, 2005.
22. Aoki M, Yamamoto K, Ohyama S, Yamamura Y, Takenoshita S, Sugano K, Minamoto T, Kitajima M, Sugimura H, Shimada S, Noshiro H, Hiratsuka M, Sairenji M, Ninomiya I, Yano M, Uesaka K, Matsuno S, Maehara Y, Aikou T, Sasazuki T. A genetic variant in the gene encoding the stress70 protein chaperone family member STCH is associated with gastric cancer in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun*, 335 (2): 566-74, 2005. [2.749]
23. Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Modarressi MH, Billadeau DD, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Deregulated GSK3 β activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 334 (4): 1365-73, 2005. [2.749]

24. Kawahara E, Saito A, Kobayashi J, Maenaka S, Minamoto T, Akasofu-Imai M, Oda Y. Adhesiveness of $\beta 5$ integrin variant lacking FNK⁷⁶⁷⁻⁷⁶⁹ is similar to that of the prototype containing FNKFNK⁷⁶⁷⁻⁷⁶⁹. *Cell Biol Int* 29 (7): 521-8, 2005. [1.547]
25. Misaki K, Marukawa K, Hayashi Y, Fukusato T, Minamoto T, Hasegawa M, Yamashita J, Fujisawa H. Correlation of γ -catenin expression with good prognosis in medulloblastomas. *J Neurosurg (Pediatrics 2)* 102: 197-206, 2005. [1.990]
26. Aoki M, Yamamura Y, Noshiro H, Sakai K, Yokota J, Kohno T, Tokino T, Ishida S, Ohyama S, Ninomiya I, Uesaka K, Kitajima M, Shimada S, Matsuno S, Yano M, Hiratsuka M, Sugimura H, Itoh F, Minamoto T, Maehara Y, Takenoshita S, Aikou T, Katai H, Yoshimura K, Takahashi T, Akagi K, Sairenji M, Yamamoto K, Sasazuki T. A full genome scan for gastric cancer. *J Med Genet* 42 (1): 83-7, 2005. [5.535]
27. Kawakami K, Graziano F, Watanabe G, Ruzzo A, Santini D, Catalano V, Bissonni R, Arduini F, Bearzi I, Cascinu S, Muretto P, Perrone G, Rabitti C, Giustini L, Tonini G, Pizzagalli F, Magnani M. Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11 (10): 3778-83, 2005. [6.250]
28. Takehara A, Kawakami K, Ota N, Oyama K, Ota Y, Oda M, Watanabe G. Prognostic significance of the polymorphisms in thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene in lung cancer. *Anticancer Res* 25 (6C): 4455-61, 2005. [1.414]
29. Graziano F, Kawakami K. Studying the predictive/prognostic role of thymidylate synthase genotypes in patients with colorectal cancer: is one polymorphism enough? *J Clin Oncol* 23 (28): 7230-1, 2005. [15.484]
30. Okuda T, Kawakami K, Ishiguro K, Oda M, Omura K, Watanabe G. The profile of hMLH1 methylation and microsatellite instability in colorectal and non-small cell lung cancer. *Int J Mol Med* 15 (1): 85-90, 2005. [1.847]
31. Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Bilim V, Mai M, Fuchs SY, Minamoto T. Associations among β -TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, β -catenin and NF- κ B in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 96 (15): 1161-70, 2004. [15.678]
32. Watanabe H, Yamaguchi Y, Ohtsubo K, Mouri H, Motoo Y, Yamashita K, Minamoto T, Gabata T, Sawabu N. Epidermoid cyst of the intrapancreatic accessory spleen producing CA19-9. *Digest Endosc* 16 (3): 244-8, 2004.
33. Takahashi Y, Kitakata H, Yamashita K, Yasumoto K, Omote K, Minamoto T, Mai M. Pilot study of low dose, divided maximum tolerated dose of CPT-11 in 21 consecutive patients with metastatic colorectal or gastric cancer. *Surg Today* 34 (3): 246-50, 2004. [0.679]

34. Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, Ruzzo A, Humar B, Santini D, Catalano V, Ficarelli R, Merriman T, Panunzi S, Testa E, Cascinu S, Bearzi I, Tonini G, Magnani M. Association of thymidylate synthase polymorphisms with gastric cancer susceptibility. *Int J Cancer* 112 (6): 1010-4, 2004. [4.555]
35. Oyama K, Kawakami K, Maeda K, Ishiguro K, Watanabe G. The association between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and promoter methylation in proximal colon cancer. *Anticancer Res* 24 (2B): 649-54, 2004. [1.414]
36. Hiranuma C, Kawakami K, Oyama K, Ota N, Omura K, Watanabe G. Hypermethylation of the MYOD1 gene is a novel prognostic factor in the patient with colorectal cancer. *Int J Mol Med* 13 (3): 413-7, 2004. [1.847]
37. Uchida K, Hayashi K, Kawakami K, Schneider S, Yochim JM, Kuramochi H, Takasaki K, Danenberg KD, Danenberg PV. Loss of heterozygosity at the thymidylate synthase (TS) locus on chromosome 18 affects tumor response and survival in individuals heterozygous for a 28-bp polymorphism in the TS gene. *Clin Cancer Res* 10 (2): 433-9, 2004. [6.250]
38. Zhang B, Ougolkov A, Yamashita K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. β -catenin and ras oncogenes detect most human colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 9 (8): 3073-9, 2003. [6.250]
39. Kawashima A, Tsugawa S, Boku A, Kobayashi M, Minamoto T, Nakanishi I, Oda Y. Expression of α v integrin family in gastric carcinomas: increased α v β 6 is associated with lymph node metastasis. *Pathol Res Pract* 199 (2): 57-64 2003. [1.080]
40. Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K, Minato H, Kurumaya H, Oda Y, Mai M, Sawabu N. Endosonographic evaluation of c-kit-positive gastrointestinal stromal tumor. *Abdom Imaging* 28 (3): 301-7, 2003. [1.213]
41. Morita H, Hasegawa T, Minamoto T, Oda Y, Inui K, Tayama H, Nakao N, Ideura T, Yoshimura A. Collagenofibrotic glomerulopathy with a widespread expression of type V collagen. *Virchow's Archiv* 442 (2): 163-8, 2003. [2.029]
42. Sabet EA, Okai T, Minamoto T, Mai M, Sawabu N. Visualizing the gastric wall with a 30-MHz ultrasonic miniprobe: ex vivo imaging of normal gastric sites and sites of early gastric cancer. *Abdom Imaging* 28 (2): 252-6, 2003. [1.213]
43. Ougolkov A, Yamashita K, Bilim V, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. Abnormal expression of E-cadherin, β -catenin and c-erbB-2 in gastric cancer with liver metastasis. *Int J Colorect Dis (Clin Mol Gastroenterol Surg)* 18 (2): 160-6, 2003. [1.918]

44. Kawakami K, Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, Watanabe G, Iacopetta B. The folate pool in colorectal cancers is associated with DNA hypermethylation and with a polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Cancer Res* 9 (16 Pt 1): 5860-5, 2003. [6.250]
45. Kawakami K, Watanabe G. Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. *Cancer Res* 63 (18): 6004-7, 2003. [7.672]
46. Ishiguro K, Kawakami K, Maeda K, Ishida Y, Omura K, Watanabe G. Microsatellite instability in gastric cancer is closely associated with hMLH1 hypermethylation at the proximal region of the promoter. *Int J Mol Med* 12 (4): 603-8, 2003. [1.847]
47. Maeda K, Kawakami K, Ishida Y, Ishiguro K, Omura K, Watanabe G. Hypermethylation of the CDKN2A gene in colorectal cancer is associated with shorter survival. *Oncol Rep* 10 (4): 935-8, 2003. [1.597]
48. Sabet EA, Okai T, Minamoto T, Mai M, Sawabu N. Three-dimensional endoscopic ultrasonography for the assessment of gastric carcinoma invasion: could it provide diagnostic innovations? *Digest Endosc* 14: 53-60, 2002.
49. Hirano K, Yamashita N, Ohta T, Yamashita K, Nakazumi Y, Esumi H, Kawashima A, Mai M, Minamoto T. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with probable hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 45 (2): 273-9, 2002. [2.621]
50. Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. Oncogenic β -catenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in the late-stage clinical colon cancer. *Gastroenterology* 122 (1): 60-71, 2002. [11.673]
51. Kawakami K, Ishida Y, Danenberg KD, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Functional polymorphism of the thymidylate synthase gene in colorectal cancer accompanied by frequent loss of heterozygosity. *Jpn J Cancer Res* 93 (11): 1221-9, 2002. [3.165]
52. Ishida Y, Kawakami K, Tanaka Y, Kanehira E, Omura K, Watanabe G. Association of thymidylate synthase gene polymorphism with its mRNA and protein expression and with prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res* 22 (5): 2805-10, 2002. [1.414]
53. Minamoto T, Buschmann T, Habelhah H, Matusevich E, Tahara H, Boerresen-Dale A-L, Harris C, Ronai Z. Distinct pattern of p53 phosphorylation in human tumors. *Oncogene* 20 (26): 3341-7, 2001. [6.440]

54. Buschman T, Ivanov VN, Henderson S, Fried VA, Minamoto T, Alarcon-Vargas D, Pincus MR, Fuchs SY, Ronai Z. JNK phosphorylation of p53 on Thr-81 is important for p53 stabilization and transcriptional activities in response to stress. *Mol Cell Biol* 21 (8): 2743-54, 2001. [6.420]
55. Sabet EA, Okai T, Minamoto T, Sawabu N. Endosonographic features of advanced gastric carcinoma invading the colon: is it easy to differentiate from pancreatic invasion? *Endoscopy* 33 (2): 197, 2001 (February). [4.166]
56. Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K, Takahashi Y, Kitagata H, Kadoya M, Oda Y, Sawabu N. Presacral ganglioneuroma arising in an elderly man with constipation. *Abdominal Imaging* 26 (2): 215-7, 2001. [1.213]
57. Kawakami K, Salonga D, Park JM, Danenberg KD, Uetake H, Brabender J, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression. *Clin Cancer Res* 7 (12): 4096-101, 2001. [6.250]
58. Kawakami K, Omura K, Kanehira E, Watanabe G. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism is associated with folate pool in gastrointestinal cancer tissue. *Anticancer Res* 21 (1A): 285-90, 2001. [1.414]

著書・総説

59. Miyashita K, Kawakami K, Mai W, Shakoori A, Shimasaki T, Motoo Y, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 β : an emerging therapeutic target in cancer. *Anti-cancer Agents Med Chem*, 2008 (invited).
60. Fuchs SY, Ougolkov AV, Spiegelman VS, Minamoto T. Oncogenic β -catenin signaling network in colorectal cancer. *Cell Cycle* 4 (11): 1520-37, 2005. [3.314]
61. Minamoto T. Detection and characterization of oncogene mutations in preneoplastic and early neoplastic lesions: K-ras oncogene in non-neoplastic tissue and aberrant crypt foci of colorectal cancer patients. In; Keohavong P and Grant S, eds., *Molecular Toxicology Protocols/Methods of Molecular Biology* Vol. 291, Humana Press, Totawa, NJ, 2005, pp. 263-78.
62. Kawakami K. Thymidylate synthase gene in pharmacogenetics. *Curr pharmacogenomics* 2: 137-47, 2004.
63. Minamoto T, Ougolkov A Mai M. Detection of oncogenes in the diagnosis of cancers with active oncogenic signaling. *Expert Rev Mol Diag* 2 (6): 89-99, 2002. [3.135]
64. Minamoto T, Ronai Z. Gene mutation as target for early detection in cancer diagnosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 40 (3): 195-213, 2001. [0.911]

65. Ronai Z, Minamoto T. Early detection of gene mutation in cancer diagnosis. *Princ Pract Oncol* 15 (1): 1-16, 2001.

学会発表

2008年

1. Mai W, Shakoory A, Miyashita K, Zhang B, Motoo Y, Kawakami K, Takahashi Y, Minamoto T. Detection of active fraction of GSK3 β 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.**
2. Minamoto T Shakoory A Mai W Miyashita K Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K. Inhibition of GSK3 β 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.**
3. Kawakami K, Jin MJ, Saito K, Miyashita K, Mai W, Watanabe Go, 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.**
4. 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 β 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.
5. 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, 濱田潤一郎. 神経膠芽腫における GSK3 β 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 23-24 日, 東京.

2007年

6. Minamoto T. GSK3 β , 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.**
7. Minamoto T, Shakoory A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Billadeau DD, Takahashi Y, Kawakami K. Deregulated GSK3 β 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.**
8. Kawakami K, Ruszkiewicz 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.

9. Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakaya N, Zhao X, Tomosugi N, Tanaka T, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Combined effect of gemcitabine and GSK3 β inhibitor against pancreatic cancer resulting in altered gene expression profiles. **The Second Meeting of Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA)**, October 18, 2007, Kobe, Japan.
10. Shimasaki T, Ishigaki Y, Zhao X, Tomosugi N, Tanaka T, Mai W, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Synergistic effect of gemcitabine and GSK3 β inhibitor against human pancreas cancer: GSK3 β as a new therapeutic molecular target. **Annual Meeting of American Pancreatic Association**, November 1-3, 2007, Chicago, Illinois, U.S.A.
11. 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 β 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.
12. 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 : 消化器がんの発生機序からみた治療戦略, 2007 年 7 月 18 - 20 日, 東京.
13. Minamoto T, Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) 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.
14. 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.
15. Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakajima H, Tomosugi N, Tanaka T, Mai W, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Synergistic effect of gemcitabine and GSK3 β inhibitors against human pancreas cancer: GSK3 β 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.
16. Miyashita K, Mai W, Fujisawa H, Hamada J-I, Kawakami K, Minamoto T. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) in glioblastoma attenuates tumor cells' viability and induces apoptosis depending on p53 (GSK3 β 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.
17. Mai W, Miyashita K, Shakoori A, Shimasaki T, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T. Expression, deregulated activity and pathologic role of GSK3 β 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.

18. 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 β 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. 消化器癌分子標的治療の基礎と臨床, 2007 年 11 月 8-9 日, 札幌.
19. 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 β 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. 消化器癌化学療法 of 基礎と臨床, 2007 年 11 月 8-9 日, 札幌.

2006 年

20. Noubissi F., Elcheva I., Bhatia N., Shakoori A., Ougolkov A., Liu J., Minamoto T., Ross J., Fuchs S.Y., and Spiegelman V.S. CRD-BP mediates stabilization of β TrCP1 and c-myc mRNA in response to β -catenin signaling. In: **Keystone Symposia "Wnt and β -catenin Signaling in Development and Disease"**, Snowbird, UT, April 7-12, 2006.
21. Noubissi F., Elcheva I., Bhatia N., Shakoori A., Ougolkov A., Liu J., Minamoto T., Ross J., Fuchs S.Y., and Spiegelman V.S. Stabilization of β -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.
22. Noubissi F., Elcheva I., Bhatia N., Shakoori A., Ougolkov A., Liu J., Minamoto T., Ross J., Fuchs S.Y., and Spiegelman V.S. Mechanisms of stabilization of β TrCP1 and c-myc mRNA in response to Wnt/ β -catenin signaling. In: **"Aspen Cancer Conference"**, Aspen, CO, July 16-19, 2006.
23. 山下 要, 高橋 豊, 源 利成 (招請). 胃癌転移の包括的遺伝子解析の試み. 第 76 回日本衛生学会総会 ミニシンポジウム-癌の遺伝子解析, 2006 年 3 月 25-28 日, 宇部.
24. 二宮 致, 高村 博之, 伏田 幸夫, 木南 伸一, 川上 和之, 谷 卓, 西村 元一, 藤村 隆, 萱原 正都, 太田 哲生. 食道扁平上皮癌における MMPs, TIMP-3 発現性と癌部及び血清中 TIMP-3 遺伝子 promoter 領域 hypermethylation の解析. 第 106 回日本外科学会総会 (サージカルフォーラム), 2006 年 3 月 29-31 日, 名古屋.
25. 今井美和, 河原 栄, 源 利成. 大腸癌背景粘膜における IGF2 遺伝子の刷り込み現象異常. 第 95 回日本病理学会総会, 2006 年 4 月 30 日-5 月 2 日, 東京.
26. 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. 膵癌化学療法の最前線, 2006 年 6 月 29 日, 横浜.

27. 源 利成 (招請). 消化器がんにおける GSK3 β 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.
28. 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 消化器癌の新しい薬物療法へ向けて(2), 2006 年 9 月 14 日-15 日, 名古屋.
29. 源 利成, シャクーリ アッバス, 表 威, 宮下勝吉, 安本和生, 高橋 豊, 川上和之. 新しいがん標的 GSK3 β 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.
30. 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.
31. 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.
32. 宮下勝吉, 表 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 β 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.
33. 表 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 β 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.
34. 源 利成, 高橋 豊, 川上和之. 大腸癌の新規標的酵素 GSK3 β 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 消化管腫瘍の分子診断と標的治療 (消化器病学会), 2006 年 10 月 11 日-10 月 13 日, 札幌.
35. 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 消化器がん検診に有用な危険因子 (*H. pylori*, ペプシノーゲン以外) -がん検診の層別化・個別化の可能性- (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.
36. 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 大腸がんの発育進展と治療 (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.
37. 源 利成, 高橋 豊, 元雄良治, 川上和之. 新規がん標的酵素 GSK3 β 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

分子標的治療の最先端，2006年10月18日-20日，東京。

38. 西村元一，魚谷知佳，太田哲生，源 利成. 大腸癌検診における便潜血定量値の解析：浸潤癌ハイリスク群集約への有用性. 第44回日本癌治療学会総会 シンポジウム12 臓器別にみた癌検診の現状，2006年10月18日-20日，東京。
39. 源 利成 (招請). Wnt/ β -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 (ランチョンセミナー)，2006年11月30日-12月1日，福岡。
40. 源 利成 (招請). 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。

2005年

41. Kaname Yamashita, Bin Zhang, Yuko Tamano, Hidekazu Kitakata, Kazuo Yasumoto, Kazuhiko Omote, Yutaka Takahashi, Toshinari Minamoto. Serial analysis of gene expression in human gastric cancer. 6th International Gastric Cancer Congress, May 4th-7th, 2005, Yokohama, Japan.
42. Kawakami K, Graziano F, Watanabe G, Ruzzo A, Santini D, Catalano V, Bissoni R, Cascinu S, Magnani M. Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. 2005 ASCO Annual Meeting, May 13-17, 2004, Orlando, FL.
43. Abbas Shakoory, Andrei Ougolkov, Zhi Wei Yu, Wei Mai, Takahashi Y, Toshinari Minamoto. Deregulated GSK3 β activity in colorectal cancer participating in tumor cell survival and proliferation: its potential as a novel target for cancer treatment. Shirokane International Symposium (System Genome medicine -Bench to Bedside) (第1回全国附置研究所ネットワーク国際シンポジウム), July 21-24, 2005, Tokyo.
44. 旭井 亮一，源 利成，高橋 勝利. ゲノムワイドなメチル化特異的検出用アレイのプロープデザイン. 平成16年度 ライフサイエンス分野融合会議 生命工学部会バイオテクノロジー研究会 福祉技術部会福祉技術シンポジウム 合同研究発表会・講演会，産業技術総合研究所 つくば，2005年2月3-4日。
45. 川上和之，渡邊 剛. 大腸癌における予後因子としてのMTHFR遺伝子型. 第3回日本臨床腫瘍学会総会，2005年3月4-5日，横浜。
46. 山下 要，張 濱，北方秀一，安本和生，表 和彦，高橋 豊，源 利成. SAGE法を用いたヒト胃癌転移関連遺伝子のスクリーニング. 第105回日本外科学会総会 (サージカルフォーラム)，2005年5月11-13日，名古屋。
47. 安本和生，北方秀一，山下 要，表 和彦，源 利成，高橋 豊，川島篤弘. 胃癌腹膜

- 播種形成におけるケモカインレセプターCXCR4発現とそのリガンドSDF-1 α の果たす役割. 第105回日本外科学会総会(サージカルフォーラム), 2005年5月11-13日, 名古屋.
48. 安本和生, 北方秀一, 山下 要, 表 和彦, 源 利成, 高橋 豊. スキルス胃癌の分子生物学的解析から分子標的治療へ向けた新たな取り組み. 第60回日本消化器外科学会定期学術総会, 2005年7月20-22日, 東京.
 49. 山下 要, 北方秀一, 安本和生, 表 和彦, 高橋 豊, 源 利成. 結腸癌に対するPSK併用補助化学療法と β -cateninの発現. 第60回日本消化器外科学会定期学術総会, 2005年7月20-22日, 東京.
 50. 川上和之, Francesco Graziano, 渡辺 剛. チミジル酸合成酵素遺伝子多型による胃癌術後補助化学療法の効果予測. 第60回日本消化器外科学会定期学術総会(シンポジウム), 2005年7月20-22日, 東京.
 51. 源 利成, Shakoori Abbas, Ougolkov Andrei, 張 濱, 高橋 豊. 大腸癌におけるGSK3 β のWntシグナル非依存的活性と機能: がん治療の新たな分子標的. 第64回日本癌学会学術総会(ワークショップ) 2005年9月14日-16日, 札幌.
 52. 川島 篤弘, 高橋 豊, 源 利成. 大腸癌における β -カテニンおよびインテグリン β 8の発現とリンパ節転移. 第64回日本癌学会学術総会 2005年9月14日-16日, 札幌.
 53. 山下 要, 北方秀一, 安本和生, 表 和彦, 高橋 豊, 源 利成. SAGE法によるヒト胃癌転移関連遺伝子の検索. 第64回日本癌学会学術総会 2005年9月14日-16日, 札幌.
 54. 源 利成, 高橋 豊. 個別的な大腸がん分子マーカー解析とがん診断・検診への応用の試み. DDW-Japan 2005: パネルディスカッション13 消化器がん検診における先端技術の応用(消化器集団検診学会・消化器病学会・消化器内視鏡学会合同), 2005年10月5-8日, 神戸.
 55. 魚谷知佳, 磨伊正義, 源 利成. 免疫学的便鮮血定量値からみた大腸浸潤癌ハイリスク群の集約. DDW-Japan 2005: シンポジウム20 大腸がん検診のハイリスク集約と検診への応用(消化器集団検診学会・消化器病学会・消化器内視鏡学会合同), 2005年10月5-8日, 神戸.
 56. 源 利成, Shakoori Abbas, 高橋 豊. 大腸癌におけるGSK3 β のWntシグナル非依存的活性と機能: 腫瘍細胞生存・増殖に関わる新たながん分子標的. 第16回日本消化器癌発生学会総会(シンポジウム1: 消化器癌の発生-病理, 分子生物, 遺伝子の知見を臨床へ), 2005年10月13-14日, 鹿児島.

2004 年

57. Minamoto T, Ougolkov A, Yamashita K, Mai M. Oncogenic β -catenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in late-stage clinical colon cancer. **95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**, March 27-31, 2004, Orland, Florida.
58. Zhang B, Ougolkov A, Yamashita K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. β -catenin and ras oncogenes detect most human colorectal cancer. **95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**, March 27-31, 2004, Orland, Florida.
59. Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Bilim V, Mai M, Fuchs SY, Minamoto T. Up-regulation of β -TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, in colorectal cancer. **95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**, March 27-31, 2004, Orland, Florida.
60. Kawakami K, Watanabe G. The association of thymidylate synthase mRNA expression with its three gene polymorphisms in colorectal cancer. **95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**, March 27-31, 2004, Orland, Florida.
61. Kawakami K, Watanabe G. Tailor-made chemotherapy based on thymidylate synthase pharmacogenetics. **2nd Pharmaceutical Sciences World Congress**, May 30-June 3, 2004, Kyoto Japan.
62. Yamashita K, Nakazato H, Ito K, Ougolkov A, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. Effect of adjuvant immunochemotherapy with PSK for colon cancer patients showing oncogenic β -catenin activation in primary tumor. **2004 ASCO Annual Meeting**, June 5 - 8, 2004, Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana.
63. Bin Zhang, Zhi Wei Yu, Kaname Yamashita, Abbas Shakoory, Andrei Ougolkov, Yutaka Takahashi, Toshinari Minamoto. Splicing variants of *hdm2* protooncogene and inactivation of *p53* tumor suppressor gene in colorectal cancer. **The 3rd International Conference on Gastrointestinal Carcinogenesis (ICGC'04)**, August 19-20, 2004, Sapporo, Japan.
64. Abbas Shakoory, Andrei Ougolkov, Bin Zhang, Zhi Wei Yu, Kaname Yamashita, Yutaka Takahashi, Toshinari Minamoto. Unrestrained activation of glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) in colorectal cancer. **The 3rd International Conference on Gastrointestinal Carcinogenesis (ICGC'04)**, August 19-20, 2004, Sapporo, Japan.
65. 源 利成, 山下 要, 高橋 豊, 磨伊正義. 大腸癌における β -transducin repeats-containing protein (β -TrCP ユビキチンリガーゼ受容体)の発現とがん化シグナル活性化. 第 104 回日本外科学会総会 (サージカルフォーラム 15 「大腸癌: 発癌 1」), 2004 年 4 月 7-9 日, 大阪.
66. 高橋 豊, 山下 要, 北方秀一, 安本和生, 表 和彦, 源 利成, 磨伊正義. 癌の個性,

- 特にダブリングタイムからみた、肝転移の治療選択に関する検討. 第 104 回日本外科学会総会 (パネルディスカッション 22 「転移性肝癌」), 2004 年 4 月 7-9 日, 大阪.
67. 安本和生, 北方秀一, 山下 要, 表 和彦, 源 利成, 高橋 豊, 磨伊正義. 胃癌におけるケモカインレセプター発現の検討. 第 104 回日本外科学会総会, 2004 年 4 月 7-9 日, 大阪.
 68. 奥田俊之, 川上和之, 竹原 明, 富田剛治, 常塚宣男, 松本 勲, 小田 誠, 渡邊 剛. 肺癌における CpG island methylator phenotype (CIMP) の検討. 第 104 回日本外科学会総会, 2004 年 4 月 7-9 日, 大阪.
 69. 竹原 明, 川上和之, 奥田俊之, 富田剛治, 常塚宣男, 松本 勲, 小田 誠, 渡邊 剛. 肺癌患者における MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MS A2756G 遺伝子型の臨床病理学的検討. 第 104 回日本外科学会総会, 2004 年 4 月 7-9 日, 大阪.
 70. 尾山佳永子, 川上和之, 奥田俊之, 竹原 明, 太田尚宏, 渡邊 剛. TS, MTHFR 遺伝子型と I 期肺癌の予後との関連. 第 104 回日本外科学会総会, 2004 年 4 月 7-9 日, 大阪.
 71. 源 利成, 磨伊正義. β -カテニンがん化シグナルの活性化, 制御機構の破綻と大腸癌病態. 第 90 回日本消化器病学会総会 (ワークショップ: シグナル伝達と疾患), 2004 年 4 月 21-23 日, 仙台.
 72. 源 利成, 磨伊正義. 大腸がんの個別的分子マーカー診断と網羅的解析法開発の試み: がん検診への応用の可能性. 第 43 回日本消化器集団検診学会総会 (シンポジウム III: 消化器癌検診における分子マーカー診断-ゲノム・プロテオミクス応用の可能性と課題), 2004 年 5 月 20-22 日, 札幌.
 73. 河原 栄, 今井美和, 小田恵夫, 源 利成. 大腸癌および胃癌における IGF2 遺伝子の刷り込現象異常: マイクロダイセクションによる解析. 第 93 回日本病理学会総会, 2004 年 6 月 9-11 日, 札幌.
 74. 源 利成, ウゴルコフ アンドレイ, ジャン ビン, 山下 要, ウラディミール ビリム, 高橋 豊, フェックス サージ. 大腸癌における β -transducin repeats-containing protein (β -TrCP; E3 ユビキチンリガーゼ受容体) の発現とがん化シグナル活性化. 第 63 回日本癌学会学術総会, 2004 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 福岡.
 75. 張 濱, ウゴルコフ アンドレイ, 山下 要, 于 志偉, シャクーリ アッバス, 高橋 豊, 源 利成. β -catenin および ras がん遺伝子は大部分のヒト大腸癌に検出される. 第 63 回日本癌学会学術総会, 2004 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 福岡.
 76. 滝沢昌也, 川上和之, 小幡 徹, 戸田有宣, 谷内 毅, 田村昌也, 松本 勲, 小田 誠, 渡邊 剛, 佐々木琢磨. 非小細胞肺癌における thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA 発現と in vitro 抗癌剤感受性の関連性解析. 第 45 回日本肺癌学会

総会, 2004年10月25-26, 横浜.

77. 山下 要, 北方秀一, 安本和生, 表 和彦, 高橋 豊, 源 利成. 結腸癌に対する PSK 併用補助化学療法と β -catenin の発現. 第 42 回日本癌治療学会総会 ワークショップ 12: 各科領域における化学療法の工夫, 2004年10月27-29日, 京都.

2003年

78. Minamoto T. Colonoscopy—preparation, practice and diagnosis of colorectal cancer. 5th Japan-Russian Medical Exchange Symposium, February 12, 2003, Moscow (invited).
79. Minamoto T. Distinct pattern of oncogenic β -catenin activation in colorectal cancer. 2nd International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa, March 12-13, Kanazawa (invited).
80. Kawakami K, Watanabe G. Single nucleotide polymorphism in the tandem-repeat sequence of thymidylate synthase gene: a candidate for an additional predictor in 5-FU-based chemotherapy. 2003 ASCO Annual Meeting, May 31-June 3, 2003, Chicago, IL.
81. Kawakami K, Watanabe G. Functional analysis of a novel single nucleotide polymorphism in the repeat-length polymorphism of thymidylate synthase gene. 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, July 11-14, 2003, Washington, D.C.
82. Mai M, Minamoto T. Endoscopic diagnosis and treatment of colorectal cancer (CRC) including mass screening. The 10th Russia-Japan Medical Exchange International Symposium, August 22-25, Yakutsk, Russia.
83. 旭井亮一, 高橋勝利, Ali Arjomand (コンビメートリックス KK), 源 利成. DNA メチル化検出のアレイへの応用. 平成 14 年度ライフサイエンス分野融合会議・生命工学部会バイオテクノロジー研究会合同研究講演会, 2003年2月24-25日, つくば市.
84. 竹原 朗, 川上和之, 富田剛治, 奥田俊之, 原 裕郁, 石川紀彦, 呉 哲彦, 小田 誠, 渡邊 剛. 原発性肺癌における TS 3' 6bp ins による遺伝子型の臨床病理学的検討. 第 20 回呼吸器外科学会総会, 2003年5月8-10日, 東京.
85. 奥田俊之, 川上和之, 竹原 朗, 富田 剛治, 石川紀彦, 原 祐郁, 小田 誠, 渡邊 剛. 肺癌における MYOD1 遺伝子メチル化の検討. 第 20 回呼吸器外科学会総会, 2003年5月8-10日, 東京.
86. 石黒 要, 川上和之, 前田一也, 平沼知加志, 尾山佳永子, 太田尚宏, 大村健二, 渡邊 剛. 胃癌における hMLH1 近位プロモーター領域のメチル化と MSI の関連. 第 103 回日本外科学会総会, 2003年6月4-6日, 札幌.
87. 竹原 朗, 川上和之, 太田尚宏, 奥田俊之, 尾山佳永子, 富田剛治, 塚山正市, 平沼知加志, 平能康充, 原 裕郁, 石川紀彦, 小田 誠, 渡邊 剛. 肺癌患者における MTHFR

C677T 遺伝子型と癌関連遺伝子のメチル化との関連性についての検討. 第 103 回日本外科学会総会, 2003 年 6 月 4-6 日, 札幌.

88. 太田尚宏, 川上和之, 小田 誠, 原 祐郁, 石川紀彦, 奥田俊之, 尾山佳永子, 竹原 朗, 塚山正市, 富田剛治, 平能康充, 平沼知加志, 渡邊 剛. 肺癌における癌抑制遺伝子のプロモーター領域メチル化の解析. 第 103 回日本外科学会総会, 2003 年 6 月 4-6 日, 札幌.
89. 平沼知加志, 川上和之, 太田尚宏, 奥田俊之, 尾山佳永子, 竹原 朗, 塚山正市, 平能康充, 吉羽秀麿, 大村健二, 渡邊 剛. 大腸癌における Estrogen Receptor 遺伝子プロモーターのメチル化の解析. 第 103 回日本外科学会総会, 2003 年 6 月 4-6 日, 札幌.
90. Bin Zhang, 山下 要, 高橋 豊, 磨伊正義, 源 利成. 大腸癌における Hdm2 スプライス変異体とがん病態・転移との関連. 第 12 回日本癌転移学会, 2003 年 6 月 27-28 日, 金沢.
91. Andrei Ougolkov, 山下 要, 高橋 豊, 磨伊正義, 源 利成. Abnormal expression of E-cadherin, beta-catenin and c-erbB-2 in advanced gastric cancer: its association with liver metastasis. 第 12 回日本癌転移学会, 2003 年 6 月 27-28 日, 金沢.
92. 源 利成, 張 濱, 山下 要, 高橋 豊, 磨伊正義. 大腸癌における hdm2 スプライス変異体の検出とがん病態診断. 第 58 回日本消化器外科学会総会, 2003 年 7 月 16-18 日, 東京.
93. 尾山佳永子, 川上和之, 平沼知加志, 竹原 朗, 奥田俊之, 太田尚宏, 渡邊 剛. 大腸癌症例における TS 遺伝子多型性と DNA hypermethylation との関連. 第 58 回日本消化器外科学会総会, 2003 年 7 月 16-18 日, 東京.
94. 平沼知加志, 川上和之, 太田尚宏, 奥田俊之, 尾山佳永子, 塚山正市, 平能康充, 吉羽秀麿, 大村健二, 渡邊 剛. 大腸癌における MYOD1 遺伝子プロモーターのメチル化の解析. 第 58 回日本消化器外科学会総会, 2003 年 7 月 16-18 日, 東京.
95. Andrei Ougolkov, 張 濱, 山下 要, 高橋 豊, 磨伊正義, Serge Y. Fuchs, 源 利成. Up-regulation of β TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, in colorectal cancer. 第 14 回日本消化器癌発生学会総会, 2003 年 9 月 11-12 日, 金沢.
96. 張 濱, Andrei Ougolkov, 山下 要, 高橋 豊, 磨伊正義, 源 利成. β -カテニンおよび ras がん遺伝子は大部分のヒト大腸癌に検出される. 第 14 回日本消化器癌発生学会総会, 2003 年 9 月 11-12 日, 金沢.
97. 源 利成, 張 濱, 山下 要, Abbas Shakoori, Andrei Ougolkov, 高橋 豊, 磨伊正義. 大腸癌における hdm2 スプライス変異体の出現と p53 不活性化. 第 62 回日本癌学会総会, 2003 年 9 月 25-27 日, 名古屋.

98. Andrei Ougolkov, 張 濱, 山下 要, Abbas Shakoori, 高橋 豊, 磨伊正義, 源 利成. 大腸癌における β -カテニンがん遺伝子の特異的活性化と APC がん抑制遺伝子不活性化の関連 (LOH of APC and oncogenic β -catenin activation in human colorectal cancer). 第 62 回日本癌学会総会, 2003 年 9 月 25-27 日, 名古屋.
99. 川上和之, 渡邊 剛. チミジル酸合成酵素遺伝子多型による 5-FU 系抗癌剤の効果予測. 第 62 回日本癌学会総会, 2003 年 9 月 25-27 日, 名古屋.
100. 奥田俊之, 川上和之, 竹原 朗, 富田剛治, 小田 誠, 渡邊 剛. 肺癌、胃癌、大腸癌における hMLH1 遺伝子メチル化のパターンと microsatellite instability の相関. 第 41 回日本癌治療学会総会, 2003 年 10 月 22-24 日, 札幌.
101. 竹原 朗, 川上和之, 奥田俊之, 富田 剛治, 松本 勲, 常塚宣男, 小田 誠, 渡邊 剛. 肺癌患者における MTHFR C677T 遺伝子型と臨床病理学的因子の検討. 第 41 回日本癌治療学会総会, 2003 年 10 月 22-24 日, 札幌.
102. 川上和之, 竹原 朗, 奥田俊之, 太田尚宏, 滝沢昌也, 田村昌也, 松本 勲, 常塚宣男, 小田 誠, 渡邊 剛. 肺癌におけるチミジル酸合成酵素遺伝子多型解析. 第 44 回日本肺癌学会総会, 2003 年 11 月 6-7 日, 東京.
103. 奥田俊之, 川上和之, 竹原 朗, 富田 剛治, 常塚宣男, 松本 勲, 小田 誠, 渡邊 剛. 肺癌における MYOD1 遺伝子メチル化の検討. 第 44 回日本肺癌学会総会, 2003 年 11 月 6-7 日, 東京.
104. 川上和之, 小田誠, 常塚宣男, 松本勲, 田村昌也, 渡邊 剛. I 期肺癌におけるチミジル酸合成酵素遺伝子の遺伝子多型解析. 第 56 回日本胸部外科学会総会, 2003 年 11 月 19-21 日, 東京.

2002 年

105. Ougolkov A, Yamashita K, Bilim V, Takahashi Y, Mai M, Fuchs S, Minamoto T. Expression of β TrCP ubiquitin ligase receptor in human colon cancer. 93rd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, April 6-10, San Francisco, CA, USA.
106. Kawakami K, Salonga K, Danenberg KD, Park JM, Uetake H, Brabender J, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Functional polymorphism of the thymidylate synthase gene in colorectal cancer is modulated by frequent loss of heterozygosity. 93rd Annual Meeting of American Association for Cancer Research, April 6-10, San Francisco, CA, USA.
107. Andrei Ougolkov, Kaname Yamashita, Yutaka Takahashi, Masayoshi Mai, Toshinari Minamoto. Comparative analysis of β -catenin and K-ras activation in human colorectal cancer. 27th European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress, October 18-22, 2002, Nice, France.

108. 石黒 要, 川上和之, 尾山佳永子, 平沼知加志, 前田一也, 石田善敬, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 大腸癌における hMLH1 メチル化異常と MSI との関連. 第 102 回日本外科学会総会, 2002 年 4 月 11-13 日, 京都.
109. 前田一也, 川上和之, 石田善敬, 石黒 要, 尾山佳永子, 平沼知加志, 石川暢己, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 大腸癌患者の血中遊離 DNA における癌関連遺伝子プロモーター領域の hypermethylation. 第 102 回日本外科学会総会, 2002 年 4 月 11-13 日, 京都.
110. 源 利成, 平野晃一, 北方秀一, 山下 要, 表 和彦, 高橋 豊, 磨伊正義. 遺伝性非ポリポーシス大腸癌: 金沢大学がん研究所腫瘍外科における最近 15 年間の症例解析. 第 8 回家族性腫瘍研究会学術集会, 2002 年 6 月 14-15 日, 京都.
111. 源 利成, 磨伊正義. ヒト大腸癌における造腫瘍シグナル伝達活性化と制御: がん診療へのインパクト. 第 57 回日本消化器外科学会総会, 2002 年 7 月 28-30 日, 京都.
112. Andrei Ougolkov, 張 濱, 山下 要, 平野晃一, 表 和彦, 高橋 豊, 磨伊正義, 源 利成. 大腸癌における β -カテニンシグナル伝達の新規制御因子 β TrCP の発現. 第 57 回日本消化器外科学会総会, 2002 年 7 月 28-30 日, 京都.
113. 前田一也, 川上和之, 平沼知加志, 尾山佳永子, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 大腸癌における癌関連遺伝子プロモーター領域の hypermethylation 解析. 第 57 回日本消化器外科学会総会 (パネルディスカッション), 2002 年 7 月 28-30 日, 京都.
114. 尾山佳永子, 川上和之, 平沼知加志, 平能康充, 太田尚宏, 奥田俊之, 塚山正市, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 大腸癌細胞株における TS 遺伝子型, 蛋白発現量, F-dUrd 感受性の相関. 第 57 回日本消化器外科学会総会, 2002 年 7 月 28-30 日, 京都.
115. 平沼知加志, 川上和之, 太田尚宏, 奥田俊之, 平能康充, 尾山佳永子, 塚山正市, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 胃癌における癌関連遺伝子プロモーターの hypermethylation 解析. 第 57 回日本消化器外科学会総会, 2002 年 7 月 28-30 日, 京都.
116. 山下 要, Andrei Ougolkov, 張 濱, 高橋 豊, 磨伊正義, 源 利成. ヒト大腸癌における β -カテニンの特異的活性化. 第 13 回日本消化器癌発生学会・シンポジウム, 2002 年 9 月 5-6 日, 大阪.
117. 川上和之, 渡邊 剛. チミジル酸合成酵素遺伝子の発現・遺伝子型を指標としたテーラード医療の可能性. 第 40 回日本癌治療学会総会, 2003 年 10 月 16-18 日, 東京.
118. 平沼知加志, 川上和之, 太田尚宏, 奥田俊之, 尾山佳永子, 平能康充, 塚山正市, 吉羽秀麿, 大村健二, 渡邊 剛. 胃癌におけるカドヘリン遺伝子のメチル化の解析. 第 40 回日本癌治療学会総会, 2003 年 10 月 16-18 日, 東京.
119. 尾山佳永子, 川上和之, 太田尚宏, 平沼知加志, 竹原 朗, 平能康充, 奥田俊之, 渡邊

剛. 大腸癌における MTHFR 遺伝子型と臨床病理学的因子の関連. 第 40 回日本癌治療学会総会, 2003 年 10 月 16-18 日, 東京.

120. 源 利成, 平野晃一, 山下 要, 高橋 豊, 磨伊正義. 最近 15 年間の遺伝性非ポリポーシス大腸癌症例の解析. 第 61 回日本癌学会総会, 2002 年 10 月 1-3 日, 東京.
121. Andrei Ougolkov, 山下 要, 張 濱, 金田敦子, 高橋 豊, 磨伊正義, 源 利成. Comparative analysis of β -catenin and K-ras activation in colorectal cancers. 第 61 回日本癌学会総会, 2002 年 10 月 1-3 日, 東京.
122. 川上和之, 渡邊 剛. チミジル酸合成酵素遺伝子多型の癌臨床への応用. 第 61 回日本癌学会総会, 2002 年 10 月 1-3 日, 東京.
123. 源 利成, 山下 要, 磨伊正義. 大腸癌における活性化がん遺伝子の検出: がん検診への応用を目指して. DDW Japan 2002, 第 44 回日本消化器病学会大会・シンポジウム 10. 遺伝子診断を応用した消化器がん検診の可能性, 2002 年 10 月 24-27 日, 横浜.
124. 源 利成, 平野晃一, 山下 要, 高橋 豊, 磨伊正義. 上行結腸癌切除後 8 ヶ月目に非ホジキンリンパ腫 (肺, 回腸) を発症した遺伝性非ポリポーシス大腸癌症例. 第 47 回日本人類遺伝学会大会 2002 年 11 月 13-15 日, 名古屋.

2001 年

125. Spiegelman V.S., Slaga T.J., Pagano M., Minamoto T., Ronai Z., Fuchs S.Y. The expression and activity of FBW1a ubiquitin ligase receptor is regulated by Wnt/ β -catenin signaling. In: **Keystone Symposia "The Molecular Basis of Cancer: Signaling to Cell Growth and Death"**, Taos, NM, January 9-14, 2001.
126. Ougolkov AV, Yamashita K, Omote K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. E-cadherin/ β -catenin expression in comparison with c-erbB-2 oncoprotein in advanced gastric cancer associated with liver metastasis. **92nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**. March 24-28, 2001, New Orleans, LA, U.S.A.
127. Ougolkov AV, Yamashita K, Omote K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. Abnormal expression of E-cadherin, β -catenin and c-erbB-2 in advanced gastric cancer: its association with liver metastasis. **4th International Gastric Cancer Congress**, April 29-May 2, 2001, New York, NY, U.S.A.
128. Mai M, Takahashi Y, Ougolkov AV, Yamashita K, Omote K, Minamoto T. Multiparametric in situ mRNA hybridization analysis for gastric biopsies to predict lymphatic permeation and vascular invasion in patients with gastric carcinoma. **4th International Gastric Cancer Congress**, April 29-May 2, 2001, New York, NY, U.S.A.

129. Omote K, Ougolkov A, Hirano K, Yamashita K, Fujimoto T, Minamoto T, Takahashi Y, Mai M. Endoscopic treatment for early gastric cancer. The 9th International Symposium of the Japan-Russia Medical Exchange (JRME), Kanazawa, September 4 to 9, 2001.
130. 川上和之, 石田善敬, 前田一也, 石黒 要, 石川暢己, 大田浩司, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 進行胃癌における p16, hMLH1 遺伝子プロモーター領域の hypermethylation の解析. 第 73 回日本胃癌学会総会, 2001 年 3 月 1-3 日, 金沢.
131. 石田善敬, 川上和之, 大村健二, 前田一也, 石黒 要, 大田浩司, 金平永二, 渡邊 剛. 胃癌における TS, DPD の発現は術後経口抗癌剤のオーダーメイド化の指標になりうるか. 第 73 回日本胃癌学会総会, 2001 年 3 月 1-3 日, 金沢.
132. 表 和彦, 平野晃一, 山下 要, 源 利成, 藤本敏博, 高橋 豊, 磨伊正義. 早期胃癌に対する EMR の検討. 第 61 回日本消化器内視鏡学会総会, 2001 年 5 月 10-12 日, 神戸.
133. 山下 要, Ougolkov Andrei, 磨伊正義, 源 利成. ヒト結腸癌における β -catenin の MMP-7 誘導は late event である. 第 10 回日本がん転移学会総会, パネルディスカッション(1), 2001 年 6 月 14-15 日, 徳島.
134. 源 利成, Ze'ev Ronai. ヒト腫瘍における p53 の安定性とリン酸化. 第 12 回金沢オンコロジーセミナー, 2001 年 7 月 7 日, 金沢. (依頼)
135. 川上和之, 石田善敬, 前田一也, 石黒 要, 石川暢己, 大田浩司, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 進行胃癌および背景正常粘膜における p16 プロモーター領域の hypermethylation. 第 56 回日本消化器外科学会総会, 2001 年 7 月 25-27 日, 秋田.
136. 石田善敬, 川上和之, 大村健二, 金平永二, 前田一也, 石黒 要, 石川暢己, 大田浩司, 渡邊 剛. 大腸癌における TS, DPD の発現は術後経口抗癌剤投与の指標になりうるか. 第 56 回日本消化器外科学会総会, 2001 年 7 月 25-27 日, 秋田.
137. 前田一也, 川上和之, 石田善敬, 石黒 要, 石川暢己, 大田浩司, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 大腸癌における p16, hMLH1 遺伝子プロモーター領域の hypermethylation の解析. 第 56 回日本消化器外科学会総会, 2001 年 7 月 25-27 日, 秋田.
138. 源 利成, Thomas Buschmann, 磨伊正義, Ze'ev Ronai. 変異型 p53 の安定化制御に関する検討. 第 60 回日本癌学会総会, 横浜, 2001 年 9 月 26-28 日.
139. Andrei Ougolkov, 山下 要, Vladimir Bilim, 高橋 豊, 磨伊正義, Serge Fuchs, 源 利成. ヒト結腸癌における β TrCP の発現. 第 60 回日本癌学会総会, 横浜, 2001 年 9 月 26-28 日.
140. 山下 要, Andrei Ougolkov, 金田敦子, 高橋 豊, 磨伊正義, 源 利成. ヒト大腸癌における β -catenin 活性化と p53 不活化の比較検討. 第 60 回日本癌学会総会, 横浜, 2001

年9月26-28日.

141. 石黒 要, 川上和之, 前田一也, 石田善敬, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 大腸癌におけるhMLH1メチル化異常とMSIとの関連. 第39回日本癌治療学会総会, 2002年11月7-9日, 広島.
142. 前田一也, 川上和之, 石田善敬, 石黒 要, 尾山佳永子, 平沼知加志, 石川暢己, 金平永二, 大村健二, 渡邊 剛. 大腸癌患者の血中遊離DNAにおける癌関連遺伝子プロモーター領域のhypermethylation. 第39回日本癌治療学会総会, 2002年11月7-9日, 広島.

知的財産出願・支援状況

(1) 国内特許出願

特願 2004-378465

発明者: 寫田雅光, 日野文嗣, 加藤郁之進, 川上和之

出願者: タカラバイオ株式会社

出願日: 2004年12月28日

出願国: 日本

名 称: 遺伝子多型の同時検出方法

(2) 国内特許出願

特願 2005-000133

発明者: 源 利成

出願者: 国立大学法人金沢大学

出願日: 2005年1月4日

出願国: 日本

名 称: GSK3β阻害効果に基づく抗がん剤の評価方法

(3) 日本科学技術振興機構 (JST) 海外出願支援

2005年7月4日 申請 (JST管理番号: S2005-310PCT)

2005年11月11日 支援決定 (支援額: 約200万円)

名 称: GSK3β阻害効果に基づく抗がん剤の評価方法

(4) 国際特許出願

出願番号: PCT/JP2005/023485

発明者: 寫田雅光, 日野文嗣, 加藤郁之進, 川上和之

出願者: タカラバイオ株式会社

出願日: 2005年12月21日

出願形態：PCT 出願
名 称：遺伝子多型の同時検出方法

(5) 国際特許出願

出願番号：PCT/JP2006/300160
発明者：源 利成
出願者：国立大学法人金沢大学
出願日：2006年1月4日
出願形態：PCT 出願
名 称：GSK3 β 阻害効果に基づくがんの抑制と抗がん剤の評価方法

(6) 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

(7) 日本科学技術振興機構（JST）指定国移行 継続支援

JST 管理番号：S2005-0310
2007年4月5日 支援内定
出願国：日本，米国，ドイツ，フランス，英国
出願形態：指定国出願
名 称：GSK3 β 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

(8) 日本国特許出願

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 β 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

(9) 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 β

(10) 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 β

(11) 国内出願：準備中

出願番号：特願

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：

出願国：日本

名 称：大腸がんの分子マーカー（仮題）

6. 外部資金獲得状況

研究費

	件数	研究経費（総額）
代表	35 件	117,050,885 円
分担	11 件	127,157,000 円

内訳

[1] 2008－2010 年度 科学研究費補助金（基盤研究 B）：課題番号 20390353

川上和之（代表），源 利成（分担），曾我朋義，石垣靖人（連携）

課題：大腸癌における DNA メチル化の調節機構解明と遺伝子診断・治療への応用

研究経費：10,660,000 円。

[2] 2008－2009 年度 科学研究費補助金（特定領域研究・がん治療）：課題番号 20015018.

源 利成（代表），川上和之，横井健二，島崎猛夫（分担），安本和生（連携）

課題：GSK3 β のがん促進機能の分子機構解明とその阻害に基づく消化器がん制御法の開

発

研究経費：10,600,000 円

[3] 2008－2009 年度 金沢医科大学共同研究費

元雄良治（代表），島崎猛夫，友杉直久，石垣靖人，源 利成

課題：抗がん剤感受性に関わる新しい分子細胞機構の解明とその耐性克服への応用

研究経費：10,000,000 円（申請額；交付額は審議中）

[4] 2008 年度 金沢大学学長戦略経費（重点研究経費）：若手育成

表 威（代表），稲垣冬彦（分担）

課題：GSK3 β 阻害効果に基づく新しいがん治療薬の開発

研究経費：400,000 円

[5] 2008 年度 金沢大学学長戦略経費（重点研究経費）：若手育成

金 明姫（代表）

課題：リン酸化シグナル阻害剤と誘導加温の併用による新しいがん温熱治療法の開発

研究経費：400,000 円

[6] 2008 年 1 月 2007（平成 19）年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金

源 利成

課題：Wnt がん化シグナルの新規転写標的分子の同定と大腸癌における機能解析

研究経費：500,000 円

[7] 2007－2008 年度 科学研究費補助金（萌芽研究）：課題番号 19659190 整理番号 0005

島崎猛夫（代表），元雄良治，源 利成，石垣靖人，友杉直久（分担）

課題：塩酸ゲムシタピンによる膵がん細胞の EMT 誘導の検証と分子細胞機構の解明

研究経費：3,200,000 円

[8] 2007－2008 年度 科学研究費補助金（若手研究 B）：課題番号 19790938 整理番号 0002

表 威（代表）

課題：GSK3 β のがん細胞生存・増殖維持機能の解明と分子標的がん治療法の開発

研究経費：3,490,000 円

[9] 2007－2008 年度 科学研究費補助金（基盤研究 C）：課題番号 19591536 整理番号 0011

高橋 豊（代表），岡本正人，源 利成（分担）

課題：樹状細胞による自己癌標的免疫療法を増強させる，各種抗癌剤の適量に関する検討

研究経費：3,870,000 円（間接経費 570,000 円）

[10] 2004－2008 年度 厚生労働省がん研究助成金：課題番号 15-2

「がん生物学に基づく新しい治療法に関する研究」

江角浩安 (代表), 源 利成 (分担), ほか

課題: 細胞調節システム破綻の解析と大腸がん制御への応用

研究経費: 1,800,000 円 (2004), 1,800,000 円 (2005), 1,700,000 円 (2006), 1,700,000 円 (2007), 1,700,000 円 (2008) 計 8,700,000 円

[11] 2007 年 1 月 2006 (平成 18) 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金

源 利成

課題: Wnt がん化シグナルの新規転写標的分子の同定と大腸癌における機能解析

研究経費: 500,000 円

[12] 2006-2007 年度 金沢大学学長戦略経費 (重点研究経費) 中核的研究拠点 COE 形成研究

源 利成 (代表), 大島正伸 (分担), 平尾 敦 (分担), 佐藤 博 (分担)

課題: 基幹的細胞調節システム破綻に基づく消化器がんの本態解明とがん制御への応用

研究経費: 6,000,000 円

[13] 2006-2007 年度 科学研究費補助金 (萌芽研究): 課題番号 18659380 整理番号 0004

源 利成 (代表), 高橋 豊 (分担)

課題: β -catenin/Tcf 複合体の新規転写標的分子の同定と大腸癌における機能解析

研究経費: 3,300,000 円

[14] 2006-2008 年度 科学研究費補助金 (基盤研究 B): 課題番号 18390363 整理番号 0004

源 利成 (代表), 高橋 豊 (分担), 川上和之 (分担)

課題: 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

研究経費: 19,370,000 円

[15] 2006-2007 年度 科学研究費補助金 (基盤研究 C): 課題番号 18591458 整理番号 5001

川上和之 (代表)

課題: 核酸・葉酸代謝関連酵素の包括的遺伝子解析による消化器癌の個別化医療開発

研究経費: 3,600,000 円

[16] 2006 年 1 月 2005 (平成 17) 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金

源 利成

課題: 大腸癌における GSK3 β の活性・機能解析とがん制御への応用

研究経費: 500,000 円

[17] 2005 年 7 月 2005 年度 金沢大学がん研究所分子標的薬剤開発センター共同研究

源 利成

課題：新たながん標的キナーゼ GSK3 β の活性・機能解析と大腸癌制御への応用
研究経費：700,000 円

[18] 2005－2006 年度 科学研究費補助金（基盤研究C 2）：課題番号 17591382

高橋 豊（代表），源 利成（分担）

課題：Tailored dose 化学療法確立とその基礎的研究

研究経費：3,300,000 円

[19] 2005 年 1 月 2004（平成 16）年度財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金

源 利成

課題：胃癌のトランスクリプトーム解析に基づいた転移責任遺伝子の同定

研究経費：500,000 円

[20] 2004－2005 年度 科学研究費補助金（基盤研究C 2）：課題番号 16590271

川島篤弘（代表），源 利成（分担）

課題： α V β 8 インテグリンによる TGF- β 1 の活性化が大腸癌の浸潤・転移に及ぼす影響

研究経費：1,800,000 円

[21] 2004－2005 年度 科学研究費補助金（萌芽研究）：課題番号 16659354

源 利成（代表），高橋 豊，川島篤弘

課題：糖代謝調節キナーゼの Wnt シグナル非依存的がん化作用の解明と大腸癌制御

研究経費：3,300,000 円

[22] 2004－2005 年度 科学研究費補助金（基盤研究C 2）：課題番号 16591386

川上和之（代表），小田 誠（分担）

課題：DNA メチル化プロファイリングによる肺癌の個性診断

研究経費：3,700,000 円

[23] 2003 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金

源 利成（代表），渡邊弥壽夫，磨伊正義（分担）

課題：ゲノム・トランスクリプトーム解析に基づいた大腸癌の転移責任遺伝子の同定

研究経費：500,000 円

[24] 2003－2005 年度 科学研究費補助金（特別研究員奨励費）：課題番号 03341

源 利成（代表），Bin Zhang（張 濱）（外国人特別研究員）

課題：大腸癌の発生進展に関わる新世代がん遺伝子の活性化機構：遺伝子診断と分子標的治療の開発を目指して（Activation of the new generation oncogenes in colorectal cancer as targets for diagnosis and therapy）

研究経費：2,500,000 円

[25] 日本学術振興会 2003（平成 15）年度日米がん研究協力事業派遣研究員採択

源 利成

課題：ヒトがんにおける転写因子の発現・活性化の制御機構：がんの分子診断と分子標的治療への応用

研究補助：1,366,885 円

[26] 2003－2005 年度 科学研究費補助金（基盤研究 B 2）：課題番号 15390391

源 利成（代表），高橋 豊（分担），磨伊正義（分担）

課題：大腸癌におけるがん化シグナルの特異的活性化・制御機構の個別的ならびに網羅的解析－ β -カテニンシグナル伝達関連遺伝子群を中心に－

研究経費：10,500,000 円

[27] 2003 年 3 月 第 34 回（2002 年度）内藤記念科学奨励金（研究助成）

源 利成（代表）

課題：大腸癌における β -カテニンがん遺伝子の特異的活性化・制御の分子機構に関する個別的ならびに網羅的解析

研究経費：1,500,000 円

[28] 2002 年 11 月 2002 年度金沢大学がん研究所分子標的薬剤開発センター共同研究

源 利成

課題：胃癌における遺伝子発現プロファイル解析：発がんや診断に関する分子標的同定の試み

研究経費：400,000 円

[29] 2002 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金

源 利成（代表）

課題：網羅的遺伝子発現解析 RLGS 法による大腸癌の転移関連遺伝子の同定

研究経費：500,000 円

[30] 2002－2004 年度 科学研究費補助金（特別研究員奨励費）：課題番号 02527

源 利成（代表），Andrei Vitalievich Ougolkov（外国人特別研究員）

課題：消化器癌における β -カテニンがん遺伝子シグナル伝達活性化と制御機構の解明：がん分子診断と検診への応用

研究経費：2,500,000 円

- [31] 2002-2004 年度「発がんと防御」領域総括班
笹月健彦（代表），源 利成（分担）
課題：胃がん発症に関与する遺伝子の解明
研究経費：2,400,000 円
- [32] 2002 年度 財団法人澁谷学術文化スポーツ振興財団：大学の新技术研究に対する奨励金
渡辺弥壽夫，源 利成（分担），ほか。
課題：メチレーションに着目した網羅的遺伝子発現解析及び遺伝子診断の研究
研究経費：3,000,000 円
- [33] 2001-2002 年度 科学研究費（基盤研究 C 2）：課題番号 13671289
源 利成（代表），磨伊正義（分担）
課題：ヒト大腸癌におけるβ-カテニンシグナル伝達系活性化と制御機構の解析
研究経費：3,600,000 円
- [34] 2000-2002 年度 科学研究費（基盤研究 B 2）：課題番号 12470254
磨伊正義（代表），源 利成（分担），他。
課題：消化器癌における転移分子機構の解明とその制御—特に，マトリックスメタロプロ
ロテイナーゼと血管新生ならびにその阻害物質による微小転移の抑制—
研究経費：9,500,000 円
- [35] 2000-2001 年度 科学研究費（特定領域研究 C）：課題番号 12212002
研究代表者 笹月健彦
磨伊正義，源 利成（分担）
課題：胃がん発症に関与する遺伝子の解明
研究経費：2,000,000 円
- [36] 2001 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
渡辺弥壽夫（代表），源 利成（分担）
課題：高度ゲノム情報解析に基づくがん遺伝子診断システムの研究
研究経費：500,000 円
- [37] 2001 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
源 利成（代表）
課題：網羅的遺伝子発現解析（RLGS）法による胃癌，大腸癌の包括的遺伝子診断
研究経費：500,000 円

[38] 第15回北国がん基金助成金：2001年10月

源 利成

課題：大腸がんの包括的遺伝子診断システムの構築

研究経費：1,000,000円

[39] 2001年 金沢大学重点化経費（COE形成基礎研究）

研究代表者：佐藤 博, 源 利成（分担）

課題：がん転移—分子機構の解明から診断・治療法開発

研究経費：5,000,000円

[40] 2001年度 即効型地域新生コンソーシアム研究開発：

研究代表者 渡辺弥壽夫

源 利成, 山本健一（分担）

課題：分散バイオ実験環境の情報統合化と遺伝子診断システムの開発

研究経費：84,987,000円

[41] 2001年度 科学研究費（特定領域研究C）：課題番号 12212002

研究代表者 笹月健彦

分担 源 利成, 磨伊正義

課題：胃がん発症に関与する遺伝子の解明

研究経費：1,000,000円

[42] 2001年度 科学研究費（特定領域研究C）：課題番号 13218051

研究代表者 川上和之

課題：末梢血中遊離DNAのエピジェネティクスを標的とした癌分子診断

研究経費：6,000,000円

受託・共同研究

[43] 2007年度 科学技術振興機構・重点地域研究開発推進プログラム（シーズ発掘試験）

研究代表者 川上和之

課題：癌細胞特有の染色体欠損（遺伝子多型とアレル欠失）を利用した癌特異的治療薬
開発

研究経費：1,539,000円

[44] 2006年7月 産学連携研究費（大鵬薬品工業株式会社）

研究代表者 川上和之

課題：肺癌症例の腫瘍内葉酸量、正常組織葉酸量と葉酸代謝関連酵素 mRNA 発現量および
遺伝子多型との関連解析

研究経費：525,000 円

[45] 2004 年 8 月 産学連携研究費（大鵬薬品工業株式会社）

研究代表者 川上和之

課題：大腸癌症例の核酸代謝酵素 mRNA 発現，DNA メチル化に関する母集団解析

研究経費：1,000,000 円

[46] 2003 年 9 月 産学連携研究費（大鵬薬品工業株式会社）

研究代表者 川上和之

課題：肺癌組織標本を用いた tissue microarray の構築とタンパク発現プロファイルの検討

研究経費：3,500,000 円

奨学寄附金

	件数	寄付金額（総額）
財団など	15 件	10,303,720 円
民間	12 件	12,980,000 円

- ・ 2008 年 2 月 財団法人石川県予防医学協会 1,200,000 円
- ・ 2008 年 2 月 株式会社アルプ 850,000 円
- ・ 2008 年 1 月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000 円
- ・ 2007 年 2 月 財団法人石川県予防医学協会 1,092,440 円
- ・ 2007 年 2 月 株式会社アルプ 1,115,000 円
- ・ 2007 年 1 月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000 円
- ・ 2006 年 2 月 株式会社クレハ 1,000,000 円
- ・ 2006 年 2 月 財団法人石川県予防医学協会 1,008,660 円
- ・ 2006 年 2 月 株式会社アルプ 1,365,000 円
- ・ 2006 年 1 月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000 円
- ・ 2005 年 4 月 株式会社 応微研 2,100,000 円
- ・ 2005 年 3 月 財団法人石川県予防医学協会 200,000 円
- ・ 2005 年 2 月 財団法人石川県予防医学協会 825,660 円
- ・ 2005 年 2 月 株式会社アルプ 1,400,000 円
- ・ 2005 年 1 月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000 円
- ・ 2004 年 12 月 呉羽化学株式会社 1,000,000 円

- ・2004年9月 協和発酵株式会社 250,000円
- ・2004年3月 株式会社アルプ 1,400,000円
- ・2004年2月 財団法人石川県予防医学協会 922,960円
- ・2004年1月 呉羽化学工業株式会社 1,000,000円
- ・2004年1月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000円
- ・2003年6月 協和発酵株式会社 300,000円
- ・2003年2月 ファルコバイオシステムズ北陸 1,200,000円
- ・2003年1月 財団法人石川県予防医学協会 1,054,000円
- ・2003年1月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000円
- ・2002年1月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000円
- ・2001年1月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000円

7. 特記事項

受賞

- (1) 2001年10月 第15回北国がん基金
課題：大腸がんの包括的遺伝子診断システムの構築
- (2) 2002年10月 第34回（2002年度）内藤記念科学奨励金（研究助成）
課題：大腸癌におけるβ-カテニンがん遺伝子の特異的活性化・制御の分子機構に関する個別的ならびに網羅的解析
- (3) 2002年11月 2002年度財団法人澁谷学術文化スポーツ振興財団:大学の新技术研究に対する奨学金
渡辺弥壽夫, 源 利成, ほか.
課題：メチレーションに着目した網羅的遺伝子発現解析及び遺伝子診断の研究
- (4) 2003年3月 第17回金原一郎記念医学医療振興財団研究交流助成
川上和之
課題：チミジル酸合成酵素遺伝子型を利用したテーラーメイド化学療法
- (5) 2003年11月 日本学術振興会 日米がん研究協力事業派遣研究員採択
課題：ヒトがんにおける転写因子の発現・活性化の制御機構：がんの分子診断と分子標的治療への応用

講演, 社会貢献など

1. 源 利成 (依頼). Glycogen synthase kinase 3 β : 糖尿病, 精神神経疾患とがんを繋ぐ疾患マーカー. 金沢大学大学院医学系研究科脳情報病態学(精神医学) セミナー, 2008年7月22日, 金沢.
2. 源 利成(招請). Wnt/ β -カテニンがん化シグナルの新しい分子細胞機構と大腸がん病態. 金沢医科大学大学院医学研究セミナー, 2008年5月20日, 内灘.
3. 源 利成 (招請). がん医療と分子細胞研究 -大腸がんを中心に-. 金二会 学術講演会, 2008年5月24日, 金沢.
4. 源 利成 (招請). ヒトがんマテリアルリソースとトランスレーショナルがん研究. 宮城県立がんセンター 第140回がんセンターセミナー, 2007年2月8日, 名取市, 宮城県.
5. 源 利成 (招請). 成壮年期に発症する慢性進行性疾患の創薬標的 glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)消化器がんにおける発現, 活性, 機能解析. (株)クレハ 生物医学研究所 学術講演会, 2007年3月8日, 東京.
6. 源 利成 (依頼). がんの医療と研究: 大腸がんを中心に (仮題). 石川県立金沢泉丘高等学校 SSH (Super Science High School) 模擬講義, 2007年1月26日, 金沢大学医学部, 金沢.
7. 源 利成 (招請). 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: クレスチン 30周年記念講演会, 2006年12月9日, 大阪.
8. 源 利成 (招請). Wnt/ β -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ランチョンセミナー, 2006年11月30日, 福岡.
9. 源 利成 (依頼). 大腸がんの克服と予防への取り組み. 石川県立生涯学習センター・クリエティヴライフ講座A: 石川の先端医療「がん」, 2006年5月30日, 金沢.
10. 源 利成 (招請). 新しいがん標的酵素 glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)-消化器がんにおける発現, 活性・機能解析-. 金沢医科大学総合医学研究所第7回勉強会, 2006年5月26日, 内灘, 石川県.
11. 源 利成 (依頼). 特別研究報告. 北陸・近畿胃癌免疫化学療法臨床研究会 (HKIT-GC) 総会, 2006年2月25日, 金沢.
12. 源 利成 (招請). Wnt シグナル制御異常の新しい分子細胞メカニズムと大腸がん制御. 順天堂大学下部消化管外科院内教育セミナー, 2006年2月24日, 順天堂大学医学部附属順天堂醫院, 東京.

13. 源 利成, Abbas Shakori, 高橋 豊. 新たながん標的キナーゼ GSK3 β の活性・機能解析と大腸がん制御への応用. 平成 17 (2005)年度金沢大学がん研究所分子標的薬剤開発センターシンポジウム, 2005 年 11 月 25 日, 金沢.
14. 源 利成. Wnt シグナル制御因子 GSK3 β の大腸がんにおける発現, 活性と腫瘍細胞の生存・増殖への作用. 平成 17 (2005)年度厚生労働省がん研究助成金「がん生物学に基づく新しい治療法の開発に関する研究」班 (江角班) 第 1 回半会議, 2005 年 9 月 26 日, 東京.
15. 源 利成. ふえ続ける大腸がんとその予防. 石川県青果物小売商協同組合講演会, 2005 年 2 月 19 日, 金沢.
16. 源 利成. β -カテニンがん化シグナル活性化・制御と大腸がん病態. 平成 16 (2004) 年度厚生労働省がん研究助成金「がん生物学に基づく新しい治療法の開発に関する研究」班 (江角班) 班会議, 2004 年 10 月 7 日, 東京.
17. 源 利成. がんの予防—大腸がんを中心に—. 石川県民大学校いきいきライフ講座, 2004 年 10 月 5 日, 石川県民生涯学習センター能登分室 (能登空港ビル内), 輪島, 石川県.
18. Mai M, Minamoto T. Endoscopic diagnosis and treatment of colorectal cancer (CRC) including mass screening. The 10th Russia-Japan Medical Exchange International Symposium, August 22-25, 2003, Yakutsk, Russia.
19. Minamoto T. Colonoscopy—Preparation, Practice and Diagnosis of Colorectal Cancer. 5th Japan-Russian Medical Exchange Symposium, February 12, 2003, Moscow (invited).
20. 源 利成. がんの遺伝子診療—大腸癌を中心に—. 金沢適塾勉強会, 2002 年 2 月 27 日, 金沢.
21. 源 利成. 大腸癌の遺伝子診療 —先端医療と標準医療の接点— 金沢市医師会: 胃腸疾患懇話会特別講演, 2002 年 2 月 23 日, 金沢.
22. 源 利成. 遺伝性大腸癌の診療. 即効型地域新生コンソーシアム研究開発事業「分散バイオ実験環境の情報統合化と遺伝子診断システムの開発」第 8 回開発委員会, 2001 年 12 月 11 日, 金沢工業大学, 石川県野々市町.
23. 源 利成. Division of Diagnostic Molecular Oncology —Downstream, Present and Upstream— 2001 年度金沢大学がん研究所腫瘍外科同門会, 2001 年 12 月 1 日, 金沢.
24. 源 利成. 遺伝する大腸癌. 第 1 回金沢大学がん研究所市民公開セミナー, 金沢市立泉野図書館, 2001 年 11 月 3 日, 金沢.

メディア報道など（コピー添付）

2007年

1. 北陸中日新聞 2007年2月21日 日刊
がん細胞の増殖阻害 遺伝子治療法を特許出願 抗がん剤と併用 副作用の軽減効果も
金沢大の川上助教授らのグループ
2. 北国新聞 2007年2月21日 日刊
がん細胞の「弱点」攻撃 染色体の「欠け」利用 金大がん研 新治療法を考案
3. 北国新聞 2007年8月24日 日刊（第1面）
がん、糖尿病、アルツハイマー、脳腫瘍 共通治療薬に道。血糖調節酵素の異常を抑制。
金大がん研・源教授チーム 4カ国に国際特許出願
4. 北陸中日新聞 2007年8月26日 日刊
金大がん研 源 利成教授 GSK3β阻害剤研究 海外でも特許出願

2006年

5. 北国新聞 2006年1月5日 日刊（第1面）
大腸がん 1/10（10分の1）に抑制。酵素阻害、実験で確認。糖尿病、認知症にも関連。
新薬開発へ国際特許。金大がん研・源教授
6. 読売新聞 2006年6月15日（木） 日刊（社会面）
大腸がん増殖の“主犯”発見。蛋白質「CRD-BP」新薬開発の可能性。金沢大など。
7. 毎日新聞 2006年6月15日（木） 日刊（総合 ニュースの焦点）
がん細胞「増殖指令」伝達システムを発見。原因たんぱく質破壊で抑制可能。金沢大の
教授グループ
8. 日本経済新聞 2006年6月15日（木） 日刊（社会面）
大腸がんを促すたんぱく質を発見。金沢大など日米チーム
9. 日経産業新聞 2006年6月15日（木）
大腸がん・悪性化たんぱく質発見！
10. 北国新聞 2006年6月15日（木） 日刊（地方社会面）
大腸がん悪性化に“司令塔”タンパク質を発見。英誌に発表。診断法開発目指すー金大・
源教授ら
11. 北陸中日新聞 2006年6月15日（木） 日刊（社会面）
大腸がん「司令塔」発見。副作用少ない治療期待「ネイチャー」に論文掲載。金大・源
教授ら

12. 時事通信 2006年6月15日(木)
がん促進たんぱく質特定=治療, 診断法開発に期待—金沢大など
Jiji dot Com News, Yahoo Japan News, など

13. 共同通信 2006年6月15日(木)
悪性化促進のタンパク発見 大腸がんで金沢大教授ら
Nifty news, News Watch, 秋田魁新聞, 東奥日報, 茨城新聞, 上毛新聞, 下野新聞, 北日本新聞, 京都新聞, 山陽新聞, 山陰中央新報, 四国新聞, 高知新聞, 西日本新聞, 南日本新聞, 長崎新聞, など

14. 産経新聞 2006年6月17日(土) 日刊
大腸がん悪化の司令塔. 細胞内タンパク質を特定

2005年

15. 北国新聞 2005年2月16日(水) 日刊
金大がん研・源教授 定説を覆す
「がん防ぐ酵素」実はがん化に作用: 新薬開発に前進

16. 北陸中日新聞 2005年2月16日(水) 日刊
大腸がん細胞化: GSK3β酵素 “抑止” と思いきや実は・・・“促進”
金大・源教授が作用発見 「病気克服のマーカーに」

17. 北国新聞 2005年4月20日(水) 日刊
学術の森 金沢大学 <65>
がん研究所 源 利成教授: 2分野でがんを挾撃

2004年

18. 北国新聞 2004年9月3日(金)
がん悪化の仕組み発見
金大がん研・源教授ら 新治療法の開発に

19. 金沢学生新聞 2004年10月20日
大腸がんを悪化させる因子「β-TrCP」を発見
本学がん研究所 源教授らグループ

その他

分子標的がん医療研究開発センターの開設趣旨

名 称

概 要

疾患の診断，治療や予防に向けた開発・応用型研究はその発症や病態に関する基盤研究にもまして求められている．このような社会的要請を先取りするかたちで，当研究所は，1997年の改組とともに「分子標的薬剤開発センター」を設置した．同センターは，個別の基盤研究部門で得られる創造的研究成果をがん分子標的に具現化することにより，がん治療薬の開発を目指して相応の成果をあげてきた．

昨今，疾患研究の動向や対象は多様化し，より普遍的な細胞・固体生命現象の破綻の結果として疾患発症のメカニズムや病態を統合的に理解しようとする方向に進み，がんもその例外ではない．そして，現在もがん研究の中心となっている分子レベルでの変化に加えて，発がん過程や細胞不死化，代謝異常，不均一性，増殖，浸潤，転移，がん宿主間応答などのがん（細胞）特有の多岐にわたる生命現象や生物学的特性ががん疾患標的として認識されるようになってきた．このような分子を含めた多様な生物学的がん標的の学際的探索を通じて基盤知識やシーズを開拓し，薬剤開発に限定せず先進的ながんの診断・治療法の開発に応用することを目的として「分子標的がん医療研究開発センター」（以下「本センター」という．）を設置した．

当研究所は，これまでの「分子標的薬剤開発センター」を，今後のがん医学・生物学研究の動向とがんの医療や研究に対する社会的ニーズの変化を見据えて軌道修正，強化するものとして本センターを位置づける．そして，本センターでは，がん標的探索のための知識創出と技術開発から新規がん医療（診断，治療，予防など）・開発までを視野に入れた開発・応用型研究を行い，従来の「分子標的薬剤開発センター」の設立時から今日までに登場した，新しいバイオサイエンスの手法や知見を本センターの研究に取り入れる．また，分子標的の探索と医療応用を最も必要としている再発や転移性腫瘍を含む難治性がんへの取り組みを推進する．

がん医療水準の均てん化の実現に向け，地域がん診療拠点病院の充実強化や診療連携体制の確保などを推進するため，2006年2月に厚生労働省から「がん診療拠点病院の整備に関する指針」とそれに基づく構想が提唱された（資料1）．本センターは，この構想に対応するために本学医学部附属病院で設置を目指している「がん先進医療センター」（仮称）と診療，教育および研究の連携を積極的に推進する．

本センターは，これらの活動を通じて，がん医学・生物学研究のみならずがん医療や地域社会への貢献を目指すものである．

資料1． <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html>

国際特許の課題「GSK3 β の阻害に基づくがんの抑制と抗がん剤の評価方法」

GSK3 β の特性について、従来説とはことなる独自の発想と科学的根拠に基づいて、がん、とくに難治性がん(たとえば、膵がん、など)の新しい治療法と治療薬開発を目指すものである。

GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β =グリコーゲン合成酵素キナーゼ*3 β)はさまざまな蛋白質をリン酸化する酵素で、正常細胞の生命維持や調節に重要かつ多様な働きをしています。その1つが、血糖の調節に関するもので、グリコーゲン合成酵素(glycogen synthase)をリン酸化してその働きを弱める(この酵素の命名の由来です)ことにより、たとえインスリンの信号があってもグルコースからグリコーゲンが合成されなくなり、結果として血糖が高くなり(血中のグルコースが高くなり)ます。すなわち、GSK3 β が病的に亢進すると糖尿病を引き起こすこととなります。脳では、アルツハイマー病の特徴とされるアミロイドA β という物質の沈着や、神経細胞のなかにtauと呼ばれる蛋白質の蓄積を促進し、その結果、神経細胞がアポトーシス(自殺死)を起こします。すなわち、GSK3 β が脳で病的に作用するとアルツハイマー病(認知症)を引き起こすことが想定されています。このように疾病との関係においてこれまでに、GSK3 β は糖尿病やアルツハイマー病の疾患マーカーとして世界中で注目を集め、この酵素の働きを弱めるような物質(GSK3 β 阻害剤)の開発が数多くの研究施設や製薬企業で進められています(図参照)。

* キナーゼ：蛋白質をリン酸化する酵素(リン酸化酵素)の別名

がんに関連する作用として、GSK3 β は種々の「がん促進因子」をリン酸化して分解されやすくするという性質が報告され、この性質に基づいて「がん抑制因子」とであると認識されてきました。現在もそのように認識され、なかでも、大腸がんの発生や進行に促進的作用を示す「細胞増殖信号:Wnt シグナル」を司る β -カテニンという「がん促進因子」をリン酸化して分解されやすくすることが広く知られています。このような「がん促進因子を弱める作用」を大前提として、GSK3 β は「がん抑制因子」として位置づけられてきました。しかし、GSK3 β 阻害剤がこの「がん抑制作用」を打ち消して、細胞のがん化を引き起こすという科学的根拠はいまだ報告されていません。逆に、GSK3 β を阻害することが「がんの抑制には有利である」ことを間接的に推測させる研究報告が散見されます。私たちは大腸がんを対象に、上述した「細胞増殖信号:Wnt シグナル」の調節メカニズムやその異常を研究してきました。その過程で、「培養がん細胞」や大腸がん患者の「がん患部」を詳細に解析することにより、GSK3 β は、「がん促進因子: β -カテニン」の分解作用(従来説、つまり、がん抑制作用)とは全く無関係に、「がん」を促進させる働きがある、すなわち「がん」のマーカーであることを発見しました。したがって、GSK3 β を阻害することは、糖尿病、アルツハイマー病とがんに共通する治療方法であり(図参照)、GSK3 β 阻害剤は新しい「がん治療薬」となる可能性が秘められているという、私たち独自の発想とエヴィデンスに基づいて、2005年1月に国内出願しました(特願2005-000133)**。

**特願2005-000133: GSK3 β の阻害に基づく抗がん剤の評価方法

2005年1月4日 出願

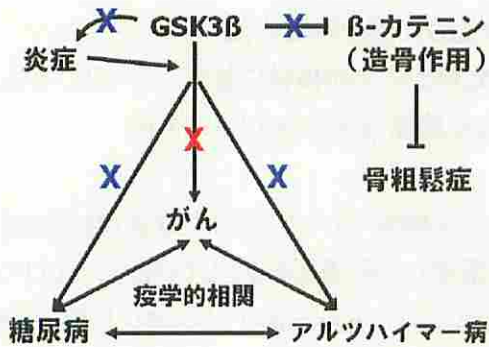


図. GSK3βと糖尿病, アルツハイマー病, がんの因果関係を示す私たちの仮説.

- (一方向矢印): 促進作用
- ⊥ (停止線): 抑制作用
- ↔ (双方向矢印): 疫学的因果関係
- X: GSK3β 阻害剤の作用. 青はこれまでの知見. 赤は, 矢印も含めて私たちの発見.

また、メカニズムは異なりますが、この阻害剤は骨粗鬆症の治療薬になる可能性も近年、報告されています。前述の β-カテニンは、骨を造り出す正常の細胞（骨芽細胞、骨細胞）に対しては促進的に作用することがわかってきました。そして、がん細胞とはことなり、これらの造骨細胞では GSK3β は β-カテニンの抑制因子として作用します。したがって、GSK3β 阻害剤により造骨細胞では β-カテニンの働きが高まり、骨形成が促進され、その結果として骨粗鬆症が改善するというものです（図参照）。

2005年1月に出願してから、私たちは細胞における GSK3β の作用強度を調べるための検出方法（non-radioisotopic in vitro kinase assay: NRIKA 法）を開発しました。従来の方法とは異なり、この NRIKA 法は放射性同位元素を必要としないため安全かつ簡便な検出方法であり、大腸がんのみならず胃がん、膵臓がん、肝細胞がん由来するがん細胞において GSK3β の病的作用（がん促進作用）を検証しました。逆に、GSK3β 阻害剤がこれらの消化器がん細胞に対して抑制的作用を示すことを明らかにしました。さらに、実験動物（免疫不全マウス）に移植したヒトの大腸がんや膵がんに対して、GSK3β 阻害剤が「がん抑制作用」を示すことを突き止めました。新しい抗がん剤という観点から特筆すべき点は、これらのマウスには GSK3β 阻害剤投与による有害事象が観察されなかった点です。これらの後続成果に基づいて、科学技術振興機構（JST）から支援を受け、2006年1月に PCT 出願いたしました***。

*** PCT/JP2006/300160: GSK3β の阻害に基づくがんの抑制と抗がん剤の評価方法
2006年1月4日 出願

これらの出願以降、私たちの「GSK3β とがん」に関する発見を支持する研究が続々と報告されるようになりました。なかでも、膵がん、卵巣がん、甲状腺髄様がん、悪性黒色腫などの、いわゆる「難治性がん」の治療法開発への応用を目指す研究が目立ちます。私たちは膵がんと脳の超悪性がんである神経膠芽腫（こうがしゅ）由来のがん細胞が GSK3β 阻害剤により顕著に抑制され、とくに膵がんに対する治療効果を実験動物において明らかにしています。また、乳がんや肺がんの治療にも適応できそうな予備研究成果を得ています。このような研究の進捗状況をもとに、がんの新しい治療法と治療薬の開発を目的に、先の PCT 出願を経て、このたび JST の再支援のもとに、指定国（日米英独仏）出願をいたしました****。

***ヨーロッパ(英独仏)特許出願(No. 06700524.9) : Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3 β . 2007年7月25日.
米国特許出願(No. 11/794,716) : Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3 β . 2007年7月5日.
日本国特許出願(特願 2006-550915) : GSK3 β の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 2006年6月21日 出願

これらの生物医学的研究とは別に、糖尿病、アルツハイマー病、がんの三大疾患の発症リスクをそれぞれの組合せで関連付ける疫学研究の成果が多数、報告されています。すなわち、図に示した「疫学的因果関係」を裏付ける科学的根拠が示されています。繰り返しになりますが、GSK3 β は、これまでに知られている特性に基づいて、糖尿病やアルツハイマー病の新薬開発の目印(創薬標的)として世界中で注目され、多くの GSK3 β 阻害剤が競って開発されています。また、近年の知見から、骨粗鬆症の創薬標的であることもわかりかけてきました。このように、私たちが進めている標記の研究課題ががんの新しい治療法・治療薬の開発に結びつくことが期待されると同時に、ひいては糖尿病、アルツハイマー病や骨粗鬆症などの成人病・生活習慣病の原因究明、新しい治療法の開発に資するものです。さらに、これらの疾病と発がんリスクに関する疫学的研究にもつながり、ひろく保健医療に貢献すると想定されます。とくに本研究は、現在のわが国の重要政策課題である長期戦略指針「イノベーション 25」、すなわち、「がんや認知症に劇的な効果を持つ医薬品の開発などの実現に向けた戦略的支援など」に合致するものです。

2007年12月20日

金沢大学がん研究所
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法の開発*

*川上和之，渡邊 剛，源 利成．日本国特許出願(特願 2007-19068)：多型部位の遺伝子配列及びヘテロ接合性の消失の判定法，並びにそれに基づいた癌に対する医薬．2007 年 1 月 30 日．

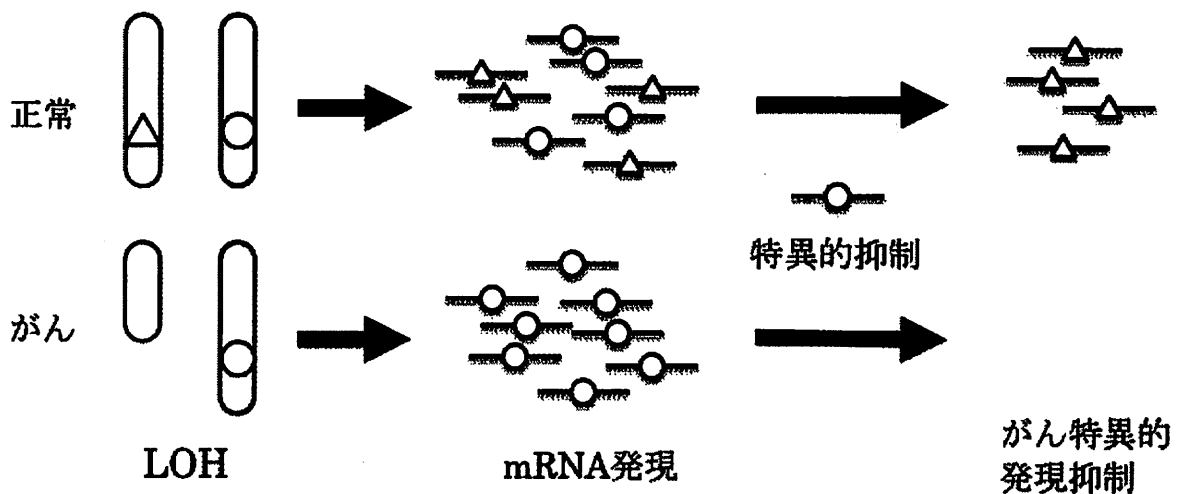
はじめに

理想的ながん治療薬は，究極的には正常細胞に作用せずに，がん細胞のみを選択的に増殖抑制・死滅させる薬剤といえます．現在のところこのような治療薬は夢物語ですが，分子標的治療に代表されるように，できるだけがんで特異的に活性化している標的分子の探索とその阻害剤の開発に多くの研究者の努力が注がれています．このように，がんと正常細胞のあいだに存在する細胞生物学的相違を利用することが，がん特異的な治療法開発への 1 つの道筋として考えられます．我々はこの考えに立脚して，がんと正常細胞のあいだに存在する遺伝子配列の違いを利用して，抗癌剤のがん特異性を改善する手法を考案しました．その概要をここに紹介します．

遺伝子多型とアレル欠失を利用したがん治療法の概念

癌において高頻度に観察されるゲノム上の変化としてヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity; LOH) が知られています．LOH は図 1 に示すように，正常細胞において 2 つの対立遺伝子上に多型性があり (図 1 の染色体上の丸と三角)，対立遺伝子間で配列が一部異なっている場合 (ヘテロ接合性，heterozygosity)，がん細胞では染色体の欠失により一方の配列が認められなくなる (図 1 では三角がなくなっている) 現象を表します．この結果，発現する mRNA には，正常細胞では 2 種類の配列が存在するのに対し，がん細胞では 1 種類の配列しか存在しません．つまり，LOH によりがん細胞と正常細胞のあいだに mRNA の配列の違いが出現することになります．そこで，がん細胞で発現している mRNA を配列特異的に破壊できれば，正常細胞ではもう 1 種類の配列を持つ mRNA が残るが，がんでは mRNA が枯渇します．細胞の生存にとって重要な蛋白質の遺伝子上に LOH があれば，この方法を用いて，よりがんに特異的な治療ができると考えられます．

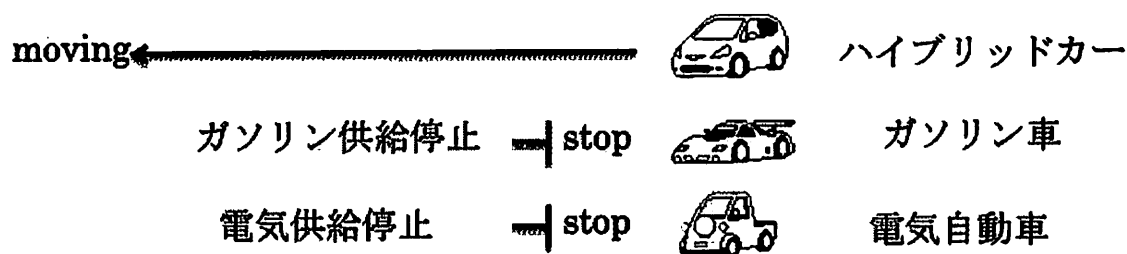
図 1. 遺伝子多型とアレル欠失を利用した治療法の概念



正常細胞と LOH のあるがん細胞の関係は，ハイブリッドカーとガソリン車あるいは電気自動車の関係に例えることができます (図 2)．ハイブリッドカー (正常細胞) ではガソリン，電気の方が供給されなくてももう一方の動力源の供給で走り続けることができます．一方，ガソリン車と電気自動車 (LOH のあるがん細胞) はそれぞれガソリン，あるいは電気が供給されなければ止まってしまう．LOH に伴う mRNA 配列上の変化はガソリンと電気ほどの違いはないので，一方の供給を停止することは簡単なことではないのですが，近

年急速にその応用範囲を拡大している RNA 干渉 (RNAi) を利用することで，比較的特異的に一方の mRNA を阻害できると考えて研究を推進しています。

図2. 単一の動力源ではエネルギー危機に弱い？

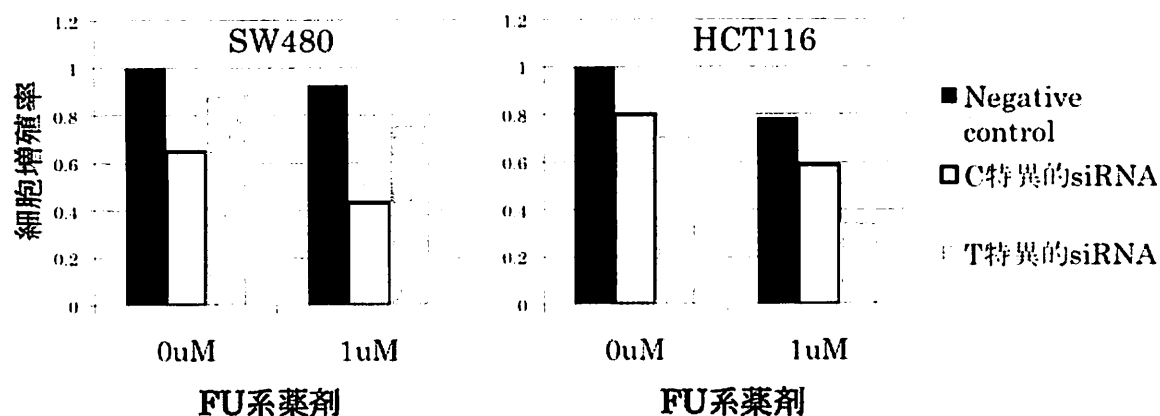


実際のターゲット遺伝子と siRNA の開発

現在研究を推進している実際のターゲット遺伝子はチミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase; TS) です。TS は核酸合成の律速酵素で細胞の増殖に不可欠であり，さらには抗がん剤 5-FU のターゲット酵素でもあることから，上記の方法を実践するのに適した酵素です。TS には複数の遺伝子多型配列があり，特に 3' 非翻訳領域にある3つの遺伝子多型，C1053T，A1122G，1494del6 は日本人において高頻度にヘテロ接合性を認めています。一方，TS の遺伝子座である 18 番染色体単腕に高頻度の LOH を同時に観察してきました。

以上の背景から，まず TS の 3' 非翻訳領域をレポーター遺伝子 (ルシフェラーゼ) の下流にクローニングし，レポーターアッセイにより各 TS 多型配列の mRNA を特異的に阻害できる siRNA をスクリーニングしました。候補 siRNA 配列として複数を選択し，さらに複数のがん細胞で MTT アッセイにより siRNA の効果と FU 系抗癌剤の効果増強作用を検討しました。その一部を紹介すると，図 3 に示すように，C1053T 多型部位の C 特異的 siRNA は C/C homozygote の SW480 により有効であり，一方，T 特異的 siRNA は T/T homozygote の HCT116 により有効でした。

図3. 多型配列特異的 siRNA の効果



まだ siRNA での配列特異性が in vitro で証明された段階ですので，本治療法の実現には今後，in vivo での効果確認，配列特異性をさらに高める siRNA 技術の導入，臨床で認められる正常細胞と LOH がんに対応した実験モデルの作成など，まだまだ多くのステップがあり，さらに研究を推進しているところです。

2008 年 1 月

金沢大学がん研究所
川上和之

遺伝子治療法を特許出願

がん細胞の増殖阻害



渡辺剛教授



源利成教授



川上和之助教授

遺伝子の配列を特異的に認識してRNA(リボ核酸)を分解する「RNA干渉」を応用し、がん細胞を阻害する遺伝子治療法を、金沢大がん研究所の川上和之助教授、源利成教授、同大学院医学系研究科の渡辺剛教授のグループが開発し、特許を出願した。既存の抗がん剤と併用することで、がん治療の効果を高め、副作用を軽減することが期待できる。川上助教授らは「基礎実験で証明された段階だが、新しいがん治療法として価値は高い」と話している。(報道部・浦上豊成)

金沢大の川上助教授らグループ

川上助教授らはこれまでの研究で、大腸がんではがん細胞が生存するには不可欠のチミシル酸合成酵素(TS)に「遺伝子のヘテロ整合性」と呼ばれる割合は60%であることが認められ、「LOH」が認められることから、二つの条件を併せ持つ確率は24%と算出された。大腸がん患者の4人に1人がこの治療法の対象となり、将来的にはがん細胞の遺伝子配列に合わせた外側から核酸医薬の一種、「siRNA」(二十基前後の二本鎖RNA)を投入すると、RNA干渉が起き、がん細胞の増殖が阻害されることを実験で証明した。TSの遺伝子では、ヘテロ整合性が認められる割合は40%、LOHが認められる一方、副作用

が軽減される。川上助教授は「この治療法は、大腸がん以外のがん治療に幅広く応用が見込まれる。今後は、動物実験を経て、臨床導入に向けた試みとして今後の研究が期待される。」

RNA干渉 二本鎖のRNAが細胞内に取り込まれると、そのRNAと補完的な(配列が一致した)RNAが分解される一連の現象。狙ったタンパク質の合成を抑えることができる。このことから、遺伝子配列のうち、片方がなくなつて1つしかない状態で、がん細胞に多くみられる。

LOH 人の細胞に常に存在する二つの遺伝子配列が異なる状態をヘテロの整合性という。またLOHはヘテロの整合性の消失といわれ、二つの遺伝子配列のうち、片方がなくなつて1つしかない状態で、がん細胞に多くみられる。

抗がん剤と併用
副作用の軽減効果も

がん化学医療を専門とする愛知学院大薬学部の佐々木琢磨教授の話

LOHを持ったがんは遺伝子配列のうち、一つを失っているという弱点をついた新しい発想の治療法であり、RNA干渉による治療薬は、その特性と先端技術をつまぐ利用している。臨床応用まで多くの課題があるが、オーダーメイドがん治療に向けた試みとして今後の研究が期待される。

がん細胞の「弱点」攻撃

金大がん研究所分子標的がん医療研究開発センターの川上和之助教授(腫瘍制御)らが、がん細胞によくみられる染色体の「欠け」を弱点ととらえ、そこを集中的に攻撃する新しいがん治療法を発明し、特許を出願した。既存の抗がん剤治療に組み合わせれば、がん抑制効果が飛躍的に高まり、薬の使用量が少なくて済むため、副作用も軽減できる。がん患者個人の遺伝子に合わせたオーダーメイド治療の実現に向け、大きな一歩と期待される。

染色体の「欠け」利用

金大がん研 新治療法を考案



川上和之助教授



源利成教授



渡邊剛教授

研究は川上助教授と同センターの源利成教授(腫瘍制御)、金大大学院医学系研究科心肺総合外科の渡邊剛教授が共同で行った。



RNA干渉 D
NAの遺伝情報を
写し取りタンパク
質を合成するRN
Aの働きが、細胞内に人為
的に入れたRNAの断片で

人間の遺伝子は二本の染色体で構成されている。がん遺伝子の中には、そのうち一本が欠けてしまふ現象がよく見られることが分かっていたが、これまで治療には利用されていなかった。

新たながんの遺伝子治療法を研究していた川上助教授らは、この現象が見られる患者の残った染色体だけを攻撃できれば、健康な細胞を必要以上に傷付けずにがん細胞だけを死滅できると考えた。

実験では、特定の遺伝子だけを抑制できる新しい技術「RNA干渉」を利用し、がん細胞に残った染色体だけを壊すことに成功した。成果は昨年のがん学会で発表され、注目を集めた。

遺伝子中に染色体の一方の欠けが見られる割合は、がんの種類によって異なる。大腸がんの場合、四人に一人がこの治療法の対象になると考えられている。現在、臨床で使われている抗がん剤に特定のRNAを加えて投与することで、少ない薬量で極めて高い効果が期待できる。

川上助教授は「RNAを患部にうまく届ける

阻害される現象。望ましくない遺伝子を抑制できるため、画期的な治療法としてさまざまな医療分野で研究が進められている。

方法が課題だが、がんだ
けを攻撃でき副作用が
少ない治療法として期待
できる。実用化に向け研
究を重ねたい」と話して
いる。

北國新聞

北國新聞社
 〒820-8588 富山県富山市林町2丁目5番1号
 電話 076-233-2111
 〒830-8520 富山県富山市大手町5番1号
 ©北國新聞社 2007年

がん 糖尿病 アルツハイマー 脳腫瘍 共通治療薬に道

血糖調節酵素の異常抑制

金大がん研究所の源利成教授(脳腫瘍)ら研究チームは二十三日までに、体内にある特定の酵素の異常が、悪性度の高いがんや脳腫瘍などの発症に大きく関わっていることを突き止めた。この酵素は糖尿病やアルツハイマー病の原因の一つともなっており、源教授は今回の発見について「糖尿病患者はがんになりやすい」とする厚生労働省などの調査結果を裏付けるものとなる。画期的な抗がん剤の開発や病気の予防との関係も明らかになる。米英仏独の四カ国に国際特許を出願した。

金大がん研・源教授チーム



源利成教授

この酵素は「GSK3β」と呼ばれ、細胞内で血糖の調節などを行っている。この働きが何らかの原因で乱れると、血糖が異常に高まって糖尿病になったり、脳内のタンパク質蓄積を促進してアルツハイマー病を引き起こす。最近の研究では、母祖しよう症との関係も指摘されている。

4カ国に国際特許出願

源教授は二〇〇五(平成十七)年、それまでがんを抑制すると考えられていた「GSK3β」が大腸がんの増殖に関与していることを発見し、国際特許を出願した。同時に川上和之助大准教授ほかの協力し、この酵素がほかのがんにも影響しているかを調べ始めた。金大大学院医学系研究科の源田潤一(潤一郎)教授(脳機能制御学)と富山大学医学部(脳腫瘍学)と富山大学医学部(がんの中にも難治性の腫瘍)との関係も研究した。人間

がん(腫瘍)の発生は、生体細胞が2008年9月に発表された論文によると、糖尿病を患ったことがある人は健康な人に比べて1.27倍、女性で1.21倍になりやすいという。また、米国立がん研究所の2008年1月、あるこの研究を行った。

がん(腫瘍)の発生は、生体細胞が2008年9月に発表された論文によると、糖尿病を患ったことがある人は健康な人に比べて1.27倍、女性で1.21倍になりやすいという。また、米国立がん研究所の2008年1月、あるこの研究を行った。



海で乱舞する神輿—輪島市の袖ヶ浜海岸

熱く 海

輪島大祭 復興の心意気

輪島市の夏祭りの最後を飾る輪島大祭は二十三日、三日間の日程で開演した。能登半島地震直後は開催自体が危なげだったが、初参加も含め過去最多二十四基のキリコが勢いに乱舞。袖ヶ浜海岸での神輿の海中渡御も例年以上の熱気を持ち、震災からの復興を誓う市民の心意気を示した。【18面に関連記事】

同市河井町の福蔵神社大祭では、各町内から「復興祈願」のお守りを首から下げた男衆がキリコ乱舞にキリコ乱舞

リコを掲ぎ出した。桜花亭園大(愛知県豊田市)の女子大生や観光客も担ぎ手に加わり、キリコが河井浜に集結すると、祭りの興奮は最高潮に達した。

担ぎ手を務めた同町の会社員、中谷孝さん(35)は「いつもの輪島に戻ってきたという実感がわいた」と満面の笑み。重蔵神社の熊鷹担ぎも「キリコの数は十にも満たないだろうと思っていた。町の人たちの心意気が本当にうれしい」と感極まった様子で語った。

源教授は消化器がんや乳がん、肺がんなどでも同様の報告を得ており、GSK3βの阻害剤単独でもがん抑制効果はある。既存の抗がん剤と放射線治療も効果が期待できる。

日銀は二十三日、金融引き締めを断念し、政策金利を無担保コール翌日平均利率に引き下げた。

日銀は二十三日、金融引き締めを断念し、政策金利を無担保コール翌日平均利率に引き下げた。

北国新聞

北 国 新 聞 社
 〒920-8588
 金沢市番町2丁目5番1号
 北号案内(076)203-2111
 富山本社 番号案内(076)491-8111
 〒930-8520 富山県大町5番1号
 ©北国新聞社 2006年

大腸がん 1/10に抑制



がん増殖に関する酵素を阻害する源教授 (右)らの研究グループ
 ―金沢市宝町の金がん研究所

新薬開発へ国際特許

金がん研究所の源利成教授(分子腫瘍学)が大腸がんの増殖に関与する酵素を突き止め、四日、抗がん剤の開発に関する国際特許を出願した。この酵素を阻害する動物実験で、がんの大きさを十分の一に抑制できた。この酵素は

金大がん研・源教授

クリスマスイベントに出演した若者たち。左から4人目が大拙役の中国人学生
 ―米・ラサール

源教授は大腸がんの細胞増殖を抑制する働きを阻害する酵素の働きを抑え、大腸がんの増殖を食い止めた。細胞内で糖を分解する酵素「GSK3β」を阻害する酵素「GSK3β」の作用が異常に高まった。遺伝子操作で酵素を減らしても、大ウスの実験では、この酵

酵素阻害、実験で確認

糖尿病や認知症との関連も指摘されており、源教授は加齢とともに増える病気に共通する因子と見られ、治療法の確立を急いでいる。

内科 消化器科
 循環器科
 人間ドック
越野病院
 金沢市森山1丁目森山バス停前
 ☎252-0416 ☎252-8531

きょう42ページ

社説
電子投票、93%導入せず
百万石の出初め式新趣向
維新後に「金沢発」の字典
 国立大学法人
地域貢献に魂を入れよ

トレンドのページ 24
 ワイド石川 22

http://www.hokkoku.co.jp/

新しい発想の治療
 上西紀夫・東大大学院教授(消化管外科)
 がん細胞は、周りの正常な細胞とは生きる仕組みを変化させており、自分だけうまく増えやろうという性質を持っている。源教授の研究は、がん細胞が生きているための基本的な仕組みを壊すという新しい発想の治療であり、多くのがんで効果が期待できる。がんを抑制するメカニズムを解明し、人間の複雑な生体反応にどのようにかかわっているのかを明らかにする必要がある。

この酵素は過剰に働く糖尿病やアルツハイマー病の原因になることが見られた。副作用は、糖尿病、認知症にも関連する因子が「GSK3β」であるとしたら、世界中で新薬の開発が一気に進む可能性もある。源教授が新たに、がんの増殖と生存との関係に抑えられた。副作用は、糖尿病、認知症にも関連する因子が「GSK3β」であるとしたら、世界中で新薬の開発が一気に進む可能性もある。源教授が新たに、がんの増殖と生存との関係

7月のG8サミット
 鳥インフルエンザ

鳥インフルエンザ拡大防止を主眼として取り上げることが、四日までエネルギー
 サントペルブルク・サミット ロシアが初の議長国となり、今年7月中旬にプーチン大統領の出身地でもある同国第2の都市サンクトペルブルク

初めサミット議長国を務めるロシアは、加盟各国に対し、「感染症」を「エネルギー」に「競争力」を高める方針を伝えている。このうち鳥インフルエンザは感染源の拡散を防ぐことが重要で、鳥インフルエンザは鳥インフルエンザが特徴的な病気で、人から人に伝わる可能性が低い。アジアで猛威をふるう高病原性鳥インフルエンザ(H5N1型)はロシアや欧州にも拡大しつつある。この現状を踏まえ、

も明らかにしたことで、酵素「GSK3β」の阻害剤は糖尿病、認知症、がんにも共通する治療薬となる可能性が出てきた。源教授は「がんや糖尿病、認知症の治療は人類の悲劇。三つの病気に共通する因子が「GSK3β」であるとしたら、世界中で新薬の開発が一気に進む可能性もある」と話し、がん増殖のメカニズムを解明を急いでいる。



ZEN
 鈴木大拙



「ス(生涯進)の住民の強い悪癖は、とりかたずから、取も直さず、必死に異郷の地材のために来てく、に溶け込み、大拙のれた記者さんで、苦闘が並大抵のものではな

2006年(平成18年)6月15日(木曜日)

日本経済新聞

大腸がん増殖の“主犯”発見

「CRD-βP1」たんぱく質 新薬開発の可能性

金沢大など

大腸がんの進行に「たんぱく質」一種「CRD-βP1」が主要な役割を果していることが、金沢大など日本の研究チームが突き止め、14日発表された。研究チームは「たんぱく質の動きを抑える新薬や新たな治療法の開発につながる可能性がある」としている。

研究チームは、2000年から大腸がんの役割を果した仕組みを明らかにした。共同研究を進め、シヤールを使った大腸がん細胞の「β-カニニン」なるたんぱく質を結ぶことで「CRD-βP1」の機能を抑制し、大腸がん細胞の増殖を抑えることができた。

金沢大がん研究所の源利成教授は「大腸がん細胞が三つのたんぱく質のそれぞれで増殖する仕組みを解明。さらに別のたんぱく質「CRD-βP1」が司令塔のように働き、この仕組みを築き止めた。

大腸がんを促すたんぱく質発見
金沢大など日本チーム
金沢大とウィスコンシン大学など日本研究チームは、大腸がん進行に重要な働きをするたんぱく質を発見した。早期発見のための新しい診断法や副作用の少ない抗がん剤開発などに役立つという。十五日付英科学誌ネイチャーに掲載される。

金沢大がん研究所の源利成教授は「大腸がん細胞が三つのたんぱく質のそれぞれで増殖する仕組みを解明。さらに別のたんぱく質「CRD-βP1」が司令塔のように働き、この仕組みを築き止めた。

大腸がんが進行する際、「CRD-βP1」と呼ばれるたんぱく質が、がん細胞を増殖させる命令を別のたんぱく質に伝えていて、研究チームは「大腸がん細胞の増殖を抑制する可能性がある」としている。今回の発見は、がん細胞の増殖を抑制する「CRD-βP1」を遺伝子操作で破壊することで、がん細胞の死滅を促し、がん細胞の増殖を抑えることが、実際の動物実験で確認された。

【遺伝子操作】

総合 ニューズの焦点

3

12A版

2006年(平成18年)6月15日(木曜日)

毎日新聞

がん細胞増殖指令 伝達システムを築具

がん細胞増殖指令 伝達システムを築具
金沢大の教授グループ、大腸がんの増殖を抑制する「CRD-βP1」を遺伝子操作で破壊することで、がん細胞の増殖を抑えられるという。15日発行の英科学誌「ネイチャー」に源教授の論文が掲載された。

研究は金沢大と米国の2大学が共同で取り組んでいる。大腸がん

が進行する際に三つのたんぱく質が増えることが以前から指摘されてきた。今回この三つのたんぱく質を「CRD-βP1」が結びつけていた。たんぱく質から増殖させる情報を受け取り、残りの二つに伝えていることが分かった。「CRD-βP1」を遺伝子操作で破壊することで、がん細胞の死滅を促し、がん細胞の増殖を抑えることが、実際の動物実験で確認された。

【遺伝子操作】

悪性化に 司令塔

大腸がん



源利成教授

大腸がんを悪性化させる司令塔的働きをするタンパク質(分子)を、金大が研究所の源利成教授(分子腫瘍学)らと米国立大学との共同研究グループが発見し、十五日付の英科学誌「ネイチャー」に発表した。

金大・源教授ら タンパク質を発見

「カテニンなど、がん促進に関与する二種類のタンパク質の働きを協調させて、がんを悪性化させる役割を持っていることを初めて突き止めた。β-カテニンなどにはがん化を進める働きがあることは知られていたが、CRD-BPPと同じ働きがあることは分かっていなかった。

また遺伝子操作でCRD-BPPを減らしたところ、死ぬがん細胞が二-三倍に増えたほか、がん細胞の増殖も減ることが確認された。

研究では培養したがん細胞だけでなく、患者の了解を取り、実際の大腸がんの組織を使って実証した。

英誌に発表 診断法開発目指す

大腸がん 「司令塔」発見

金大・源教授ら



源利成教授

大腸がんが確認されるタンパク質「CRD-BPP」が大腸がんを悪性化、増殖させる「司令塔」のような役割を果たしていることを、金沢大・分子標的がん医療研究開発センター長の源利成教授(分子腫瘍学)らと米国立大学との共同研究グループが解明した。十五日発行の英科学誌「ネイチャー」に論文が掲載される。(報道部・加藤裕治)

CRD-BPPは大腸がんなどで以前から確認されていたが、機能は分かっていなかった。今回の成果で、副作用が少ない治療法が開発できる可能性があり、注目される。

研究グループは、タンパク質をつくるRNAが大腸がんでは壊れにくくなっている点などに着目。CRD-BPPがRNAを安定させる作用を持ち、がんを促進させる因子の働きを取り持つて活性化させていることを突き止めた。

さらに病巣から採取した大腸がんの細胞や培養した細胞で実験。CRD-BPPのRNAを遺伝子操作で破壊すると、がん細胞の増殖力が三分の一に落ち、逆に細胞の自殺死は二倍に増えることを確認した。

CRD-BPPはがん化していない正常な細胞では見つからない。このため、薬物などでCRD-BPPだけを狙い打ちすれば、副作用の少ない治療法が開発できる可能性がある。CRD-BPPの有無でがんを診断する方法も考えられるという。

源教授は「CRD-BPPはがんを悪性化させる物質を束ね、司令塔のような役割を果たしている。大腸以外のがんについても研究をすすめた。今回の発見を臨床で生かせるよう、新しい治療法の開発に着手したい」と話していた。

源教授は一九九五年から約二年半、渡米し、ペンシルベニア大・サイシ・フックス助教授と知り合った。その後二〇〇〇年以降、同助教授とウイスコンシン大・ウラディミール・スピゲルマン助教授との共同で大腸がんを研究している。

副作用少ない治療期待 「ネイチャー」に論文掲載

金大がん研究所 パワー増強構想

金沢大がん研究所(金沢市宝町)は、がん細胞増殖の根源となる「がん幹細胞」にターゲットを絞った「がん幹細胞研究センター」(仮称)と、最新の研究成果を医療に応用する「分子標的がん医療研究開発センター」(仮称)を用いる「分子標的がん医療研究開発センター」(仮称)を二〇〇六年度に設立する方向で準備を進めている。国立大学の付属施設では唯一のがん研究所として、計画を前倒しして組織を強化し、基礎研究を臨床に生かす道筋をつける考えだ。

計画によると、「幹細胞研究センター」は近年、急速に発展している幹細胞研究に特化。従来の抗がん剤や放射線治療では、がんの源であるがん幹細胞を温存させてしまい、再発を完全に防ぎきれないため、がん幹細胞をターゲットにした治療法を研究し、がんの根治に挑む。

四研究教室が配置され、幹細胞研究では国内トップである平尾敦教授をはじめ、大腸がんの発生メカニズムを調べている大島正伸教授ら四人の教授が担当する見通し。

「分子標的がん医療研究開発センター」は、現行の分子標的薬剤開発センターを改組し、これまでの一研究室から三研究

基礎研究から臨床へ道筋

室を増強する。薬剤だけでなく、遺伝子治療、免疫治療、抗体医薬など、がん医療全般について治療法の開発を目指す。遺伝子診断研究分野の源利成教授ら二人が就任する。

がん研究所は計十四の研究室が備わるが、両センターには七研究室を置き、ほかの研究機関にはみられない特色を打ち出す。当初は〇七年度に再編する計画だったが、「がん研究の社会的な要請が高まった」として一年前倒す方向。

がん研究所の佐藤博所長は「基礎研究部門の成果をセンターで発展、応用できるような効率的な研究体制にしたい」と話している。

元取締役に懲役

名古屋 名古屋 地裁公判 フジチク偽装

牛海綿状脳症(BSE)不正取得 不正取得 古屋市の食肉卸「フジチク」グループの牛肉偽装事件で、補助金適正化法違反の罪に問われた中核会社「ムッターハム」(破産)の元取締役梅原欣志郎被告(五十九)の論告求刑公判が七日、名古屋地裁(柴田秀樹裁判長)であり、検察側は梅原被告に懲役四年、ほかの四被告に懲役二年六月―一年六月を求刑した。

検察側は論告で、フジチクグループが事業に申請した牛肉千二百四十六トのうち、対象外の輸入肉や実在しなかった肉の総量は約86%の約千六十トと推定した。

フェロシルト

11県が

本紙

三重県がリサイクル製 日新聞社の品に認定した土壌埋め戻し材「フェロシルト」事件を契機に、同様の認定制度を持つ三十五道府県のうち十一県が、制度を一部改めたか内容の見直しに着手したが、中

地権者以外に訴え資格

高架訴訟

道森手城 ●▲ 北青岩宮 リサイクル

學術の森

武士なら武器対等で



和歌山県出身、57歳。仕事大好き人間。ずっと前線にいたいね。

15年の検事経験を持つ「ヤメ検」弁護士。最近の贈賄事件では証拠隠滅の可能性を理由に保釈を認めないケースが目立

法学部

出博善教授

つという。「贈賄側の中小企業の社長が2、3カ月も勾留されると会社が持たない」。自白しなれば保釈しないという空気が生まれなかと心配

「相手の武器を取り上げて戦わせるのは武士ではない」。担当する刑事訴訟法は学生に「敬遠されがちだが、「国民み

金沢大学 <65>



がん研究所

源利成教授

が見えてくる」ところにある。がん撲滅へ医学と科学の両分野から取り組む。大腸がんに作用している新しい分子や酵素が、実は、がん治療の鍵を握ることを突き止めたほ

2分野でがんを挟撃

日本人の死亡原因で急増する大腸がんを中心

キノコの薬効に注目している。免疫力を高めた

大学院自然科学研究科 薬学部

太田富久教授

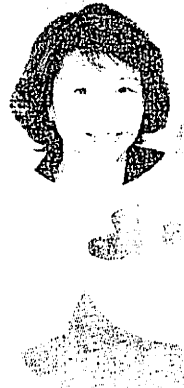
スギヒラタケ食べた

ど、人間の生活を豊かにしてくれる」。生活の糧とは違う楽しみとして人



か、遺伝性大腸がんの診療システムを確立するな

キノコは意外性。市販のシメジも火を通さなければ悪い成分を含む。



【152】

「口では強がり言っただけで、やっぱり相当ショックだったんだろうな。でも、理々子ならきつとやってくれるわ。理々子はいつだって、叶えら

かわからない。けれども、このまま無意味な会話を続けていてもしょうがない。篠の方も怪訝に感じ始めているのがわかる。

「瀨間くんのこと」母は黙った。「もしかしたら、私の勤練り過ぎかもしれないけれど、何だか、付き合っちゃいけないみたいに関こえたの」短い沈黙の後、母が尋ねた。「雪緒、この間は、お付き合いしとらんって言ったがいね」

「うん、してないわ。してないけど、かあさん、今まで一度だってそんなこと言ったことないでしょう。瀨間くんのことだけ、どうしてかなくなって不思議に思ったから」しばらく返事



メグ ホソキ・画

ら二時間ほどしてからだった。それも、母ではなく音羽からだ。「あら、おはあちゃん、どうかしたの?」「いつかはあなたに話さんといかんと思っただがや」「え……」「何となく言いそびれているうちにこんな時間がたってしまっても。もっと早く話せばよかったと、今、後悔してゐるわ」

がん悪化の仕組み発見

金大がん研 源教授ら 新治療法の開発に



源利成教授

金大がん研究所の源利成教授らの研究グループ

が、細胞の新陳代謝にかかわる分子「β-TrCP」が大腸がんを悪化させる因子になることを発見し、米国立がん研究所雑誌に発表した。この分子の働きを抑えると、がん細胞に放射線が効きやすくなることも分かり、新しい治療法の開発につながるという。

研究は米国研究者や金大名誉教授の磨伊正義氏と関係とされてきた。ところが、源教授が以前に見

つけた大腸がん遺伝子が「β-TrCP」を止めどなく増えさせる結果、細胞を増殖させる別の分子が暴走。本来は寿命があるはずの細胞が死ななくなり、がんになることが分かった。

大腸がんのうち「β-TrCP」があるのは半数で、その大腸がんは転移、再発しやすいことも分かった。源教授は「β-TrCP」を阻害する新薬の開発のほか、大腸がんの悪性を調べたり、

「β-TrCP」はもと細胞内でタンパク質ができるのを調整して、がんとは無関係とされてきた。ところが、源教授が以前に見

治療法の選択にも役立つ「β-TrCP」と話している。

解説付け狂言 20日、金沢

「萬狂言ワークショップ」(本社、財団法人泉芸術文化協会後援)は二十日午後一時半から、金沢市民芸術村、パフォーミングスクエアで開かれる。野村扇丞さん、炭哲男さん、炭光太郎さん、山田譲二さんが「魚説法」と「清水」の二番を演じる。当日は、野村さんが円。問い合わせは萬狂言を分りやすく解説 北陸支部 076(2)740800、金沢入場料は全席自由で大 民芸術村 076(2)人二千円、高校生以下千 5)83000まで。

和太鼓の魅

泉太鼓連盟 松任下

社団法人泉太鼓連盟の「泉芸術文化協会後援」石川の太鼓教室(北二日、松任市福留町の國新聞社主催、財団法人 野太鼓楽塾で開講し

ワイド石川



金沢市の近江町市場商店街振興組合は六日か史をたどる映画看板を同町消費者会館で一堂に作者は同市内で五十年以上にわたって映画看板の絵師東貞昭さん(六六)。「映画看板はわが人

大腸がんを悪化させる 因子「β-TrCP」を発見



源 利成 (みなもと・としなり) 1983年、順天堂大学医学部卒業。87年に本学大学院医学研究科博士(博士後期)課程修了。2001年から本学がん研究所教授。専門はがん遺伝子診断学、腫瘍外科学。

大腸がん患者様の半数には癌組織中のβ-TrCPが高くなっている、その大

「大腸がん患者様の半数には癌組織中のβ-TrCPが高くなっている、その大

本学がん研究所・源利成教授らの研究グループは、細胞の蛋白質新陳代謝に関わる分子「β-TrCP」が大腸がんを悪化させる因子になることを発見した。この研究成果は大腸がんの悪化に関する新知見として、本年八月に世界有数のがん専門誌である米国立がん研究所雑誌に掲載され、国際的に注目を集めている。がんはその

本学がん研究所

源教授らグループ

構成(がん)細胞の無秩序な増殖によって引き起こされる疾病である。正常細胞は遺伝子の異常を修復する分子群や、細胞ががん化するのを防ぐがん抑制遺伝子の働きが正常に作用しなくなることによって、がん細胞へと変化する。さらに細胞のがん化を加速させるがん遺伝子の働きを受ける結果、がん細胞は無秩序な増殖を繰り返して、転移するようになる。「人口動態統計(厚生労働省)の平成十五年度版によると、日本人の三人に一人はがんで亡くなっている。また、大腸がんは全死因の三・八%を占め、がんの中では第三位だった。

代表的なものとして、KRASとβ-カテニンがあげられる。同研究グループは、β-カテニンタンパク質の新陳代謝(分解)に必須の物質がβ-TrCPであり、一方、β-カテニンは細胞が正常でも、がん化しているもβ-TrCPを増加させることをこれまで

「大腸がんの手術を受けた患者様百名を、癌組織中のβ-TrCPが高い人五十六名と、そうでない人四十四名に分けて手術後にがんが転移した人数を調べました。結果は、前者が十四人、後者が四人でした。理想は例えば十八対〇というように、はっきり分かれることです。しかしこの数字はかなりの確度が高いといえます。また転移の危険性が計れるので、手術や術後の治療方法の見極めがやりやすくなります。医療・自然科学系の多くの皆様が私たちの研究に関心をもち、参加して下さることを希望しています。」

源教授の話