

金沢大学がん研究所 腫瘍制御（旧：遺伝子診断）研究分野

研究のあゆみと業績 2007

*** + * * * * ***

Annual Report 2007

**Division of Translational and Clinical Oncology
(previously: Division of Diagnostic Molecular Oncology)
Cancer Research Institute, Kanazawa University
Kanazawa, Japan**

**2007 年 12 月
December 2007**

まえがき

この報告書の発刊は2002年から今回で6回目になりますが、2001年7月に当研究分野が独立してから7年が経過しました。そこで、発刊回数を記録している表紙の＊印を1個追加して7個にしました。川上(准教授)とともに研究が継続できる楽しみや、その重みと責任を実感しています。

2007年は人事往来と震災に明け暮れた1年でした。1月には金沢国際がん生物学シンポジウムを企画・担当し、2006年にNatureに掲載された論文の共同研究者 Spiegelman 博士, Fuchs 博士をはじめ国内外の優れた研究者を招請しました。また、自身の母校である石川県立金沢泉丘高等学校が科学技術振興機構から支援を受けて推進している Super Science High School の模擬講義を両博士の協力を得て、母校の同期:三輪高喜先生とともに担当しました。研究室の業績には直結しませんが、社会貢献として記録しました(附記3)。その後、年度末の雑用を終えて研究活動にシフトしようとしていた矢先の3月25日に、能登半島地震が発生し、輪島市門前町が甚大な被害をうけました。その後は余震が続き、震源から10km程度のところで実家がある黒島町に毎週末、通う生活が続きました。自身の研究に少なからず影響がありましたので、私事ですが当時の状況を報告いたしました(附記4)。

震災直後の朗報として、4月に高橋 豊先生が当研究所腫瘍外科の教授に就任されました。また、研究協力員が倍増して8名となり、実質的に4課題の共同研究を新たに開始しました。一方、1987年来、腫瘍外科研究分野と同診療科の同期として働いてきた表 和彦講師が金沢医科大学に転出されたことは残念でした。そして10月に高橋教授が千葉大学に異動されたため、これまでに培ってきた腫瘍外科との共同体制の再構築を模索しています。さらに12月末に当研究所基礎研究部門の角間キャンパスへの移転が内定するに至っては、当研究所の今後の体制を見据え、現キャンパスで臨床研究部門の1分野として慌てず焦ることなく、本来の方向を見誤らないように信念をもって事にあたりたいと思います。

現在、本研究分野の活動は消化器がんと呼吸器がんを中心に、探索的がん医療を指向する基礎・臨床研究にシフトしました。2006年、当研究所に開設された分子標的がん医療研究開発センターへの参画を機に、より医療に近い研究を目指しています。そして、研究のアウトプットのため、2007年6月、本学附属病院に開設された「がん高度先進医療センター」と連携できることを願っています。このような方向を目指すために、臨床系、とくに外科系診療科・研究分野や薬学系との連携を構築できることを願っています。さらに、研究活動はもとより、外部資金の獲得や学内外からの客観的評価を受けることが肝要です。皆様の忌憚のないご意見とご批評とともに、ご協力をいただければ幸いです。今後ともご指導とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

2008年1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

同医学部附属病院がん治療センター(腫瘍外科)併任

HP: <http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/shuyoseigy/index.html>

〒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)

FAX 076-234-4523

e-mail: minamot@kenroku.kanazawa-u.ac.jp

Division of Translational and Clinical 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

【目次】

研究スタッフ	3
共同研究者	3
1年のあゆみとできごと	4
研究分野と活動の概要	5
研究費	8
研究業績	9
論文発表	
学会発表	
その他（地域・社会貢献など）	
知的財産，関連活動など	12
メディア・新聞報道など	12
【附記1】 発表論文の抜粋	13
【附記2】 研究成果による知的財産権の出願状況と概要	39
【附記3】 コスモサイエンス I だより	51
（石川県立金沢泉丘高等学校 Super Science High School プログラム 模擬講義の報告）	
【附記4】 能登半島地震	55

【研究スタッフ】(2007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
准教授	川上和之	金沢大学医学部附属病院（外科）併任
大学院 （博士課程）	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）
	斎藤健一郎	金沢大学大学院医学系研究科・博士課程（心肺総合外科学）
	麦 威	金沢大学大学院医学系研究科・博士課程（D2）
研究支援	横村律子	事務補佐員（2007年3月まで）
	寺島昌代	技能補佐員（2007年3月まで）
	金 明姫	技能補佐員（2007年6月から）
	麦 威	技術補佐員（2007年4月から）
研究協力員	旭井亮一	（株）凸版印刷
	小田恵夫	（株）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（臨床検査科）
	藤沢弘範	福井県立病院・脳神経外科
	横井健二	金沢大学医学部附属病院心肺総合外科、（現）米国テキサス大 学 MD アンダーソンがんセンター腫瘍生物学研究分野
	島崎猛夫	金沢医科大学腫瘍治療学
	東 朋美	金沢大学大学院医学系研究科環境分子応答学（衛生学）
	笠島里美	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター（臨床検査科）
共同研究員	山下 要	金沢大学がん研究所腫瘍外科
	塚 正彦	金沢大学大学院医学系研究科法・社会医学（法医学）

【共同研究者】(2007年現在で共同研究が稼動および予定しているもの、敬称略)

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 千葉大学大学院医学研究院がん分子免疫治療学（2007年10月）
教授	渡邊 剛	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
准教授	小田 誠	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
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）
講師	中田光俊	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	大島正伸	金沢大学がん研究所腫瘍遺伝学
教授	元雄良治	金沢医科大学腫瘍治療学
教授	曾我朋義	慶應義塾大学先端生命科学研究所
病院長	江角浩安	国立がんセンター東病院
室長	高橋真美	国立がんセンター研究所がん予防基礎研究プロジェクト
リーダー	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(RCAI)
准教授	石垣靖人	金沢医科大学総合医学研究所
教授	Ze'ev Ronai	The Burnham Institute（バーナム研究所）
教授	Peter V. Danenberg	南カリフォルニア大学生化学
准教授	Serge Y. Fuchs	ペンシルヴェニア大学生物学
准教授	Vladimir Spiegelman	ウィスコンシン大学皮膚科学
准教授	Barry Iacopetta	西オーストラリア大学腫瘍学
科長	Francesco Graziano	ウルビーノ病院臨床腫瘍科

【1年のあゆみとできごと】

- 2007年1月25日・源 利成が金沢国際がん生物学・分子標的がん医療研究開発センター合同シンポジウムを企画・担当
共同研究者の Dr. Serge Y. Fuchs (University of Pennsylvania), Dr. Vladimir S. Spiegelman (Wisconsin University)らが講演.
- 2007年1月26日・石川県立金沢泉丘高等学校 SSH (Super Science High school) program で講義
(附記3) 三輪高喜 (本学耳鼻咽喉科学准教授): 五感の科学
源 利成: がんの医学と科学
Serge Y. Fuchs (University of Pennsylvania): Cancer biology
Vladimir S. Spiegelman (Wisconsin University): Cancer genetics
- 2007年1月30日・川上和之, 渡邊 剛, 源 利成が国内特許出願
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2月8日・源 利成が宮城県立がんセンター 第140回がんセンターセミナーで招請講演: 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
- 2007年2月21日・特願 2007-19068 の公開に伴い, 新聞報道
(附記2) 北陸中日新聞: がん細胞の増殖阻害 遺伝子治療法の特許出願 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
北国新聞: 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
- 2007年3月8日・源 利成が(株)クレハ生物医学研究所 学術講演会で招請講演
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.
- 2007年3月25日・午前9時42分 能登半島地震: 震度6強, マグニチュード6.9 (附記4)
- 2007年4月1日・高橋 豊先生が金沢大学がん研究所腫瘍外科教授に就任
表 和彦先生 (腫瘍外科講師) が金沢医科大学消化器外科治療学に転出
北方秀一先生 (腫瘍外科医員) が国立病院機構石川病院に転出
- 2007年4月1日・研究協力員が倍増: 横井健二先生 (医学部附属病院心肺総合外科), 島崎猛夫先生 (金沢医科大学腫瘍治療学), 東 朋美先生 (大学院医学系研究科環境分子応答学/衛生学), 笠島里美先生 (金沢医療センター臨床検査科)
- 2007年6月1日・金 明姫さんが技能補佐員に採用 (医学部附属病院薬剤部から異動)
- 2007年6月21日・源 利成が日本国特許出願 (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.
- 2007年6月28日・川上和之と遠藤良夫が ⑥北陸ポストゲノム研究フォーラムを企画・担当
- 2007年7月5日・源 利成が米国特許出願 (No. unspecified): Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3 β .
- 2007年7月25日・源 利成. 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8月24日・一連の国際特許出願に伴い, 新聞報道
(附記2) 北国新聞: 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
- 2007年8月26日 北陸中日新聞: 金大がん研 源 利成教授 GSK3 β 阻害剤研究 海外でも特許出願
- 2007年8月・「北陸がんプロフェッショナル養成プログラム」が採択
- 2007年10月1日・高橋 豊教授が千葉大学大学院医学研究院がん分子免疫治療学教授に就任
- 2007年10月1日・斉藤健一郎先生 (大学院医学系研究科心肺病態制御学/心肺総合外科学) が研究に参画: 肺がんのエピジェネティック変化と臨床病態の解析
- 2007年11月・横井健二先生 (研究協力員; 医学部附属病院心肺総合外科) が米国テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターへ出向
- 2007年12月18日・がん研究所基礎研究部門の角間キャンパスへの移転 (2年後) が内定
- 2007年12月21日・移転関連の新聞報道
北国新聞: 金大がん研 一部移転 角間で基礎研究 理工系と連携

【研究分野と活動の概要】

本研究分野は 1998 年 4 月に当初は遺伝子診断の名称で開設された。2006 年 4 月、当研究所改組に伴い開設された分子標的がん医療研究開発センター (Molecular & Cellular Targeting Translational Oncology Center) への参画を機に、がんの分子細胞特性に基づく探索的がん医療を指向する基礎・臨床研究にシフトし、「腫瘍制御 Division of Translational and Clinical Oncology」と改名した。そして、消化器がんと呼吸器がんを対象に、がんの多様な分子細胞メカニズムと腫瘍外科的特性の解明を目指して、以下の課題について基礎・臨床研究を実施している。とくに今後は、膵がん、肺がん（とくに小細胞肺がん）や脳悪性腫瘍などのいわゆる難治性がんの分子病態解明と制御にも取り組みたい。

1. がん化シグナル制御の分子細胞機構とがん制御への応用

(1) Wnt シグナル制御破綻に関わる新しい分子細胞機構

Wnt 経路の制御機構が破綻して固有のがん化シグナルを誘発する仕組みと、このがん化シグナルを修飾する分子細胞機構解明の基盤として 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、がん細胞やがん腫の解析によりこれを具現化する。これまでに、大腸がんを対象に Wnt シグナル異常について解析を進め、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、 β -catenin と $I\kappa B\alpha$ に共通のユビキチン連結酵素 β -TrCP の同定、これを転写後に制御する Wnt シグナルの新規転写標的分子 CRD-BP の同定と、大腸がんにおけるこれらの分子の制御破綻と病的作用を明らかにしてきた。CRD-BP は c-myc や IGF-II の RNA トランス因子でもあり、大腸がんでは過剰発現する結果、複数の細胞増殖経路(Wnt, NF- κ B, c-Myc, IGF-II)を統括すると仮定し、臨床検体の解析を進めている。今後は、CRD-BP を介する Wnt と Hedgehog シグナルとの交差応答や、腸上皮細胞における極性輸送の制御異常と Wnt/ β -catenin シグナルの関連などについても研究を予定している。これら Wnt 経路の新規構成因子の発現・機能解析から得られる成果は、大腸がん発生・進展機構の解明とそれに基づくがん医療創出の分子基盤となる。

(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

正常細胞での Wnt シグナル制御作用からがん抑制的に働く機能分子であると認識されている 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機構の破綻ががん細胞の生存や増殖を促進するという、正常細胞の Wnt 経路抑制作用からは予測されなかった病的作用を発見した。この結果に基づき、GSK3 β 阻害の制がん効果を種々の消化器がん細胞と担がん動物において実証し、本酵素が新しいがん治療標的であることを提唱した。現在、本酵素阻害の制がん効果が種々のがん抑制経路に依存するという予備結果をもとにして、とくに膵がん、肺がんや悪性脳腫瘍（神経膠芽腫）などの難治性がんを中心にその分子機構の解明を進めている。今後は、GSK3 β により制御されるがん細胞の形態変化、代謝特性やリン酸化プロファイルとともに、本酵素阻害のがん（化学）予防効果についても検討したい。

本来、GSK3 β はインスリン経路の下流でグリコーゲン合成酵素をリン酸化・不活性化させるセリンスレオニンリン酸化酵素として発見された。その後、本酵素は糖代謝のみならず細胞周期、増殖・分化、細胞死、細胞骨格、細胞運動能など多彩な細胞機能を制御していることが判明した。疾患との関連では、インスリン経路や神経細胞への作用から、インスリン非依存性（2型）糖尿病やアルツハイマー型認知症の創薬標的として注目され、多くの阻害剤が開発されている。また、Wnt/ β -catenin シグナルが造骨に作用するという知見から、その抑制因子である GSK3 β は溶骨性骨疾患の創薬標的としても注目され始めている。このように、がんにおける GSK3 β の解析が新しいがんの治療法・治療薬の開発と、ひいては糖尿病や認知症、溶骨性骨疾患などの主要な成人病・生活習慣病の病態理解と究明、新規の治療やこれらの疾患の発がんリスクに関する分子疫学研究にもつながり、ひろく保健医療に貢献する。

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

核酸・葉酸代謝酵素の発現や遺伝子型を抗癌剤の感受性・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; thymidylate synthase) 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・遺伝子型と抗癌剤感受性の関連を消化器癌、肺癌を対象に解析している。オーダーメイド化学療法の実現には、基礎的検討に加え臨床試験が不可欠であることから、国内で実施されている大規模ランダム化試験の付随試験として、上記の遺伝子発現や遺伝子型、LOH の意義を検討すべく共同研究体制を構築している。

また、これまで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 遺伝子上にある多型性と 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。概要は後述するが (【附記 2】)、TS 遺伝子多型と LOH 診断により治療可能な対象症例を判定し、対象症例に合わせて作成した siRNA を治療手段に用いるという、究極のオーダーメイド治療を目指している。

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

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、これのがん予防・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 CpG island methylator phenotype (CIMP), microsatellite instability (MSI), chromosomal instability 相互の関連を観察し、大腸癌をモデルに発がん経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。

CIMP は複数のプロモーター領域に同時に hypermethylation を認める表現型であり、大腸がんでは右側結腸、高齢者、女性に比較的多く、Braf 遺伝子変異 (V600E) と強く関連している。CIMP はまた、hMLH1 のプロモーター-hypermethylation を介して MSI と強く関連するため、MSI がんに多い右側結腸、粘液癌・低分化腺癌などの特徴を共有する。これらのがん表現型は、予後や治療反応性と密接に関わる可能性が高いため、がん診断として重要である。上記のオーダーメイドがん化学療法の研究とも相互に関連し、FU 系抗癌剤の感受性規定因子としてこれらの表現型を利用できないか検討している。CIMP の発癌プロセスに関してはまだ不明な部分が多く、がん予防の観点からも重要な研究テーマである。我々は CIMP と葉酸・核酸代謝酵素発現の関連を検討し、gamma glutamyl hydrolase (GGH) が CIMP で発現低下していることを発見した。GGH は葉酸のグルタミン鎖を分解する酵素であり、CIMP ではその低下により細胞内の葉酸は高度にグルタミン鎖を結合しており、葉酸は蓄積傾向にあると考えられる。蓄積した葉酸のメチル基が DNA へと代謝されやすいと考えれば、CIMP の要因として理解しやすいが、GGH 低下が直接 CIMP の維持や発生に関与しているのかは不明である。現在 GGH を培養細胞に強制発現させてメチル化の変化などを検討中であり、関与が明らかとなれば新たな発癌予防・治療法にもつながると考えている。

がんではプロモーター-hypermethylation 以外に global hypomethylation と呼ばれるゲノム全体の低メチル化を認める。これまであまり注目されていなかった分野であるが、ゲノム全体のメチル化レベルの測定が容易でないことがその理由の 1 つである。我々は、トランスポゾンである LINE-1 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、その意義を探索している。LINE-1 の低メチル化は CIMP, MSI とは逆の表現型である chromosomal instability と関連し、予後因子にもなり得ることを観察している。chromosomal instability はがんの本質に関わる現象であり、そのメカニズムとして LINE-1 低メチル化とトランスポゾンの活性化をさらに検討する必要があると考えている。

がん治療法開発の観点からは、CIMP, MSI, chromosomal instability, LINE-1 methylation, そして GGH 発現に代表される葉酸代謝状態の相互関連と、がんにおけるそれぞれの特徴

を分類することにより，脱メチル化剤や葉酸代謝拮抗剤・核酸代謝拮抗剤のより有効な使用法やオーダーメイド化の可否を探索している．

4. がんのトランスクリプトーム解析と転移の分子診断

胃がん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．現在までに胃がん，非がん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，胃がんの責任遺伝子とリンパ節転移関連遺伝子群を同定した．国際的にも有数のリンパ節転移がんのトランスクリプトームデータベースを構築した．

5. 遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）の遺伝子診療

胚細胞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，これまでの実施例から DNA ミスマッチ修復酵素遺伝子変異が 3 家系に検出された．本学附属病院がん先進医療センターに探索的診療部門が開設される場合には，本疾患を多科横断的探索型医療のモデルとして提案したい．また，HNPCC の臨床遺伝学的特性に基づいて，大腸がんの層別・個別検診に向けて第一線のがん検診機関と連携し，データ集積を実施している．

6. がんマテリアルリソースの構築

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．



2007 年 7 月 20 日：研究仲間や医学科学生と一緒に

【研究費】(2007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
2004-2007 年度厚生労働省がん研究助成金 (15-2)	江角浩安 富田章弘	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	7,000,000 円 (分担額)
2006-2008 年度科学研究費補助金 (基盤研究 B) (18390363)	源 利成	高橋 豊 川上和之	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	18,140,000 円
2006-2007 年度科学研究費補助金 (萌芽研究) (18659380)	源 利成	高橋 豊	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	3,300,000 円
2006-2007 年度科学研究費補助金 (基盤研究 C) (18591458)	川上和之		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	3,500,000 円
2007-2008 年度科学研究費補助金 (基盤研究 C) (19591536)	高橋 豊	源 利成	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	3,870,000 円
2007-2008 年度科学研究費補助金 (萌芽研究) (18659380)	島崎猛夫	源 利成, 他	塩酸ゲムシタビ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	2,600,000 円
2007-2008 年度科学研究費補助金 (若手研究 B) (19591536)	麦 威		GSK3 β のがん細胞生存・増殖維持機構の解明と分子標的がん治療法の開発	3,100,000 円
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		Wnt シグナルの新規転写標的分子 CRD-BP と関連分子の大腸癌における発現解析	500,000 円
独立行政法人科学技術振興機構受託研究	川上和之		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	2,000,000 円
2006-2007 年度金沢大学学長戦略経費 (重点研究経費)	源 利成	大島正伸 平尾 敦 佐藤 博	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	6,000,000 円
奨学寄附金	源 利成	2007 年 2 月	臨床検査関連会社 (A)	1,155,000 円
奨学寄附金	源 利成	2007 年 2 月	予防医学関連財団 (I)	1,092,440 円
総 額				52,257,440 円

【研究業績】

I. 論文発表

・英文原著

1. 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. 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).
3. 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.
4. 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.
5. Iacopetta B, Grieb 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.
6. Miyashita K, Kawakami K, Mai W, Shakoori A, Shimasaki T, Motoo Y, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 β : A potential (or emerging) therapeutic target in cancer. *Anti-cancer Agents Med Chem*, 2008 (invited).

・Proceedings

7. Motoo Y, Shimasaki T, Minamoto T. Gemcitabine changes the gene expression in human pancreatic cancer cells: search for new therapeutic molecular target. Proceedings of the NATO Advanced Workshop on Pancreatology in Tashkent, 2008 (in press).

・和文（総説を含む）

8. 島崎猛夫, 石垣靖人, 源 利成, 元雄良治. 膵癌細胞における塩酸ゲムシタビンによるアポトーシス関連遺伝子発現の変化. *膵臓* 22 (1): 14-20, 2007.
9. 源 利成, 川上和之, 麦 威, 島崎猛夫, 高橋 豊, 元雄良治. Glycogen synthase kinase 3 β : 消化器がんの新しい治療標的. *消化器科* 44 (5): 468-477, 2007.
10. 源 利成, 魚谷知佳, 川上和之. 大腸がんの診断と検診を目指す便の細胞・分子マーカー検出の試み. *臨床消化器内科* 23 (2): 183-189, 2008.

・投稿（準備）中

11. Kawakami K, Oyama A, Ruzskiewicz A, Mihgji Jin, Watanabe G, Oka T, Iacopetta B, Minamoto T. Low expression of gamma glutamyl hydrolase mRNA in primary colorectal cancer with the CpG island methylator phenotype. (in revision)
12. Miyashita K, Kawakami K, Mai W, Shakoori A, Fujisawa H, Nakada M, Hayashi Y, Hamada J, Minamoto T. Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3 β inhibition against human glioblastoma. (in revision)
13. Noubissi FK, Sanek NA, Kawakami K, Minamoto T, Moser A, Grinblat Y, Spiegelman VS. Wnt signaling potentiates transcriptional outcome of the Hedgehog pathway by stabilizing GLI1 mRNA. (in submission)

II. 学会発表

・国際学会

1. 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.
2. Minamoto T, Shakoori 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.

・国内（全国）学会

7. 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. 塩酸ゲムシタビンと 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 川上和之, 麦 威, 島崎猛夫, 宮下勝吉, 安本和生, 高橋 豊, 大井章史, 元雄良治, 源 利成. 消化器がんの新しい治療標的 GSK3 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 ワークショップ 2. 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.
15. 島崎 猛夫, 石垣 靖人, 趙 霞, 友杉 直久, 田中 卓二, 麦 威, 川上 和之, 源 利

成, 元雄 良治. 膵癌に対する塩酸ゲムシタビンと 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 ワークショップ 3. 消化器癌化学療法的基础と臨床, 2007 年 11 月 8-9 日, 札幌.

・司会・座長など

16. 第 6 回北陸ポストゲノム研究フォーラム, 2007 年 6 月 28 日, 金沢.
川上和之, 渡邊 剛, 源 利成. 遺伝子多型を利用した癌治療法の開発
中田光俊. Microarray による悪性脳腫瘍浸潤関連分子の同定と機能解析
中本安成, 水腰英四郎, 北原証明, 酒井佳夫, 柿木嘉平太, 荒井邦明, 山下竜也, 横山邦彦, 向田直史, 松島綱治, 松井 修, 金子周一. 樹状細胞を用いた肝がん免疫療法の開発
17. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007 年 10 月 3 日-5 日, 横浜.
9-8: DNA methylation (8) – characteristics of methylation –
P-650. Nobeyama Y, Okochi-Takada E, Tomioka T, Nakagawa H, Ushijima T. Identification of NALP2 as a normally methylated gene in ovarian epithelial cells.
P-651. Takano M, Oka T, Shinnou Y, Kondo T, Sato H, Washio K, Morito T, Takata K, Murakami I, Ohara N, Yoshino T. Genes specifically changing DNA methylation during osteoblastic/adipocytic differentiations in mesenchymal stem cells.
P-652. Yamamoto H, Koizumi K, Miyaki Y, Suzuki K, Shinmura K, Ohsugi K, Konishi F, Maekawa M, Sugimura H, Tsuneyoshi T. Global DNA methylation alterations of human cell lines co-cultured with Helicobacter pylori.
P-653. Horii J, Hiraoka S, Kato J, Harada K, Fujita H, Sakaguchi K. Methylation of estrogen receptor 1 in colorectal adenoma is not age-dependent but correlated with K-ras mutation.
18. 第 18 回日本消化器がん発生学会総会 一般 3 胃 2, 2007 年 11 月 8-9 日, 札幌.
胃 2-1. 貝崎亮二, 八代正和, 神藤 理, 田中浩明, 井上 透, 山田靖哉, 澤田鉄二, 仲田文造, 大平雅一, 石川哲郎, 平川弘聖. 胃癌における *Eras* 遺伝子の発現の検討.
胃 2-2. 佐竹信哉, 仙波秀峰, 横崎 宏. Cdx2 発現は腸への分化を誘導し胃癌における細胞周期を遅延させる.
胃 2-3. 山本英一郎, 豊田 実, 鈴木 拓, 丸山玲緒, 見田裕章, 佐々木泰史, 佐野村珠奈, 村山洋子, 時野隆至, 今井浩三, 篠村恭久. *H. pylori* 感染胃炎における未分化型胃癌ハイリスク群のエピジェネティックな変化.
胃 2-4. 藤兼智子, 豊田 実, 鈴木 拓, 丸山玲緒, 野島正寛, 山本英一郎, 篠村恭久, 今井浩三, 時野隆至, 平田公一. 胃癌および大腸癌における新規癌抑制遺伝子 DNFA5 のエピジェネティックな異常の解析.
胃 2-5. 山下真幸, 豊田 実, 鈴木 拓, 丸山玲緒, 山本英一郎, 佐々木泰史, 篠村恭久, 今井浩三, 伊東文生, 時野隆至. 消化器癌における IRF8 のエピジェネティックな異常と意義.

・その他 (社会・地域貢献を含む)

19. 源 利成 (依頼). がんの医学と科学: 大腸がんを中心に. 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.
20. 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.
21. 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) の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.

Ⅲ. 知的財産，関連活動など

1. 特許出願

- (1) 源 利成. 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. 2007 年 6 月 21 日.
- (2) 源 利成. 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.
- (3) 源 利成. 米国特許出願（No. unspecified）：Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3 β . 2007 年 7 月 5 日.
- (4) 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.

2. 出 展

- (1) Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) – A potential target for cancer treatment –. BIO 2007 Annual International Convention, May 6-9, 2007, Boston, MA.

Ⅳ. 新聞・メディア報道など

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 GSK3 β 阻害剤研究 海外でも特許出願

発表論文 2007 (抜粋)

* + * * * * *

Representative Publications 2007



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.**

[PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640304?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=16]

Abstract

The authors' recent discovery that glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) participates in colon cancer cells' survival and proliferation prompted us to investigate whether GSK-3 β inhibition alters proliferation of colon cancer cells in vivo. Groups of four or five athymic mice (Balb/c, nu/nu) with subcutaneous xenografts of SW480 human colon cancer cells were treated with dimethyl sulfoxide (DMSO) or different doses (1, 2 and 5 mg/kg body weight) of either small-molecule GSK-3 β inhibitor (SB-216763 and AR-A014418) by intraperitoneal injection three times per week for 5 weeks. Compared with DMSO (a diluent of the GSK-3 β inhibitors) as a control, either GSK-3 β inhibitor significantly inhibited proliferation of cancer cell xenografts in the rodents in a dose-dependent manner. Histochemical and immunohistochemical analysis of tumor xenografts demonstrated a significant, dose-dependent decrease in fractions of proliferating cells and an increase in the incidence of apoptosis of cancer cells in mice treated with either GSK-3 β inhibitor. No adverse events or effects were observed in the rodents during the course of treatment, except for rare lethal accidents due to intraperitoneal injection. Morphological examination showed no apparent pathologic changes in major organs including the lungs, liver, pancreas, kidneys, spleen and large bowel of rodents treated with DMSO and the GSK-3 β inhibitors. The results indicate that the GSK-3 β inhibitors would be a novel class of therapeutic agent for colon cancer.



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).**

[PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652946?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=15]

Abstract

Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) is a well-known marker and potential therapeutic target in non-insulin-dependent diabetes mellitus and Alzheimer's disease. Our recent demonstration that GSK3 β has a previously unrecognized role in colorectal cancer facilitates the development of a nonradioisotopic in vitro kinase assay (NRIKA) for detecting GSK3 β activity in gastrointestinal cancer cells. The NRIKA uses a sequential combination of immunoprecipitations to isolate GSK3 β in sample cells' lysates, and an in vitro kinase reaction that uses recombinant β -catenin protein (substrate) and nonradioisotopic ATP, followed by immunoblotting to detect β -catenin phosphorylated in serine 33, 37 and/or threonine 41 residues. The NRIKA detected higher expression of active GSK3 β in stomach, colon, pancreas and liver cancer cell lines than in human embryonic kidney cells (HEK293) considered nonneoplastic. Inhibition of cancer cell-derived GSK3 β activity by GSK3 β inhibitors (SB-216763, AR-A014418) was detected by the NRIKA. GSK3 β inhibition attenuated survival and proliferation and induced apoptosis in all types of cancer cells but not in HEK293. These findings supported the idea that the pathologic roles of GSK3 β are definite and common in various types of cancer. The NRIKA provides a basis for evolving a high-throughput tool for testing substances for GSK3 β inhibition, and for screening and identifying novel GSK3 β inhibitors with a view to discovering drugs for treatment of cancer as well as non-insulin-dependent diabetes mellitus and Alzheimer's disease.



Iacopetta B, Grieu F, Phillips M, Ruszkiewicz 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.**

[PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640302?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&or

[dinalpos=17](#)]

Abstract

Hypermethylation of CpG island loci within gene promoter regions is a frequent event in colorectal cancer that is often associated with transcriptional silencing and has been referred to as CIMP+. DNA hypomethylation can occur in concert with CIMP+, although these two phenomena appear not to be related in colorectal cancer. The authors investigated here whether the methylation level of LINE-1 repeats, a surrogate marker for genomic methylation, was associated with the level of CpG island methylation in colorectal cancers and in matching normal colonic mucosa from 178 patients. The MethyLight assay was used to quantitate the methylation of CpG islands within the MLH1, P16(INK4A), TIMP3, DAPK, APC, ER and MYOD genes. A real-time, methylation-specific polymerase chain reaction assay was also used to quantitate the methylation of LINE-1 repeats. In colorectal cancer, no associations were seen between methylation levels in LINE-1 repeats and CpG island loci, including a new CpG island panel that was recently proposed for CIMP+. In normal colonic mucosa, however, the methylation level of LINE-1 repeats was inversely correlated with CpG-island methylation of the MLH1, P16, TIMP3, APC, ER and MYOD genes. The methylation level of LINE-1 repeats in normal colonic mucosa also showed significant associations with common polymorphisms in the methylene tetrahydrofolate reductase and methylene tetrahydrofolate dehydrogenase genes involved in methyl group metabolism. Further investigation of genomic and CpG island methylation in normal colonic mucosa and the possible influences of environmental and genetic factors may provide new insights into the development of CIMP+ colorectal cancer.

【附記 2】

研究成果による知的財産権の出願状況と概要

1. 源 利成. 国内特許出願(特願 2005-000130): GSK3 β 阻害効果に基づく抗がん剤の開発と評価方法. 2005 年 1 月 4 日.
2. 源 利成. 国際特許出願(PCT/JP2006/300160): GSK3 β 阻害効果に基づくがんの抑制および抗がん剤の開発と評価方法. 2006 年 1 月 4 日.
3. 源 利成. 日本国特許出願(特願 2006-550915): 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. 2007 年 6 月 21 日.
4. 源 利成. 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.
5. 源 利成. 米国特許出願(No. unspecified): Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3 β . 2007 年 7 月 5 日.
6. 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.

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.

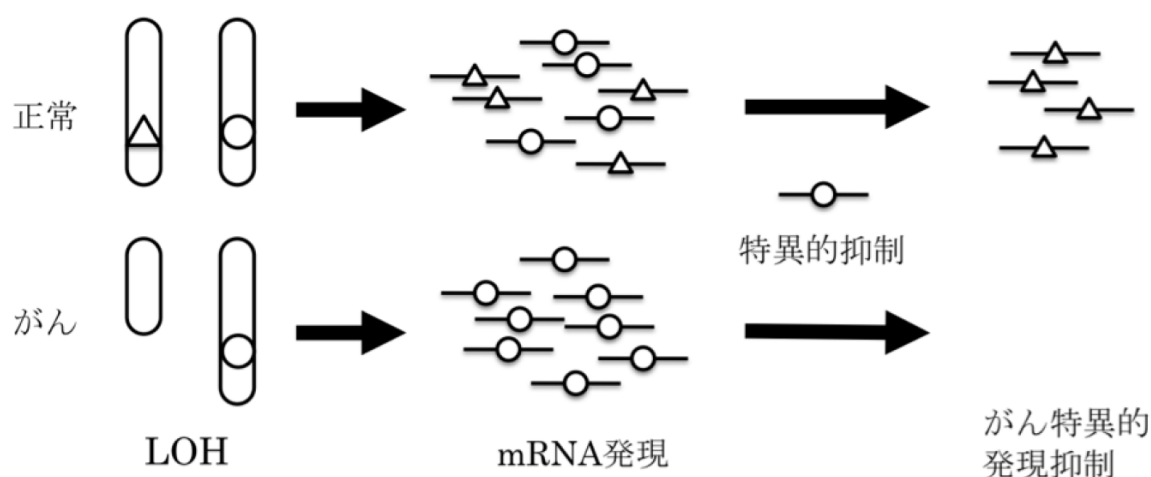
はじめに

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.

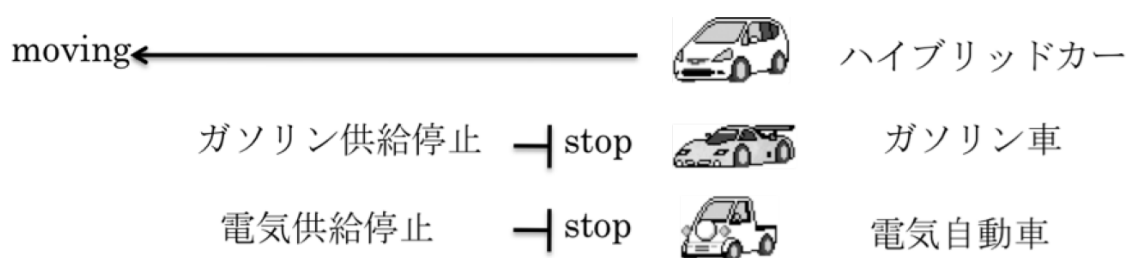
図1. 遺伝子多型とアレル欠失を利用した治療法の概念



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います. 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？

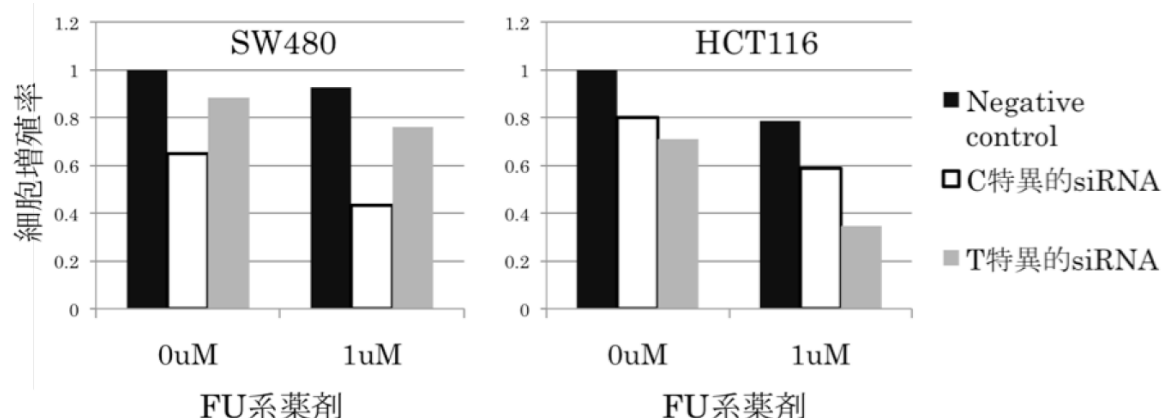


実際のターゲット遺伝子と siRNA の開発

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

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**ことになります。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」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な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

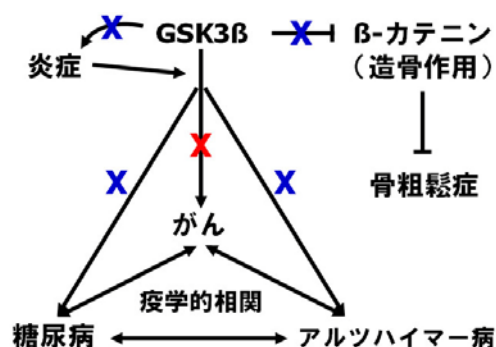


図. GSK3βと糖尿病, アルツハイマー病, がんの因果関係を示す私たちの仮説.

→(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 GSK3β. 2007 年7月 25 日.

米国特許出願(No.未定): 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

【附記 3】

石川県立金沢泉丘高等学校 SSH (Super Science High school)プログラム

理数科第 1 学年 模擬講義

三輪高喜（医学部耳鼻咽喉科学准教授）：五感の科学

源 利成（がん研究所腫瘍制御教授）：がんの医学と科学

Serge Y. Fuchs (University of Pennsylvania): Cancer biology

Vladimir S. Spiegelman (Wisconsin University): Cancer genetics

「コスモサイエンス I」だより

第 11 号
H19. 1. 31

石川県立金沢泉丘高等学校

第 11 回 「五感の科学」 「がんの医療と研究」

講師 金沢大学医学部 三輪高喜 助教授
講師 金沢大学がん研究所 源 利成 教授
Dr. Vladimir S. Spiegelman
Dr. Serge Y. Fuchs

五感の科学では、まず、「科学」とは何かということから始めました。

Science は自然科学だけではなく、歴史や哲学などの人文科学、心理学や経済学などの社会科学の全部をまとめて科学ということを知り、偏った勉強をするのではなく、様々な分野を知ることによって「科学」を認識できるということがわかりました。そして、医学部のカリキュラムなどを知り、今からまだ 10 年以上勉強しないといけないと思うと、大変だとも思いましたが、それだけ人間は本当に複雑で、まだまだ知らないことがたくさんあり、飽きない学問であると、とても興味を持ちました。

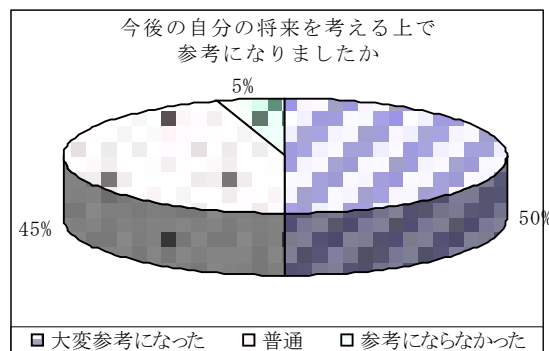
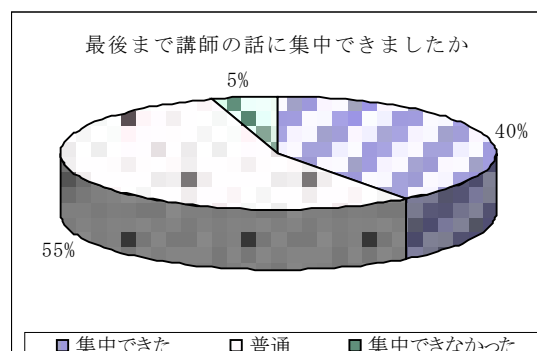
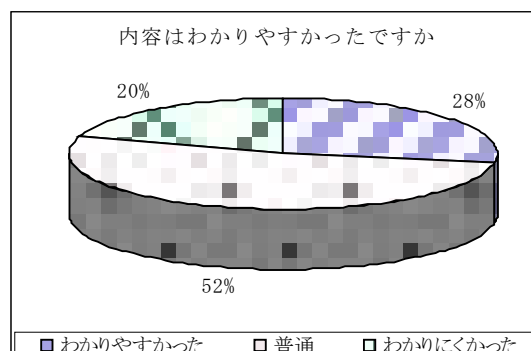
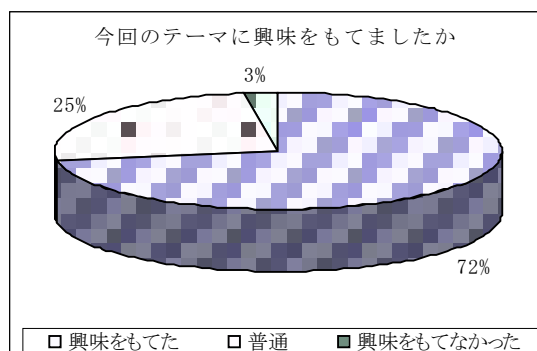


三輪教授の講義では、五感の科学ということで、特に嗅覚のことについてお話を聞かせていただきました。生物の授業で、嗅覚とは身の危険をいち早く認識できるととても重要な機能の一つであるということを学びましたが、私は小さい頃からアレルギー性鼻炎や花粉症に悩まされていて、どうしても嗅覚はうっとうしいものかと思っていませんでした。しかし、今日の講義で、嗅覚という感覚を認識するまでの経緯に少しばかり触れ、遺伝子と嗅覚の関係や動物と人間の鼻の違いを知ることができ、嗅覚だけでもたくさんの研究テーマが秘められていて、とても面白いものだと思います。そして、医学の発展には基礎が本当に重要であるということをお忘れず、一つ一つの基礎を正確に固めていこうと思いました。

次に、がんの医学と科学入門では、なぜがんができるのか、がんについてどんな研究が進められているのかということをお話していただきました。その中で一番印象に残っていることは、71歳の女の方の乳がんのことです。写真は手術途中のものかと思えばそうではなく、がん細胞がもたらしたひどく怖いものでした。しかし、3年後の治りかけてきたものを見て、医学の必要性があらためてわかり、医者には臨機応変に適切な対応と処理ができる判断力が必要ということによって本当に根気のいる仕事だと思いました。

医学は急激に成長してきたといわれていますが、急激と呼ばれるわずかな時間の中でたくさんの人が研究を熱心に行ってきたからこそ今の医学があると思いました。ひとつの発見をするために、たくさんの計画を立て、何度も研究を繰り返す。そこで、固定観念を持たずに、新しい疑問を抱き、新しい問題を解決していく医学にとっても魅力を感じました。不思議だ、と思うことが新しい発見につながる。これからいろいろなことを学んでいくうえで、不思議だと疑問を抱くこと、じっくりと考えることには時間を惜しまず、細かいことにも気がつけるようになりたいです。

(1 番 北 万智子)



【感想】

○今まで、単に「がんは恐ろしい病」としか思っていなかったが、発生の仕方や増殖、転移などについて話を聞き、がん、特に発生の原因についてもっと知りたいと思った。医学にあまり関心はなかったが、「小さな発見も大切」という言葉を聞き、何事にももっと関心を持って考えようと思った。

○医学は奥深いと思った。研究の絶えない分野だと思った。

○英語での講義を聞けるような機会はあまりないので貴重な経験であったと思う。もう少し生物の基礎知識をつけたい。理系の英単語力もつけたい。

○がんはすごく治りにくい病気だけど、そのうちがんで死ぬ人も減って、新しい病気がまた出てくるだろうなと思った。

○大変高度な内容で、最新の医学でも未知なことのほうが多いと思った。



○今回の内容は、とても興味深く、特に五感のところはわかりやすくておもしろかった。

○多くの人ががんと戦っていて、すごいと思った。

○医学はとてもおもしろいものと感じた。

○今までの生物よりもわかりやすく、おもしろかった。医学により興味をもてた。

○医学というのは難しいと思い避けてきたが、とてもおもしろい。生物についてはよくわからないが、研究の中身はよくわかった。

○もっと深いところまで知りたいと思った。

○がんについてまったく知らなかったので、遺伝子が傷つけられることでがんが作られることを初めて知り、乳がん患者の写真を見られて、がんの恐ろしさも実感できた。

○自分の英語力のなさを実感し、生物選択者がうらやましくなった。

○医学ではまだわかっていないことが多いとわかった。医者になるのも大変だし、なってからも大変な職業だと思った。

○すでに医学分野の研究はほとんどやり尽くしたというイメージがあ



ったが、実際はまだまだ研究することがたくさんあることを強く感じた。英会話を身につける大切さを強く感じた。

- 嗅覚については、視覚や聴覚などとは違ってあまり学んだことがなかったが、今日講義を受けて、なかなか興味のあるものだった。がんについては、がんはさまざまな姿があり、未知の部分も多いとわかった。
- まだ解明できていないことがたくさんあることに驚いた。
- 内容的にはとても高度だったけれど、とても興味深く楽しんで聞くことができた。
- 現代の医療に驚いた。病気と闘い続けている医者や研究者のすごさに感動した。
- 難しい内容だったが、わかりやすく教えてくださったのでよかった。
- とても高度であり、英語の必要性をしみじみと感じました。
- がんの転移する仕組みについてとても興味が持てた。がんの研究も将来してみたいと思った。
- いつも患者の立場から医療というものをとらえていたが、医師からがんについて具体的な講義を受け、医師の立場から見た医療に対する考え方をかみ見ることができた。医療に対する興味がわいた。
- 人の命を助ける医学の重要性を肌で感じることができた。
- 医学部の概要から、先生方の研究まで幅広いお話が聞けてよかった。
- 医者までの道のりは、程遠いと思った。今から10年勉強すると思ったら、今のうちに少しでも知識を蓄えとかなければいけないと思った。
- プレゼンテーションはわかりやすくよかった。



○五感、主に嗅覚やがんについて詳しく聞けて、資料室も見られてよかった。

○医療はまだまだ解明されていないことが多く、私たち次世代がやるのがたくさんあると思いました。

○人体模型などいろいろなものが見られておもしろかった。

○医学に興味をもてた。

○嗅覚についての仕組みが、何万個もの細胞によって支えられていることも初めて知って驚いた。がんができるプロセスも興味深かった。もっと英語が理解できればより理解できたのと思う。資料室の骨の標本、本物の人のものが大切に保管されていたことは、すごいことだった。また、解体新書全五巻があったので歴史を感じた。

○資料館は最高におもしろかった。もっと他の施設も見学してみたかった。

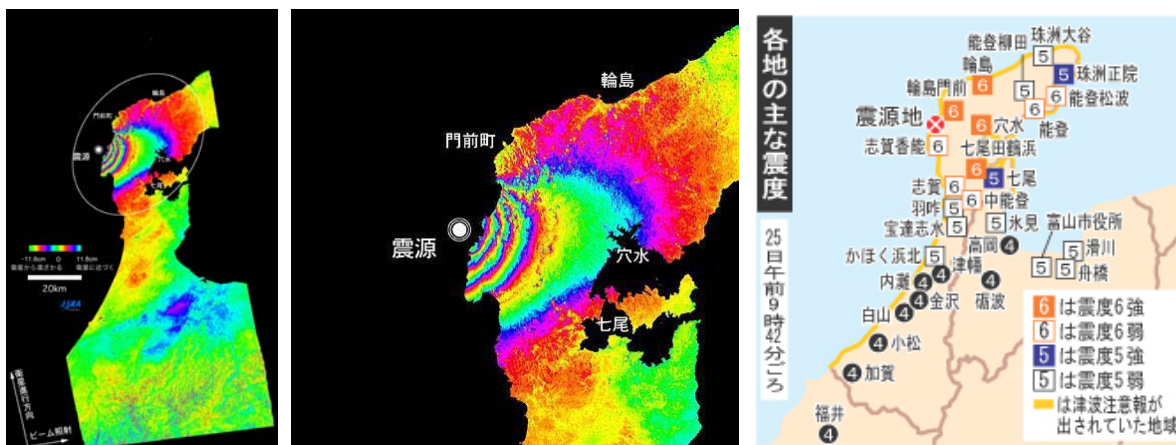
○今回は、人の命も扱うような金沢大学医学部に訪問し、貴重な講義を受けさせていただき、本当によい体験ができました。無理な条件の中から受け入れてくださったお二人の教授と地野先生に感謝しています。なかなか英語は難しく、内容理解は不可能でしたが、もっと英語を頑張るべきだということを痛感させていただきました。

○興味をもてるものばかりだった。わからない内容が多かったので、勉強不足だったと思った。

○がんにはまだわかっていないことがたくさんあるので、そのなぞがすべて解明されればがんも治せる病気になるかもしれない。生物の世界観は少し難しかった。

【附記4】

能登半島地震 2007 年3月25日 午前9時42分
震度6強 マグニチュード 6.9



雪割草

2007 (平成 19) 年 3 月 25 日 (日) 午前 9 時 42 分、雪割草の開花のころ、輪島市門前町[旧：鳳至（ふげし）郡門前町]を観測史上、最大級の激震（震度 6 強，マグニチュード 6.9）が襲いました。同町門前[櫛比（くしひ）地区]，道下（とうげ）[諸岡（もろおか）地区]は云うに及ばず，私が生まれ，育てられた黒島町も甚大な被害を受けました。

前日は娘の大学進学と父の 78 歳の誕生祝いをおかねて，両親と金沢で夕食を共にし，一晚，皆で過ごしました。翌朝，両親が帰り支度を始めようとした矢先に，金沢で震度 5 弱の揺れがありました。その後，約 100 km 離れた能登の故郷が震源であることが報道され，愕然といたしました。現地の親戚，ご近所の方々や輪島市在住の姉にはまったく連絡がとれない状態が続き，午後になってようやく姉に連絡がついた時点で，門前町が今回の最大の被災地であることを知らされました。過疎の町であり，タイムリーな情報や報道が遅れたものと思っています。正確な交通情報がないままに，いてもたってもいられない両親は私どもの制止にもかかわらず，現地に車で向かいました。寸断された国道 249 号線を迂回して夕方，実家についてみて，その惨状に呆然としたようです。ただ，現地での被災と恐怖を免れたことは両親にとっては幸いでした。

水，食料と自給自足の準備をして，翌 3 月 26 日（月）朝，両親が待つ現地に叔父と車で向かいました。富来（とぎ）町から門前町に通じる国道 249 号線が不通のため迂回して西海（さいかい）地区を経由しました。このあたりから，被害を受けた家屋が目立つようになってきました。門前町に入る直前に，小説「ゼロの焦点」の舞台になった関野鼻（せきのはな）ヤセの断崖が崩落しているのを目の当たりにして，恐怖感が一気に高まったのを忘れません。まさに震源地であったのです（実家のある黒島町から南西に約 10 km の地点）。そこから先は，黒島町，道下そして門前櫛比（くしひ）地区に向かうにつれ，報道されたとおりの惨状が続いていました。まだ報道でしかみていませんが，鉄路が廃止された後の能登の大動脈である能登有料道路も寸断されているようです。

実家のある黒島町でも倒壊家屋，損壊した家屋や地割れがそこかしこにみられました。実家は基礎部分と玄関の土間にひび割れがあり，内部は相当の歪みを伴っていますが，躯体は保たれていて，幸いにも倒壊の危険性は少なく，現状であれば住める状態のようです。ただ，土蔵も含めて家財道具がすべて散乱し，戸ははずれ，電燈はちぎれ飛び，断水し，とてもすぐには住めるような状況ではありませんでした。近所にある母の実家も同様でした。叔父や姉の家族ともども 27 日（火）にかけて，これらを取り片付けてようやく今，生活できる状態になっています。29 日（木）現在も断水は解消されていませんが，今週末には下水道もあわせ復旧の目途がたつのではないかと期待しています。

実家や母の実家の状態が一段落した時点で、あたりの神社や墓地をみてきました。コンクリートの鳥居は倒壊、木製の大鳥居は土台からはずれ、狛犬は転げ落ち、大きな忠魂碑は転倒しているという有様でした。そして、墓地では墓石がことごとく倒壊して、まさに瓦礫置き場の様相を呈していました。まわりの海や山野を含めて、私どもが幼いころの遊び場です。これらをみただけでも、今回の地震の規模がいかに大きいものであったかを再度、思い知らされ、背筋が凍りつきました。海岸沿いを走る国道 249 号線には地割れ、損壊が延々と連なり、余震の続く今も復旧作業が続けられていることでしょう。北向かいの鹿磯（かいそ）地区の山肌は、ところどころで崩落しています。さらにその北の奥地には今回、大規模な地滑りで孤立した深見（ふかみ）地区があります。そして、各地区には倒壊の危険性が高い家屋がいまも残されています。これ以上の被害にならないことを祈っています。

昨夜、実家からの戻りに研究室に立ち寄り、皆様からのお見舞いのメッセージを拝見しました。今朝から早く仕事に取りかからなければと思いながらも、皆様への報告もかねて、自身の記憶が鮮明なうちに今回の経過を書き留めることにしました。現在、両親をはじめ私どもの家族は皆、無事です。皆様にはご心配をいただき、また励ましのメッセージをいただき、本当にありがとうございました。

来年、猿山岬の雪割草が咲くころ、私どもの故郷（ふるさと）門前は、これまでの美しい町にもどっていると信じています。皆様には、もし機会がございましたら、訪れていただければ幸いです。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

2007（平成 19）年 3 月 29 日（木）
研究室にて

源 利成

