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 2005

＊＊＊＊

Annual Report 2005

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

2005 年 12 月
December 2005

まえがき

国内外ともに今年も天災（インドネシアスマトラ沖の大地震とタイ・プーケ，バンダアチェの tsunami，米国ルイジアナ州を襲ったハリケーン Katrina，インド・パキスタンの大地震など），人災（JR 宝塚線の脱線事故，JAL の相次ぐ不祥事など），国際紛争（イラク戦争の長期化，北朝鮮の核保有と拉致問題，他民族を標的にした中国やフランスの暴動など），国際多発テロと数え切れない凶悪犯罪に終始する一年になりそうです．国内に目を転じれば，自民党の衆議院選挙圧勝と単独政治，米軍基地問題，治安の更なる悪化，人心の荒廃などが目立ちます．前衆議院議員（民主党）を友人に持つ自分としては，県内に自民党以外の議員がいなくなったことには忸怩たるものがあります．世間，世相に疎い私でもこれらの出来事は記憶しておくべきではないかと思っています．

さて，私どもの研究分野では新しい展開がありました．その1つは，正月空け早々に特許出願したことです．この数年間にわたって継続してきた Wnt がん化シグナル制御メカニズム研究の一環として，このシグナル伝達系の生理的制御因子としても作用する糖代謝関連酵素 GSK3βが大腸がん制御の新しいがん標的であることを発見しました．本酵素の既知の機能を加味すると，GSK3βは糖尿病，アルツハイマー型認知症とがんに共通する疾患標的ということになります．これらの成果に基づいて，本酵素の阻害効果による新しい制がん療法の開発という課題で出願しました**（附記2）**．また，出願後の研究成果が日本学術振興機構（JST）から評価され，先日，同機構の国際（PCT）出願支援に採用が決定しました．これとは別に，Wnt シグナルの新しい転写標的（CRD-BP）を米国の友人らと共同研究で発見しました．CRD-BP は既知の RNA トランス因子ですが，私どもが昨年来はじめて明らかにしてきたユビキチン化酵素β-TrCP の大腸がんにおける病的発現を誘導するとともに，c-Myc オンコプロテインの mRNA を安定化する新しいがん標的として，今月はじめに big journal に修正投稿しました．いずれも大腸がんの制がんに結びつく標的分子になりそうな発見です．

このように現在，本研究分野の活動は大腸がんを中心に，がん分子診断と制がんを視野に入れて探索的医療を指向する基礎・臨床研究に転換，特化しつつあります．折りしも当研究所改組が1年前倒しとなり，来年にはがん幹細胞研究センター（仮称）と分子標的がん医療研究開発センター（仮称）が開設される見込みです．これを機に，当研究分野の名称を遺伝子診断にとらわれることなく，制がんとがん医療を指向する研究に重点をおくために「腫瘍制御」と改定するつもりでいます**（附記1）**．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，現在から将来にわたって多くの課題に直面することが想定されますが，これらの研究のアウトプットとなるような研究的診療部門が本学附属病院に設置されることを期待しています．このような方向を目指すためには，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，重要であると受け止めています．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．これからも現在のアクティヴィティを落とすことなく，腫瘍外科（がん研外科）との緊密なコラボレーションのもと，消化器がん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．

2005 年 11 月

源　利成
金沢大学がん研究所腫瘍制御（旧：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・腫瘍制御
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】(2005 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	Abbas Shakoori	金沢大学がん研究所　非常勤研究員（2005 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～2005 年４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 (2005 年３月退学)
	宮下勝吉	金沢大学大学院医学系研究科・博士課程 (脳神経外科学)
	Zhi Wei Yu	金沢大学大学院医学系研究科・博士課程（M2）
教務補佐員	麦　威　(Mai Wei)	2004 年４月１日～
研究支援推進員	横村律子	
	寺島昌代	
研究協力員	旭井亮一	（株）凸版印刷
	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）
	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）
	藤沢弘範	藤井脳神経外科病院・脳神経外科
共同研究員	山下　要	金沢大学がん研究所腫瘍外科

【共同研究者】(2005 年 11 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	The Burnham Institute（バーナム研究所）Cancer Center
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	ウィスコンシン大学皮膚科学
教　授	濱田潤一郎	金沢大学医学系研究科脳機能制御学（脳神経外科学）
教　授	大井章史	金沢大学医学系研究科分子細胞病理学（病理学第一）
教　授	董　新舒	ハルビン医科大学腫瘤外科
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	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	日本医科大学外科学
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
準教授	Daniel D. Billadeau	メイヨクリニック・発生腫瘍研究分野
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

【１年のあゆみとできごと】

2005 年１月４日　・特許出願
特願 2005-000133　GSK3β阻害効果に基づく抗がん剤の評価方法

2005 年２月 16 日　・出願特許の一般開示に伴い，新聞報道
北国新聞：「がん防ぐ酵素」実はがん化に作用：新薬開発に前進
北陸中日新聞：大腸がん細胞化：GSK3β酵素 “抑止”と思いきや実は・・・“促進” 「病気克服のマーカーに」

2005 年２月 19 日　・源　利成が石川県青果物小売商協同組合において講演
課題「ふえ続ける大腸がんとその予防」

2005 年３月 31 日　・当研究所化学療法部　佐々木琢磨教授ご退官
・Shakoori Abbas 君が大学院医学系研究科を修了し，医学博士を取得
課題：Identification of a five-pass transmembrane protein family localizing in the Golgi apparatus and the ER. Biochem Biophys Res Commun 312: 850-857, 2003.

2005 年４月１日　・大井章史教授（前山梨大学医学部病理学教授）が本学大学院医学系研究科分子細胞病理学講座（第一病理）にご着任

４月 26 日　・金沢大学がん研究所細胞周期制御研究分野（主任：善岡克次教授）から麦　威（Mai, Wei）さんが異動し，研究を開始（６月より教務補佐員に採用）
・張　濱（Zhang Bin：日本学術振興会特別研究員）が渡米
（現：Department of Laboratory Medicine & Pathology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, U.S.A.）

2005 年６月１日　・宮下勝吉君（本学脳神経外科学大学院）が研究に参加
研究課題：神経膠芽腫 glioblastoma の分子標的探索と腫瘍制御への応用

2005 年７月 15 日　・源　利成が石川県予防医学協会集検事業制度管理委員（胃がん部会）に任命

2005 年７月 21 日　・国立大学附置研究所ネットワーク国際シンポジウムが開催される（～24 日）
Shirokane International Symposium (System Genome Medicine –Bench to Bedside) [東京大学医科学研究所]

2005 年８月５日　・林　征一郎先生（金沢大学がん研究所磨伊外科同門会・特別会員）ご逝去

2005 年９月 29 日　・源　利成が第４回北陸ポストゲノム研究フォーラム（金沢大学がん研究所主催）を企画・担当

2005 年 11 月 11 日　・特願 2005-000133 が日本学術振興機構（JST）の PCT（海外）出願支援に採用決定（JST 管理番号：S2005-310PCT）

2005 年 11 月　・金沢大学がん研究所教員任期審査：再任される
・金沢大学がん研究所外部評価：附属分子標的薬剤開発センター公開シンポジウムとともに実施（11 月 25 日）
評価委員　多賀哲也氏（熊本大学発生医学研究センター長・転写制御分野）
鶴尾　隆氏（東京大学分子細胞生物学研究所・細胞増殖研究分野）

【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研究プロジェクトに登録・委託し，これまでに数症例に実施した．このうち１例にhMSH6の胚細胞変異を検出している．これらの活動を基にして本学附属病院外科系グループに診療システムの構築を提案したい．また，自験例の臨床遺伝学的特性に基づいて，大腸癌とHNPCC関連癌の層別・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データ集積を開始している．

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Wnt/β-cateninへとシフトしている．これまでに，大腸癌におけるWntシグナル実行因子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．

Wntがん化シグナル制御の分子・細胞メカニズム研究の一環として，このシグナル伝達系の制御因子であり，一方で糖代謝をはじめとする多岐の細胞内シグナルに関わるGSK3β（glycogen synthase kinase 3β）が大腸がん制御の新しいがん標的であることを発見した．すなわち，GSK3βの発現・活性調節機構の破綻により，がん細胞の生存と増殖が維持されていることを細胞レベルで突き止め，現在，動物実験モデルで検証を試みている．本酵素の既知の機能を加味すると，GSK3βは糖尿病，アルツハイマー型認知症とがんに共通する疾患マーカーであり，創薬標的として重要である**（附記２）**．これらの成果に基づいて，本酵素の阻害効果に立脚する新しい制がん療法の開発という課題で特許出願した．また，出願後から現在までの研究成果が日本学術振興機構（JST）から評価され，同機構の国際（PCT）出願支援に採用が決定し，国際出願を予定している．

これとは別に，Wntシグナルの新しい転写標的（CRD-BP; coding region determinant-binding protein）を米国の研究者らと共同研究で発見した．CRD-BPは既知のRNAトランス因子であるが，我々が昨年来はじめて明らかにしてきたユビキチン化酵素β-TrCPの大腸がんにおける病的発現を誘導するとともに，c-MycオンコプロテインのmRNAを安定化する新しいがん標的として，現在，修正投稿中である．GSK3β，CRD-BPいずれも大腸がんの制がんに結びつく標的分子になりそうな発見であると期待している．

3．消化管癌における遺伝子発現解析の試み

胃癌の発生と進展に関わる遺伝子・分子群を検出し，診断や治療に応用することを目的として，serial analysis of gene expression（SAGE）法による発現遺伝子解析を継続している．現在までに胃癌，非癌部粘膜とリンパ節転移腫瘍の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，胃癌の責任遺伝子とリンパ節転移関連遺伝子群を同定した**（附記２）**．リンパ節転移癌のトランスクリプトームプロファイルは国際的にも有数のデータベース構築を目指している．

4．探索的ながん分子診断法開発の試み

がん標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・進展の感受性分子異常として重要視されている．DNA 修復酵素遺伝子のメチル化が発がん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】（2005 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
2003-2005 年度科学研究費補助金・基盤研究Ｂ２ (15390391)	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（03341）	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（16659354）	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（16590271）	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	3,600,000 円
2004-2005 年度厚生労働省がん研究助成金（15-2）	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	3,600,000 円
2005－2006 年度科学研究費補助金・基盤研究Ｃ２（17591382）	高橋　豊	源　利成	Tailored dose 化学療法の確立とその基礎的研究	3,400,000 円
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		新たながん標的キナーゼ GSK3βの活性・機能解析と大腸癌制御への応用	700,000 円
2005 年度日本学術振興機構・特許（PCT）出願支援	林 勇二郎 金沢大学長	源　利成	GSK3β阻害効果に基づく抗がん剤の評価方法（仮題）（JST 管理番号：S2005-310PCT）	約 200 万円の見込み
奨学寄附金	源　利成	2005 年２月	臨床検査関連会社（A）	1,400,000 円
奨学寄附金	源　利成	2005 年３月	予防医学関連財団（I）	1,025,660 円
奨学寄附金	源　利成	2005 年４月	健康食品関連会社（O）	2,100,000 円
奨学寄附金	源　利成	2005 年 12 月	製薬会社（K）	見込み

【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. In; Keohavong P and Grant S, eds., *Molecular Toxicology Protocols/Methods of Molecular Biology* (Humana Press) 291: 263-78 2005.

2. Fuchs SY, Ougolkov AV, Spiegelman VS, Minamoto T. Oncogenic β-catenin signaling networks in colorectal cancer. *Cell Cycle* 4 (11): 1520-1537, 2005.

・**Original: peer reviewed**

3. 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): 83-87, 2005.
4. 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.
5. Kawahara E, Saito A, Kobayashi J, Maenaka S, Minamoto T, Akasofu-Imai M, Oda Y. Adhesiveness of β5 integrin variant lacking $FNK^{767-769}$ is similar to that of the prototype containing $FNKFNK^{767-769}$. *Cell Biol Int* 29 (7): 521-528, 2005.
6. Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Modarressi MH, Billadeau DD, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Deregulated GSK3β activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation. *Biochem Biophys Res Comun* 334 (4): 1365-1373, 2005.
7. 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 stress 70 protein chaperone family member STCH is associated with gastric cancer in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun* 335 (2): 566-574, 2005.
8. 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*, in submission with revision.
9. Noubissi F, Elcheva I, Bhatia N, Shakoori A, Ougolkov A, Liu J, Minamoto T, Ross J, Fuchs SY, Spiegelman VS. CRD-BP mediates stabilization of βTrCP1 and c-myc mRNA in response to β-catenin signaling. in submission with revision.
10. Yamashita K, Ougolkov AV, Nakazato H, Ito K, Ohashi Y, Kitakata H, Yasumoto K, Omote K, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Effect of adjuvant immunochemo-therapy with PSK for colon cancer patients showing oncogenic β-catenin activation in primary tumor. *J Clin Oncol*, in preparation for submission.
11. Yu ZW, Bin Z, Tamano Y, Dong XS, Takahashi Y, Yamashita K, Minamoto T. Serial analysis of gene expression identifies genes associated with nodal metastasis in stomach cancer. *Cancer Res*, in preparation for submission.

Ⅱ. 学会発表

・国際学会

1. Yamashita K, Zhang B, Tamano Y, Kitakata H, Yasumoto K, Omote K, Takahashi Y, Minamoto T. Serial analysis of gene expression in human gastric cancer. 6th International Gastric Cancer Congress, May 4th-7th, 2005, Yokohama, Japan.
2. Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, Wei Mai, Takahashi Y, Minamoto T. Deregulated GSK3β 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.

・国内学会

3. 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.
4. 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-1α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.
5. 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.
6. 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.
7. 源　利成，Shakoori Abbas, Ougolkov Andrei，張　濱，高橋　豊．大腸癌における GSK3β 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.
8. 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β8 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 源　利成，Shakoori Abbas，高橋　豊．大腸癌における GSK3β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.

司会・座長など

13. 第 69 回日本消化器内視鏡学会総会：大腸内視鏡検査１，2005 年５月 26-28 日，東京.

その他

14. 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
15. 源　利成．Wnt シグナル制御因子 GSK3β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.
16. 源　利成，Abbas Shakori，高橋　豊．新たながん標的キナーゼ GSK3β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.

【附記１】

任期制審査用資料

氏　　名	分野名・職名	任　　期
源　利成	遺伝子診断・教授	2007 (平成 19 年)　3 月 31 日

①研究の現状と今後の計画，目標及び見通し（2,000 字以内で記載すること）。

1997 年 4 月，当研究所の改組にともない本研究分野が認可され，翌 1998 年 4 月に臨床研究分野として開設された．当時の教授会から，自身が腫瘍外科診療科と併任するかたちで分野担当を拝命した．以来，大腸癌を中心に，がんの分子診断と制がんも視野にいれて探索的医療を指向する研究・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きた．その研究手法には，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における発現遺伝子解析を用いている．また，新しい視点からがん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がん標的分子を検知する DNA リガンドに関して共同研究を行なっている．一連の研究を通じて，消化管癌の先端医療（診断・治療）の分子基盤となるような成果を得ることを目標としている．以下に概要を記す．

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研究プロジェクトに登録・委託し，これまでに数症例に実施した．これらの活動を基にして本学附属病院外科系グループに診療システムの構築を提案したい．また，自験例の臨床遺伝学的特性に基づいて，大腸癌とHNPCC関連癌の層別・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データ集積を開始している．

2．大腸癌のがん化シグナル研究：これまでに，大腸癌における Wnt/β-catenin がん化シグナルの活性化，とくに浸潤先進部における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 であることを検証してきた．そして，このがん化シグナル制御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研究を進めてきた．β-catenin がん化シグナル制御に関わる分子として *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 活性化パターンががん免疫療法の効果予測の指標になることも明らかにした．最新の成果として，GSK3βが耐糖能障害や認知症とがんに共通する疾患標的キナーゼであることを解明したので，がんの診断，治療薬開発や分子疫学を視野に入れて研究を進めている．

3．消化管癌の発現遺伝子解析：胃癌の発生と進展に関わる遺伝子・分子群を検出し，診断や治療に応用することを目的として，serial analysis of gene expression（SAGE）法による発現遺伝子解析を継続している．現在までに胃癌，非癌部粘膜とリンパ節転移腫瘍の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，胃癌の責任遺伝子やリンパ節転移関連遺伝子群を同定した．リンパ節転移癌のトランスクリプトームプロファイルは国際的にも有数のデータベース構築を目指している．

4．新しいがん分子診断法開発の試み：がん標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・進展の感受性分子異常として重要視されている．DNA 修復酵素遺伝子のメチル化が発がん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．

2004 年度の大学法人化，当研究所の次期改組計画，医学部附属病院の臓器別診療体制化や宝町キャンパス再開発などにともなって，自身は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る．とくに，当研究所臨床部門の医学部への移管計画は自身の研究・診療活動のみならず「がんの学理と応用」を理念とする研究所にとっては大きな損失であると認識している．このような状況にあっても，自身の研究の基本姿勢として，今後も基礎研究オンリーには決して転換しない．そして，一連の研究から派生した，より広いがん研究への展開が期待される成果（上記）に基づいて，制がんに重点をおいた研究を指向する．次期改組計画の分子標的がん医療研究開発センター（案）への参画を機に，現在の研究分野名を「腫瘍制御研究分野」と改名する．がん医療の観点から，医学系研究科や附属病院と共同で研究的・診療科横断的がん医療体制を提案したい．このためにも，腫瘍外科研究分野の移管計画の超部局的な再考を希望するとともに，現在の附属病院における外科系診療体制の再編成に期待している．

【附録２】

消化管がんの転移診断と治療標的の探索

源　利成　金沢大学がん研究所腫瘍制御・教授
同研究所分子標的薬剤開発センター（併任）
医学部附属病院腫瘍外科（併任）

概　要

難治性疾患「がん」の克服は直面する患者様と家族，発がんハイリスクの個人，腫瘍医療従事者と腫瘍学研究者の悲願である．早期診断，治療，検診や予防を含む集学的がん医療が長足の進歩を遂げている今日でも，担がん個人の生命予後を左右する早期発見と転移制御は未解決である．本邦のがんの過半数を占め近年も増加傾向を示す消化管がんを対象にして，15 年以上にわたる消化器・腫瘍外科学の実地経験に基づいて行ってきた基礎・臨床橋渡し研究のうち，転移の分子診断とがん治療標的の探索に関する試みを提示する．

1. はじめに

ヒト疾患の最近の動向としてがん罹患率は増加の一途をたどり，本邦では胃がん，大腸がんをはじめとする消化管がんがその過半数を占めている．発生臓器を問わず，がんによる死亡（がん死）を減少させるためには，科学的根拠（エヴィデンス）に基づく早期診断，効率的ながん検診システム，治療法やがん予防の開発が必要である．がんは特定の遺伝子や分子の異常により細胞本来の形質や機能が不可逆的に変化・破綻して生じる疾患である．それにくわえて，感染，炎症，環境要因，個人の多様性や生活習慣などの要因が蓄積してがんの発症にいたる．また，これらのがん要因は治療に対する感受性あるいは抵抗性，転移・再発の危険性などの個々のがんの悪性の度合い（悪性度）に影響をおよぼす．

胃がんや大腸がんの主要死因は転移や術後の再発によるものであり，その多くは難治性である．したがって，発がんや転移のメカニズムに関する基礎・臨床研究は，がんの早期発見，転移予知や新しい治療法・治療戦略開発のための指標（分子標的）を探索することを通じて，がん死の減少に貢献することが期待される．このような観点から，われわれは消化器がんの医療に特化した当研究所腫瘍外科研究分野とのコラボレーションにより，胃がんや大腸がんを中心にがんの臨床生物学的特性と分子レベルの異常に関する橋渡し的研究を実施してきた．本稿ではこれらの研究のなかでも，当研究所附属分子標的薬剤開発センターとの連携も含めた共同研究により得られたがんの転移診断と治療標的に関する新知見を抜粋して紹介する．

2. 遺伝子発現連鎖解析法による胃がんリンパ節転移の遺伝子診断

本邦における胃がんの発生頻度は横這いから減少傾向に転じたとはいえ，消化器がんの中では依然として最も多く，発がん・転移のメカニズムや病態究明はわれわれに課せられた使命であろう．現在までに胃がんの発生・進行にかかわる分子レベルの異常が明らかにされてきたが，個々の研究報告の多くは単一あるいは多くとも数個の分子を対象にしたも

のであり，これら既知の分子解析だけで発がんや転移の複雑なプロセスを解明することは困難である．本研究では，実際の胃がんとそのリンパ節転移腫瘍における遺伝子異常を遺伝子発現連鎖解析法（後述）により発現（mRNA）レベルでひとまとめ（包括的）に解析し，胃がん症例の生命予後を左右するリンパ節転移に関わるこれまでに知られていなかった責任分子を同定した．

(1) 遺伝子発現連鎖解析法（serial analysis of gene expression; SAGE）

これまでに先進諸国が中心になって進めてきたヒトゲノムプロジェクトにより，ヒトゲノムのドラフト配列が解読された．これに伴い，ポストゲノム研究の一端として，細胞や組織における多様な遺伝子発現を網羅的に解析する手法の開発が進められている．その 1 つが，米国ジョンスホプキンス大学で開発された serial analysis of gene expression (SAGE) 法である．本法は検体由来の全ての mRNA に対応する特異的な 10 塩基配列を tag（対応する分子を決めるための荷札）として調整し，それらを連結酵素（ligase）反応により数珠つなぎにして塩基配列を調べ，各分子に対応する mRNA の同定と発現量を解析するものである．本解析法の特異性は mRNA 検体の調整に用いる poly A 配列に最も近い CATG 配列の poly A 側 10 塩基配列に依存し，4 種類の塩基の配列組合せから数学的には 4^{10} すなわち約 100 万種類の mRNA の定量的発現解析が可能である．また，包括的遺伝子発現解析に汎用されている cDNA microarray とは異なり，SAGE 法の解析対象は多数の未知の遺伝子が含まれている可能性を秘めている．

(2) SAGE による胃がんリンパ節転移責任遺伝子の同定

本解析の対象は 74 歳女性のリンパ節転移をきたした胃癌症例（図 1）であり，ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して文書による同意を得た．

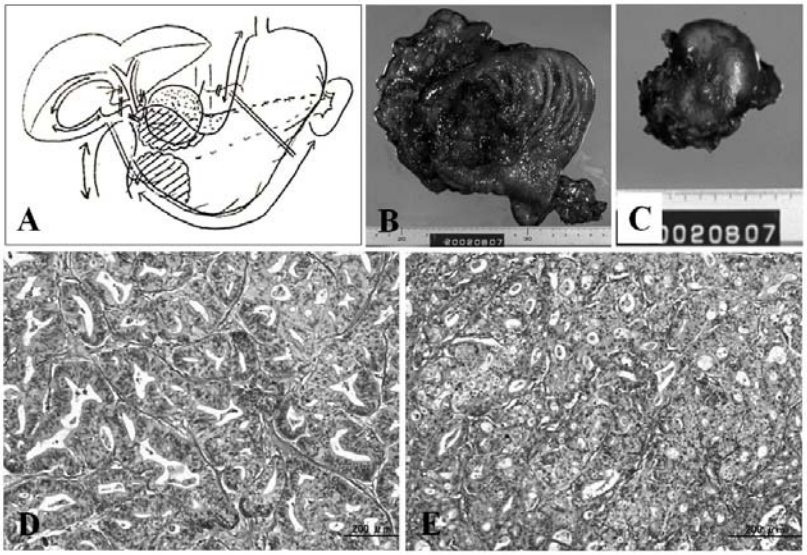

図 1．摘出直後の胃(A)から前庭部の中分化管状腺癌 (B)，リンパ節転移腫瘍(C)および非がん部粘膜を採取した．組織学的に胃がん (D) およびリンパ節転移腫瘍 (E)から採取した組織検体はほとんどががん細胞で占められ，炎症細胞や間質細胞の混在はわずかであることを確認した．

非がん部胃粘膜，胃がん，リンパ節転移腫瘍からそれぞれ cDNA を調整し，それぞれの SAGE tag ライブラリー（遺伝子発現プロファイル）を構築した（表 1）．SAGE tag ライブラリーの塩基配列データに基づいて, SAGE 専用ソフトウェアにより発現遺伝子の同定と，それぞれの遺伝子発現量を定量的に解析した．

表 1. 胃がん組織検体の SAGE ライブラリーの概要

組織検体	全 tag 数	Tags ≥ 1%	Tags ≥ 0.1%	≥ two tags	Unique tags
正常粘膜	14,843	15	199	1951	7002
胃がん	22,681	2	189	3325	9635
リンパ節転移	23,097	7	185	3120	9065

これら 3 種類の組織検体における遺伝子発現パターンを補正し，発現量を比較した結果，正常粘膜に比べて胃がんにおいて発現変化を示す多数の遺伝子とともに，胃がんよりリンパ節転移巣において高い発現をしめす 24 種類の遺伝子が抽出された. 定量的 RT-PCR 法により，これらの遺伝子のうち 4 種類の分子をコードする mRNA が胃がん症例の転移巣と，リンパ節転移腫瘍から樹立された胃がん細胞株に高い発現を示すことが検証された（図 2, 3）.

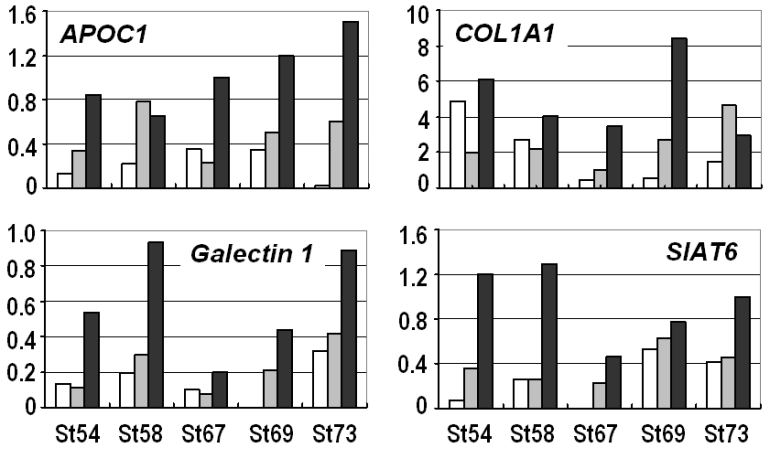

図 2. リンパ節転移を伴う胃がん症例（St54, St58, St67, St69, St73）の正常粘膜 (白), 胃がん (灰色) とリンパ節転移腫瘍 (黒) における遺伝子発現量の比較. SAGE 法で検出された 4 種類の遺伝子 (APOC1, COL1A1, galectin1, SIAT6) が多くの症例のリンパ節転移腫瘍において高い発現を示している.

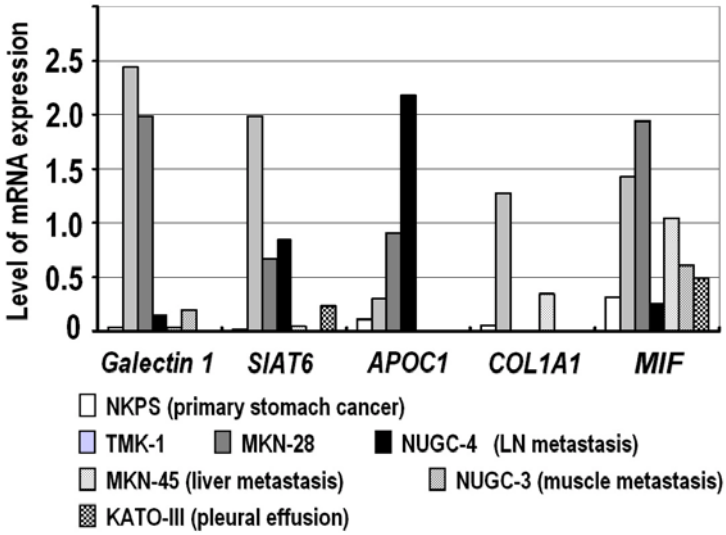

図 3. ヒト胃がんの原発腫瘍 (NKPS)，リンパ節転移腫瘍 (TMK-1, MKN-28, NUGC-4), 遠隔臓器転移 (MKN-45, NUGC-3) およびがん性胸水由来 (KATO-III) の臨床検体から樹立された培養胃がん細胞株における遺伝子発現量の解析結果を示している. APOC1, COL1A1, galectin1, SIAT6 の 4 遺伝子がリンパ節転移腫瘍由来の胃がん細胞に高く発現している.

本研究により，胃がんにおけるリンパ節転移責任分子を同定した. 今後，それぞれの分子が胃がんの発生と局所における浸潤やリンパ節転移のプロセスにおいて果たす機能や役割りを調べることにより，転移の診断と予知や，転移を克服する新しい制御法の開発に有用な知見が得られることが期待される.

3. 基幹的細胞調節シグナル破綻の解明に基づく大腸がんの新しい治療標的の同定

ライフスタイルの急速な欧米化に伴い，本邦では大腸がんが急増し，その発症頻度は胃がんを追い越す勢いである．多くのがんのなかでも大腸がんは，その多段階の発がん・進行プロセスにおける分子の異常が最もひろく調べられ，これらの研究成果の臨床現場へのフィードバック，すなわちがん医療への応用が最短距離にあるがん腫の 1 つである．

(2) 大腸がんにおける細胞がん化シグナルの位置づけ

大腸がんの多段階発がん過程において異常をきたす遺伝子は細胞内シグナル伝達に関係するものが多く，具体的には直接・間接的に細胞分裂，増殖，自殺死（アポトーシス），細胞運動, 転移などに関連しているものである. また, DNA の塩基配列異常を伴わないで，その遺伝子の発現異常が起こる，いわゆるエピジェネティックな変化 (epigenetics) も知られている．本来は正常な細胞内シグナル（細胞の増殖や分化などを生理的に制御するする指令）伝達に関与し，それが異常をきたすことにより細胞増殖に歯止めが利かなくなるような作用を示すがん遺伝子の代表が K-ras であり，ヒト大腸がんの約半数で遺伝子変異により異常（活性化）をきたしている．我々はこのがん遺伝子の高感度検出法 (Mutant-enriched PCR)を独自に開発し，K-ras がん遺伝子の活性化を指標にした大腸がんの早期診断や発がんリスク評価法に関して成果を発表してきた．

その後，大腸がんのがん化シグナル研究のパラダイムは ras から Wnt シグナルへシフトしている．時期を同じくして，もともと細胞接着の主要分子として同定されたβ-catenin が実は Wnt シグナルの指令実行分子であることが明らかにされた. 我々は大腸がんにおけるこの Wnt/β-catenin がん化シグナルの活性化，とくに腫瘍が浸潤していく部分（がん浸潤先進部）における活性化ががんの悪性度を高めることにより，発がんから浸潤・転移にいたる経路をリンクするがん化シグナルであることを他に先駆けて明らかにした．そして，このがん化シグナルの調節メカニズムを調べることにより，大腸がんの診断や治療に有用な情報が得られることを想定して研究を進めてきた．これら一連の研究のうち，がん分子標的として制がん創薬に結びつく可能性のある最近の知見を概説する．

(3) GSK3βの概略

グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3β (glycogen synthase kinase 3β; GSK3β) はインスリンシグナルによるグリコーゲン合成を抑制するリン酸化酵素（キナーゼ）として 20 年以上前に発見された．GSK3βは様々な刺激に応じて複数の基質をリン酸化することにより，異なる細胞内シグナルを媒介して，糖代謝や Wnt シグナル制御をはじめ個体発生・分化，細胞増殖やアポトーシスを制御する多機能酵素であることがその後，明らかにされてきた．そして，本酵素はインスリン非依存性（Ⅱ型）糖尿病やアルツハイマー型認知症の発症や病態に病的作用を示すことから，これらの疾患に共通する創薬の分子標的として注目を集めている．

(4) GSK3βは大腸がん治療の新しい分子ターゲットである

GSK3βの基質には Wnt シグナルの実行分子として作用するβ-catenin が含まれ，これが本酵素とがんとの接点である．すなわち，GSK3βはβ-catenin をリン酸化してユビキチン分解系に誘導することにより，Wnt がん化シグナル抑制因子として位置づけられている．一方で, GSK3βはその触媒する複数の基質に対応してさまざまな細胞内シグナルを制御する多機能酵素であり，Wnt シグナル制御はこれらの機能の 1 つにすぎない．本酵素のノックアウト動物実験により, GSK3βは NF-κB 経路を介した細胞の生存と増殖を維持する作用が報告されている．このように GSK3βは細胞生存・増殖やがん化にかかわる基幹的な細胞内シグナ

ルに対して相反する作用が提唱されていることから，GSK3βが Wnt シグナルとは異なる独自の分子メカニズムを介してがん細胞に影響を及ぼしている可能性があるのではないかと想定した．

我々はこれまでに，GSK3βが関与するユビキチンシステムの異常によりβ-catenin と NF-κB が大腸癌において共に活性化されていることを明らかにしてきた．そこで，Wnt シグナル調節メカニズム解明の一環としてヒトがん病態における GSK3βの作用や役割を明らかにする目的で，大腸癌を対象にして，GSK3βの発現，活性と機能を調べた．

大腸がん細胞やがん組織において本酵素の発現と活性は亢進し，非がん細胞や組織で検証された第 9 セリンリン酸化による酵素活性制御は認められなかった（図 4, 5）．

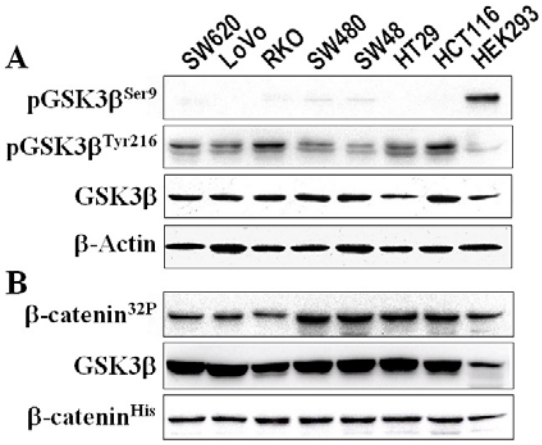

図 4. (A) 7 種類の大腸がん細胞株 (SW480, SW620, HT29, LoVo, HCT116, SW48, RKO) および胎児腎細胞株 (HEK293) を培養し，蛋白質分解酵素阻害剤と脱リン酸酵素阻害剤を混入した溶解液により細胞蛋白質を抽出した．これらの蛋白質を電気泳動 (SDS- PAGE) で分離し, ニトロセルロース膜に転写した．総 GSK3βと phospho-GSK3β^{Ser9} (不活性型) および phospho-GSK3β^{Tyr216} (活性型) はそれぞれの特異抗体を反応させ, 化学発光試薬 (ECL) により検出した．各検体の蛋白質量はβ-actin 発現量で検証した．(B) 各細胞の GSK3β活性をβ-catenin 蛋白を基質にして，in vitro kinase assay により検出した．

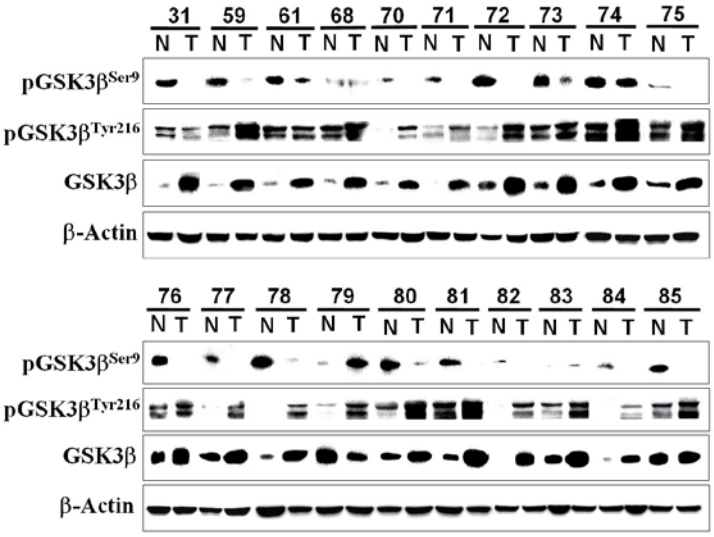

図 5. 大腸がん症例の正常粘膜および腫瘍組織から細胞蛋白質を抽出した．図 1A と同様にして，これらの蛋白質検体における総 GSK3β，phospho-GSK3β^{Ser9} (不活性型) および phospho-GSK3β^{Tyr216} (活性型) の発現レベルを検出した．各検体の蛋白質量はβ-actin 発現量で検証した．
パネル上段の数字は患者 ID 番号．
N：非がん(正常)粘膜組織
T：がん組織

癌細胞株の GSK3β活性を薬理学的阻害剤 (AR-A014418, SB-216763) を用いて抑制すると，阻害剤の濃度に依存して癌細胞のアポトーシスが誘導され，増殖は阻止されたが，胎児腎細胞株 (HEK293) にはこれらの作用は認められなかった (図 6).

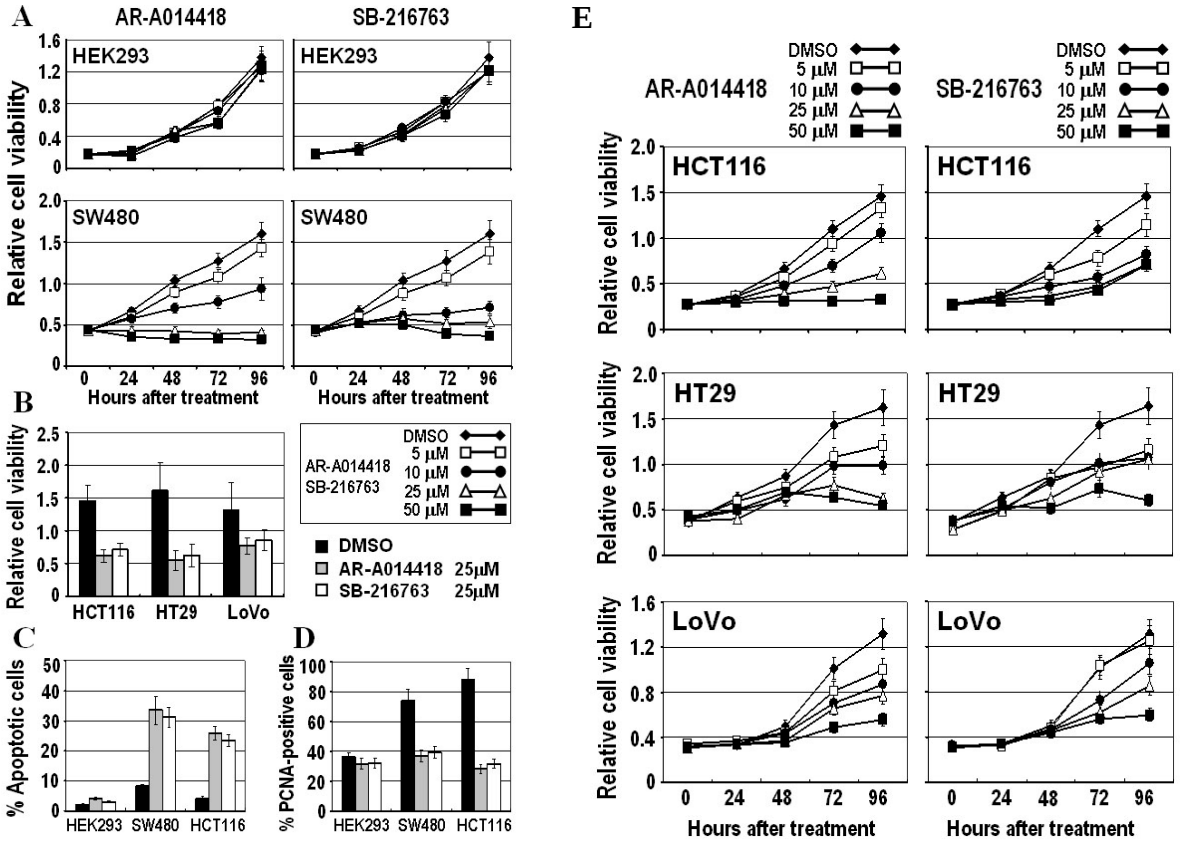

図 6. 各大腸がん細胞株と HEK293 細胞を 96 穴培養プレートに 3 x 10^3 個播種し，一晩，培養した（この状態が 0 日）．既知の薬理学的 GSK3β 阻害剤である AR-A014418 (N-(4-methoxybenzyl) -N'-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)urea) と SB-216763 (3-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3- yl)-1H-pyrrole-2,5-dione）はジメチルスルフォキシド (DMSO) に溶解した．第 0 日に，種々の濃度 (5, 10, 25, 50μM）になるように AR-A014418 あるいは SB-216763 を添加した．対照として，細胞を含まないウェルに同濃度の阻害剤を添加したものと, 細胞を含むウェルに DMSO のみを添加したものを並行して解析した．(A, B, E) 0 日目から 24, 48, 72 および 96 時間経過した時点で各ウェルの生細胞数を WST-8*細胞増殖測定キットを用いて計測した．すなわち、各ウェルに WST-8 混合液を添加し，5% CO_2 の湿潤条件下において 37ºC で反応させ，特異的波長の吸光度をマイクロプレートリーダーを用いて計測した．各細胞はそれぞれの濃度について 6 ウェルずつ測定を行い，その平均吸光度を生細胞数として算出した．

*4-[3-(4-iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate

(C, D) カバーグラス上で培養したそれぞれの細胞を DMSO あるいは 25μM の各 GSK3β 阻害剤により 96 時間処理し，4%パラフォルムアルデヒドで固定した．これらの細胞を抗 PCNA 抗体による免疫蛍光法と Hoechst により 2 重染色し，蛍光顕微鏡で観察した．全観察細胞に占める増殖細胞核（PCNA 陽性）とアポトーシス核を計測し，その比率を算出した．

RNA 干渉法で細胞内の本酵素発現を減弱することにより, 薬理的阻害剤の効果と同様にがん細胞の生存と増殖が特異的に抑制された (図 7).

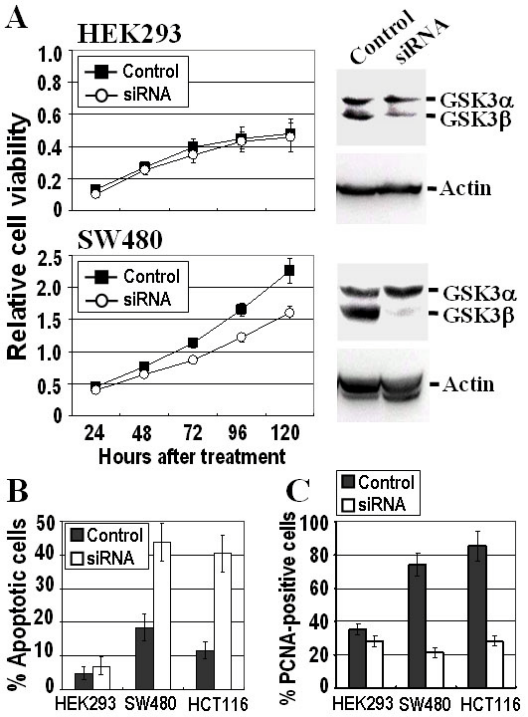

図7. (A, B, C) GSK3β標的siRNA導入の細胞生存，アポトーシスや増殖に及ぼす効果を細胞増殖解析法により解析した．すなわち，3 x 10^3個のHEK293細胞と各大腸がん細胞株を96穴細胞培養プレートに播き，対応する培地中で一晩，培養した．その後，最適濃度のGSK3β siRNAあるいは対照siRNAを各細胞に導入した．当日から起算して24, 48, 72および96時間後に各ウェル中の生細胞数をWST-8細胞増殖解析キットを用いて計測した．RNA干渉がアポトーシスや細胞増殖におよぼす効果は図4と同様の方法で解析した．

以上の結果より，本研究はGSK3βが癌細胞の生存・増殖を維持・促進するというこれまでに知られていなかった新しい機能を初めて明らかにすることによって，本酵素が大腸がんの新しい治療標的であることを示した．本酵素はインスリン非依存性糖尿病やアルツハイマー型認知症の発症と病態に関与することから，これらの疾患に対する創薬の標的として近年，世界的に注目されている．本研究成果と一連の知見より，GSK3βは糖尿病，認知症と大腸がんに共通の標的としてのみならず，これら成壮年期の主要疾患の発症をリンクする疾患マーカーとしても重要であると考え，この研究プロジェクトを発展的に継続している．

謝　辞

ここに紹介した課題を含めて我々の研究の推進にご協力いただいている諸氏（下記）に感謝申し上げる．なお，本報告集の体裁に準じて参考文献は省略した．

高橋　豊助教授	金沢大学がん研究所腫瘍外科研究分野，医学部附属病院腫瘍外科
スタッフ一同	同　上
江角浩安支所長	国立がんセンター研究所支所
Dr. Serge Y. Fuchs	University of Pennsylvania, School of Veterinary Medicine
Dr. Vladimir S. Spiegelman	University of Wisconsin Medical School, Department of Dermatology
松島綱治教授	東京大学大学院医学系研究科社会予防医学（分子予防医学）
磨伊正義先生	映寿会みらい病院外科（本学名誉教授）

発表論文 2005
（抜粋）

＊＊＊＊

Representative Publications
2005

Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Modarressi MH, Billadeau DD, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Deregulated GSK3β activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation.
***Biochem Biophys Res Commun* 334 (4): 1365-73, 2005.**

[PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043125?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=29]

Abstract

Glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) reportedly has opposing roles, repressing Wnt/β-catenin signaling on the one hand but maintaining cell survival and proliferation through the NF-κB pathway on the other. The present investigation was undertaken to clarify the roles of GSK3β in human cancer. In colon cancer cell lines and colorectal cancer patients, levels of GSK3β expression and amounts of its active form were higher in tumor cells than in their normal counterparts; these findings were independent of nuclear accumulation of β-catenin oncoprotein in the tumor cells. Inhibition of GSK3β activity by phosphorylation was defective in colorectal cancers but preserved in non-neoplastic cells and tissues. Strikingly, inhibition of GSK3β activity by chemical inhibitors and its expression by RNA interference targeting GSK3β induced apoptosis and attenuated proliferation of colon cancer cells in vitro. Our findings demonstrate an unrecognized role of GSK3β in tumor cell survival and proliferation other than its predicted role as a tumor suppressor, and warrant proposing this kinase as a potential therapeutic target in colorectal cancer.

Fuchs SY, Ougolkov AV, Spiegelman VS, Minamoto T. Oncogenic β-catenin signaling network in colorectal cancer. *Cell Cycle* 4 (11): 1520-37, 2005.

[PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258275?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=26]

Abstract

β-catenin has two distinct functions, namely, maintaining cell-to-cell adhesion and mediating the Wnt/β-catenin signal transduction pathway, which plays pivotal roles in embryogenesis and in malignant transformation of cells. The oncogenic properties of Wnt/β-catenin signaling stem from alteration in phosphorylation-dependent protein degradation and subcellular localization of β-catenin from cell membrane to the nucleus, where it binds to T-cell factor (Tcf) to form a bipartite transcription factor. The β-catenin/Tcf complex facilitates transcription of target genes that encode effectors for activation of cell proliferation and invasion and inhibition of apoptosis, leading to colorectal cancer development. In addition, in the tumor invasion front, stabilized and activated β-catenin interacts with other molecular pathways to facilitate tumor progression. This review highlights the β-catenin-dependent oncogenic signaling network involved in the multi-step process of colorectal tumorigenesis. Wnt signaling evidently regulates stem cells, leading them to differentiate or self-renew. We address roles of oncogenic β-catenin signaling in the microenvironment of the tumor-host interface that determine the individual tumor's malignant potential and in regulation of putative cancer stem or progenitor cells that represent plausible targets for cancer eradication.