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 2008

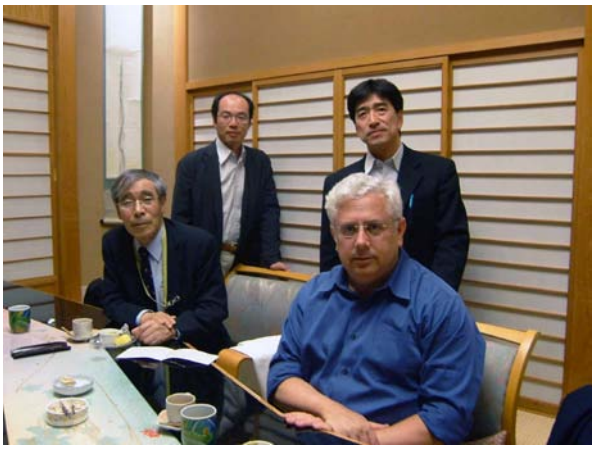
＊ ＋ ＊＊＊＊＊＊＊

Annual Report 2008

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

2008 年 12 月
December 2008

まえがき



2008 年５月７日（水） 磨伊正義先生，米国バーナム研究所 Ze' ev Ronai 博士とともに，金沢の「卯辰」で会食．[後方左より，川上，源]

2007 年３月 25 日，自身の故郷，輪島市門前町に甚大な被害を加えた能登半島地震（附記６）の恐怖も覚めやらぬ 2008 年７月末に，今度は金沢市を豪雨が襲いました．前日から続いた局地的な豪雨のため 55 年ぶりに浅野川が当市街地で氾濫した 7 月 28 日の朝，私どもにはその夏休みでは到底終えることのできない宿題を残されて磨伊正義先生が他界されました．享年 69 歳，まさにがんとの闘いに明け暮れたご生涯を終えられました（附記５）．先生の在りし日を思いながら，ここに改めてご冥福を祈ります．また，入院加療中ならびに通夜・告別式，さらにその後に皆様から賜わりましたご厚情に厚くお礼申し上げます．

2001 年のこれも７月，私どもが遺伝子診断研究分野として独立し，まだ弱小の研究分野であった当時（現在もそうですが），研究や活動の概要を世の中に公開することを勧めて下さったのが磨伊先生でした．この報告書の発刊は 2002 年から今回で７回目を数えますが，研究分野の独立から８年が経過しました．そこで，昨年からの試みですが，発刊回数を記録している表紙の＊印を１個追加して８個にしました．１回サバを読むので心苦しいのですが，電子媒体では伝わりがたい思いを込めて，10 年を目途に冊子の発刊を続けたいと思います．

2008 年は当研究分野のできごとに加え，当研究所に関連して特筆すべきことがいくつかありました．磨伊先生に前後して，３月には藤井保治先生（がん研究所内科同門）が，また，８月には波田野基一先生（元金沢大学がん研究所所長）がご逝去されました．一方，人事では，秋にがん研究所外科同門の伊藤　透先生が金沢医科大学内視鏡科臨床教授に，そして，私の外科の同期である表　和彦先生が同大学消化器外科治療学准教授に就任されました．自身は６月から伊藤先生のご高配で金沢医科大学内視鏡科を兼任することになり，多くの知己の先生方と交流できる機会が増えました．前後しますが，春には，鈴木すずゑさん（本学附属病院東４病棟師長，旧がん研究所附属病院総師長）と棚木敏江さん（がん研究所腫瘍外科事務員）がご退職されました．お二人には旧がん研究所附属病院（米泉キャンパス）からとてもお世話になり，ひとつの世代の区切りとして感慨深いものがあります．

2007 年 12 月末に内定した当研究所基礎研究部門の角間キャンパスへの移転が確定しました，私どもの研究分野は現在の宝町（医系）キャンパスに残ります．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分野としてがん医療により近い領域で，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．2008 年末には当研究所の外部評価が実施され，幸い当研究分野は相応の評価を得ることができました（附記３）．評価委員からの最も重要な指摘は人材確保でした．このような方向を目指すために，例年，記載しているように，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わりますようお願い申し上げます．

2009 年３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
同附属病院がん治療センター（腫瘍外科）併任

【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 …… 7

研究業績 …… 8
　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 …… 11
メディア・新聞報道など …… 11

【附記１】発表論文の抜粋 …… 12

【附記２】研究成果による知的財産権の出願状況と概要 …… 21

【附記３】金沢大学がん研究所外評価 **2008** …… 23
　評価委員の講評
　腫瘍制御（旧：遺伝子診断）研究分野　評価資料 **2001-2008**

【附記４】コスモサイエンスＩだより …… 83
（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５】故 磨伊正義先生　追悼集 …… 85

【附記６】御立ちの関　能登・門前町黒島町より …… 93

〒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：minamoto@staff.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：minamoto@staff.kanazawa-u.ac.jp

HP: http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/shuyoseigyo/index.html

【研究スタッフ】（2008 年現在の実労メンバー）

教授	源　利成	金沢大学附属病院がん治療センター（腫瘍外科）併任
准教授	川上和之	金沢大学附属病院（外科）併任
大学院	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)
（博士課程）	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（D3）
	松ノ木愛香	金沢大学大学院医学系研究科・博士課程 (心肺総合外科学)
	北野綾子	金沢大学大学院薬学系研究科・修士課程（M1）
博士研究員	金 明姫	（2008 年４月から）
研究支援	浅香敦子	技能補佐員（2008 年４月から）
	金 明姫	技術補佐員（2008 年３月まで）
	麦　威	技術補佐員
研究協力員	旭井亮一	（株）凸版印刷
	小田惠夫	（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	金沢医科大学腫瘍内科学
	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】（2008 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	千葉大学大学院医学研究院がん分子免疫治療学
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	金沢医科大学腫瘍内科学
教授	曽我朋義	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
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
臨床教授	伊藤　透	金沢医科大学内視鏡科
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
教授	Andy Giraud	オーストラリア王立小児病院
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】

2008 年１月 14 日　・がん治療認定医機構　第１回がん治療認定医認定試験実施（会場：明治大学）

2008 年１月 25 日【附記４】　・石川県立金沢泉丘高等学校 SSH (Super Science High school) program で講義
三輪高喜（本学耳鼻咽喉科頭頚部外科学准教授）：五感の科学
源　利成：がんの医学と科学

2008 年３月 21 日　・藤井保治先生（旧がん研究所附属病院腫瘍内科）ご逝去

2008 年３月 31 日　・原田文夫教授（がん研究所）ご退任
・鈴木すずゑさん（本学附属病院東４病棟師長，旧がん研究所附属病院総師長），棚木敏江さん（がん研究所腫瘍外科事務員）退職：３月 13 日　送別会

2008 年４月１日　・金 明姫さんが技術補佐員を辞職し，ポスドク研究員として研究を開始
・北野綾子さん（大学院薬学系研究科・修士課程）が研究に参加
・浅香敦子さんが技能補佐員に採用

2008 年５月　・松ノ木愛香さん（大学院医学系研究科心肺病態制御学/心肺総合外科）研究を開始

2008 年５月７日　・Dr. Ze’ev Ronai（米国 Burnham 研究所）が来訪．がん研究所セミナーで講演
課題：Re-wired MAPK Signaling – Implications for c-Jun and ATF2 in Melanoma

2008 年５月 12 日　・Dr. Vladimir S. Spiegelman（米国 Wisconsin 大学 准教授）が来訪

2008 年５月 20 日　・源　利成が金沢医科大学大学院医学研究セミナーで講演
課題：Wnt/β-カテニンがん化シグナルの新しい分子細胞機構と大腸がん病態

2008 年５月 24 日　・源　利成が金二会学術講演会で講演：ANA クラウンプラザ金沢
課題：がん医療と分子細胞研究－大腸がんを中心に－

2008 年５月 26 日　・日本消化器内視鏡学会 50 周年記念式典：パシフィコ横浜

2008 年６月１日～　・源　利成が金沢医科大学病院内視鏡科を兼任

2008 年６月 27 日　・Dr. Daniel W. Rosenberg（米国コネチカット大学保健センター 教授）来訪

2008 年６月 29 日　・金沢大学第一病理学教室同門会：金沢ニューグランドホテル

2008 年７月 18 日　・七夕の会 2008（研究室親睦会）：あかり家

2008 年７月 19 日　・順天堂大学医学部同窓会北陸支部会：金沢湯涌温泉 かなや

2008 年７月 22 日　・源 利成が本学大学院医学系研究科 脳情報病態学（精神医学）セミナーで講演
課題：Glycogen synthase kinase 3β：糖尿病，精神神経疾患とがんを繋ぐ疾患マーカー

2008 年７月 27 日　・王　利明君（中国・南方医科大学外科）が来訪

2008 年７月 28 日　・金沢市に豪雨，浅ノ川が 50 年振りに氾濫
・磨伊正義先生ご逝去（享年 69 歳）７月 29 日通夜／７月 30 日葬儀【附記５】

2008 年８月 17 日　・門前町黒島町・天領祭が２年ぶりに開催（~18 日）【附記６】御立ちの鬨

2008 年８月 21 日　・波田野基一（はたの もといち）先生（元金沢大学がん研究所所長）ご逝去

2008 年９月 14 日　・磨伊正義先生 四十九日法要

2008 年９月 26 日　・源　利成が金沢医科大学第 23 回遺伝子関連勉強会で講演
課題：大腸がんの遺伝子医療：一腫瘍外科医の視点

2008 年 10 月１日　・伊藤　透先生が金沢医科大学内視鏡科 臨床教授にご就任

2008 年 10 月 11 日　・川上和之，源　利成が日本国特許出願（特願 2008-264695）【附記２】
知的財産権の名称：癌患者の外科的手術後の治療選択方法及び予後診断

2008 年 10 月 23 日　・金沢大学がん研究所腫瘍内科准教授 渡邊弘之先生 送別会

2008 年 11 月 11 日　・源　利成が高松宮妃癌研究基金第 39 回国際シンポジウムに招待参加 (~13 日)

2008 年 11 月 18 日　・源　利成が JST イノヴェーションブリッジ CIC 東京研究発表会で講演
課題：GSK3β 阻害効果に基づく新規抗がん剤の開発－新規標的スペクトラムを持つ分子標的抗がん剤の開発－

2008 年 11 月 22 日　・表　和彦先生の金沢医科大学消化器外科治療学准教授 就任祝賀会

2008 年 11 月 26 日　・金沢大学がん研究所 がん幹細胞・分子標的がん医療研究センター合同シンポ

2008 年 11 月 27 日　・金沢大学がん研究所外部評価委員会　【附記３】

2008 年 11 月 27 日　・金沢大学がん研究所外科同門会：磨伊正義先生を偲ぶ会，伊藤　透教授就任祝賀会を併催　金沢ニューグランドホテル

2008 年 12 月 12 日　・腫瘍制御・金沢医科大学腫瘍内科合同忘年会：さくら亭

【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中心に，がんの多様な分子細胞病態と腫瘍外科的特性の解明を目指して，基礎・臨床橋渡し研究を実施している．なかでも，膵がん，脳悪性腫瘍と再発や転移性がんを含む難治性がん分子病態解明と制御に重点をおく．

１．がん化シグナル誘導の分子細胞機構とがん制御への応用

(1) Wnt シグナル制御破綻に関わる新しい分子細胞機構

Wnt 経路の制御破綻が固有のがん化シグナルを誘発する仕組みと，それを修飾する分子細胞機構を解明するために β-catenin を中心とするがん化シグナルネットワークの概念を創出し，これを具現化する．大腸がんのがん腫ー宿主境界の微小環境における β-catenin 活性化の重要性 (Gastroenterology 2002, Clin Cancer Res 2003)，β-catenin と IκBα に共通のユビキチン連結酵素 β-TrCP の同定 (Mol Cell 2000)，これを転写後に制御する Wnt 経路の新規転写標的 CRD-BP の同定 (Nature 2006)と，これらの分子の制御異常と病的作用 (JNCI 2004)を見出した．CRD-BP は c-myc や IGF-II の RNA トランス因子であり，大腸がんで複数の細胞増殖経路 (Wnt, NF-κB, c-Myc, IGF- II)を機能的に結びつけると仮定し，臨床がんの解析を進める．2008 年は，CRD-BP を介する Wnt と Hedgehog 経路の交差応答や，腸上皮細胞の極性輸送の制御異常にともなう E-cadherin の発現変化と β-catenin 活性化の関連について共同研究を開始した．

(2) 慢性進行性疾患の創薬標的 GSK3β の消化器がんにおける発現，活性，機能解析

正常細胞の Wnt 経路制御作用からがん抑制的に働く機能分子と認識されている glycogen synthase kinase 3β (GSK3β)の大腸がんへの関与に着目した．そして，GSK3β の過剰発現やそのリン酸化による酵素活性調節の破綻ががん細胞の生存や増殖を維持・推進するという，Wnt 経路抑制機能とは異なる病的作用を発見した (BBRC 2005)．その後，GSK3β 阻害の制がん効果を消化器がん細胞と担がん動物で実証し，本酵素が新しいがん治療標的であると提唱した (Oncology 2006, Cancer Sci 2007)．2008 年は，その制がん効果ががん抑制分子経路に依存するという結果をえて (Clin Cancer Res 受理)，上記の難治性がんを中心に分子機構を解析している．一方，本学薬学部との共同研究で新規 GSK3β 阻害剤の開発を開始した．また，GSK3β 阻害効果を示す医薬品による悪性脳腫瘍と膵がん治療の臨床試験を本学脳神経外科と金沢医科大学腫瘍内科との共同で立案中である．今後は，GSK3β が制御するがん細胞の形態特性と運動性，代謝動態や蛋白質リン酸化特性と，本酵素阻害のがん化学予防効果を検討する．

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がん剤の感受性・有害事象予測に利用し，オーダーメイド化学療法を実現させることを目的に研究を進めている. 5-FU のターゲット酵素であるチミジル酸合成酵素 (TS)の遺伝子発現，遺伝子型，LOH の存在に加え，TS 関連の代謝酵素遺伝子発現・遺伝子型と抗がん剤感受性の関連を消化器がん，肺がんを対象に解析している．また，TS 遺伝子の多型性と LOH を利用する新たな治療法を考案し，治療方法としての検討を行っている．TS 遺伝子多型と LOH 診断により治療可能対象症例を判定し, 対象症例に合わせて作成する siRNA を治療手段に用いるオーダーメイド治療を目指している. 今年度は TS 遺伝子型に合わせた siRNA の設計と in vitro での効果確認を終了し，

in vivo での治療実験のため siRNA のデリバリー法，および各種 TS 阻害剤との併用療法の検討を行っている．

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，これをがん予防・診断・治療の新たな戦略構築に応用することをめざしている．エピジェネティックな変化のうち，とくに DNA メチル化を解析対象として，がん表現型である CpG island methylator phenotype (CIMP)，MSI，chromosomal instability 相互の関連を観察し，大腸がんをモデルに発がん径路をジェネティック・エピジェネティックな変化により説明することを試みている．今年度は，CIMP がんでは組織の葉酸代謝が亢進し，特徴的な葉酸代謝酵素の発現変化を伴うことを報告した．葉酸はメチル基の供給源であり，代謝酵素発現の変化がより多くの葉酸を細胞内に蓄積する結果を導き，異常な DNA メチル化の一因になると考えられる．CIMP (+)がんは代謝拮抗剤への反応性も CIMP (-)がんと異なると予想され，大腸がんの個別化治療や CIMP (+)がんに絞った治療法の開発を目指している．また，トランスポゾンである LINE-1 DNA のメチル化を測定することでゲノム全体のメチル化を評価し，その臨床的意義と治療ターゲットとしての可能性を探索している．LINE-1 メチル化が予後規定因子となることを複数のがん種で確認するとともに，抗がん剤感受性とも関連することを観察しており，そのメカニズムを解析している．

４．ヒト消化管がん組織検体資源化（腫瘍外科：山下　要助教が担当）

分子・細胞レベルの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，これまでに 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資源化した．2007 年秋から，当研究所腫瘍外科診療科で手術を実施できないことになった．このため，消化管がんの分子標的治療の臨床研究を兼ねて，2008 年末から本学附属病院胃腸外科および市中の一線病院（金沢赤十字病院，石川県立中央病院）外科と連携して，組織検体の資源化を継続することとした．今後の 5 年間で大腸がん 1,000 例，胃がん 500 例の集積を当面の目標としている．

2008 年 7 月 18 日　七夕の会：研究仲間や大学院学生と一緒に

【研究費】（2008 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
2004－2008 年度厚生労働省がん研究助成金（15-2）	富田章弘(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	8,700,000 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	19,370,000 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 元雄良治 ほか	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		GSK3β 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	3,490,000 円
2008－2009 年度科学研究費補助金（特定領域研究：がん治療）(20015018)	源　利成	川上和之 横井健二 島崎猛夫 安本和生	GSK3β のがん促進機能の分子機構解明とその阻害に基づく消化器がん治療法の開発	10,600,000 円
2008－2010 年度科学研究費補助金（基盤研究 B）(18390363)	川上和之	源　利成	大腸がんにおける DNA メチル化の調節機構解明と遺伝子診断・治療への応用	12,610,000 円
2008－2009 年度科学研究費補助金（若手ｽﾀｰﾄｱｯﾌﾟ）(20890086)	金　明姫		GSK3β 阻害に基づく新しいがん治療法と抗がん剤，放射線感受性の修飾効果	3,302,000 円
2008 年度金沢大学学長戦略経費（重点研究経費）若手萌芽研究	麦　威	稲垣冬彦	GSK3β 阻害効果に基づく新しいがん治療薬剤の開発	400,000 円
2008 年度金沢大学学長戦略経費（重点研究経費）若手萌芽研究	金　明姫		リン酸化シグナル阻害剤と誘導加温の併用による新しいがん温熱治療法の開発	400,000 円
2008(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		GSK3β 阻害効果に基づく新しいがん治療薬開発のための基礎研究：新規阻害剤の開発と効果検証	500,000 円
奨学寄附金 奨学寄附金 奨学寄附金	源　利成 源　利成 源　利成	2008 年３月 2008 年２月 2008 年２月	臨床検査関連会社（A） 予防医学関連財団（I） 財団法人金沢総合技術研究センター	840,000 円 1,192,340 円 500,000 円
			総　額	68,374,340 円

【研究業績】

Ⅰ．論文発表

・英文原著

1. Kawakami K, Ooyama A, Ruszkiewicz A, Jin M, Watanabe G, Moore J, Oka T, Iacopetta B, Minamoto T. Low expression of γ-glutamyl hydrolase mRNA in primary colorectal cancer with the CpG island methylator phenotype. ***Br J Cancer*** 98 (9):1555-61, 2008. [Epub ahead of print, 2008 Apr 15]
2. Ohno S, Kinoshita T, Ohno Y, Minamoto T, Suzuki N, Inoue M, Suda T. Expression of NLRP7 (PYPAF3, NALP7) protein in endometrial cancer tissues. ***Anticancer Res*** 28 (4C): 2493-7, 2008.
3. 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 3β inhibition against human glioblastoma. ***Clin Cancer Res***, in press.
4. Howlett M, Giraud AS, Lescesen H, Jackson CB, Kalantzis A, van Driel IR, Robb L, Van der Hoek M, Ernst M, Minamoto T, Boussioutas A, Oshima H, Oshima M, Judd LM. The IL-6 family cytokine IL-11 regulates homeostatic epithelial cell turnover and promotes gastric tumor development. ***Gastroenterology***, in press.

・**Review and Proceedings**

5. Iacopetta B, Kawakami K, Watanabe T. Predicting clinical outcome of 5-fluorouracil- based chemotherapy for colon cancer patients: is the CpG island methylator phenotype the 5-fluorouracil-responsive subgroup? ***Int J Clin Oncol*** 13 (6): 498-503, 2008.
6. Motoo Y, Shimasaki T, Minamoto T. Gemcitabine changes the gene expression in human pancreatic cancer cells: search for new therapeutic molecular targets. Basic, Clinical and Surgical Pancreatology, Proceedings of the NATO Advanced Research Workshop on Pancreatology: from Bench to Bedside, Tashkent, Uzbekistan, in press.

・和文総説

7. 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): 183-89, 2008.
8. 山下　要，川上和之，源　利成．Wnt/β-カテニンシグナル制御破綻の新しい分子メカニズム―大腸がん医療との関連―　**Biotherapy** 22 (5): 287-95, 2008.

Ⅱ．学会発表

・国際学会

1. Mai W, Shakoori A, Miyashita K, Zhang B, Motoo Y, Kawakami K, Takahashi Y, Minamoto T. Detection of active fraction of GSK3β in cancer cells by non-radioisotopic *in vitro* kinase assay. Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research, April 12-16, 2008, San Diego, CA, U.S.A.
2. Minamoto T, Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K. Inhibition of GSK3β activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research, April 12-16, 2008, San Diego, CA, U.S.A.
3. Kawakami K, Jin MJ, Saito K, Miyashita K, Mai W, Watanabe Go, Minamoto T. Methylation level of LINE-1 repeats as a prognostic factor for the patients with primary colorectal cancer. Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research, April 12-16, 2008, San Diego, CA, U.S.A.

・国内（全国）学会

4. 島崎猛夫，石垣靖人，中谷直喜，中島日出夫，友杉直久，田中卓二，麦　威，川上和之，源　利成，元雄良治．膵癌における新しい分子標的としての GSK3βとその関連遺伝子群の解析．第 6 回日本臨床腫瘍学会学術集会，2008 年 3 月 20－21 日，福岡．
5. 宮下勝吉，中田光俊，吉田優也，藤沢弘範，林　裕，川上和之，源　利成，濵田潤一郎．神経膠芽腫における GSK3βの発現・活性と機能解析．第 26 回日本脳腫瘍病理学会，2008 年 5 月 23 日－24 日，東京．
6. 川上和之，金　明姫，斉藤健一郎，麦　威，宮下勝吉，源　利成．遺伝子多型とアレル欠失を利用した癌特異的治療開発．第 19 回日本消化器癌発生学会総会：ミニシンポジウム (8) 癌の診断と治療，2008 年 8 月 28－29 日，別府．
7. 島崎猛夫，石垣靖人，夏　啓勝，中谷直喜，友杉直久，田中卓二，麦　威，川上和之，源　利成，元雄良治．膵癌の臨床試験を目指した GSK3β阻害剤と塩酸ゲムシタビンの併用療法に関する基礎的解析．第 19 回日本消化器癌発生学会総会：ミニシンポジウム (4) 化学療法，2008 年 8 月 28－29 日，別府．
8. 川上和之，島崎猛夫，源　利成．慢性進行性疾患の創薬標的 GSK3βの消化器がんにおける発現，活性と機能解析．第 16 回日本消化器関連学会週間（JDDW 2008）／第 50 回日本消化器病学会大会：ワークショップ 13．消化器疾患の分子遺伝学的病態，2008 年 10 月 1－4 日，東京．
9. Toshinari Minamoto, Kaname Yamashita, Kazuyuki Kawakami. Novel molecular mechanism and clinical relevance of deregulated Wnt/β-catenin signaling in human colorectal cancer. 第 67 回日本癌学会学術総会，2008 年 10 月 28 日－30 日，名古屋．
10. Wei Mai, Katsuyoshi Miyashita, Abbas Shakoori, Takeo Shimasaki, Kazuo Yasumoto, Yoshiharu Motoo, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto. Distinct pathologic property of glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) in gastrointestinal, pancreatic and liver cancers. 胃がん，大腸がん，膵がんと肝がんに共通する glycogen synthase kinase 3β (GSK3β)の病的作用．第 67 回日本癌学会学術総会，2008 年 10 月 28 日－30 日，名古屋．
11. Katsuyoshi Miyashita, Mitsutoshi Nakada, Hironori Fujisawa, Wei Mai, Kazuyuki Kawakami, Jun-ichiro Hamada, Toshinari Minamoto. GSK3β inhibition sensitizes glioblastoma cells to chemotherapy and radiation by modulating p53 and Rb pathways. GSK3β阻害による p53 と Rb 経路を介した神経膠芽腫細胞の抗がん剤および放射線感受性の修飾．第 67 回日本癌学会学術総会，2008 年 10 月 28 日－30 日，名古屋．
12. Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Naoki Nakaya, Hideo Nakajima, Naohisa Tomosugi, Takuji Tanaka, Wei Mai, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto, Yoshiharu Motoo. Combined effect of gemcitabine and GSK3β inhibitor against pancreatic cancer: basic analysis for future clinical trial. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008 年 10 月 28 日－30 日, 名古屋.
13. Kenichiro Saito, Kazuyuki Kawakami, Isao Matsumoto, Makoto Oda, Go Watanabe, Toshinari Minamoto. LINE-1 hypomethylation is a novel prognostic factor in non-small cell lung cancer. 非小細胞肺癌における LINE-1 低メチル化は新規の予後因子である．第 67 回日本癌学会学術総会，2008 年 10 月 28 日－30 日，名古屋.

・司会・座長など

14. 源　利成．一般演題：消化管 16．第 97 回日本病理学会総会，2008 年 5 月 15－17 日，金沢.

    伊藤玲子，江口英孝，濱谷清裕，多賀正尊，平野尚子，高橋恵子，大上直秀，田原榮一，安井　弥，中地　敬．原爆被爆者の大腸がんにおけるマイクロサテライト不安定性に関わる遺伝子変化.

    豊田亭彦，小豆畑康児，于　建勇，尾股亜矢，岸　宏久，東　守洋，川名秀忠，張ヶ矢健一．ヒト大腸癌組織における hMena の発現とその組織学的特徴についての解析.

西原圭祐，庄盛浩平，藤岡真治，田村隆行，井藤久雄．ヒト大腸癌におけるライセンス化因子 Minichromosome maintenance の発現と予後．

松下麻衣，中山俊二，前田尚子，仙波秀峰，横崎　宏．大腸癌における癌抑制遺伝子 *WW domain containing oxidoreductase* (*WWOX*)の発現についての検討．

井野元智恵，梅村しのぶ，中村直己，貞廣荘太郎，小路　直，寺地敏郎，長村義之．大腸癌および腎癌におけるメタスチン発現解析．

深澤由里，中西浩幸，金井弥栄，廣橋説雄．大腸癌における CXCL12/SDF-1 の発現の意義．

15. 源　利成．ミニシンポジウム (3) 遺伝子発現の意味．第 19 回日本消化器癌発生学会総会，2008 年 8 月 28－29 日，別府．

安藤孝滋，掛地吉弘，趙　岩，杉山雅彦，佐伯浩司，遠藤和也，沖　英次，森田　勝，前原喜彦．胃癌における紡錘体形成チェックポイント蛋白 BubR1 発現の意義．

大上直秀，仙石和弘，柳原五吉，坂本直也，安井　弥．SEC11A (SPC18)の胃癌における発現の意義と，EGF/TGF-a の分泌促進．

田村隆行，庄盛浩平，西原圭祐，井藤久雄．MCM7, Geminin のヒトロ腔扁平上皮癌における発現意義．

佐野彰彦，加藤広行，酒井　真，田中成岳，猪瀬崇徳，家田敬輔，斉藤加奈，宗田　真，中島政信，中島　孝，桑野博行．食道扁平上皮癌における CD24 発現と臨床病理学的因子との検討．

野口　剛，大上直秀，阿南勝宏，北野正剛，佐々木博己，安井　弥．食道癌におけるサイトケラチン 7 の発現と予後との関連．

辻谷俊一，福本陽二，山田敬教，前田佳彦，福田健治，斉藤博昭，建部　茂，池口正英．胃癌における Plk1 発現と患者の予後．

16. 源　利成．一般演題（ポスター）5-12 Transcriptional regulation in cancer (4)．第 67 回日本癌学会学術総会，2008 年 10 月 28 日－30 日，名古屋．

村田武英，潘　建治，中出浩司，山崎孝仁，横山和尚．Phosphorylation of ATF-2 in E. coli prevents its interaction with JDP2.

磯貝恵理子，大平美紀，尾崎俊文，原口清輝，中川原章．神経芽腫由来遺伝子による，*Mash1* の転写制御．

田中俊明，鳥越俊彦，廣橋良彦，本間一也，北村　寛，舛森直哉，塚本泰司，佐藤昇志．新規腫瘍抗原 HIFPH3 の腎細胞癌における発現の意義．

木谷昭彦，和泉弘人，塩田真己，宮本直哉，柏木英志，平野　元，高橋麻由，益淵大輔，福中康志，安庭義浩，田中恒夫，河野公俊．Ets 転写因子と HMGB1 との会合による PRDX1/5 の発現制御．

長谷川菜摘，伊藤光宏．転写メディエーターサブユニット MED1 と MED24 の乳腺細胞増殖における役割．

17. 源　利成．優秀演題 04-01 大腸・肛門．第 46 回日本癌治療学会総会，2008 年 10 月 30 日－11 月 1 日，名古屋．

鍛治園誠，谷口仁司，岩井加菜子，藤原聡子，松永　尚，小川善通，千堂年昭，市場泰全．Bevacizumab 使用時における副作用自己管理表の作成による薬剤誘導性の高血

圧発現症例への対応.

加藤俊介，安藤秀明，宇野　一，寺島雅典，斉藤　聡，福島紀雅，吉岡孝志，柴田浩行, 石岡千加史. 切除不能結腸, 直腸癌に対するFOLFIRI+bevacizumab併用療法とIRIS+bevacizumab併用療法の安全性確認試験.

伊藤雅昭，斉藤典男，鈴木孝憲，杉藤正典，田中俊之，小林昭広，西澤雄介，米山泰生，西澤祐吏，皆川のぞみ，渡辺和宏．3Dマノメトリーによる ISR 術後括約筋欠損の視覚化.

島田能史，瀧井康公，大谷泰介，神林智寿子，野村達也，中川　悟，薮崎信昭，土屋嘉昭，梨本　篤，田中乙雄，太田玉紀．直腸Ｓ状部癌・直腸癌の肛門側切離線に関する検討－特に直腸間膜内肛門側癌進展からみて－

坂本　啓，山口達郎，松本　寛，中野大輔，鈴木陽三，岩崎善毅，大橋　学，布部創也，高橋慶一．大腸癌における血清抗 p53 抗体測定の臨床的意義.

笹冨輝男，緒方　裕，的野敬子，白水和男．大腸癌における拡散強調 MRI（DWIBS 法）の有用性について.

・その他（講演，社会・地域貢献を含む）

18. 源　利成（依頼）．がんの医学と医療．石川県立金沢泉丘高等学校 SSH（Super Science High School）模擬講義，2008 年 1 月 25 日，金沢大学医学部，金沢.
19. 源　利成．Wnt/β-カテニンがん化シグナルの新しい分子細胞機構と大腸がん病態．金沢医科大学大学院医学研究セミナー，2008 年 5 月 20 日，内灘町（河北郡）.
20. 源　利成（招請）．がん医療と分子細胞研究－大腸がんを中心に－．金二会 学術講演会，2008 年 5 月 24 日，金沢.
21. 源　利成（依頼）．Glycogen synthase kinase 3β：糖尿病，精神神経疾患とがんを繋ぐ疾患マーカー．金沢大学大学院医学系研究科脳情報病態学（精神医学）セミナー，2008 年 7 月 22 日，金沢.
22. 源　利成（依頼）．大腸がんの遺伝子医療．一腫瘍外科医の視点．金沢医科大学第 23 回遺伝子関連勉強会，2008 年 9 月 26 日，内灘町（河北郡）.

Ⅲ．研究成果による知的財産権の出願状況

1. 特許出願

(1) 川上和之，源　利成．日本国特許出願（特願 2008-264695）：癌患者の外科的手術後の治療選択方法及び予後診断．2008 年 10 月 11 日.

2. 出展など

(1) 源　利成．GSK3β阻害効果に基づく新規抗がん剤の開発－新規標的スペクトラムを持つ分子標的抗がん剤の開発－．産学協同シーズイノベーション化事業 JST Innovation Bridge: CIC 東京 研究発表会，2008 年 11 月 18 日，キャンパスイノベーションセンター東京，東京.

Ⅳ．新聞，報道など

該当なし.

【附記１】

発表論文 2008
（抜粋）

＊＋＊＊＊＊＊＊＊

Representative Publications
2008

Kawakami K, Ooyama A, Ruszkiewicz A, Jin M, Watanabe G, Moore J, Oka T, Iacopetta B, Minamoto T. Low expression of γ-glutamyl hydrolase mRNA in primary colorectal cancer with the CpG island methylator phenotype. *Br J Cancer* 98 (9): 1555-61, 2008.

[PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18414409?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=14]

Abstract

The CpG island methylator phenotype (CIMP+) in colorectal cancer (CRC) is defined as concomitant and frequent hypermethylation of CpG islands within gene promoter regions. We previously demonstrated that CIMP+ was associated with elevated concentrations of folate intermediates in tumour tissues. In the present study, we investigated whether CIMP+ was associated with a specific mRNA expression pattern for folate- and nucleotide-metabolising enzymes. An exploratory study was conducted on 114 CRC samples from Australia. mRNA levels for 17 genes involved in folate and nucleotide metabolism were measured by real-time RT-PCR. CIMP+ was determined by real-time methylation-specific PCR and compared to mRNA expression. Candidate genes showing association with CIMP+ were further investigated in a replication cohort of 150 CRC samples from Japan. In the exploratory study, low expression of gamma-glutamyl hydrolase (GGH) was strongly associated with CIMP+ and CIMP+-related clinico-pathological and molecular features. Trends for inverse association between GGH expression and the concentration of folate intermediates were also observed. Analysis of the replication cohort confirmed that GGH expression was significantly lower in CIMP+ CRC. Promoter hypermethylation of GGH was observed in only 5.6% (1 out of 18) CIMP+ tumours and could not account for the low expression level of this gene. CIMP+ CRC is associated with low expression of GGH, suggesting involvement of the folate pathway in the development and/or progression of this phenotype. Further studies of folate metabolism in CIMP+ CRC may help to elucidate the aetiology of these tumours and to predict their response to anti-folates and 5-fluorouracil/leucovorin.

【附記２】研究成果による知的財産権の出願状況と概要

LINE-1 メチル化を指標とした個別化抗がん剤治療

川上和之，源　利成

はじめに

固形がん，とくに大腸がんの治療では，手術により病巣を取り除くことが基本的な戦略となっています．しかし，手術により肉眼的には完全に病巣を切除できたとしても，数年後に局所再発や転移をきたし再発する例が少なからずあります．このような再発を予防する目的で，手術後に補助的な抗がん剤治療（以下，補助化学療法と呼びます）を行っているのが大腸がんの一般的な治療体系です．補助化学療法は再発の可能性が高い症例に対して行われますが，この治療法には克服すべき 2 つの問題があります． 1 つは再発の可能性を正確には判定できないこと．2 つ目は使用される抗がん剤の再発予防効果が治療開始時点でわからないことです．この 2 つの問題を残したまま現時点で画一的に行われている補助化学療法では，本来必要のない患者さんに，あるいは，効果の無い抗がん剤を用いて治療が行われている場合が潜在的に多いと考えられます．補助化学療法において我々が目指すべきは，再発危険群を正確に判定し，かつ，その症例に有効な抗がん剤を使用することであると言えます．

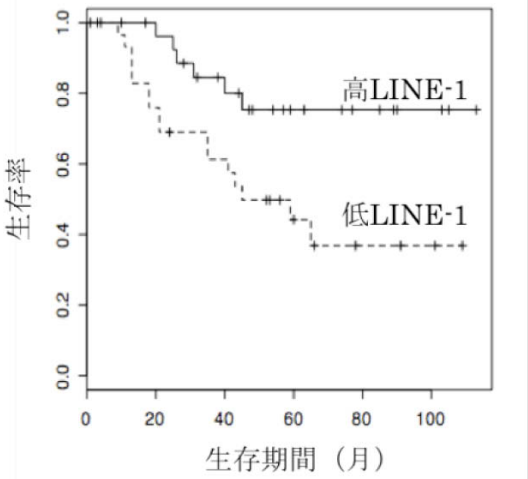
臨床的には，上記の問題を克服し得る再発予測因子・抗がん剤感受性予測因子を探索することが重要な研究テーマであり，多くの研究報告がありますが，少なくとも大腸がんの術後補助療法で臨床使用できると確認された因子はありません．私どもは，大腸がん症例で，術後の再発危険性と 5-FU 系経口抗がん剤を使用した術後補助化学療法の効果を同時に予測し得る因子を発見し，2008 年 10 月に特許申請を行いました．

その概要を以下に紹介します．

大腸がん症例における予後予測・抗がん剤感受性予測因子としての LINE-1 メチル化

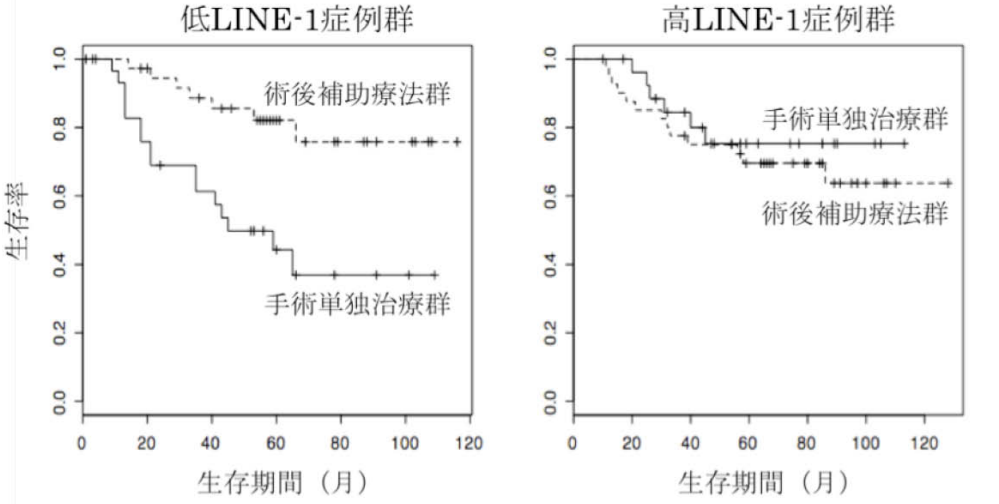
Long interspersed element 1 (LINE-1)はレトロポゾンの一種で, ヒトのゲノム内を転移する機能を持ち，ゲノムに“寄生した遺伝子”として知られています．レトロポゾンは，転移により新たな遺伝子や遺伝子機能を誘導することで，ヒトの進化に重要な役割を果たしてきたと考えられます．一方で，体細胞におけるレトロポゾンの活性化は細胞の生存に不都合であり，通常 DNA のメチル化によりその発現は抑制されています．複数の腫瘍組織で，がん化に伴い LINE-1 のメチル化が低下することが観察され, LINE-1 の発現と転移の活性化は，がんの発生に中心的な役割を果たすと予想されています．このような背景から，大腸がん組織の LINE-1 メチル化を測定し，その臨床的マーカーとしての有用性を探索しました．手術で病巣を取り切った大腸がん患者の予後と切除したがん組織の LINE-1 メチル化を解析しました．その結果，手術治療だけを行った症例群においては, LINE-1 メチル化が低い症例は高い症例に比較して予後不良であり，予後因子となることがわかりました（図 1）．一方，手術治療だけを行った症例群と術後補助化学療法を行った症例群を比較してみると, LINE-1 メチル化が低く予後不良な症例群では，術後補助化学療法により予

図1：LINE-1メチル化と大腸がん患者の予後との関係



後が飛躍的に改善することが観察されました（図 2 左）．このような術後補助療法の効果は，LINE-1 メチル化が高く，もともと予後が良い症例群では認められませんでした（図 2 右）．使用した抗がん剤はすべて経口の 5-FU 系薬剤でした．これらの結果は，LINE-1 のメチル化を解析することにより，大腸がん症例から手術後再発の高危険群を見つけ出し，さらにその症例群に対して感受性が高いと思われる 5-FU 系経口抗がん剤を投与するという個別化治療が可能であることを示しています．

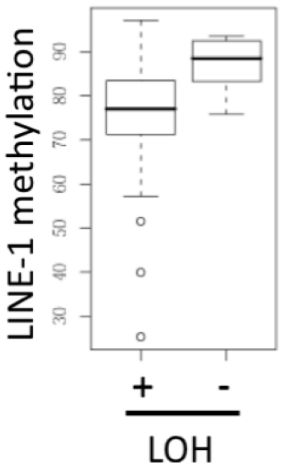
図2：LINE-1メチル化と術後補助化学療法による効果の関係



LINE-1 メチル化が大腸がん患者の予後と 5-FU 感受性に関与する機序

上記の結果は，大腸がん患者の臨床経過と切除したがん組織を調べてわかったことですが，なぜ LINE-1 メチル化が予後と 5-FU 感受性に関係するのかという疑問には，まだ明確に答えることができません．予後との関係において予想される機序としては，LINE-1 発現によるゲノムの不安定化があります．前述したように，LINE-1 はレトロポゾンの一種で DNA メチル化の低下によりその発現抑制が解かれると，LINE-1 の配列はゲノム内を転移して歩き，遺伝子配列などを破壊したり，異常な配列を作り出したりすると予想されます．このような異常が容易に作り出される状態をゲノムの不安定化と呼びます．つまり，LINE-1 の低メチル化はゲノム不安定化の原因になると考えられています．がん組織でのゲノムの不安定化は loss of heterozygosity (LOH)や aneuploidy として観察され，いずれもがんで観察される場合には予後不良な指標となることが以前から報告されています．したがって，LINE-1 の低メチル化もゲノム不安定性を介して予後に関係していると考えることが可能です．実際，LINE-1 のメチル化と LOH の関係を大腸がんで調べたところ，LOH が観察される大腸がんでは LINE-1 メチル化が低く，LOH を認めないがんでは LINE-1 メチル化が高いという結果を得ました（図 3）．現在，LINE-1 メチル化と 5-FU の効果が相関する機序を解析しており，そのメカニズムを明らかにすることで，新たな 5-FU 効果増強法を提供できると考えています．

図3：LINE-1メチル化とLOHの関係



【附記３】

腫瘍制御（旧：遺伝子診断）研究分野　外部評価資料（2001–08 年）

目次

１．研究スタッフ..... 31

２．研究の概要..... 32

３．主な研究成果と今後の予定..... 33

４．今後の研究目標..... 34

５．研究業績
まとめ..... 35
原著論文..... 36
著書・総説..... 42
学会発表..... 43
知的財産出願・支援状況..... 57

６．外部資金獲得状況
研究費..... 59
奨学寄附金..... 66

７．特記事項
受賞..... 67
講演，社会貢献など..... 68
メディア報道など..... 70
その他..... 71

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

腫瘍制御（旧：遺伝子診断）研究分野

１．研究スタッフ

常勤

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

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

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

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

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

非常勤

教務補佐員　　Wei Mai（麦　威）　2005 年 4 月－2007 年 3 月

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

研究支援推進員　　金田（清水）敦子　　1998 年 4 月－2003 年 5 月

北村（横村）律子　　1998 年 4 月－2007 年 3 月
寺島昌代　　2004 年 4 月－2007 年 3 月
浅香敦子　　2008 年 4 月－現在

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

２．研究の概要

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

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

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

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

３．主な研究成果と今後の予定

3-1．がん化シグナル誘導の分子細胞機構とがん制御への応用（源，川上）

(1) Wnt シグナル制御破綻に関わる新しい分子細胞機構

Wnt 経路の制御破綻が固有のがん化シグナルを誘発する仕組みと，それを修飾する分子細胞機構を解明するために β-catenin を中心とするがん化シグナルネットワークの概念を創出し，これを具現化する．大腸がんのがん腫－宿主境界の微小環境における β-catenin 活性化の重要性 (Gastroenterology 2002, Clin Cancer Res 2003)，β-catenin と IκBα に共通のユビキチン連結酵素 β-TrCP の同定 (Mol Cell 2000)，これを転写後に制御する Wnt 下流の新規転写標的 CRD-BP の同定 (Nature 2006)と，これらの分子の制御異常と病的作用 (JNCI 2004)を見出した．CRD-BP は c-myc や IGF-II の RNA トランス因子であり，大腸がんで複数の細胞増殖経路 (Wnt, NF-κB, c-Myc, IGF- II)を機能的に結びつけると仮定し，臨床がんの解析を進める．CRD-BP を介する Wnt と Hedgehog 経路の交差応答や，腸上皮細胞の極性輸送の制御異常と β-catenin 活性化の関連も研究を開始する．

(2) 慢性進行性疾患の創薬標的 GSK3β の消化器がんにおける発現，活性，機能解析

正常細胞の Wnt 経路制御作用からがん抑制的に働く機能分子と認識されている glycogen synthase kinase 3β (GSK3β)の大腸がんへの関与に着目した．そして，GSK3β の過剰発現やそのリン酸化による酵素活性調節の破綻ががん細胞の生存や増殖を促進するという，Wnt 経路抑制機能とは異なる病的作用を発見した (BBRC 2005)．つぎに，GSK3β 阻害の制がん効果を消化器がん細胞と担がん動物で実証し，本酵素が新しいがん治療標的であると提唱した (Oncology 2006, Cancer Sci 2007)．現在，その制がん効果ががん抑制経路に依存するという予備結果をえて (Clin Cancer Res 修正投稿)，上記の難治性がんを中心に分子機構を解析している．今後は，GSK3β が制御するがん細胞の形態変化，代謝動態や蛋白質リン酸化特性と，本酵素阻害のがん（化学）予防効果を検討する．

3-2．遺伝薬理学的解析によるオーダーメイドがん化学療法（川上）

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

3-3. エピジェネティクスを標的にするがん診断・治療法の開発（川上）

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

3-4. がんマテリアルリソースの構築（源，川上）

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

４．今後の研究目標

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

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

５．研究業績

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

Selected publications [Impact factor 2007]

① Noubissi F, Elcheva I, Bhatia N, Shakoori A, Ougolkov A, Liu J, Minamoto T, Ross J, Fuchs SY, Spiegelman VS. CRD-BP mediates stabilization of βTrCP1 and c-myc mRNA in response to β-catenin signaling. ***Nature*** 441 (7095): 898-901, 2006. **[28.751]**

② Iacopetta B, Li WQ, Grieu F, Ruszkiewicz A, Kawakami K. BRAF mutation and gene methylation frequencies of colorectal tumours with microsatellite instability increase markedly with patient age. ***Gut*** 55 (8): 1213-4, 2006. **[10.015]**

③ Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, Santini D, Catalano V, Bisonni R, Canestrari E, Ficarelli R, Menichetti ET, Mari D, Testa E, Silva R, Vincenzi B, Giordani P, Cascinu S, Giustini L, Tonini G, Magnani M. Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy. ***J Clin Oncol*** 24 (12): 1883-91, 2006. **[15.484]**

④ Kawakami K, Graziano F, Watanabe G, Ruzzo A, Santini D, Catalano V, Bisonni R, Arduini F, Bearzi I, Cascinu S, Muretto P, Perrone G, Rabitti C, Giustini L, Tonini G, Pizzagalli F, Magnani M. Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. ***Clin Cancer Res*** 11 (10): 3778-83, 2005. **[6.250]**

⑤ Graziano F, Kawakami K. Studying the predictive/prognostic role of thymidylate synthase genotypes in patients with colorectal cancer: is one polymorphism enough? ***J Clin Oncol*** 23 (28): 7230-1, 2005. **[15.484]**

⑥ Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Bilim V, Mai M, Fuchs SY, Minamoto T. Associations among β-TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, β-catenin and NF-κB in colorectal cancer. ***J Natl Cancer Inst*** 96 (15): 1161-70, 2004. **[15.678]**

⑦ Zhang B, Ougolkov A, Yamashita K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. *β-catenin* and *ras* oncogenes detect most human colorectal cancers. ***Clin Cancer Res*** 9 (8): 3073-3079, 2003. **[6.250]**

⑧ Uchida K, Hayashi K, Kawakami K, Schneider S, Yochim JM, Kuramochi H, Takasaki K,

Danenberg KD, Danenberg PV. Loss of heterozygosity at the thymidylate synthase (TS) locus on chromosome 18 affects tumor response and survival in individuals heterozygous for a 28-bp polymorphism in the TS gene. ***Clin Cancer Res*** 10 (2): 433-9, 2004. **[6.250]**

⑨ Kawakami K, Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, Watanabe G, Iacopetta B. The Folate pool in colorectal cancers is associated with DNA hypermethylation and with a polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase. ***Clin Cancer Res*** 9 (16 Pt 1): 5860-5, 2003. **[6.250]**

⑩ Kawakami K, Watanabe G. Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. ***Cancer Res*** 63 (18): 6004-7, 2003. **[7.672]**

⑪ Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. Oncogenic β-catenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in the late-stage clinical colon cancer. ***Gastroenterology*** 122 (1): 60-71, 2002. **[11.673]**

⑫ Minamoto T, Buschmann T, Habelhah H, Matusevich E, Tahara H, Boerresen-Dale A-L, Harris C, Ronai Z. Distinct pattern of p53 phosphorylation in human tumors. ***Oncogene*** 20 (26): 3341-7, 2001. **[6.440]**

⑬ Buschman T, Ivanov VN, Henderson S, Fried VA, Minamoto T, Alarcon-Vargas D, Pincus MR, Fuchs SY, Ronai Z. JNK phosphorylation of p53 on Thr-81 is important for p53 stabilization and transcriptional activities in response to stress. ***Mol Cell Biol*** 21 (8): 2743-54, 2001. **[6.420]**

⑭ Kawakami K, Salonga D, Park JM, Danenberg KD, Uetake H, Brabender J, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression. ***Clin Cancer Res*** 7 (12): 4096-101, 2001. **[6.250]**

原著論文 [Impact factor 2007]

1. Miyashita K, Kawakami K, Mai W, Shakoori A, Fujisawa H, Nakada M, Hayashi Y, Hamada J, Minamoto T. Potential effect of glycogen synthase kinase 3β inhibition against human glioblastoma. ***Clin Cancer Res***, in press. [6.250]

2. Ohno S, Kinoshita T, Ohno Y, Minamoto T, Suzuki N, Inoue M, Suda T. Expression of NLRP7 (PYPAF3, NALP7) protein in endometrial cancer tissues. ***Anticancer Res*** 28, 2008, in press. [1.414]

3. Kawakami K, Ooyama A, Ruszkiewicz A, Jin M, Watanabe G, Moore J, Oka T, Iacopetta B, Minamoto T. Low expression of γ-glutamyl hydrolase mRNA in primary colorectal cancer with the CpG island methylator phenotype. ***Br J Cancer*** 98 (9): 1555-61, 2008. [4.635]

4. Iacopetta B, Grieu F, Phillips M, 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. [3.165]

5. Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K, Minamoto T. Inhibition of GSK-3β activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. ***Cancer Sci*** 98 (9): 1388-93, 2007. [3.165]

6. Mai W, Miyashita K, Shakoori A, Zhang B, Yu ZW, Takahashi Y, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T. Detection of active fraction of GSK3β in cancer cells by nonradioisotopic in vitro kinase assay. ***Oncology*** 71 (3-4): 297-305, 2006 (published in July 23, 2007). [2.444]

7. Yamashita K, Ougolkov A, Nakazato H, Ito K, Ohashi Y, Kitakata H, Yasumoto K, Omote K, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Adjuvant immunochemotherapy with protein-bound polysaccharide K for colon cancer in relation to oncogenic β-catenin activation. ***Dis Colon Rectum*** 50 (8): 1169-81, 2007. [2.621]

8. Chin TM, Anuar D, Soo R, Salto-Tellez M, Li WQ, Ahmad B, Lee SC, Goh BC, Kawakami K, Segal A, Iacopetta B, Soong R. Detection of epidermal growth factor receptor variations by partially denaturing HPLC. ***Clin Chem*** 53 (1):62-70, 2007. [4.803]

9. Iacopetta B, Li WQ, Grieu F, Ruszkiewicz A, Kawakami K. BRAF mutation and gene methylation frequencies of colorectal tumours with microsatellite instability increase markedly with patient age. ***Gut*** 55 (8): 1213-4, 2006. [10.015]

10. Noubissi F, Elcheva I, Bhatia N, Shakoori A, Ougolkov A, Liu J, Minamoto T, Ross J, Fuchs SY, Spiegelman VS. CRD-BP mediates stabilization of βTrCP1 and c-myc mRNA in response to β-catenin signaling. ***Nature*** 441 (7095): 898-901, 2006. [28.751]

11. Jiang PH, Motoo Y, Sawabu N, Minamoto T. Effect of gemcitabine on the expression of apoptosis-related genes in human pancreatic cancer cells. ***World J Gastroenterol*** 12 (10): 1597-602, 2006.

12. Maenaka S, Hikichi T, Imai-Akasofu M, Minamoto T, Kawahara E. Loss of imprinting in IGF2 in colorectal carcinoma assessed by microdissection. ***Oncol Rep*** 15 (4): 791-5, 2006. [1.597]

13. Kamakura Y, Hasegawa M, Kida S, Tachibana O, Okamoto Y, Minamoto T, Yamashita J, Fujisawa H. c-kit gene mutation is common and widely distributed in intracranial germinomas. ***J Neurosurg (3 Suppl Pediatrics)*** 104: 173-80, 2006. [1.990]

14. Li WQ, Kawakami K, Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, Iacopetta B. BRAF mutations are associated with distinctive clinical, pathological and molecular features of colorectal cancer independently of microsatellite instability status. ***Mol Cancer*** 5: 2, 2006. [3.693]

15. Graziano F, Kawakami K, Ruzzo A, Watanabe G, Santini D, Pizzagalli F, Bisonni R, Mari D, Floriani I, Catalano V, Silva R, Tonini G, Torri V, Giustini L, Magnani M.

Methylenetetrahydrofolate reductase 677C/T gene polymorphism, gastric cancer susceptibility and genomic DNA hypomethylation in an at-risk Italian population. ***Int J Cancer*** 118 (3): 628-32, 2006. [4.555]

16. Kawakami K, Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, Grieu F, Watanabe G, Iacopetta B. DNA hypermethylation in the normal colonic mucosa of patients with colorectal cancer. ***Br J Cancer*** 94 (4): 593-8, 2006. [4.635]

17. Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, Santini D, Catalano V, Bisonni R, Canestrari E, Ficarelli R, Menichetti ET, Mari D, Testa E, Silva R, Vincenzi B, Giordani P, Cascinu S, Giustini L, Tonini G, Magnani M. Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy. ***J Clin Oncol*** 24 (12): 1883-91, 2006. [15.484]

18. Takizawa M, Kawakami K, Obata T, Matsumoto I, Ohta Y, Oda M, Sasaki T, Watanabe G. In vitro sensitivity to platinum-derived drugs is associated with expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in human lung cancer. ***Oncol Rep*** 15 (6): 1533-9, 2006. [1.597]

19. Iacopetta B, Grieu F, Li WQ, Ruszkiewicz A, Caruso M, Moore J, Watanabe G, Kawakami K. APC gene methylation is inversely correlated with features of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. ***Int J Cancer*** 119 (10): 2272-8, 2006. [4.555]

20. Ota N, Kawakami K, Okuda T, Takehara A, Hiranuma C, Oyama K, Ota Y, Oda M, Watanabe G. Prognostic significance of the p16INK4a hypermethylation in non-small cell lung cancer is evident by quantitative DNA methylation analysis. ***Anticancer Res*** 26 (5B): 3729-32, 2006. [1.414]

21. Zenda T, Masunaga T, Shinozaki K, Hashiba A, Fuwa B, Okada T, Minamoto T, Minato H. Primary minute invasive de novo colonic adenocarcinoma appearing as submucosal tumor. ***Int J Gastrointest Cancer*** 36 (3): 177-81, 2005.

22. Aoki M, Yamamoto K, Ohyama S, Yamamura Y, Takenoshita S, Sugano K, Minamoto T, Kitajima M, Sugimura H, Shimada S, Noshiro H, Hiratsuka M, Sairenji M, Ninomiya I, Yano M, Uesaka K, Matsuno S, Maehara Y, Aikou T, Sasazuki T. A genetic variant in the gene encoding the stress70 protein chaperone family member STCH is associated with gastric cancer in the Japanese population. ***Biochem Biophys Res Commun***, 335 (2): 566-74, 2005. [2.749]

23. Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Modarressi MH, Billadeau DD, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Deregulated GSK3β activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation. ***Biochem Biophys Res Commun*** 334 (4): 1365-73, 2005. [2.749]

24. Kawahara E, Saito A, Kobayashi J, Maenaka S, Minamoto T, Akasofu-Imai M, Oda Y. Adhesiveness of β5 integrin variant lacking FNK$^{767-769}$ is similar to that of the prototype containing FNKFNK$^{767-769}$. ***Cell Biol Int*** 29 (7): 521-8, 2005. [1.547]

25. Misaki K, Marukawa K, Hayashi Y, Fukusato T, Minamoto T, Hasegawa M, Yamashita J, Fujisawa H. Correlation of γ-catenin expression with good prognosis in medulloblastomas. ***J Neurosurg (Pediatrics 2)*** 102: 197-206, 2005. [1.990]

26. Aoki M, Yamamura Y, Noshiro H, Sakai K, Yokota J, Kohno T, Tokino T, Ishida S, Ohyama S, Ninomiya I, Uesaka K, Kitajima M, Shimada S, Matsuno S, Yano M, Hiratsuka M, Sugimura H, Itoh F, Minamoto T, Maehara Y, Takenoshita S, Aikou T, Katai H, Yoshimura K, Takahashi T, Akagi K, Sairenji M, Yamamoto K, Sasazuki T. A full genome scan for gastric cancer. ***J Med Genet*** 42 (1): 83-7, 2005. [5.535]

27. Kawakami K, Graziano F, Watanabe G, Ruzzo A, Santini D, Catalano V, Bisonni R, Arduini F, Bearzi I, Cascinu S, Muretto P, Perrone G, Rabitti C, Giustini L, Tonini G, Pizzagalli F, Magnani M. Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. ***Clin Cancer Res*** 11 (10): 3778-83, 2005. [6.250]

28. Takehara A, Kawakami K, Ota N, Oyama K, Ota Y, Oda M, Watanabe G. Prognostic significance of the polymorphisms in thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene in lung cancer. ***Anticancer Res*** 25 (6C): 4455-61, 2005. [1.414]

29. Graziano F, Kawakami K. Studying the predictive/prognostic role of thymidylate synthase genotypes in patients with colorectal cancer: is one polymorphism enough? ***J Clin Oncol*** 23 (28): 7230-1, 2005. [15.484]

30. Okuda T, Kawakami K, Ishiguro K, Oda M, Omura K, Watanabe G. The profile of hMLH1 methylation and microsatellite instability in colorectal and non-small cell lung cancer. ***Int J Mol Med*** 15 (1): 85-90, 2005. [1.847]

31. Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Bilim V, Mai M, Fuchs SY, Minamoto T. Associations among β-TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, β-catenin and NF-κB in colorectal cancer. ***J Natl Cancer Inst*** 96 (15): 1161-70, 2004. [15.678]

32. Watanabe H, Yamaguchi Y, Ohtsubo K, Mouri H, Motoo Y, Yamashita K, Minamoto T, Gabata T, Sawabu N. Epidermoid cyst of the intrapancreatic accessory spleen producing CA19-9. ***Digest Endosc*** 16 (3): 244-8, 2004.

33. Takahashi Y, Kitakata H, Yamashita K, Yasumoto K, Omote K, Minamoto T, Mai M. Pilot study of low dose, divided maximum tolerated dose of CPT-11 in 21 consecutive patients with metastatic colorectal or gastric cancer. ***Surg Today*** 34 (3): 246-50, 2004. [0.679]

34. Graziano F, Kawakami K, Watanabe G, Ruzzo A, Humar B, Santini D, Catalano V, Ficarelli R, Merriman T, Panunzi S, Testa E, Cascinu S, Bearzi I, Tonini G, Magnani M. Association of thymidylate synthase polymorphisms with gastric cancer susceptibility. ***Int J Cancer*** 112 (6): 1010-4, 2004. [4.555]

35. Oyama K, Kawakami K, Maeda K, Ishiguro K, Watanabe G. The association between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and promoter methylation in proximal colon cancer. ***Anticancer Res*** 24 (2B): 649-54, 2004. [1.414]

36. Hiranuma C, Kawakami K, Oyama K, Ota N, Omura K, Watanabe G. Hypermethylation of the MYOD1 gene is a novel prognostic factor in the patient with colorectal cancer. ***Int J Mol Med*** 13 (3): 413-7, 2004. [1.847]

37. Uchida K, Hayashi K, Kawakami K, Schneider S, Yochim JM, Kuramochi H, Takasaki K, Danenberg KD, Danenberg PV. Loss of heterozygosity at the thymidylate synthase (TS) locus on chromosome 18 affects tumor response and survival in individuals heterozygous for a 28-bp polymorphism in the TS gene. ***Clin Cancer Res*** 10 (2): 433-9, 2004. [6.250]

38. Zhang B, Ougolkov A, Yamashita K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. *β-catenin* and *ras* oncogenes detect most human colorectal cancers. ***Clin Cancer Res*** 9 (8): 3073-9, 2003. [6.250]

39. Kawashima A, 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. [1.080]

40. Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K, Minato H, Kurumaya H, Oda Y, Mai M, Sawabu N. Endosonographic evaluation of c-kit-positive gastrointestinal stromal tumor. ***Abdom Imaging*** 28 (3): 301-7, 2003. [1.213]

41. Morita H, Hasegawa T, Minamoto T, Oda Y, Inui K, Tayama H, Nakao N, Ideura T, Yoshimura A. Collagenofibrotic glomerulopathy with a widespread expression of type V collagen. ***Virchow's Archiv*** 442 (2): 163-8, 2003. [2.029]

42. Sabet EA, Okai T, Minamoto T, Mai M, Sawabu N. Visualizing the gastric wall with a 30-MHz ultrasonic miniprobe: ex vivo imaging of normal gastric sites and sites of early gastric cancer. ***Abdom Imaging*** 28 (2): 252-6, 2003. [1.213]

43. Ougolkov A, Yamashita K, Bilim V, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. Abnormal expression of E-cadherin, β-catenin and c-erbB-2 in gastric cancer with liver metastasis. ***Int J Colorect Dis (Clin Mol Gastroenterol Surg)*** 18 (2): 160-6, 2003. [1.918]

44. Kawakami K, Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, Watanabe G, Iacopetta B. The folate pool in colorectal cancers is associated with DNA hypermethylation and with a polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase. ***Clin Cancer Res*** 9 (16 Pt 1): 5860-5, 2003. [6.250]

45. Kawakami K, Watanabe G. Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. ***Cancer Res*** 63 (18): 6004-7, 2003. [7.672]

46. Ishiguro K, Kawakami K, Maeda K, Ishida Y, Omura K, Watanabe G. Microsatellite instability in gastric cancer is closely associated with hMLH1 hypermethylation at the proximal region of the promoter. ***Int J Mol Med*** 12 (4): 603-8, 2003. [1.847]

47. Maeda K, Kawakami K, Ishida Y, Ishiguro K, Omura K, Watanabe G. Hypermethylation of the CDKN2A gene in colorectal cancer is associated with shorter survival. ***Oncol Rep*** 10 (4): 935-8, 2003. [1.597]

48. Sabet EA, Okai T, Minamoto T, Mai M, Sawabu N. Three-dimensional endoscopic ultrasonography for the assessment of gastric carcinoma invasion: could it provide diagnostic innovations? ***Digest Endosc*** 14: 53-60, 2002.

49. Hirano K, Yamashita N, Ohta T, Yamashita K, Nakazumi Y, Esumi H, Kawashima A, Mai M, Minamoto T. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with probable hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Report of a case and review of the literature. ***Dis Colon Rectum*** 45 (2): 273-9, 2002. [2.621]

50. Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. Oncogenic β-catenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in the late-stage clinical colon cancer. ***Gastroenterology*** 122 (1): 60-71, 2002. [11.673]

51. Kawakami K, Ishida Y, Danenberg KD, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Functional polymorphism of the thymidylate synthase gene in colorectal cancer accompanied by frequent loss of heterozygosity. ***Jpn J Cancer Res*** 93 (11): 1221-9, 2002. [3.165]

52. Ishida Y, Kawakami K, Tanaka Y, Kanehira E, Omura K, Watanabe G. Association of thymidylate synthase gene polymorphism with its mRNA and protein expression and with prognosis in gastric cancer. ***Anticancer Res*** 22 (5): 2805-10, 2002. [1.414]

53. Minamoto T, Buschmann T, Habelhah H, Matusevich E, Tahara H, Boerresen-Dale A-L, Harris C, Ronai Z. Distinct pattern of p53 phosphorylation in human tumors. ***Oncogene*** 20 (26): 3341-7, 2001. [6.440]

54. Buschman T, Ivanov VN, Henderson S, Fried VA, Minamoto T, Alarcon-Vargas D, Pincus MR, Fuchs SY, Ronai Z. JNK phosphorylation of p53 on Thr-81 is important for p53 stabilization and transcriptional activities in response to stress. ***Mol Cell Biol*** 21 (8): 2743-54, 2001. [6.420]

55. Sabet EA, Okai T, Minamoto T, Sawabu N. Endosonographic features of advanced gastric carcinoma invading the colon: is it easy to differentiate from pancreatic invasion? ***Endoscopy*** 33 (2): 197, 2001 (February). [4.166]

56. Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K, Takahashi Y, Kitagata H, Kadoya M, Oda Y, Sawabu N. Presacral ganglioneuroma arising in an elderly man with constipation. ***Abdominal Imaging*** 26 (2): 215-7, 2001. [1.213]

57. Kawakami K, Salonga D, Park JM, Danenberg KD, Uetake H, Brabender J, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression. ***Clin Cancer Res*** 7 (12): 4096-101, 2001. [6.250]

58. Kawakami K, Omura K, Kanehira E, Watanabe G. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism is associated with folate pool in gastrointestinal cancer tissue. ***Anticancer Res*** 21 (1A): 285-90, 2001. [1.414]

著書・総説

59. Miyashita K, Kawakami K, Mai W, Shakoori A, Shimasaki T, Motoo Y, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3β: an emerging therapeutic target in cancer. ***Anti-cancer Agents Med Chem***, 2008 (invited).

60. Fuchs SY, Ougolkov AV, Spiegelman VS, Minamoto T. Oncogenic β-catenin signaling network in colorectal cancer. ***Cell Cycle*** 4 (11): 1520-37, 2005. [3.314]

61. Minamoto T. Detection and characterization of oncogene mutations in preneoplastic and early neoplastic lesions: K-ras oncogene in non-neoplastic tissue and aberrant crypt foci of colorectal cancer patients. In; Keohavong P and Grant S, eds., ***Molecular Toxicology Protocols/Methods of Molecular Biology*** Vol. 291, Humana Press, Totawa, NJ, 2005, pp. 263-78.

62. Kawakami K. Thymidylate synthase gene in pharmacogenetics. ***Curr pharmacogenomics*** 2: 137- 47, 2004.

63. Minamoto T, Ougolkov A Mai M. Detection of oncogenes in the diagnosis of cancers with active oncogenic signaling. ***Expert Rev Mol Diag*** 2 (6): 89-99, 2002. [3.135]

64. Minamoto T, Ronai Z. Gene mutation as target for early detection in cancer diagnosis. ***Crit Rev Oncol Hematol*** 40 (3): 195-213, 2001. [0.911]

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

学会発表

2008 年

1. Mai W, Shakoori A, Miyashita K, Zhang B, Motoo Y, Kawakami K, Takahashi Y, Minamoto T. Detection of active fraction of GSK3β in cancer cells by non-radioisotopic *in vitro* kinase

assay. **Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research**, April 12-16, 2008, San Diego, CA.

2. Minamoto T Shakoori A Mai W Miyashita K Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K. Inhibition of GSK3β activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. **Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research**, April 12-16, 2008, San Diego, CA.

3. Kawakami K, Jin MJ, Saito K, Miyashita K, Mai W, Watanabe Go, Minamoto T. Methylation level of LINE-1 repeats as a prognostic factor for the patients with primary colorectal cancer. **Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research**, April 12-16, 2008, San Diego, CA.

4. 島崎 猛夫，石垣 靖人，中谷直喜，中島日出夫，友杉 直久，田中 卓二，麦　威，川上 和之，源　利成，元雄 良治．膵癌における新しい分子標的としての GSK3βとその関連遺伝子群の解析．**第 6 回日本臨床腫瘍学会学術集会**，2008 年 3 月 20－21 日，福岡．

5. 宮下勝吉，中田光俊，吉田優也，藤沢弘範，林　裕，川上和之，源　利成，濵田潤一郎．神経膠芽腫における GSK3βの発現・活性と機能解析．**第 26 回日本脳腫瘍病理学会**：2008 年 5 月 23－24 日，東京．

2007 年

6. Minamoto T. GSK3β, a novel therapeutic target for gastrointestinal cancer. **Joint International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2007 and Molecular & Cellular Targeting Translational Oncology Center**, January 25, 2007, Kanazawa, Japan.

7. Minamoto T, Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Billadeau DD, Takahashi Y, Kawakami K. Deregulated GSK3β 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 Angels, CA.

8. Kawakami K, Ruszkiewicz A, Fukushima M, Minamoto T, Iacopetta B. mRNA expression of gamma glutamyl hydrolase (GGH) is negatively associated with DNA methylation status in primary colorectal cancer. **Annual Meeting 2007 of the American Association for Cancer Research**, April 14-18, 2007, Los Angels, CA.

9. Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakaya N, Zhao X, Tomosugi N, Tanaka T, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Combined effect of gemcitabine and GSK3β inhibitor against pancreatic cancer resulting in altered gene expression profiles. **The Second Meeting of Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA)**, October 18, 2007, Kobe, Japan.

10. Shimasaki T, Ishigaki Y, Zhao X, Tomosugi N, Tanaka T, Mai W, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Synergistic effect of gemcitabine and GSK3β inhibitor against human pancreas cancer: GSK3β as a new therapeutic molecular target. **Annual Meeting of American Pancreatic Association**, November 1-3, 2007, Chicago, Illinois, U.S.A.

11. 島崎猛夫，中島日出夫，石垣靖人，本西　哲，友杉直久，田中卓二，川上和之，源　利成，元雄良治．塩酸ゲムシタビンと GSK3β阻害薬の膵癌細胞への抗腫瘍効果とその分子機構．**第 38 回日本膵臓学会大会**　シンポジウム「膵癌の基礎と臨床」，2007 年 6 月 28－29 日，福岡．

12. 源　利成，山下　要，高橋　豊，川上和之．Wnt シグナル制御破綻に関わる新しい分子細胞機構の解明と大腸がん制御への展開．**第 62 回日本消化器外科学会定期学術集会** シンポジウム１：消化器がんの発生機序からみた治療戦略，2007 年 7 月 18－20 日，東京．

13. Minamoto T, Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K. Inhibition of glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. **第 66 回日本癌学会学術総会**，2007 年 10 月 3 日－5 日，横浜．

14. Kawakami K, Mai W, Miyashita K, Watanabe G, Minamoto T. Methylation level of LINE-1 repeats as a prognostic factor for the patients with colorectal cancer (大腸癌における予後因子としての LINE-1 メチル化). **第 66 回日本癌学会学術総会**，2007 年 10 月 3 日－5 日，横浜．

15. Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakajima H, Tomosugi N, Tanaka T, Mai W, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y. Synergistic effect of gemcitabine and GSK3β inhibitors against human pancreas cancer: GSK3β as a new therapeutic target. **第 66 回日本癌学会学術総会** English Workshops 14 Kinase Inhibitors，2007 年 10 月 3 日－5 日，横浜．

16. Miyashita K, Mai W, FujisawaH, Hamada J-I, Kawakami K, Minamoto T. Inhibition of glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) in glioblastoma attenuates tumor cells' viability and induces apoptosis depending on p53 (GSK3β阻害による神経膠芽腫細胞の生存・増殖抑制と p53 関連アポトーシス誘導機構の解明). **第 66 回日本癌学会学術総会**，2007 年 10 月 3 日－5 日，横浜．

17. Mai W, Miyashita K, Shakoori A, Shimasaki T, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T. Expression, deregulated activity and pathologic role of GSK3β in gastrointestinal, pancreas and liver cancers. **第 66 回日本癌学会学術総会**，2007 年 10 月 3 日－5 日，横浜．

18. 川上和之，麦　威，島崎猛夫，宮下勝吉，安本和生，高橋　豊，大井章史，元雄良治，源　利成．消化器がんの新しい治療標的 GSK3βの発現，活性，機能解析．**第 18 回日本消化器がん発生学会総会** W2．消化器癌分子標的治療の基礎と臨床，2007 年 11 月 8－9 日，札幌．

19. 島崎 猛夫，石垣 靖人，趙　霞，友杉 直久，田中 卓二，麦　威，川上 和之，源　利成，元雄 良治．膵癌に対する塩酸ゲムシタビンと GSK3β阻害剤併用の抗腫瘍効果とその分子機構．**第 18 回日本消化器がん発生学会総会** W3．消化器癌化学療法の基礎と臨床，2007 年 11 月 8－9 日，札幌.

2006 年

20. Noubissi F., Elcheva I., Bhatia N., Shakoori A., Ougolkov A., Liu J., Minamoto T., Ross J., Fuchs S.Y., and Spiegelman V.S. CRD-BP mediates stabilization of βTrCP1 and c-myc mRNA in response to β-catenin signaling. In: **Keystone Symposia "Wnt and β-catenin Signaling in Development and Disease"**, Snowbird, UT, April 7-12, 2006.

21. Noubissi F., Elcheva I., Bhatia N., Shakoori A., Ougolkov A., Liu J., Minamoto T., Ross J., Fuchs S.Y., and Spiegelman V.S. Stabilization of β-TrCP1 mRNA by CRD-BP in response to Wnt signaling pathway activation. In: **"The FASEB Summer Research Conference on Post-transcriptional Control of Gene Expression: Mechanisms of mRNA Decay"**, Snowmass Village, CO, June 24-29, 2006.

22. Noubissi F., Elcheva I., Bhatia N., Shakoori A., Ougolkov A., Liu J., Minamoto T., Ross J., Fuchs S.Y., and Spiegelman V.S. Mechanisms of stabilization of βTrCP1 and c-myc mRNA in response to Wnt/β-catenin signaling. In: **"Aspen Cancer Conference"**, Aspen, CO, July 16-19, 2006.

23. 山下　要，高橋　豊，源　利成（招請）．胃癌転移の包括的遺伝子解析の試み．**第 76 回日本衛生学会総会** ミニシンポジウムー癌の遺伝子解析，2006 年 3 月 25－28 日，宇部.

24. 二宮 致, 高村 博之, 伏田 幸夫, 木南 伸一, 川上 和之, 谷 卓, 西村 元一, 藤村 隆, 萱原 正都，太田 哲生．食道扁平上皮癌における MMPs，TIMP-3 発現性と癌部及び血清中 TIMP-3 遺伝子 promoter 領域 hypermethylation の解析．**第 106 回日本外科学会総会**（サージカルフォーラム），2006 年 3 月 29－31 日，名古屋.

25. 今井美和，河原　栄，源　利成．大腸癌背景粘膜における IGF2 遺伝子の刷り込み現象異常．**第 95 回日本病理学会総会**，2006 年 4 月 30 日－5 月 2 日，東京.

26. 元雄良治，島崎猛夫，源　利成．膵癌細胞に対する塩酸ゲムシタビンの抗腫瘍効果の分子機構．**第 37 回日本膵臓学会大会**　パネルディスカッション１．膵癌化学療法の最前線，2006 年 6 月 29 日，横浜.

27. 源　利成（招請）．消化器がんにおける GSK3βの発現，活性・機能解析とがん制御への応用．**第 43 回日本臨床分子医学会学術集会**　Translational Research Forum II 癌・消化器，2006 年 7 月 20 日－21 日，札幌.

28. 川上和之，渡邊　剛，源　利成．チミジル酸合成酵素の遺伝子多型と LOH 解析に基

づく大腸癌の予後判定と化学療法の効果予測．**第 17 回日本消化器癌発生学会総会** ワークショップ　消化器癌の新しい薬物療法へ向けて(2), 2006 年 9 月 14 日－15 日，名古屋.

29. 源　利成，シャクーリ　アッバス，麦　威，宮下勝吉，安本和生，高橋　豊，川上和之．新しいがん標的 GSK3βの活性阻害による移植大腸癌細胞の増殖抑制．**第 65 回日本癌学会学術総会**，2006 年 9 月 28 日－30 日，横浜.

30. 川上和之，渡邊　剛，源　利成．遺伝子多型を利用した抗癌剤の tailored molecular modulation 法開発．**第 65 回日本癌学会学術総会**，2006 年 9 月 28 日－30 日，横浜.

31. 島崎猛夫，中島日出夫，源　利成，元雄良治．膵癌細胞における塩酸ゲムシタビンによる新規アポトーシス関連分子の発現変化．**第 65 回日本癌学会学術総会**，2006 年 9 月 28 日－30 日，横浜.

32. 宮下勝吉，麦　威，藤沢弘範，濱田潤一郎，川上和之，源　利成．神経膠芽腫における GSK3βの発現，活性と機能解析．**第 65 回日本癌学会学術総会**，2006 年 9 月 28 日－30 日，横浜.

33. 麦　威，宮下勝吉，島崎猛夫，中島日出夫，元雄良治，川上和之，源　利成．消化器癌細胞における GSK3β活性の非放射性測定法による検出と機能解析. **第 65 回日本癌学会学術総会**，2006 年 9 月 28 日－30 日，横浜.

34. 源　利成，高橋　豊，川上和之．大腸癌の新規標的酵素 GSK3βの活性機能解析とがん制御への応用．**DDW-Japan 2006**：シンポジウム２　消化管腫瘍の分子診断と標的治療（消化器病学会），2006 年 10 月 11 日－10 月 13 日，札幌.

35. 源　利成**.** 糖尿病，認知症とがんに共通する疾患マーカー：大腸癌における発現，活性・機能解析．**DDW-Japan 2006**：シンポジウム 21　消化器がん検診に有用な危険因子（*H. pylori*, ペプシノーゲン以外）－がん検診の層別化・個別化の可能性－（消化器がん検診学会・消化器病学会・消化器内視鏡学会合同），2006 年 10 月 11 日－10 月 13 日，札幌.

36. 源　利成，高橋　豊，川上和之．Wnt シグナルに関わる大腸癌の新しい分子細胞メカニズムとがん制御への展開．**DDW-Japan 2006**：ワークショップ 9　大腸がんの発育進展と治療（消化器病学会・消化器内視鏡学会合同），2006 年 10 月 11 日－10 月 13 日，札幌.

37. 源　利成，高橋　豊，元雄良治，川上和之．新規がん標的酵素 GSK3βの発現，活性・機能解析と消化器がん制御への応用．**第 44 回日本癌治療学会総会**　ワークショップ 3　分子標的治療の最先端，2006 年 10 月 18 日－20 日，東京.

38. 西村元一，魚谷知佳，太田哲生，源　利成．大腸癌検診における便潜血定量値の解析：浸潤癌ハイリスク群集約への有用性．**第 44 回日本癌治療学会総会**　シンポジウム 12　臓器別にみた癌検診の現状，2006 年 10 月 18 日－20 日，東京.

39. 源　利成（招請）．Wnt/β-カテニンシグナル経路の新しい分子細胞メカニズム：大腸がん医療への展開．**第 19 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会** 特別講演 1 （ランチョンセミナー），2006 年 11 月 30 日－12 月 1 日，福岡.

40. 源　利成（招請）．大腸がんの基幹的細胞シグナル破綻とがん病態，免疫化学療法感受性とアウトカム．**癌免疫療法シンポジウム 2006 in Osaka**，2006 年 12 月 9 日，大阪.

2005 年

41. Kaname Yamashita, Bin Zhang, Yuko Tamano, Hidekazu Kitakata, Kazuo Yasumoto, Kazuhiko Omote, Yutaka Takahashi, Toshinari Minamoto. Serial analysis of gene expression in human gastric cancer. **6th International Gastric Cancer Congress**, May 4th-7th, 2005, Yokohama, Japan.

42. Kawakami K, Graziano F, Watanabe G, Ruzzo A, Santini D, Catalano V, Bisonni R, Cascinu S, Magnani M. Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. **2005 ASCO Annual Meeting**, May 13−17, 2004, Orlando, FL.

43. Abbas Shakoori, Andrei Ougolkov, Zhi Wei Yu, Wei Mai, Takahashi Y, Toshinari Minamoto. 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.

44. 旭井　亮一，源　利成，高橋　勝利．ゲノムワイドなメチル化特異的検出用アレイのプローブデザイン．**平成 16 年度 ライフサイエンス分野融合会議 生命工学部会バイオテクノロジー研究会 福祉技術部会福祉技術シンポジウム** 合同研究発表会･講演会，産業技術総合研究所 つくば，2005 年 2 月 3－4 日.

45. 川上和之，渡邊　剛．大腸癌における予後因子としての MTHFR 遺伝子型．**第 3 回日本臨床腫瘍学会総会**，2005 年 3 月 4－5 日，横浜.

46. 山下　要，張　濱，北方秀一，安本和生，表　和彦，高橋　豊，源　利成．SAGE 法を用いたヒト胃癌転移関連遺伝子のスクリーニング．**第 105 回日本外科学会総会**（サージカルフォーラム），2005 年 5 月 11－13 日，名古屋.

47. 安本和生，北方秀一，山下　要，表　和彦，源　利成，高橋　豊，川島篤弘．胃癌腹膜播種形成におけるケモカインレセプターCXCR4 発現とそのリガンド SDF-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.

48. 安本和生，北方秀一，山下　要，表　和彦，源　利成，高橋　豊．スキルス胃癌の分子生物学的解析から分子標的治療へ向けた新たな取り組み．**第 60 回日本消化器外科**

学会定期学術総会，2005 年 7 月 20－22 日，東京.

49. 山下　要，北方秀一，安本和生，表　和彦，高橋　豊，源　利成．結腸癌に対する PSK 併用補助化学療法とβ-catenin の発現. **第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会**，2005 年 7 月 20－22 日，東京.

50. 川上和之，Francesco Graziano，渡辺　剛．チミジル酸合成酵素遺伝子多型による胃癌術後補助化学療法の効果予測．**第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会**（シンポジウム），2005 年 7 月 20－22 日，東京.

51. 源　利成, Shakoori Abbas, Ougolkov Andrei, 張　濱, 高橋　豊. 大腸癌における 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.

52. 川島　篤弘，高橋　豊，源　利成．大腸癌におけるβ-カテニンおよびインテグリン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.

53. 山下　要，北方秀一，安本和生，表　和彦，高橋　豊，源　利成．SAGE 法によるヒト胃癌転移関連遺伝子の検索．**第 64 回日本癌学会学術総会**　2005 年 9 月 14 日－16 日，札幌.

54. 源　利成，高橋　豊．個別的な大腸がん分子マーカー解析とがん診断・検診への応用の試み．**DDW-Japan 2005**：パネルディスカッション 13　消化器がん検診における先端技術の応用（消化器集団検診学会・消化器病学会・消化器内視鏡学会合同），2005 年 10 月 5－8 日，神戸.

55. 魚谷知佳，磨伊正義，源　利成．免疫学的便鮮血定量値からみた大腸浸潤癌ハイリスク群の集約．**DDW-Japan 2005**：シンポジウム 20　大腸がん検診のハイリスク集約と検診への応用（消化器集団検診学会・消化器病学会・消化器内視鏡学会合同），2005 年 10 月 5－8 日，神戸.

56. 源　利成，Shakoori Abbas，高橋　豊．大腸癌における 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.

2004 年

57. Minamoto T, Ougolkov A, Yamashita K, Mai M. Oncogenic β-catenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in late-stage clinical colon cancer. **95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**, March 27-31, 2004, Orland, Florida.

58. Zhang B, Ougolkov A, Yamashita K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. β-catenin and ras oncogenes detect most human colorectal cancer. **95th Annual Meeting of the American**

Association for Cancer Research, March 27-31, 2004, Orland, Florida.

59. Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Bilim V, Mai M, Fuchs SY, Minamoto T. Up-regulation of β-TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, in colorectal cancer. **95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**, March 27-31, 2004, Orland, Florida.

60. Kawakami K, Watanabe G. The association of thymidylate synthase mRNA expression with its three gene polymorphisms in colorectal cancer. **95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**, March 27-31, 2004, Orland, Florida.

61. Kawakami K, Watanabe G. Tailor-made chemotherapy based on thymidylate synthase pharmacogenetics. **2nd Pharmaceutical Sciences World Congress**, May 30-June 3, 2004, Kyoto Japan.

62. Yamashita K, Nakazato H, Ito K, Ougolkov A, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. Effect of adjuvant immunochemotherapy with PSK for colon cancer patients showing oncogenic β-catenin activation in primary tumor. **2004 ASCO Annual Meeting**, June 5 - 8, 2004**,** Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana.

63. Bin Zhang, Zhi Wei Yu, Kaname Yamashita, Abbas 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.

64. 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.

65. 源　利成，山下　要，高橋　豊，磨伊正義．大腸癌におけるβ-transducin repeats-containing protein (β-TrCP ユビキチンリガーゼ受容体)の発現とがん化シグナル活性化. **第 104 回日本外科学会総会（サージカルフォーラム 15「大腸癌：発癌 1 」）**，2004 年 4 月 7－9 日，大阪.

66. 高橋　豊，山下　要，北方秀一，安本和生，表　和彦，源　利成，磨伊正義．癌の個性，特にダブリングタイムからみた，肝転移の治療選択に関する検討．**第 104 回日本外科学会総会（パネルディスカッション 22「転移性肝癌」）**，2004 年 4 月 7－9 日，大阪.

67. 安本和生，北方秀一，山下　要，表　和彦，源　利成，高橋　豊，磨伊正義．胃癌におけるケモカインレセプター発現の検討．**第 104 回日本外科学会総会**，2004 年 4 月 7－9 日，大阪.

68. 奥田俊之, 川上和之, 竹原　明, 富田剛治, 常塚宣男, 松本　勲, 小田　誠, 渡邊　剛. 肺癌における CpG island methylator phenotype (CIMP)の検討．**第 104 回日本外科学会**

総会，2004 年 4 月 7－9 日，大阪.

69. 竹原　明, 川上和之, 奥田俊之, 富田剛治, 常塚宣男, 松本　勲, 小田　誠, 渡邊　剛. 肺癌患者における MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MS A2756G 遺伝子型の臨床病理学的検討. **第 104 回日本外科学会総会**，2004 年 4 月 7－9 日，大阪.

70. 尾山佳永子，川上和之，奥田俊之，竹原　明，太田尚宏，渡邊　剛．TS, MTHFR 遺伝子型と I 期肺癌の予後との関連. **第 104 回日本外科学会総会**, 2004 年 4 月 7－9 日，大阪.

71. 源　利成，磨伊正義．β-カテニンがん化シグナルの活性化，制御機構の破綻と大腸癌病態. **第 90 回日本消化器病学会総会（ワークショップ：シグナル伝達と疾患）**，2004 年 4 月 21－23 日，仙台.

72. 源　利成，磨伊正義．大腸がんの個別的分子マーカー診断と網羅的解析法開発の試み：がん検診への応用の可能性. **第 43 回日本消化器集団検診学会総会（シンポジウムⅢ：消化器癌検診における分子マーカー診断－ゲノム・プロテオミクス応用の可能性と課題）**，2004 年 5 月 20－22 日，札幌.

73. 河原　栄，今井美和．小田惠夫，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.

74. 源　利成，ウゴルコフ　アンドレイ，ジャン　ビン，山下　要，ウラディミール　ビリム, 高橋　豊, フュックス　サージ. 大腸癌におけるβ-tansducin repeats-containing protein (β-TrCP; E3 ユビキチンリガーゼ受容体)の発現とがん化シグナル活性化. **第 63 回日本癌学会学術総会**，2004 年 9 月 29 日－10 月 1 日，福岡.

75. 張　濱，ウゴルコフ　アンドレイ，山下　要，于　志偉，シャクーリ　アッバス，高橋　豊，源　利成．β-catenin および ras がん遺伝子は大部分のヒト大腸癌に検出される. **第 63 回日本癌学会学術総会**，2004 年 9 月 29 日－10 月 1 日，福岡.

76. 滝沢昌也, 川上和之, 小幡　徹, 戸田有宣, 谷内　毅, 田村昌也, 松本　勲, 小田　誠, 渡邊　剛, 佐々木琢磨. 非小細胞肺癌における thymidylate synthase，dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA 発現と in vitro 抗癌剤感受性の関連性解析. **第 45 回日本肺癌学会総会**，2004 年 10 月 25－26，横浜.

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

2003 年

78. Minamoto T. Colonoscopy—preparation, practice and diagnosis of colorectal cancer. **5th Japan-Russian Medical Exchange Symposium**, February 12, 2003, Moscow (invited).

79. Minamoto T. Distinct pattern of oncogenic β-catenin activation in colorectal cancer. **2nd International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa**, March 12-13, Kanazawa (invited).

80. Kawakami K, Watanabe G. Single nucleotide polymorphism in the tandem-repeat sequence of thymidylate synthase gene: a candidate for an additional predictor in 5-FU-based chemotherapy. **2003 ASCO Annual Meeting**, May 31-June 3, 2003, Chicago, IL.

81. Kawakami K, Watanabe G. Functional analysis of a novel single nucleotide polymorphism in the repeat-length polymorphism of thymidylate synthase gene. **95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research**, July 11-14, 2003, Washington, D.C.

82. Mai M, Minamoto T. Endoscopic diagnosis and treatment of colorectal cancer (CRC) including mass screening. **The 10th Russia-Japan Medical Exchange International Symposium**, August 22-25, Yakutsk, Russia.

83. 旭井亮一，高橋勝利，Ali Arjomand （コンビメートリックス KK），源　利成．DNA メチル化検出のアレイへの応用．**平成 14 年度ライフサイエンス分野融合会議・生命工学部会バイオテクノロジー研究会合同研究講演会**，2003 年 2 月 24－25 日，つくば市．

84. 竹原　朗, 川上和之, 富田剛治, 奥田俊之, 原　裕郁, 石川紀彦, 呉　哲彦, 小田　誠, 渡邊　剛．原発性肺癌における TS 3’6bp ins による遺伝子型の臨床病理学的検討．**第 20 回呼吸器外科学会総会**，2003 年 5 月 8－10 日，東京．

85. 奥田俊之，川上和之，竹原　朗，富田　剛治，石川紀彦，原　祐郁，小田　誠，渡邊　剛．肺癌における MYOD1 遺伝子メチル化の検討．**第 20 回呼吸器外科学会総会**，2003 年 5 月 8－10 日，東京．

86. 石黒　要，川上和之，前田一也，平沼知加志，尾山佳永子，太田尚宏，大村健二，渡邊　剛．胃癌における hMLH1 近位プロモーター領域のメチル化と MSI の関連．**第 103 回日本外科学会総会**，2003 年 6 月 4－6 日，札幌．

87. 竹原　朗，川上和之，太田尚宏，奥田俊之，尾山佳永子，富田剛治，塚山正市，平沼知加志，平能康充，原　裕郁，石川紀彦，小田　誠，渡邊　剛．肺癌患者における MTHFR C677T 遺伝子型と癌関連遺伝子のメチル化との関連性についての検討．**第 103 回日本外科学会総会**，2003 年 6 月 4－6 日，札幌．

88. 太田尚宏，川上和之，小田　誠，原　祐郁，石川紀彦，奥田俊之，尾山佳永子，竹原朗，塚山正市，富田剛治，平能康充，平沼知加志，渡邊　剛．肺癌における癌抑制遺伝子のプロモーター領域メチル化の解析．**第 103 回日本外科学会総会**，2003 年 6 月 4－6 日，札幌．

89. 平沼知加志，川上和之，太田尚宏，奥田俊之，尾山佳永子，竹原　朗，塚山正市，平能康充，吉羽秀麿，大村健二，渡邊　剛．大腸癌における Estrogen Receptor 遺伝子プロモーターのメチル化の解析. **第 103 回日本外科学会総会**, 2003 年 6 月 4-6 日, 札幌.

90. Bin Zhang，山下　要，高橋　豊，磨伊正義，源　利成．大腸癌における Hdm2 スプライス変異体とがん病態・転移との関連．**第 12 回日本癌転移学会**，2003 年 6 月 27－28 日，金沢.

91. Andrei Ougolkov，山下　要，高橋　豊，磨伊正義，源　利成．Abnormal expression of E-cadherin, beta-catenin and c-erbB-2 in advanced gastric cancer: its association with liver metastasis. **第 12 回日本癌転移学会**，2003 年 6 月 27－28 日，金沢.

92. 源　利成，張　濱，山下　要，高橋　豊，磨伊正義．大腸癌における hdm2 スプライス変異体の検出とがん病態診断．**第 58 回日本消化器外科学会総会**，2003 年 7 月 16－18 日，東京.

93. 尾山佳永子，川上和之，平沼知加志，竹原　朗，奥田俊之，太田尚宏，渡邊　剛．大腸癌症例における TS 遺伝子多型性と DNA hypermethylation との関連．**第 58 回日本消化器外科学会総会**，2003 年 7 月 16－18 日，東京.

94. 平沼知加志，川上和之，太田尚宏，奥田俊之，尾山佳永子，塚山正市，平能康充，吉羽秀麿，大村健二，渡邊　剛．大腸癌における MYOD1 遺伝子プロモーターのメチル化の解析．**第 58 回日本消化器外科学会総会**，2003 年 7 月 16－18 日，東京.

95. Andrei Ougolkov，張　濱，山下　要，高橋　豊，磨伊正義，Serge Y. Fuchs，源　利成．Up-regulation of 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.

96. 張　濱，Andrei Ougolkov，山下　要，高橋　豊，磨伊正義，源　利成．β-カテニンおよび ras がん遺伝子は大部分のヒト大腸癌に検出される．**第 14 回日本消化器癌発生学会総会**，2003 年 9 月 11－12 日，金沢.

97. 源　利成，張　濱，山下　要，Abbas Shakoori，Andrei Ougolkov，高橋　豊，磨伊正義．大腸癌における hdm2 スプライス変異体の出現と p53 不活性化．**第 62 回日本癌学会総会**，2003 年 9 月 25－27 日，名古屋.

98. Andrei Ougolkov，張　濱，山下　要，Abbas Shakoori，高橋　豊，磨伊正義，源　利成. 大腸癌におけるβ-カテニンがん遺伝子の特異的活性化と APC がん抑制遺伝子不活性化の関連（LOH of APC and oncogenic β-catenin activation in human colorectal cancer）. **第 62 回日本癌学会総会**，2003 年 9 月 25－27 日，名古屋.

99. 川上和之，渡邊　剛．チミジル酸合成酵素遺伝子多型による 5-FU 系抗癌剤の効果予測．**第 62 回日本癌学会総会**，2003 年 9 月 25－27 日，名古屋.

100. 奥田俊之，川上和之，竹原　朗，富田剛治，小田　誠，渡邊　剛．肺癌、胃癌、大腸癌における hMLH1 遺伝子メチル化のパターンと microsatellite instability の相関．**第**

41 回日本癌治療学会総会，2003 年 10 月 22－24 日，札幌.

101. 竹原　朗，川上和之，奥田俊之，富田　剛治，松本　勲，常塚宣男，小田　誠，渡邊　剛．肺癌患者における MTHFR C677T 遺伝子型と臨床病理学的因子の検討．**第 41 回日本癌治療学会総会**，2003 年 10 月 22－24 日，札幌.

102. 川上和之，竹原　朗，奥田俊之，太田尚宏，滝沢昌也，田村昌也，松本　勲，常塚宣男，小田　誠，渡邊　剛．肺癌におけるチミジル酸合成酵素遺伝子多型解析．**第 44 回日本肺癌学会総会**，2003 年 11 月 6－7 日，東京.

103. 奥田俊之，川上和之，竹原　朗，富田　剛治，常塚宣男，松本　勲，小田　誠，渡邊　剛．肺癌における MYOD1 遺伝子メチル化の検討．**第 44 回日本肺癌学会総会**，2003 年 11 月 6－7 日，東京.

104. 川上和之，小田誠，常塚宣男，松本勲，田村昌也，渡邊　剛．I 期肺癌におけるチミジル酸合成酵素遺伝子の遺伝子多型解析．**第 56 回日本胸部外科学会総会**，2003 年 11 月 19－21 日，東京.

2002 年

105. Ougolkov A, Yamashita K, Bilim V, Takahashi Y, Mai M, Fuchs S, Minamoto T. Expression of βTrCP ubiquitin ligase receptor in human colon cancer. **93rd Annual Meeting of American Association for Cancer Research**, April 6-10, San Francisco, CA, USA.

106. Kawakami K, Salonga K, Danenberg KD, Park JM, Uetake H, Brabender J, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Functional polymorphism of the thymidylate synthase gene in colorectal cancer is modulated by frequent loss of heterozygosity. **93rd Annual Meeting of American Association for Cancer Research**, April 6-10, San Francisco, CA, USA.

107. Andrei Ougolkov, Kaname Yamashita, Yutaka Takahashi, Masayoshi Mai, Toshinari Minamoto. Comparative analysis of β-catenin and K-ras activation in human colorectal cancer. **27th European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress**, October 18-22, 2002, Nice, France.

108. 石黒　要，川上和之，尾山佳永子，平沼知加志，前田一也，石田善敬，金平永二，大村健二，渡邊　剛．大腸癌における hMLH1 メチル化異常と MSI との関連．**第 102 回日本外科学会総会**，2002 年 4 月 11－13 日，京都.

109. 前田一也，川上和之，石田善敬，石黒　要，尾山佳永子，平沼知加志，石川暢己，金平永二，大村健二，渡邊　剛．大腸癌患者の血中遊離 DNA における癌関連遺伝子プロモーター領域の hypermethylation．**第 102 回日本外科学会総会**，2002 年 4 月 11－13 日，京都.

110. 源　利成，平野晃一，北方秀一，山下　要，表　和彦，高橋　豊，磨伊正義．遺伝性非ポリポーシス大腸癌：金沢大学がん研究所腫瘍外科における最近 15 年間の症例解

析．**第８回家族性腫瘍研究会学術集会**，2002 年 6 月 14－15 日，京都.

111. 源　利成，磨伊正義．ヒト大腸癌における造腫瘍シグナル伝達活性化と制御：がん診療へのインパクト．**第 57 回日本消化器外科学会総会**，2002 年 7 月 28－30 日，京都.

112. Andrei Ougolkov，張　濱，山下　要，平野晃一，表　和彦，高橋　豊，磨伊正義，源利成．大腸癌におけるβ-カテニンシグナル伝達の新規制御因子βTrCP の発現．**第 57 回日本消化器外科学会総会**，2002 年 7 月 28－30 日，京都.

113. 前田一也，川上和之，平沼知加志，尾山佳永子，金平永二，大村健二，渡邊　剛．大腸癌における癌関連遺伝子プロモーター領域の hypermethylation 解析. **第 57 回日本消化器外科学会総会**（パネルディスカッション），2002 年 7 月 28－30 日，京都.

114. 尾山佳永子，川上和之，平沼知加志，平能康充，太田尚宏，奥田俊之，塚山正市，金平永二, 大村健二, 渡邊　剛. 大腸癌細胞株における TS 遺伝子型, 蛋白発現量, F-dUrd 感受性の相関．**第 57 回日本消化器外科学会総会**，2002 年 7 月 28－30 日，京都.

115. 平沼知加志，川上和之，太田尚宏，奥田俊之，平能康充，尾山佳永子，塚山正市，金平永二，大村健二，渡邊　剛．胃癌における癌関連遺伝子プロモーターの hypermethylation 解析．**第 57 回日本消化器外科学会総会**，2002 年 7 月 28－30 日，京都.

116. 山下　要，Andrei Ougolkov，張　濱，高橋　豊，磨伊正義，源　利成．ヒト大腸癌におけるβ-カテニンの特異的活性化．**第 13 回日本消化器癌発生学会・シンポジウム**，2002 年 9 月 5－6 日，大阪.

117. 川上和之，渡邊　剛．チミジル酸合成酵素遺伝子の発現・遺伝子型を指標としたテーラーメード医療の可能性．**第 40 回日本癌治療学会総会**，2003 年 10 月 16－18 日，東京.

118. 平沼知加志，川上和之，太田尚宏，奥田俊之，尾山佳永子，平能康充，塚山正市，吉羽秀麿，大村健二，渡邊　剛．胃癌におけるカドヘリン遺伝子のメチル化の解析．**第 40 回日本癌治療学会総会**，2003 年 10 月 16－18 日，東京.

119. 尾山佳永子，川上和之，太田尚宏，平沼知加志，竹原　朗，平能康充，奥田俊之，渡邊　剛．大腸癌における MTHFR 遺伝子型と臨床病理学的因子の関連．**第 40 回日本癌治療学会総会**，2003 年 10 月 16－18 日，東京.

120. 源　利成，平野晃一，山下　要，高橋　豊，磨伊正義．最近 15 年間の遺伝性非ポリポーシス大腸癌症例の解析．**第 61 回日本癌学会総会**，2002 年 10 月 1－3 日，東京.

121. Andrei Ougolkov，山下　要，張　濱，金田敦子，高橋　豊，磨伊正義，源　利成．Comparative analysis of β-catenin and K-*ras* activation in colorectal cancers. **第 61 回日本癌学会総会**，2002 年 10 月 1－3 日，東京.

122. 川上和之，渡邊　剛．チミジル酸合成酵素遺伝子多型の癌臨床への応用．**第 61 回日**

本癌学会総会，2002 年 10 月 1－3 日，東京.

123. 源　利成，山下　要，磨伊正義．大腸癌における活性化がん遺伝子の検出：がん検診への応用を目指して．**DDW Japan 2002，第 44 回日本消化器病学会大会・シンポジウム 10.遺伝子診断を応用した消化器がん検診の可能性**, 2002 年 10 月 24－27 日, 横浜.

124. 源　利成，平野晃一，山下　要，高橋　豊，磨伊正義．上行結腸癌切除後８ヶ月目に非ホジキンリンパ腫（肺，回腸）を発症した遺伝性非ポリポーシス大腸癌症例．**第 47 回日本人類遺伝学会大会** 2002 年 11 月 13－15 日，名古屋.

2001 年

125. Spiegelman V.S., Slaga T.J., Pagano M., Minamoto T., Ronai Z., Fuchs S.Y. The expression and activity of FBW1a ubiquitin ligase receptor is regulated by Wnt/β-catenin signaling. In: **Keystone Symposia "The Molecular Basis of Cancer: Signaling to Cell Growth and Death"**, Taos, NM, January 9-14, 2001.

126. Ougolkov AV, Yamashita K, Omote K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. E-cadherin/β-catenin expression in comparison with c-erbB-2 oncoprotein in advanced gastric cancer associated with liver metastasis. **92nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research.** March 24-28, 2001, New Orleans, LA, U.S.A.

127. Ougolkov AV, Yamashita K, Omote K, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. Abnormal expression of E-cadherin, β-catenin and c-erbB-2 in advanced gastric cancer: its association with liver metastasis. **4th International Gastric Cancer Congress**, April 29-May 2, 2001, New York, NY, U.S.A.

128. Mai M, Takahashi Y, Ougolkov AV, Yamashita K, Omote K, Minamoto T. Multiparametric in situ mRNA hybridization analysis for gastric biopsies to predict lymphatic permeation and vascular invasion in patients with gastric carcinoma. **4th International Gastric Cancer Congress**, April 29-May 2, 2001, New York, NY, U.S.A.

129. Omote K, Ougolkov A, Hirano K, Yamashita K, Fujimoto T, Minamoto T, Takahashi Y, Mai M. Endoscopic treatment for early gastric cancer. **The 9th International Symposium of the Japan-Russia Medical Exchange (JRME)**, Kanazawa, September 4 to 9, 2001.

130. 川上和之，石田善敬，前田一也，石黒　要，石川暢己，大田浩司，金平永二，大村健二，渡邊　剛．進行胃癌における p16, hMLH1 遺伝子プロモーター領域の hypermethylation の解析．**第 73 回日本胃癌学会総会**，2001 年 3 月 1－3 日，金沢.

131. 石田善敬, 川上和之, 大村健二, 前田一也, 石黒　要, 大田浩司, 金平永二, 渡邊　剛. 胃癌における TS, DPD の発現は術後経口抗癌剤のオーダーメイド化の指標になりうるか．**第 73 回日本胃癌学会総会**，2001 年 3 月 1－3 日，金沢.

132. 表　和彦，平野晃一，山下　要，源　利成，藤本敏博，高橋　豊，磨伊正義．早期胃

癌に対する EMR の検討. **第 61 回日本消化器内視鏡学会総会**, 2001 年 5 月 10−12 日, 神戸.

133. 山下　要，Ougolkov Andrei，磨伊正義，源　利成．ヒト結腸癌におけるβ-catenin の MMP-7 誘導は late event である．**第 10 回日本がん転移学会総会，パネルディスカッション(1)**，2001 年 6 月 14−15 日，徳島.

134. 源　利成，Ze'ev Ronai．ヒト腫瘍における p53 の安定性とリン酸化．**第 12 回金沢オンコロジーセミナー**，2001 年 7 月 7 日，金沢．（依頼）

135. 川上和之，石田善敬，前田一也，石黒　要，石川暢己，大田浩司，金平永二，大村健二，渡邊　剛．進行胃癌および背景正常粘膜における p16 プロモーター領域の hypermethylation．**第 56 回日本消化器外科学会総会**，2001 年 7 月 25－27 日，秋田.

136. 石田善敬，川上和之，大村健二，金平永二，前田一也，石黒　要，石川暢己，大田浩司，渡邊　剛．大腸癌における TS, DPD の発現は術後経口抗癌剤投与の指標になりうるか．**第 56 回日本消化器外科学会総会**，2001 年 7 月 25－27 日，秋田.

137. 前田一也，川上和之，石田善敬，石黒　要，石川暢己，大田浩司，金平永二，大村健二，渡邊　剛．大腸癌における p16, hMLH1 遺伝子プロモーター領域の hypermethylation の解析．**第 56 回日本消化器外科学会総会**，2001 年 7 月 25－27 日，秋田.

138. 源　利成，Thomas Buschmann，磨伊正義，Ze'ev Ronai.変異型 p53 の安定化制御に関する検討．**第 60 回日本癌学会総会**，横浜，2001 年 9 月 26－28 日.

139. Andrei Ougolkov，山下　要，Vladimir Bilim，高橋　豊，磨伊正義，Serge Fuchs，源　利成．ヒト結腸癌におけるβTrCP の発現．**第 60 回日本癌学会総会**，横浜，2001 年 9 月 26－28 日.

140. 山下　要，Andrei Ougolkov，金田敦子，高橋　豊，磨伊正義，源　利成．ヒト大腸癌におけるβ-catenin 活性化と p53 不活化の比較検討．**第 60 回日本癌学会総会**，横浜，2001 年 9 月 26－28 日.

141. 石黒　要，川上和之，前田一也，石田善敬，金平永二，大村健二，渡邊　剛．大腸癌における hMLH1 メチル化異常と MSI との関連．**第 39 回日本癌治療学会総会**，2002 年 11 月 7－9 日，広島.

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

知的財産出願・支援状況

(1) 国内特許出願
特願 2004-378465
発明者：嶌田雅光，日野文嗣，加藤郁之進，川上和之
出願者：タカラバイオ株式会社
出願日：2004 年 12 月 28 日
出願国：日本
名　称：遺伝子多型の同時検出方法

(2) 国内特許出願
特願 2005-000133
発明者：源　利成
出願者：国立大学法人金沢大学
出願日：2005 年 1 月 4 日
出願国：日本
名　称：GSK3β阻害効果に基づく抗がん剤の評価方法

(3) 日本科学技術振興機構（ＪＳＴ）海外出願支援
2005 年 7 月 4 日　申請（JST 管理番号：S2005-310PCT）
2005 年 11 月 11 日　支援決定（支援額：約 200 万円）
名　称：GSK3β阻害効果に基づく抗がん剤の評価方法

(4) 国際特許出願
出願番号：PCT/JP2005/023485
発明者：嶌田雅光，日野文嗣，加藤郁之進，川上和之
出願者：タカラバイオ株式会社
出願日：2005 年 12 月 21 日
出願形態：PCT 出願
名　称：遺伝子多型の同時検出方法

(5) 国際特許出願
出願番号：PCT/JP2006/300160
発明者：源　利成
出願者：国立大学法人金沢大学
出願日：2006 年 1 月 4 日
出願形態：PCT 出願
名　称：GSK3β阻害効果に基づくがんの抑制と抗がん剤の評価方法

(6) 国内特許出願
出願番号：特願 2007－19068 号
発明者：川上和之，渡邊　剛，源　利成
出願者：国立大学法人金沢大学
出願日：2007 年 1 月 30 日
出願国：日本
名　称：多型部位の遺伝子配列及びヘテロ接合性の消失の判定方法、並びにそれに基づいた癌に対する医薬

(7) 日本科学技術振興機構（JST）指定国移行 継続支援
JST 管理番号：S2005-0310
2007 年 4 月 5 日　支援内定
出願国：日本，米国，ドイツ，フランス，英国
出願形態：指定国出願
名　称：GSK3β阻害効果に基づくがんの抑制および抗がん剤の評価方法

(8) 日本国特許出願
出願番号：特願 2006-550915
発明者：源　利成
出願者：国立大学法人金沢大学
出願日：2007 年 6 月 21 日
名　称：GSK3β阻害効果に基づくがんの抑制および抗がん剤の評価方法

(9) アメリカ合衆国特許出願
出願番号：No. 11/794,716
発明者：源　利成
出願者：国立大学法人金沢大学
出願日：2007 年 7 月 5 日
名　称：Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3β

(10) ヨーロッパ特許出願
出願番号：No. 06700524.9
発明者：源　利成
出願者：国立大学法人金沢大学
出願日：2007 年 7 月 25 日
出願国：英国，ドイツ，フランス
名　称：Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3β

(11) 国内出願：準備中
出願番号：特願
発明者：川上和之，源　利成
出願者：国立大学法人金沢大学
出願日：
出願国：日本
名　称：大腸がんの分子マーカー（仮題）

６．外部資金獲得状況

研究費

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

内訳

[1] 2008－2010 年度 科学研究費補助金（基盤研究 B）：課題番号 20390353
川上和之（代表），源　利成（分担），曽我朋義，石垣靖人（連携）
課題：大腸癌における DNA メチル化の調節機構解明と遺伝子診断・治療への応用
研究経費：10,660,000 円.

[2] 2008－2009 年度 科学研究費補助金（特定領域研究・がん治療）：課題番号 20015018.
源　利成（代表），川上和之，横井健二，島崎猛夫（分担），安本和生（連携）
課題：GSK3βのがん促進機能の分子機構解明とその阻害に基づく消化器がん制御法の開発
研究経費：10,600,000 円

[3] 2008－2009 年度　金沢医科大学共同研究費
元雄良治（代表），島崎猛夫，友杉直久，石垣靖人，源　利成
課題：抗がん剤感受性に関わる新しい分子細胞機構の解明とその耐性克服への応用
研究経費：10,000,000 円（申請額；交付額は審議中）

[4] 2008 年度　金沢大学学長戦略経費（重点研究経費）：若手育成
麦　威（代表），稲垣冬彦（分担）
課題：GSK3β阻害効果に基づく新しいがん治療薬の開発
研究経費：400,000 円

[5] 2008 年度　金沢大学学長戦略経費（重点研究経費）：若手育成
金　明姫（代表）

課題：リン酸化シグナル阻害剤と誘導加温の併用による新しいがん温熱治療法の開発
研究経費：400,000 円

[6] 2008 年 1 月　2007（平成 19）年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
源　利成
課題：Wnt がん化シグナルの新規転写標的分子の同定と大腸癌における機能解析
研究経費：500,000 円

[7] 2007－2008 年度 科学研究費補助金（萌芽研究）：課題番号 19659190　整理番号 0005
島崎猛夫（代表），元雄良治，源　利成，石垣靖人，友杉直久（分担）
課題：塩酸ゲムシタ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
研究経費：3,200,000 円

[8] 2007－2008 年度 科学研究費補助金（若手研究 B）：課題番号 19790938　整理番号 0002
麦　威（代表）
課題：GSK3βのがん細胞生存・増殖維持機能の解明と分子標的がん治療法の開発
研究経費：3,490,000 円

[9] 2007－2008 年度 科学研究費補助金（基盤研究 C）：課題番号 19591536　整理番号 0011
高橋　豊（代表），岡本正人，源　利成（分担）
課題：樹状細胞による自己癌標的免疫療法を増強させる，各種抗癌剤の適量に関する検討
研究経費：3,870,000 円（間接経費 570,000 円）

[10] 2004－2008 年度 厚生労働省がん研究助成金：課題番号 15-2
「がん生物学に基づく新しい治療法に関する研究」
江角浩安（代表），源　利成（分担），ほか
課題：細胞調節システム破綻の解析と大腸がん制御への応用
研究経費：1,800,000 円（2004），1,800,000 円（2005），1,700,000 円（2006），1,700,000 円（2007），1,700,000 円（2008）　計 8,700,000 円

[11] 2007 年 1 月　2006（平成 18）年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
源　利成
課題：Wnt がん化シグナルの新規転写標的分子の同定と大腸癌における機能解析
研究経費：500,000 円

[12] 2006－2007 年度 金沢大学学長戦略経費（重点研究経費）中核的研究拠点 COE 形成研究
源　利成（代表），大島正伸（分担），平尾　敦（分担），佐藤　博（分担）
課題：基幹的細胞調節システム破綻に基づく消化器がんの本態解明とがん制御への応用
研究経費：6,000,000 円

[13] 2006－2007 年度 科学研究費補助金（萌芽研究）: 課題番号 18659380　整理番号 0004
源　利成（代表），高橋　豊（分担）
課題：β-catenin/Tcf 複合体の新規転写標的分子の同定と大腸癌における機能解析
研究経費：3,300,000 円

[14] 2006－2008 年度 科学研究費補助金（基盤研究 B）: 課題番号 18390363　整理番号 0004
源　利成（代表），高橋　豊（分担），川上和之（分担）
課題：Wnt を中心とする基幹的細胞シグナル破綻機構の解明と大腸がん制御への応用
研究経費：19,370,000 円

[15] 2006－2007 年度 科学研究費補助金（基盤研究 C）: 課題番号 18591458　整理番号 5001
川上和之（代表）
課題：核酸・葉酸代謝関連酵素の包括的遺伝子解析による消化器癌の個別化医療開発
研究経費：3,600,000 円

[16] 2006 年 1 月　2005（平成 17）年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
源　利成
課題：大腸癌における GSK3βの活性・機能解析とがん制御への応用
研究経費：500,000 円

[17] 2005 年 7 月　2005 年度 金沢大学がん研究所分子標的薬剤開発センター共同研究
源　利成
課題：新たながん標的キナーゼ GSK3βの活性・機能解析と大腸癌制御への応用
研究経費：700,000 円

[18] 2005－2006 年度 科学研究費補助金（基盤研究Ｃ２）: 課題番号 17591382
高橋　豊（代表），源　利成（分担）
課題：Tailored dose 化学療法の確立とその基礎的研究
研究経費：3,300,000 円

[19] 2005 年 1 月　2004（平成 16）年度財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
源　利成
課題：胃癌のトランスクリプトーム解析に基づいた転移責任遺伝子の同定
研究経費：500,000 円

[20] 2004－2005 年度 科学研究費補助金（基盤研究Ｃ２）: 課題番号 16590271
川島篤弘（代表），源　利成（分担）
課題：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
研究経費：1,800,000 円

[21] 2004－2005 年度 科学研究費補助金（萌芽研究）：課題番号 16659354
源　利成（代表），高橋　豊，川島篤弘
課題：糖代謝調節キナーゼの Wnt シグナル非依存的がん化作用の解明と大腸癌制御
研究経費：3,300,000 円

[22] 2004－2005 年度 科学研究費補助金（基盤研究Ｃ２）：課題番号 16591386
川上和之（代表），小田　誠（分担）
課題：DNA メチル化プロファイリングによる肺癌の個性診断
研究経費：3,700,000 円

[23] 2003 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
源　利成（代表），渡邊弥壽夫，磨伊正義（分担）
課題：ゲノム・トランスクリプトーム解析に基づいた大腸癌の転移責任遺伝子の同定
研究経費：500,000 円

[24] 2003－2005 年度 科学研究費補助金（特別研究員奨励費）：課題番号　03341
源　利成（代表），Bin Zhang（張　濱）（外国人特別研究員）
課題：大腸癌の発生進展に関わる新世代がん遺伝子の活性化機構：遺伝子診断と分子標的治療の開発を目指して（Activation of the new generation oncogenes in colorectal cancer as targets for diagnosis and therapy）
研究経費：2,500,000 円

[25]日本学術振興会　2003（平成 15）年度日米がん研究協力事業派遣研究員採択
源　利成
課題：ヒトがんにおける転写因子の発現・活性化の制御機構：がんの分子診断と分子標的治療への応用
研究補助：1,366,885 円

[26] 2003－2005 年度 科学研究費補助金（基盤研究Ｂ２）：課題番号　15390391
源　利成（代表），高橋　豊（分担），磨伊正義（分担）
課題：大腸癌におけるがん化シグナルの特異的活性化・制御機構の個別的ならびに網羅的解析－β-カテニンシグナル伝達関連遺伝子群を中心に－
研究経費：10,500,000 円

[27] 2003 年３月　第 34 回（2002 年度）内藤記念科学奨励金（研究助成）
源　利成（代表）
課題：大腸癌におけるβ-カテニンがん遺伝子の特異的活性化・制御の分子機構に関する個別的ならびに網羅的解析
研究経費：1,500,000 円

[28] 2002 年 11 月　2002 年度金沢大学がん研究所分子標的薬剤開発センター共同研究
源　利成
課題：胃癌における遺伝子発現プロファイル解析：発がんや診断に関する分子標的同定の試み
研究経費：400,000 円

[29] 2002 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
源　利成（代表）
課題：網羅的遺伝子発現解析 RLGS 法による大腸癌の転移関連遺伝子の同定
研究経費：500,000 円

[30] 2002－2004 年度 科学研究費補助金（特別研究員奨励費）：課題番号　02527
源　利成（代表），Andrei Vitalievich Ougolkov（外国人特別研究員）
課題：消化器癌におけるβ-カテニンがん遺伝子シグナル伝達活性化と制御機構の解明：がん分子診断と検診への応用
研究経費：2,500,000 円

[31] 2002－2004 年度「発がんと防御」領域総括班
笹月健彦（代表），源　利成（分担）
課題：胃がん発症に関与する遺伝子の解明
研究経費：2,400,000 円

[32] 2002 年度 財団法人澁谷学術文化スポーツ振興財団：大学の新技術研究に対する奨励金
渡辺弥壽夫，源　利成（分担），ほか.
課題：メチレーションに着目した網羅的遺伝子発現解析及び遺伝子診断の研究
研究経費：3,000,000 円

[33] 2001－2002 年度 科学研究費（基盤研究Ｃ２）：課題番号　13671289
源　利成（代表），磨伊正義（分担）
課題：ヒト大腸癌におけるβ-カテニンシグナル伝達系活性化と制御機構の解析
研究経費：3,600,000 円

[34] 2000－2002 年度 科学研究費（基盤研究Ｂ２）：課題番号　12470254
磨伊正義（代表），源　利成（分担），他.
課題：消化器癌における転移分子機構の解明とその制御－特に，マトリックスメタロプロテイナーゼと血管新生ならびにその阻害物質による微小転移の抑制−
研究経費：9,500,000 円

[35] 2000－2001 年度 科学研究費（特定領域研究 C）：課題番号　12212002
研究代表者　笹月健彦

磨伊正義，源　利成（分担）
課題：胃がん発症に関与する遺伝子の解明
研究経費：2,000,000 円

[36] 2001 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
渡辺弥壽夫（代表），源　利成（分担）
課題：高度ゲノム情報解析に基づくがん遺伝子診断システムの研究
研究経費：500,000 円

[37] 2001 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金
源　利成（代表）
課題：網羅的遺伝子発現解析（RLGS）法による胃癌，大腸癌の包括的遺伝子診断
研究経費：500,000 円

[38] 第 15 回北国がん基金助成金：2001 年 10 月
源　利成
課題：大腸がんの包括的遺伝子診断システムの構築
研究経費：1,000,000 円

[39] 2001 年 金沢大学重点化経費（COE 形成基礎研究）
研究代表者：佐藤　博，源　利成（分担）
課題：がん転移ー分子機構の解明から診断・治療法開発
研究経費：5,000,000 円

[40] 2001 年度　即効型地域新生コンソーシアム研究開発：
研究代表者　渡辺弥壽夫
源　利成，山本健一（分担）
課題：分散バイオ実験環境の情報統合化と遺伝子診断システムの開発
研究経費：84,987,000 円

[41] 2001 年度 科学研究費（特定領域研究 C）：課題番号　12212002
研究代表者　笹月健彦
分担　源　利成，磨伊正義
課題：胃がん発症に関与する遺伝子の解明
研究経費：1,000,000 円

[42] 2001 年度 科学研究費（特定領域研究 C）：課題番号　13218051
研究代表者　川上和之
課題：末梢血中遊離 DNA のエピジェネティクスを標的とした癌分子診断
研究経費：6,000,000 円

受託・共同研究

[43] 2007 年度　科学技術振興機構・重点地域研究開発推進プログラム（シーズ発掘試験）
研究代表者　川上和之
課題：癌細胞特有の染色体欠損（遺伝子多型とアレル欠失）を利用した癌特異的治療薬開発
研究経費：1,539,000 円

[44] 2006 年 7 月　産学連携研究費（大鵬薬品工業株式会社）
研究代表者　川上和之
課題：肺癌症例の腫瘍内葉酸量，正常組織葉酸量と葉酸代謝関連酵素 mRNA 発現量および遺伝子多型との関連解析
研究経費：525,000 円

[45] 2004 年 8 月　産学連携研究費（大鵬薬品工業株式会社）
研究代表者　川上和之
課題：大腸癌症例の核酸代謝酵素 mRNA 発現，DNA メチル化に関する母集団解析
研究経費：1,000,000 円

[46] 2003 年 9 月　産学連携研究費（大鵬薬品工業株式会社）
研究代表者　川上和之
課題：肺癌組織標本を用いた tissue microarray の構築とタンパク発現プロファイルの検討
研究経費：3,500,000 円

奨学寄附金

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

・2008 年 2 月　財団法人石川県予防医学協会　1,200,000 円

・2008 年 2 月　株式会社アルプ　850,000 円

・2008 年 1 月　財団法人金沢総合技術研究センター　500,000 円

・2007 年 2 月　財団法人石川県予防医学協会　1,092,440 円

・2007 年 2 月　株式会社アルプ　1,115,000 円

・2007 年 1 月　財団法人金沢総合技術研究センター　500,000 円

・2006 年 2 月　株式会社クレハ　1,000,000 円

・2006 年 2 月　財団法人石川県予防医学協会　1,008,660 円

・2006 年 2 月　株式会社アルプ　1,365,000 円

・2006 年 1 月　財団法人金沢総合技術研究センター　500,000 円

・2005 年 4 月　株式会社　応微研　2,100,000 円

・2005 年 3 月　財団法人石川県予防医学協会　200,000 円

・2005 年 2 月　財団法人石川県予防医学協会　825,660 円

・2005 年 2 月　株式会社アルプ　1,400,000 円

・2005 年 1 月　財団法人金沢総合技術研究センター　500,000 円

・2004 年 12 月　呉羽化学株式会社　1,000,000 円

・2004 年 9 月　協和発酵株式会社　250,000 円

・2004 年 3 月　株式会社アルプ　1,400,000 円

・2004 年 2 月　財団法人石川県予防医学協会　922,960 円

・2004 年 1 月　呉羽化学工業株式会社　1,000,000 円

・2004 年 1 月　財団法人金沢総合技術研究センター　500,000 円

・2003 年 6 月　協和発酵株式会社　300,000 円

・2003 年 2 月　ファルコバイオシステムズ北陸　1,200,000 円

・2003 年 1 月　財団法人石川県予防医学協会　1,054,000 円

・2003 年 1 月　財団法人金沢総合技術研究センター　500,000 円

・2002 年 1 月　財団法人金沢総合技術研究センター　500,000 円

・2001 年 1 月　財団法人金沢総合技術研究センター　500,000 円

７．特記事項

受賞

(1) 2001 年 10 月　第 15 回北国がん基金
課題：大腸がんの包括的遺伝子診断システムの構築

(2) 2002 年 10 月　第 34 回（2002 年度）内藤記念科学奨励金（研究助成）
課題：大腸癌におけるβ-カテニンがん遺伝子の特異的活性化・制御の分子機構に関する個別的ならびに網羅的解析

(3) 2002 年 11 月　2002 年度財団法人澁谷学術文化スポーツ振興財団:大学の新技術研究に対する奨学金
渡辺弥壽夫，源　利成，ほか.
課題：メチレーションに着目した網羅的遺伝子発現解析及び遺伝子診断の研究

(4) 2003 年 3 月　第 17 回金原一郎記念医学医療振興財団研究交流助成
川上和之
課題：チミジル酸合成酵素遺伝子型を利用したテーラーメイド化学療法

(5) 2003 年 11 月　日本学術振興会　日米がん研究協力事業派遣研究員採択
課題：ヒトがんにおける転写因子の発現・活性化の制御機構：がんの分子診断と分子標的治療への応用

講演，社会貢献など

1. 源　利成（依頼）．Glycogen synthase kinase 3β：糖尿病，精神神経疾患とがんを繋ぐ疾患マーカー．**金沢大学大学院医学系研究科脳情報病態学(精神医学）セミナー**，2008 年 7 月 22 日，金沢.
2. 源　利成（招請）．Wnt/β-カテニンがん化シグナルの新しい分子細胞機構と大腸がん病態．**金沢医科大学大学院医学研究セミナー**，2008 年 5 月 20 日，内灘.
3. 源　利成（招請）．がん医療と分子細胞研究　－大腸がんを中心に－．**金二会 学術講演会**，2008 年 5 月 24 日，金沢.
4. 源　利成（依頼）．がんの医学と医療．**石川県立金沢泉丘高等学校 SSH（Super Science High School）模擬講義**，2008 年 1 月 25 日，金沢大学医学部，金沢.
5. 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.
6. 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 3β (GSK3β)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.
7. 源　利成（依頼）．がんの医療と研究：大腸がんを中心に（仮題）．**石川県立金沢泉丘高等学校 SSH（Super Science High School）模擬講義**，2007 年 1 月 26 日，金沢大学医学部，金沢.
8. 源　利成（招請）．大腸がんの基幹的細胞シグナル破綻とがん病態，免疫化学療法感受性とアウトカム．**癌免疫療法シンポジウム 2006 in Osaka**：クレスチン 30 周年記念講演会，2006 年 12 月 9 日，大阪.
9. 源　利成（招請）．Wnt/β-カテニンシグナル経路の新しい分子細胞メカニズム：大腸がん医療への展開.**第 19 回日本バイオセラピィ学会学術集会総会ランチョンセミナー**，2006 年 11 月 30 日，福岡.
10. 源　利成（依頼）．大腸がんの克服と予防への取りくみ．**石川県立生涯学習センター・クリエイティヴライフ講座Ａ：石川の先端医療「がん」**，2006 年 5 月 30 日，金沢.

11. 源　利成（招請）．新しいがん標的酵素 glycogen synthase kinase 3β (GSK3β)－消化器がんにおける発現，活性・機能解析－．**金沢医科大学総合医学研究所第 7 回勉強会**，2006 年 5 月 26 日，内灘，石川県．

12. 源　利成（依頼）．特別研究報告．**北陸・近畿胃癌免疫化学療法臨床研究会（HKIT-GC）総会**，2006 年 2 月 25 日，金沢．

13. 源　利成（招請）．Wnt シグナル制御異常の新しい分子細胞メカニズムと大腸がん制御．**順天堂大学下部消化管外科院内教育セミナー**，2006 年 2 月 24 日，順天堂大学医学部附属順天堂醫院，東京．

14. 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．

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．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．

17. 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．

18. 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．

19. Mai M, Minamoto T. Endoscopic diagnosis and treatment of colorectal cancer (CRC) including mass screening. **The 10th Russia-Japan Medical Exchange International Symposium**, August 22-25, 2003, Yakutsk, Russia.

20. Minamoto T. Colonoscopy—Preparation, Practice and Diagnosis of Colorectal Cancer. **5th Japan- Russian Medical Exchange Symposium**, February 12, 2003, Moscow (invited).

21. 源　利成．がんの遺伝子診療—大腸癌を中心に—．**金沢適塾勉強会**，2002 年 2 月 27 日，金沢．

22. 源　利成．大腸癌の遺伝子診療　—先端医療と標準医療の接点—　**金沢市医師会：胃腸疾患懇話会特別講演**，2002 年 2 月 23 日，金沢．

23. 源　利成．遺伝性大腸癌の診療．**即効型地域新生コンソーシアム研究開発事業「分散バイオ実験環境の情報統合化と遺伝子診断システムの開発」第８回開発委員会**，2001

年 12 月 11 日，金沢工業大学，石川県野々市町.

24. 源　利成．Division of Diagnostic Molecular Oncology —Downstream, Present and Upstream—　**2001 年度金沢大学がん研究所腫瘍外科同門会**, 2001 年 12 月 1 日, 金沢.

25. 源　利成．遺伝する大腸癌．**第 1 回金沢大学がん研究所市民公開セミナー**，金沢市立泉野図書館，2001 年 11 月 3 日，金沢.

メディア報道など（コピー添付）

2007 年

1. 北陸中日新聞　2007 年 2 月 21 日　日刊
   がん細胞の増殖阻害　遺伝子治療法を特許出願　抗がん剤と併用　副作用の軽減効果も　金沢大の川上助教授らのグループ

2. 北国新聞　2007 年 2 月 21 日　日刊
   がん細胞の「弱点」攻撃　染色体の「欠け」利用　金大がん研　新治療法を考案

3. 北国新聞　2007 年 8 月 24 日　日刊（第 1 面）
   がん，糖尿病，アルツハイマー，脳腫腫瘍　共通治療薬に道．血糖調節酵素の異常を抑制．金大がん研・源教授チーム　4 カ国に国際特許出願

4. 北陸中日新聞　2007 年 8 月 26 日　日刊
   金大がん研 源　利成教授　GSK3β阻害剤研究　海外でも特許出願

2006 年

5. 北国新聞　2006 年 1 月 5 日　日刊（第 1 面）
   大腸がん 1/10（10 分の 1）に抑制．酵素阻害，実験で確認．糖尿病，認知症にも関連．新薬開発へ国際特許．金大がん研・源教授

6. 讀賣新聞　2006 年 6 月 15 日（木）　日刊（社会面）
   大腸がん増殖の“主犯”発見．蛋白質「CRD-BP」新薬開発の可能性．金沢大など.

7. 毎日新聞　2006 年 6 月 15 日（木）　日刊（総合　ニュースの焦点）
   がん細胞「増殖指令」伝達システムを発見．原因たんぱく質破壊で抑制可能．金沢大の教授グループ

8. 日本経済新聞　2006 年 6 月 15 日（木）　日刊（社会面）
   大腸がんを促すたんぱく質を発見．金沢大など日米チーム

9. 日経産業新聞　2006 年 6 月 15 日（木）
   大腸がん・悪性化たんぱく質発見！

10. 北国新聞　2006 年 6 月 15 日（木）　日刊（地方社会面）
    大腸がん悪性化に“司令塔”タンパク質を発見．英誌に発表．診断法開発目指すー金

大・源教授ら

11. 北陸中日新聞　2006 年 6 月 15 日（木）　日刊（社会面）
大腸がん「司令塔」発見．副作用少ない治療期待「ネイチャー」に論文掲載．金大・源教授ら

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

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

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

2005 年

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

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

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

2004 年

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

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

その他

分子標的がん医療研究開発センターの開設趣旨

名　称

分子標的がん医療研究開発センター

Molecular & Cellular Targeting Translational Oncology Center

概　要

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

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

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

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

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

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

【附記 4】

コスモサイエンスⅠだより⑩

石川県立金沢泉丘高等学校 SSH 推進室

第１１回　大学訪問・講義　平成２０年　１月　２５日（金）

場　所：金沢大学医学部医学科　第２講義室
講　師：講義１　テーマ「がんの医療と研究」
金沢大学がん研究所腫瘍制御医学部附属病院
がん先進治療センター　源　利成　教　授

講義２　テーマ「五感の科学」
金沢大学大学院医学系研究科脳科学感覚運動病態学
三輪　高喜　准教授

講義を終えて　～生徒レポート～

１年　９Ｈ　３５番　前　田　康　陽

私は、「人間科学」という授業の中で、近年の死亡原因の推移について学んだが、その死因の中でも現在最も多いのが「悪性新生物」つまりがんだった。今回は、そのがんがどのように発現するのか、また、どのような治療法ががんに有効であるかということについて講義を受けた。

金沢大学医学部附属病院では、様々な病気に関する研究を行っていて、特にがん研究所では、がん患者の治療のかたわら、患者の方の協力の下で、がんの新しい治療法を開発しているそうだ。では、なぜ、または、どのようにしてがん細胞が発現するのだろうか。それは、セントラルドグマと呼ばれる、ＤＮＡからタンパク質を作る過程において異常が起こって、要求されているタンパク質が生成されなかったりすることによるものだと現在の研究で分かっている。そもそもセントラルドグマに異常が起こるのは、生体の活動に伴って生じる活性酸素がＤＮＡの情報の部分を傷つけ、ＲＮＡというコピー情報に置き換える際に間違った情報になってしまうため、作ろうとしていたはずのタンパク質とは違ったタンパク質が出来てしまい、細胞の活動に悪影響を及ぼすためである。生活習慣によって活性酸素は多く発生することが分かっているが、どれだけ生活習慣を良くしても、老化とともにＤＮＡの修復機化が低下してしまうため最終的にがんになりやすくなってしまうという。がんの治療法を開発することは容易ではないということがこのことから分かる。

次に、五感の不思議についても講義を受けた。驚いたのは、受容体はどの感覚器官よりも鼻の方が抜きんでて種類が多いということだった。他の感覚器官には、数種類ぐらいしかないのに対して、嗅覚は三百余りもの種類があり、感じ取れる刺激も幅広いというのだ。ただ、これはヒトの中で比べたのであって、マウスでは、さらにかぎとれる臭いの種類が多く、八百余りにもなるという。

こういった身体の科学は、その特徴を一概に述べることは難しいが、解明することによって得られる恩恵は大きい。そのため、自分もこのような仕事についてみたいと考えているが、医学の内容がここまで奥深いということに感動した。

・がんは早期発見が難しく重い病気であることが改めてわかった。患者さんの写真は衝撃的でした。
・一つのがん細胞から始まり、人間の臓器をボロボロにしていくがんは恐ろしい病気だと思った。
・がん細胞は、もともとあった細胞に傷がつくことでなってしまうことがわかりました。

・がんの恐ろしさは、無限に増殖し続けることだと知った。また、たくさんの研究によって解明され、治るようになってきたこともわかった。

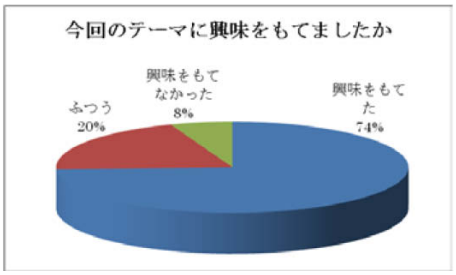
・遺伝によって、がんになりやすい場合があると知りひどいと思った。QOL を向上させていきたい。
・嗅覚の仕組みについて詳しく知ることができました。普段はあまり気に留めていない嗅覚は大きな役割を持っていることがわかった。五感の中では嗅覚がもっとも受容体が多いことに驚いた。

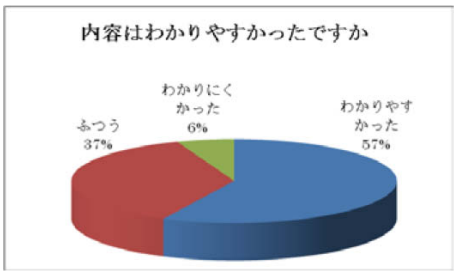
・「辛い」という感覚は、舌の痛感の反応だと知って驚いた。
・嗅覚のメカニズムがわかってきたのは、つい１０年前だと知りとても驚いた。
・嗅覚と味覚が密接に関係していて、匂いがわからないと味がわからないことを初めて知り驚きました。また、五感は不思議なものだなと実感しました。

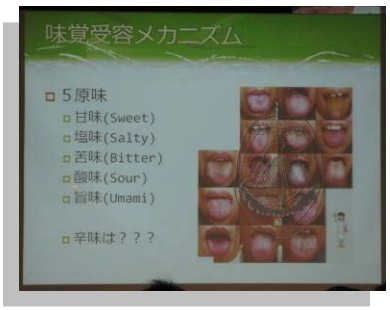
・おいしい食事には、舌による味覚だけではなく、他の受容器や、周囲のよい環境といった要素も関係していることがわかった。
・舌は、部分によって味を感じる場所が違うと言われていたが、実は誤りでどの部分でもすべての味を感じることができることを知り、定説でも誤りがあるのだと思った。

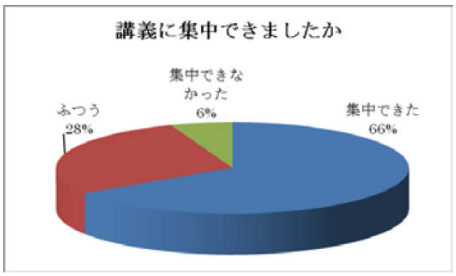
・研究室に入らせてもらった。一台１千万円の顕微鏡などの実験器具をつかって研究に取り組んでいました。将来、私も研究室に入って実験していきたいと改めて思いました。
・研究者は、私たちの知らないところで気の遠くなるような実験をおこなっていることを知りました。
・臨床研究には莫大な予算がかかっているため、研究者は責任を感じて成果を出さなければいけないのだと思った。また、研究者の努力によって今日の医療が成立しているので重要な役職だと思った。
・明治時代に作成された人体模型はとても精巧に作られていた。
・放射線とか電気泳動とか、今まで習ったことが医学分野では関係してくるのだと思った。
・顕微鏡でがん細胞を見せてもらった。私には、正常な細胞と違いがわからなかった。
・医学は気持ちが悪いため、避けたいと思っていたけれども今回の講義で改められた。病気は自分にも関係することなので知識を広げることができてよかった。

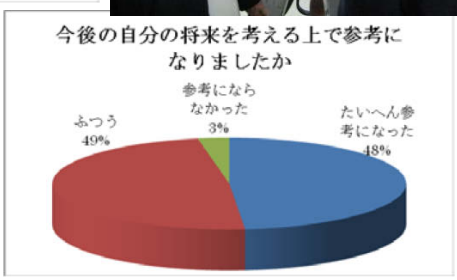
アンケート集計











【附記５】故 磨伊正義先生　追悼文集

１．高橋　豊（千葉大学大学院 医学研究院 がん分子免疫治療学）
追悼１：磨伊正義先生（第 12 回会長）
The Japanese Association for Metastasis Research（日本がん転移学会）
NEWSLETTER Vol. 33, pp.5-6, 2009

２．藤野雅之（蓮根ロイヤルクリニック，横浜船員保険病院名誉院長，山梨大学名誉教授）
磨伊正義先生を悼む
胃と腸　43 (3): 1999-2000, 2008

３．下田忠和（国立がんセンター中央病院 臨床検査部）
磨伊正義先生を偲んで
胃と腸　43 (3): 2001, 2008

４．藤野雅之（蓮根ロイヤルクリニック，横浜船員保険病院名誉院長，山梨大学名誉教授，前 日本消化器内視鏡学会甲信越支部長，Endoscopic Forum for digestive disease 編集委員長）
モットー「情熱，誠実，感謝の気持を絶えず持ち続けること」
磨伊正義先生を偲んで
Endoscopic Forum for digestive disease（日本消化器内視鏡学会甲信越・北陸地方会雑誌＜追悼＞，24 (2), 2008

５．田中三千雄（日本消化器内視鏡学会・北陸支部長，富山大学名誉教授）
磨伊正義先生を偲んで
Endoscopic Forum for digestive disease（日本消化器内視鏡学会甲信越・北陸地方会雑誌＜追悼＞，24 (2), 2008

６．小越和栄（県立がんセンター新潟病院参与，元日本消化器内視鏡学会甲信越支部長）
磨伊正義先生を偲んで
Endoscopic Forum for digestive disease（日本消化器内視鏡学会甲信越・北陸地方会雑誌＜追悼＞，24 (2), 2008

*それぞれの編集・出版社から承諾を得て転載
**著者の敬称略

追悼１：磨伊 正義 先生（第 12 回会長）

高橋　豊（千葉大学大学院 医学研究院 がん分子免疫治療学）

平成 20 年 7 月 28 日、磨伊 正義先生は 69 才という、早すぎる一生を閉じられました。磨伊先生が教室を主宰してから退官されるまでの 24 年間、ずっと公私ともに指導を受けていた私にとっては、すでに亡くなった両親にも勝る存在でもあり、余りにも大きなショックに茫然自失する他ありません。

磨伊 正義先生の人生は、まさにがんという病気と闘い、そしてがん患者さんを助けることにすべてを捧げられたものでした。若い頃は、内視鏡やレントゲンを駆使された胃癌の早期診断の確立に心血を注がれ、その御業績は今や全国に誇る金沢市医師会の胃癌検診の礎になっています。そして、昭和 55 年に教授になられてからは、手術はもちろん抗癌剤を加えた進行癌に対する数々の新しい治療の開発を開発するとともに、基礎研究の分野でも大きな貢献をされました。さらに、教授を退官されてからは、手術や抗癌剤でも治りきらない難治癌にかかって苦しんでおられる患者様の相談役として、日々頑張っておられました。まさに、がんの早期診断から末期癌患者さんに対する緩和治療まで、癌治療のすべての局面で先生は大いに貢献されました。

平成 15 年には、第 12 回日本がん転移学会を金沢市で開催され、テキサス大学、MD アンダーソン癌研究所の Fidler 博士を特別講演にお招きし、盛会裡に終了することができました。磨伊先生は、ご自身が研究されるばかりでなく、現時点で重要な研究を鋭い目で選別し、教室員をその研究に派遣し、従事させることに力を注ぎました。転移研究の分野においても、胃癌においた初めて MT-MMP の関与を明らかにし、大腸癌における血管新生、特に VEGF の関与を初めて明らかにし（アバスチン治療につながった）、また de novo 型大腸癌における遺伝子の関与の解明するなど数多くの業績を、医局員が達成するよう導かれたのです。まさに、translational research の推進役として大いに手腕を発揮され、臨床側からの研究のあり方を見事に示したものと思われます。このように類い稀な御業績を遺すことができたのも、数多くの癌患者さんを、一例一例丹念に検討してゆくとともに、最新の知見を常に吸収しようとする真摯な臨床研究姿勢の賜物と信じております。

また、臨床、研究ばかりでなく、金沢大学学長補佐、金沢大学がん研究所所長、金沢大学がん研究所附属病院長などの要職を長年務められ、金沢大学の発展に寄与されました。さらに、本学会ばかりでなく、日本消化器内視鏡学会総会、日本癌学会シンポ、日露医学交流国際シンポなど数多くの学会を開催されました。このような多くの学会を通じ、若手の研究者の育成に力を入れ、若手のための賞を用意して、研究意欲を鼓舞されました。そのため、多くの若手の研究者から慕われておられたのが、とても印象的でした。

今から思えば、たった一人ではとても成し遂げることができる仕事量ではなかったと思います。それだけに、無理をされ、休息も十分ではなかったかと思います。癌治療の確立という長いマラソンレースを、奥様を始め、周りの人から差し出された給水を一切受け取らず、一心に走り抜けられたような思いをしております。それだけに、少しでも先生に休息をして頂くことができなかった、我々教室員の責任と力不足を今さらながら痛感する次第です。

しかし、先生の思いは、教室員一人一人に受け継がれております。まさに磨伊先生の DNA は、mRNA となって全国に、そして永遠に受け継がれてゆくものと思います。磨伊先生の誕生日は、11 月 23 日の勤労感謝の日でした。今後はこの日を、先生の長きにわたる勤労に感謝を捧げる日としたいと思っております。

最後になりますが、会員の皆様から頂きました多数の心温まる弔意に対し、心から御礼申し上げます。

【附記６】

御立ちのとき：「雪割り草」から一年半，復興のきざし

「わかーみやー はちーまーん おーんたーちや（若宮八幡御立ちや)」

2008（平成 20）年 8 月 17 日午後三時半，獅子（祭の先祓い）の雄叫びに奴（子供やっこ行列）の鬨（とき）の声が重なって，黒島町天領祭を先導する御神輿が２年振りに粛々と若宮八幡神社を出立した．2007（平成 19）年３月 25 日，能登半島地震により被災した過疎の町には久しく賑わいがもどった．本殿を御立ち後に，神輿の渡御は北町から始まり，翌 18 日に南町を練って，夕刻には，ご神体が再び八幡宮に環納された．そして黒島地区には平常の静けさが戻り，震災から２度目の秋を迎えようとしていた．

天領祭は，1684 年（貞享元年)，北前船の往来で繁栄を誇った黒島地区が江戸幕府の直轄地となり，若宮八幡神社に「立ち葵（あおい)」の紋が贈られたのを祝って行われるようになった．それから 320 年余を経て，天領時代をいまに再現する神事と祭典である．そして，なによりも住民やそこを郷里とする皆の心の拠りどころでもある．現在の輪島市無形民俗文化財に指定されている．2007 年は震災の影響で，８月 17 日に神事だけが執り行われた．悲しく寂しい夏であった．

震災当時，高台にある社殿前の狛犬と燈篭は倒壊し，檜創りの鳥居は土台から外れ落ちていた．自然のなせる業とはいえ，わが目を疑いたくなるような信じがたい惨状であった．それにもかかわらず，本殿の倒壊は免れた．それを目の当たりにしたとき，神がかり的な不思議さを感じたと同時に，その後の復興に希望を与えられたような気がした．

あれから１年半が経ち，若宮八幡神社の裏手に広がる墓地は，ほぼ修復された．いまでこそ普段は子供の姿は見当たらないが，私たちが幼いころの遊び場であった．震災で同じく瓦礫と化した社前の石造鳥居も再建され，獅子や，やっこ振り行列の子供たち，そして御神輿の往来を見守っているようであった．この光景がこれからも毎年，続くようにと願わずにはいられない．

黒島地区と同じく，あるいはそれ以上に甚大な被害を受けた道下（とうげ）地区や門前町総持寺通りなどでは，家屋や道路の修復，整備がいまでも進められています．その一方で，家を失った方々の空き地がひときわ目立ち，仮設住宅での生活を余儀なくされている家庭も少なくありません．損壊した歴史的建造物のなかでも，総持寺祖院の修復や黒島町・角海家の復元は，これから始められようとしているところです．一見，復興が進んでいるような印象があるかもしれませんが，ようやく始まったばかりです．

門前町はいま，復興に向けて「御立ちの時（おんたちのとき）」を迎えようとしています．そこに暮らしている人たちは，みな元気でいます．私たちの郷里がきっと，もと通りの美しい姿を取り戻してくれることを願っています．

「雪割り草」から２年...

2009 年３月

源　利成
門前町黒島町