金沢大学がん研究所
遺伝子診断研究分野

研究のあゆみと業績 2003

＊＊

Annual Report 2003

Division of Diagnostic Molecular Oncology
Cancer Research Institute, Kanazawa University
Kanazawa, Japan

2003 年 12 月
December 2003

まえがき

いま，15 階のセンター研究棟のデッキから氷点下に凍てつくマンハッタンの夜景をみながら本誌を編集しています．本年 11 月から約２か月間の日程で日米がん研究協力事業派遣研究員（米国国立癌研究所 NCI と日本学術振興会学 JSPS が共催）として，ここニューヨーク市立大学マントサイナイ医学校がんセンターに滞在中です．12 月 19 日に帰国を予定していますので，「毎年 12 月に本誌を発行する」という昨年の約束を早くも果たせないことになってしまいそうです．

本研究分野は大腸癌を中心に，遺伝性がんの胚細胞系列遺伝子診断に基づく探索的医療を指向した研究・診療と，孤発（sporadic）大腸癌の分子病理学的特性（とくにがん化シグナル）の解明をおもな課題として基礎・臨床研究に取り組んでいます．その研究手法として，従来の個別的分子・遺伝子解析に加えて，トランスクリプトームレベル(SAGE)における遺伝子発現解析を用いています．また，がん特異的な分子診断法の開発を目指して，エピジェネティック変化のアレイ解析法や分子腫瘍マーカーを標的とする DNA リガンドに関して共同開発研究も行なっています．これら一連の研究を通じて，消化管癌の診断・治療のための分子基盤となるような成果を得ることが当面の目標です．そして，その成果の一部が独創的なものになるよう努力しています．臨床研究分野としては決して十分な研究体制とはいえないものの，昨年までの当研究分野に対する内外の評価を真摯に受け止め，今年度は研究課題をより具体的なものに絞り込み，各課題の“重み”を再検討してきました．

本研究分野開設以来の研究スタッフやスペースの制約は解消されていません．しかし，それをものともしない精神で研究のアクティヴィティを維持していきたいと思います．そのためには，研究機関の内外を問わず第３者からの客観的評価を受けることが，今後の共同研究を活性化していくことも含めて重要です．皆様の忌憚のないご意見とご批評をいただければ幸いに存じます．

毎年の誓いになりますが，これからも臨床への貢献と独創性を意識しながら，消化器癌を中心に分子診断と遺伝子医療を指向した基礎・臨床研究をすすめてまいりますので，今後ともご指導とご支援を賜わりますようお願い申し上げます．

2003 年 12 月

源　利成
金沢大学がん研究所遺伝子診断研究分野
同医学部附属病院腫瘍外科（併任）

連絡先/Address

〒920-0934　石川県金沢市宝町 13 番 1 号
金沢大学がん研究所・遺伝子診断
同医学部附属病院腫瘍外科（併任）
電話　076-265-2792（直通），2795（事務室）
FAX　076-234-4523
e-mail：minamot@kenroku.kanazawa-u.ac.jp

Division of Diagnostic Molecular Oncology
Cancer Research Institute, Kanazawa University
13-1 Takara-machi
Kanazawa 920-0934, Japan
Phone 81-76-265-2792 (office), 2795 (secretary)
Fax 81-76-234-4523
e-mail：minamot@kenroku.kanazawa-u.ac.jp

【研究スタッフ】(2003年12月現在の実労メンバー)

教　授	源　利成	金沢大学医学部附属病院腫瘍外科併任
ポスドク研究員	Andrei V. Ougolkov	日本学術振興会特別研究員（2002年９月～）
ポスドク研究員	張　濱（Zhang, Bin）	日本学術振興会特別研究員（2003年９月～）
大学院（博士）	Abbas Shakoori	金沢大学大学院医学系研究科・博士課程
（修士）	玉野裕子	金沢大学医学部保健学科・修士課程
研究生	Zhi Wei Yu	文部科学省・国費留学生（2004年10月～）
研究支援推進員	横村律子	
	金田敦子	2003年５月31日　退職
研究協力員	旭井亮一	独立行政法人　産業技術総合研究所 生命情報科学研究センター
	北川治恵	金沢工業大学非常勤研究員
共同研究員	山下　要	金沢大学がん研究所腫瘍外科・医員

【共同研究者】(2003年12月現在で共同研究が稼動しているもの．敬称略)

教　授	磨伊正義	金沢大学がん研究所腫瘍外科，同医学部附属病院腫瘍外科
助教授	高橋　豊	金沢大学がん研究所腫瘍外科，同医学部附属病院腫瘍外科
教　授	Ze'ev Ronai	ニューヨーク市立大学マウントサイナイ医学校 Derald H. Ruttenberg がんセンター
準教授	Serge Y. Fuchs	ペンシルヴェニア大学生物学
教　授	董　新舒	ハルビン医科大学腫瘤外科
助教授	小田惠夫	金沢大学大学院医学系研究科分子細胞病理学（病理学第一）
講　師	川島篤弘	金沢大学大学院医学系研究科分子細胞病理学（病理学第一）
教　授	松島鋼治	東京大学大学院医学系研究科分子予防医学
教　授	油谷浩幸	東京大学先端科学技術センター
教　授	大野博司	金沢大学がん研究所分子薬理学研究分野
教　授	河原　栄	金沢大学医学部保健学科
教　授	渡辺弥壽夫	金沢工業大学情報工学科・情報通信フロンティア研究所
チームリーダー	高橋勝利	独立行政法人・産業技術総合研究所 生命情報科学研究センター
教　授	山口和男	金沢大学遺伝子実験施設
外科医長	山下直行	財団法人　慈山会医学研究所附属坪井病院外科
	Vladimir Spiegelman	コロラド大学 MCA がんセンター

【１年のあゆみとできごと】

2003 年２月　源　利成が第５回日露内視鏡シンポジウム（ロシア消化器内視鏡学会と日露医学医療交流財団の共催）において招待講演（２月 12 日，モスクワ）
課題：Colonoscopy―Preparation, Practice and Diagnosis of Colorectal Cancer

2003 年３月　・源　利成が第２回金沢がん生物学国際シンポジウムで講演（３月 12 日）
課題：Distinct pattern of oncogenic β-catenin activation in colorectal cancer
・源　利成が第 34 回（2002 年度）内藤記念科学奨励賞受賞
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月 20 日　贈呈式（エーザイ株式会社本社：東京）に出席
・引地哲郎君が医学部保健学科修士課程を修了（３月 31 日）
課題：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法による腫瘍細胞の解析

2003 年４月　Abbas Shakoori 君（大学院医学系研究科博士課程）が当研究所分子薬理研究分野（大野博司教授）から当研究分野に転入（大学院医学系研究科委員会により８月１日付で転入が承認された）し，研究を開始した.

2003 年５月　・張　濱（Bin Zhang）君が金沢大学がん研究所技術補佐員に採用（５月１日）
・金田敦子さんが退職（５月 31 日）

2003 年６月　・張　濱（Bin Zhang）君が金沢大学大学院医学系研究科博士課程を修了（６月 30 日）．Clin Cancer Res 122 巻１号に学位論文を発表し，医学博士を取得.

2003 年８月　・磨伊正義教授と源　利成が連名で第 10 回日露医学医療交流国際シンポジウムにおいて招待講演（2003 年８月 22-23 日，ロシア・ヤクーツク市）
課題：Endoscopic diagnosis and treatment of colorectal cancer with implication in mass screening
・張　濱（Bin Zhang）君が金沢大学がん研究所技術補佐員を辞職（８月 31 日）

2003 年９月　張　濱（Bin Zhang）君（技術補佐員）が日本学術振興会・外国人特別研究員に採用（9 月１日から２年間）
研究課題：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）

2003 年 10 月　Zhi Wei Yu 君（ハルビン医科大学腫瘤外科：主任　董　新舒教授）が文部科学省国費留学生として来日し，研究生に採用

2003 年 11 月－12 月　源　利成が米国国立癌研究所（NCI）と日本学術振興会（JSPS）が共催する日米がん研究協力事業派遣研究員に採用され同年12月18日までニューヨーク市立大学マントサイナイ医学校 Derald H. Ruttenberg がんセンターに共同研究のため滞在
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（Alterations in transcription factors in human cancers: implication in molecular diagnosis and molecular targeting therapy

【研究活動の概要】

1．遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）の遺伝子診療

腫瘍外科診療科における過去15年間のHNPCC症例の臨床遺伝学的特性と主要原因遺伝子（*hMSH2*, *hMLH1*）の遺伝子検査法をこれまでの3年間に確立してきた．そして，この成果に基づいてHNPCCの遺伝子診療の実施を試みている．症例数，マンパワー，コストなどの点から一研究分野単独では十分な対応が困難であることから，現在，胚細胞系列遺伝子検査は本邦大腸癌研究会のHNPCC研究プロジェクトに登録・委託し，本学附属病院外科に診療システムの構築について提案していく予定である．より具体的な取組みとして，HNPCC自験例の臨床遺伝学的特性に基づいて，大腸癌とHNPCC関連癌の個別検診に向けて第一線のがん検診機関と連携し，その可能性について予備データ集積を開始した．

2．大腸癌のがん化シグナル研究

大腸癌のがん化シグナル研究のパラダイムはrasからβ-cateninへとシフトしている．これまでに，大腸癌におけるβ-cateninの特徴的活性化パターンを見出し，とくに浸潤先進部における特異的活性化ががんの悪性度を高めることを示した成果は，β-cateninが発がんから浸潤・転移にいたる経路をリンクするがん遺伝子であることを実際のがんにおいて検証したものとして評価されている（Gastroenterology 2002;122:60-71）．そして，このがん化シグナル特異的活性化の分子機構の解析により大腸癌の病態診断や治療に有用な情報が得られることを想定して，本研究を進めてきた．β-カテニンがん化シグナル制御に関わる可能性のある分子として*APC*がん抑制遺伝子の不活化，Rasがん化シグナルおよびβ-TrCP（E3 ubiquitin ligase）の発現について個別に検討し，大腸癌の病態診断に有用な知見が得られている．また，β-catenin活性化パターンの異なる腫瘍における遺伝子発現をDNAアレイにより比較し，このがん化シグナルの特異的活性化の制御因子や転写標的遺伝子群の同定を試みている．

3．消化管癌における遺伝子発現解析の試み

胃癌における遺伝子発現プロファイル解析により，がん発生と進展に関わる遺伝子群を検出し，診断や治療に有用な分子標的を同定することを目的として，SAGE（serial analysis of gene expression）法を用いて解析を行なっている．ヒト胃癌組織と非癌部粘膜よりmRNAを調整し，SAGE法により各組織に特異的なトランスクリプトームの定量的発現プロファイルを構築しつつある．胃癌の責任遺伝子あるいは診断・治療に有用な標的分子の同定という最終目的には到達できていないが，SAGE解析の律速段階であるtagの調整過程をクリアすることができたので，今後は解析tag数を加速度的に倍加して正常組織と病的組織のトランスクリプトームの定量的比較解析をすすめ，所期の目的を達成したい．またリンパ節転移病巣についてもトランスクリプトームプロファイル構築の前段階まで終了しているので，原発腫瘍の遺伝子発現との比較により，転移関連遺伝子の同定につなげたい．

4．探索的ながん分子診断法開発の試み

がん特異的分子の検出ツールとして抗体より高感度で特異性の高い核酸分子（DNA ligand）を開発するために，計算機と分子遺伝学的手法によるスクリーニングを試みている．DNA 不安定性やプロモーターメチル化によるがん化制御遺伝子の不活性化はがん化遺伝子とともに発がん・進展の分子基盤として重要視されている．我々はこれまでに大腸癌症例の非癌部組織にマイクロサテライト DNA 不安定性が検出されることを報告してきた．これに加えて DNA 修復酵素遺伝子のメチル化が発がんリスクにリンクするという知見から，epigenetic 変化の定量的解析法の開発を昨年度から進めている．現時点ではまだ，分子診断に応用できる段階まできていない．

【研究費】（2003年１月以降，継続分を含めた外部資金の受入れ状況）

研究種目・期間（課題番号）	研究代表者	研究分担者	研究課題	研究経費
2003年度「発がんと防御」領域総括班	笹月健彦	源　利成，ほか	胃がん発症に関与する遺伝子の解明	800,000円
2002－2004 年度科学研究費補助金・特別研究員奨励費（02527）	源　利成	Andrei V. Ougolkov	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	2,500,000円
第34回（2002年度）内藤記念科学奨励金（研究助成）	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・制御の分子機構に関する個別的ならびに網羅的解析	1,500,000円
2003－2005 年度科学研究費補助金（基盤研究Ｂ２）	源　利成	高橋　豊 磨伊正義	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－	10,500,000円
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	源　利成		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	1,366,885円
2003－2005 年度科学研究費補助金（特別研究員奨励費）	源　利成	張　濱 (Bin Zhang)	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）	2,500,000円
奨学寄附金	源　利成	2003年１月	予防医学関連財団	1,054,000円
奨学寄附金	源　利成	2003年２月	臨床検査関連会社	1,200,000円
奨学寄附金	源　利成	2003年６月	製薬会社	300,000円
奨学寄附金	源　利成	2004年１月	製薬会社	1,000,000円
奨学寄附金	源　利成	2004年	臨床検査関連会社	確定
奨学寄附金	源　利成	2004年	予防医学関連財団	確定

【受　賞】

１．第34回（2002年度）内藤記念科学奨励賞（研究助成）：2003年３月
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

２．日本学術振興会　平成15（2003）年度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

【研究業績】

Ⅰ．論文発表

1. 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): 160-166, 2003.
2. 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): 252-256, 2003.
3. 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): 163-168, 2003.
4. 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): 301-307, 2003.
5. Kawashima A, TsugawaS, Boku A, Kobayashi M, Minamoto T, Nakanishi I, Oda Y. Expression of αv integrin family in gastric carcinomas: increased αvβ6 is associated with lymph node metastasis. *Pathol Res Prac* 199 (2): 57-64, 2003.
6. 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.
7. 源　利成, 磨伊正義. 肺癌とK-*ras*がん遺伝子. THE LUNG perspectives 11 (3)：289-297, 2003.
8. Shakoori A, Fujii G, Yoshimura S, Kitamura M, Nakayama K, Ito T, Ohno H, Nakamura N. Identification of a five-pass transmembrane protein family localizing in the Golgi apparatus and the ER. *Biochem Biophys Res Commun* 312: 850-857, 2003.
9. 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*, 2004, in press.
10. 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*, Humana Press, 2004, in press.
11. Yamamoto K, 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, Aoki M and Sasazuki T. Genome-wide scan for gastric cancer susceptibility genes. *Int J Cancer*, in submission.
12. Hikichi T, Minamoto T, Imai-Akasofu M, Oda Y, Nakada N, Mai M, Kawahara E. Loss of imprinting in *IGF2* marks colorectal cancer. *Cancer Res*, in submission.
13. 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. *J Natl Cancer Inst*, in submission.
14. Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Shimizu-Kaneda A, Mai M, Minamoto T. Distinct patterns of β-catenin activation and APC inactivation in human colorectal cancers. *Am J Pathol*, in preparation.
15. Zhang B, Yamashita K, Wang H, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. Alternatively spliced Hdm2 proto-oncogene activates progression of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, in preparation.
16. Minamoto T, Bhoumic A, Yu ZW, Mai M, Ronai Z. Activation and subcellular

localization of activating transcription factor 2 (ATF2) associate with malignant potential of colorectal cancer. *Cancer Res*, in preparation.

Ⅱ．学会発表

1. Minamoto T. Colonoscopy—Preparation, Practice and Diagnosis of Colorectal Cancer. 5th Japan-Russian Medical Exchange Symposium, February 12, 2003, Moscow (invited).
2. 旭井亮一, 高橋勝利, Ali Arjomand, 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.
3. 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).
4. 山口泰志, 毛利久継, 大坪公士郎, 渡邊弘之, 元雄良治, 澤武紀雄, 源　利成. 健康食品「大麦若葉」による肝障害の１例. 第 96 回日本消化器病学会北陸支部例会, 2003 年６月１日, 富山.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 高橋　豊, 北方秀一, 山下　要, 安本和生, 表　和彦, 源　利成, 磨伊正義. 2nd line における新しい用量設定法, individualized maximum repeatable dose (iMRD)の意義—胃癌における weekly paclitaxel による検討—. 第 14 回北陸臨床腫瘍研究会, 2003 年 7 月 19 日, 金沢.
9. Mai M, Minamoto T. Endoscopic diagnosis and treatment of colorectal cancer (CRC) including mass screening. The 10th Japan-Russia Medical Exchange International Symposium, August 22-23, Yakutsk, Russia (invited).
10. Andrei Ougolkov, 張　濱, 山下　要, 高橋　豊, 磨伊正義, Serge Y. Fuchs, 源　利成. Up-regulation of βTrCP, 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 北方秀一, 源　利成, 高橋　豊, 磨伊正義, 中藤秀明. 食道扁平上皮癌と非小細胞型未分化癌の衝突癌の１例. 第 82 回日本消化器内視鏡学会北陸地方会, 2003 年 11 月 16 日, 辰口 (石川).
15. Zhang B, Ougolkov A, Yamashita K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. *β-catenin* and *ras* oncogenes detect most colorectal cancer. 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, March 27-31, 2004, Orland, Florida.
16. Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Bilim V, Mai M, Fuchs SY, Minamoto T. Up-regulatiuon 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.

17. Minamoto T, Ougolkov A, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. Oncogenic β-catenin activation in late-stage clinical colon cancer. 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, March 27-31, 2004, Orland, Florida.

Ⅲ．司会，座長など

1. 第４回金沢遺伝子医療研究会，2003 年２月 14 日，金沢.

2. 第 11 回日本消化器内視鏡学会北陸支部セミナー，2003 年２月 15-16 日，金沢.

3. 第 42 回日本消化器集団検診学会医師研修会，2003 年５月 17 日，金沢.

4. 第 14 回日本消化器癌発生学会総会，癌の増殖・進展，2003 年９月 11-12 日，金沢.

発表論文 2003
（抜粋）

＊＊

Representative Publications
2003

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.

[PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12912959?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=37]

Abstract

Purpose and Study Design: Recent studies have shown that β-catenin translocated into the cell nucleus functions like an oncogene. Accumulating evidence suggests that activation of the β-catenin oncogenic signaling cascade along with its twin, the K-*ras* cascade, may exert syngeneic or synergistic effects on tumor development and progression. In the study reported here, we analyzed oncogenic β-catenin activation on the basis of its nuclear accumulation (NA) and compared the results with those of mutational activation of K-*ras* in 74 patients with colorectal cancer to determine whether the two oncogene-mediated signaling cascades interact.

Results: We found two distinct patterns of β-catenin activation, *i.e.*, diffuse NA in 20 cases (27%) and selective NA at the tumor invasion front (NAinv) in 19 cases (26%). The presence of the NAinv pattern was significantly correlated with advanced Dukes' stage tumor (P = 0.0005) and the presence of distant metastases (P _ 0.0064). K-*ras* protooncogene was mutated in the tumors of 31 cases (42%). Activated β-catenin or K-*ras* was detected in most (78%) colorectal cancers analyzed, although a weak inverse correlation was found between the activities of the two oncogenes in the tumors. Importantly, most (7 of 8) patients with tumor showing both K-*ras* activation and the NAinv pattern of β-catenin activation were in Dukes' stage C at surgery, and half of them developed distant metastases to the liver and lungs.

Conclusion: The results suggest that although oncogenic activation of β-catenin and K-*ras* is independent in the process of clinical cancer development, combined analysis of the two major oncogenes can detect most colorectal cancers and identify a subset of patients with poorer outcomes. Consequently, activation of either or both of these oncogenes may serve as a genetic marker for molecular diagnosis.

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 Colorectal Dis (Clin Mol Gastroenterol Surg)* 18 (2): 160-6, 2003. [PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548420?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=44]

Abstract

BACKGROUND AND AIMS: We investigated expression of E-cadherin, β-catenin, and c-erbB-2 in gastric cancer to identify molecular factor(s) relevant to development of liver metastasis, which is a frequent cause of mortality in gastric cancer patients. PATIENTS AND METHODS: We analyzed by immunohistochemistry and compared expression patterns of E-cadherin, β-catenin, and c-erbB-2 in the tumor between 40 cases of gastric cancer (GC) without (GC-H(-)) and 16 with concurrent liver metastasis (GC-H(+)). RESULTS: Loss of E-cadherin expression in the primary tumor was found in 18% of GC-H(-) and in 19% of GC-H(+). Oncogenic β-catenin activation, represented by its nuclear translocation, was detected in 13% of GC-H(-) and in 31% of GC-H(+). There was no statistical difference in incidence of alteration in these molecules between the two groups of patients. c-erbB-2 overexpression was more frequently observed in GC-H(+) (10/16, 63%) than in GC-H(-) (5/40, 13%) while the distribution of histological types of the tumors was similar in the two groups of patients. This overexpression was also detected in metastatic liver tumors and biopsy specimens in the ten of the former group of patients. CONCLUSION: Our results strongly suggest a role of activated c-erbB-2 in the process of liver metastasis, and an importance of detection of this overexpression in biopsy specimens to identify GC patients who are at high risk of developing liver metastasis.