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 2004

＊＊＊

Annual Report 2004

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

2004 年 12 月
December 2004

まえがき

昨年（2003年）12月のクリスマス直前に，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での2ヶ月間の滞在を終えて帰国してからはや1年が経過しました．この間の残務と雑用整理を終えた今年のゴールデンウィークがつい先日のことのようです．

今年も国内外ともにいろいろなことがありました．イラク戦争とロシアの学校占拠事件に代表されるテロの横行という緊迫した国際情勢のなかで，夏にはアテネで今世紀最初のオリンピックが開催されました．わが国では，北朝鮮による拉致問題，イラクへの自衛隊派遣と日本人人質殺害や中国原子力潜水艦による領海侵犯など国際的対応を迫られる諸問題とそれに関する政治不信，さらには記録的な台風による被害や新潟中越地震が不安定な国内情勢に追い討ちをかけました．また，毎月あるいは毎週のように繰り返される凶悪犯罪の報道を見聞するたびに，世界一平和だったはずのわが国の治安がなぜ崩壊したのかという疑念に駆られます．まるで，この世のそして人心の箍が外（さ）れてしまった感があります．

さて，私どもの研究分野でも特筆すべきことがありました．研究分野設置以来，絶大なるご支援をいただいてまいりました磨伊正義先生が本年3月に定年退官されました．また，時期を同じくして，大学の法人化やCOE 獲得という謳い文句のもとに私どもも含めた当研究所臨床部門が岐路に立たされています．しかし，このような状況のなかでも最近の朗報として，生活習慣病や認知症（痴呆症）とがん，とくに大腸がんや胃がんに共通する標的シグナルがユニークな知見として当研究室において解明されてきていることです．これに基づくがんの分子診断と創薬を目指して皆が一丸となって研究を推進しています．がん研外科同門会でも，磨伊教授（当時）のご退官直前に村 俊成先生が急病のため一時は重篤な状態になられたにもかかわらず，その後，奇跡的に回復されたことは大きな喜びでした．私自身も公私にわたってご支援をいただいてきましたので，本当に嬉しく思い安堵しました．一方で大変悲しいことが本年 6 月 6 日にありました．菅先生の急なそしてあまりにも早すぎるご逝去です．お元気なら同門会にも出席されたことであったと思い，ここに冥福を祈ります．

さて，本研究分野は大腸癌を中心に，がんの分子診断や最近では制がんも視野に入れて探索的医療を指向した研究・診療と，分子腫瘍学的特性（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．大学の法人化，当研究所の改組計画，附属病院の臓器別診療体制や本学宝町地区再開発などに伴って，現在から将来にわたって多くの問題に直面することが想定されます．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，これからも現在のアクティヴィティを落とすことなく，消化器癌を中心に分子診断と制がんを指向した基礎・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．

2004 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）

〒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】(2004 年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～2004 年４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）	辻端亜紀彦	金沢大学大学院医学系研究科・博士課程：転専攻
	Abbas Shakoori	金沢大学大学院医学系研究科・博士課程
	Zhi Wei Yu	金沢大学大学院医学系研究科・博士課程
研究支援推進員	横村律子	
	寺島昌代	2004 年４月１日～
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
	小田惠夫	株式会社アルプ病理学研究所
	川島篤弘	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター（病理部）
	北川治恵	金沢工業大学非常勤研究員（2004 年３月に解除）
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)

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
支所長	江角浩安	国立がんセンター研究所支所・がん治療開発部
準教授	Serge Y. Fuchs	ペンシルヴェニア大学生物学
準教授	Vladimir Spiegelman	コロラド大学 MCA がんセンター
教　授	董　新舒	ハルビン医科大学腫瘤外科
助　手	川上和之	金沢大学大学院医学系研究科心肺病態制御学（心肺総合外科）
ポスドク研究員	Andrei V. Ougolkov	メイヨクリニック・発生腫瘍研究分野
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	理化学研究所　免疫・アレルギー科学総合研究センター
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
助　手	山下直行	財団法人　慈山会医学研究所附属坪井病院外科
名誉院長	磨伊正義	映寿会みらい病院外科・内視鏡センター

【１年のあゆみとできごと】

2004 年３月　・磨伊正義教授（当研究所腫瘍外科）　定年退官（３月 31 日）
・玉野裕子さんが医学部保健学科修士課程を修了（３月 31 日）
課題：serial analysis of gene expresion (SAGE)法を用いたヒト胃癌の発現遺伝子解析
・北川治恵さん：金沢工業大学非常勤研究員辞職に伴い研究協力員を解除

2004 年４月　・Zhi Wei Yu 君（2003 年 10 月に中国ハルビン医科大学外科学教室から研究生として留学）が大学院医学系研究科博士課程に入学
・辻端亜紀彦君（大学院医学系研究科博士課程）が病理系専攻病理学第一（小田惠夫前助教授）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３月 17 日付で転専攻が承認された）し，研究を継続している．
・寺島昌代さんが技能補佐員に採用（4 月１日）
・小田惠夫先生（株式会社アルプ病理学研究所），川島篤弘先生（独立行政法人国立病院機構金沢医療センター・病理部）が研究協力員に採用され，研究に参画

2004 年６月　・菅　敏彦先生（金沢大学がん研究所外科同門会会員）ご逝去（６月６日）

2004 年９月　・「大腸癌の新規悪性化因子β-TrCP の発見」(JNCI：米国国立がん研究所機関誌，2004 年８月掲載）に関する記事が９月３日付北国新聞朝刊に掲載

2004 年 10 月　・源　利成が石川県民大学校いきいきライフ講座（金沢大学教育開放センター共催）を担当し，石川県立生涯学習センター能登分室（能登空港ビル）で講演（10 月）
課題：がんの予防―大腸がんを中心に―
・源　利成が厚生労働省がん研究助成金班会議に出席，講演
課題：β-カテニンがん化シグナル活性化・制御と大腸がん病態
・「大腸癌の新規悪性化因子β-TrCP」の発見（JNCI：米国国立がん研究所機関誌，2004 年８月掲載）に関する記事が 10 月 20 日付金沢学生新聞に掲載

【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

腫瘍外科診療科とタイアップしてHNPCCの遺伝子診療の実施を試みている．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，これまでに3症例に対して実施した．これらの活動を基盤にして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．また，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より，β-cateninが発がんから浸潤・転移にいたる経路をリンクするoncoproteinであることを臨床的に検証

してきた．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活性化パターンがある種の免疫化学療法の有用性予測の指標になることも明らかにした（ASCO 2004）．最近，生活習慣病や認知症（痴呆症）とがん，とくに大腸がんや胃がんに共通する標的シグナルがユニークな知見として解明され，がんの分子診断，創薬や分子疫学を視野に入れて研究を展開している．

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・分子群を検出し，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．ヒト胃癌と非癌部粘膜およびリンパ節転移腫瘍を対象にして，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．この解析を通じて，胃癌の責任遺伝子やリンパ節転移関連遺伝子群の候補が同定されてきた．とくに，リンパ節転移がんのトランスクリプトームプロファイルは国際的に最大のデータベースを構築中である．

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 変化の定量的アレイ解析法の開発を進めている．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】（2004 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
2004 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
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
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

2004-2005 年度科学研究費補助金（萌芽研究）	源　利成	高橋　豊，川島篤弘	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	3,300,000 円
2004－2005 年度科学研究費補助金（基盤研究Ｃ２）	川島篤弘	源　利成	αVβ8 インテグリンによる TGF-β1 の活性化が大腸癌の浸潤・転移に及ぼす影響	1,800,000 円
2004 年度厚生労働省がん研究助成金	江角浩安	源　利成	細胞調節システム破綻の解析と大腸がん制御への応用	1,800,000 円
2004 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	高橋　豊 山下　要 渡邊弥寿夫	胃がん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	500,000 円

奨学寄附金	源　利成	2004 年１月	製薬関連会社（Ku）	1,000,000 円
奨学寄附金	源　利成	2004 年２月	予防医学関連財団（I）	922,960 円
奨学寄附金	源　利成	2004 年３月	臨床検査関連会社（A）	1,400,000 円
奨学寄附金	源　利成	2004 年４月	予防医学関連財団（I）	200,000 円
奨学寄附金	源　利成	2004 年９月	製薬関連会社（Ky）	250,000 円
奨学寄附金	源　利成	2004 年 12 月	製薬関連会社（Ku）	1,000,000 円
奨学寄附金	源　利成	2004 年 12 月	健康食品関連会社（O）	2,000,000 円
奨学寄附金	源　利成	2005 年　月	臨床検査関連会社（A）	確定
奨学寄附金	源　利成	2005 年　月	予防医学関連財団（I）	確定

【研究業績】

Ⅰ．論文発表

・Review and Book Chapter: peer reviewed

1. 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) 291: 263-78 2004.
2. Fuchs SY, Ougolkov AV, Minamoto T. Oncogenic β-catenin signaling network in colorectal cancer. *Cell Cycle*, in press (invited review).

・Original: peer reviewed

3. 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.
4. 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): 244-248, 2004.
5. 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 NFκB in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 96 (15): 1161-1170, 2004.
6. 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*, 2005, in press.

7. Misaki K, Marukawa K, Fujisawa H, Hayashi Y, Fukusato T, Minamoto T, Hasegawa M, Yamashita J. γ-catenin expression correlates with good prognosis in medulloblastomas. *J Neurosurg: Pediatrics*, 2005, in press.
8. Shakoori A, Ougolkov A, Zhang B, Yu ZW, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Unrestrained activation of GSK3β activation and its oncogenic role in colorectal cancer. *Cancer Res*, in submission.
9. Yamashita K, Nakazato H, Ito K, Matsunaga 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. *J Clin Oncol*, in preparation.
10. 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.
11. 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.

Ⅱ．学会発表

・国際学会

1. 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.
2. Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Bilim V, Mai M, Fuchs SY, Minamoto T. Up-regulation of □-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.
3. 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.
4. 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**,** Memorial Convention Center**,** New Orleans, Louisiana.
5. Bin Zhang, Zhi Wei Yu, Kaname Yamashita, Abbas Shakoori, Andrei Ougolkov, Yutaka Takahashi, Toshinari Minamoto. Splicing variants of *hdm2* protoongogene 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.
6. Abbas Shakoori, Andrei Ougolkov, Bin Zhang, Zhi Wei Yu, Kaname Yamashita, Yutaka Takahashi, Toshinari Minamoto. Unrestrained activation of glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) in colorectal cancer. The 3rd International Conference on Gastrointestinal Carcinogenesis (ICGC'04), August 19-20, 2004, Sapporo, Japan.

・国内学会

7. 北方秀一，高橋　豊，山下　要，安本和生，磨伊正義，源　利成．肝転移を伴う小腸GIST症例に対するGleevecの使用経験．第256回北陸外科学会，2004年2月18日，金沢．
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. 山下　要，北方秀一，安本和生，表　和彦，高橋　豊，源　利成．結腸癌におけるベータ・カテニンの発現と 5-FU+PSK の併用補助療法の効果との相関．第８回石川大腸癌研究会，2004 年４月 17 日，金沢.
12. 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.
13. 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.
14. 河原　栄，今井美和．小田惠夫，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.
15. 北方秀一，山下　要，安本和生，表　和彦，高橋　豊，源　利成．Tailored CPT-11+TS1 治療により組織学的 CR が得られた進行胃癌の一例．第６回金沢 CPT-11 研究会，2004 年 8 月 28 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. 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.

司会・座長など

18. 第 15 回日本消化器癌発生学会 ワークショップ２「消化器癌における遺伝子解析」，2004 年 8 月 19－20 日，札幌.

その他

19. 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.

発表論文 2004
（抜粋）

＊＊＊

Representative Publications
2004

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-κB in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 96 (15): 1161-70, 2004. [PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292388?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=34]

Abstract

BACKGROUND: The ubiquitin-proteasome pathway is important in regulating protein signaling pathways that are involved in tumorigenesis. β-transducin repeat-containing proteins (β-TrCP) are components of the ubiquitin ligase complex targeting β-catenin and IκBα for proteasomal degradation and are thus a negative regulator of Wnt/β-catenin signaling and a positive regulator of NF-κB signaling. We analyzed expression of β-TrCP in colorectal cancers and its association with types of β-catenin subcellular localization, an indirect measure of activation.

METHODS: Levels of β-TrCP1 mRNA and protein were measured by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction and immunoblotting, respectively, in samples of tumor and normal tissues from 45 patients with colorectal cancer. Types of β-catenin activation (diffuse or invasion edge) and NF-κB activation were examined by immunohistochemistry. Apoptosis was determined by the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-biotin nick-end labeling (TUNEL) assay. All statistical tests were two-sided.

RESULTS: Compared with the β-TrCP1 levels in normal tissues, 25 (56%) of 45 tumors had increased β-TrCP1 mRNA and protein levels. Of the 22 (49%) tumors with β-catenin activation, 12 had the diffuse type (i.e., nuclear accumulation throughout the tumor) and 10 had the invasion edge type (i.e., nuclear accumulation predominantly in the tumor cells that formed the invasion edge). Increased β-TrCP1 levels were statistically significantly associated with β-catenin activation (P =.023) and decreased apoptosis (P =.035). β-TrCP accumulated in the nuclei of tumor cells that contained increased levels of β-TrCP1 mRNA and the active form of NF-κB. Higher levels of β-TrCP1 mRNA were detected in primary tumors of patients who had metastases (0.960 arbitrary units, 95% confidence interval = 0.878 to 1.042) than in the tumors of patients who did not (0.722 arbitrary units, 95% confidence interval = 0.600 to 0.844; P =.016).

CONCLUSION: In colorectal cancer, increased expression of β-TrCP1 is associated with activation of both β-catenin and NF-κB, suggesting that the integration of these signaling pathways by increased β-TrCP expression may contribute to an inhibition of apoptosis and tumor metastasis.