金沢大学がん進展制御研究所
腫瘍制御（旧：遺伝子診断）研究分野

研究のあゆみと業績 2014

＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊
＊＊＊＊

Annual Report 2014

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

2014 年 12 月
December 2014

まえがき

とても慌ただしく過ごした昨年とはうって変わり，年末まで（下記）はわりと落ちついた１年になったように感じます．一方，研究が格段に進んだわけでもなく，昨年までの惰性できているように思われる年でした．昨秋に全国的な学術集会（第 24 回日本消化器癌発生学会総会）を担当したことはとても有意義で，今までにない経験となりました．確かに，開催準備のため日常業務や研究の活力が停滞したことは否めません．それでも，開催のプロセスはそれに代えがたい財産となり，モチベーションを高めてくれました．個人的にはもともと付き合いの狭い私の交流範囲を少し広げてくれたみたいです．

教室自体はこのようにメリハリのない年になりそうなところ，私たちの研究仲間の躍進が私たちを活気づけてくれました．まず，2014 年４月に共同研究者のお一人で，石垣靖人（やすひと）先生が金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域の教授にご就任されました．石垣先生はいまも，私たちの基礎研究をご指導，支援してくださっています．晩秋には，同じく大切な研究仲間の中田光俊先生が本学脳神経外科学の教授に内定したとの朗報がもたらされました．中田先生は私たちの主要な研究課題について膠芽腫を中心に病態生物学研究を推進してくださり，その成果を応用して再発膠芽腫治療の医師主導型臨床研究（UMIN000005111）を実施されているところです．さらに，両先生のお祝いをかねた研究仲間（七夕の会）の忘年会の２日前になって，私たちに懇意にしてくださっている塚（づか） 正彦先生が本学法・社会医学の教授に医学系で内定したとの連絡が内々に伝えられました．塚先生は私が大学院で在籍した本学第一病理学（現：分子細胞病理学）教室の同門であり，ご出身の輪島市は私の郷里：門前町と近隣ということもあり，自分のことのように嬉しく思いました．石垣先生，中田先生，塚先生の前途をお祝いできることになった忘年会はささやかながらとても華やかで楽しい会になったことはいうまでもありません．ここまでお読みになられた皆さまには是非，第７頁の記念撮影をご覧ください．

塚先生の教授候補の内々定の翌々日，私の大学院在籍時の恩師：中西功夫先生（本学名誉教授）から思いがけずもつぎのような電子メールをいただきました．“源 先生： このたびは、脳外科で中田先生、法医で塚先生とたてつづけに、先生の研究チームの人材が教授に押されており、心からお祝い申しあげます。−中略−。では、よろしく。中西功夫拝”．簡略なお便りでしたが，その中身は静かに私たちの研究グループを評価してくださるものであり，私自身にはとても暖かいご感想で，元気をいただきました．そして，単に研究成果や名声にとらわれることなく，かけがえのない仲間をこれからも大切にしていこうという気持ちを新たにしてくださいました．皆さまにはこれからもご指導とご支援をお願いします．

2014 年12 月年末

源　利成

〒920-0934　石川県金沢市宝町 13 番 1 号
金沢大学がん進展制御研究所・腫瘍制御
金沢大学附属病院がん高度先進治療センター（併任）
金沢医科大学病院内視鏡科（非常勤）
電話　076-265-2792 (直通)，2798 (事務，研究室)
FAX　076-234-4529
e-mail：minamoto@staff.kanazawa-u.ac.jp

Division of Translational and Clinical Oncology
Cancer Research Institute and Cancer Center
Kanazawa University and Hospital
13-1 Takara-machi
Kanazawa 920-0934, Japan
Phone 81-76-265-2792 (office), 2798 (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

【目次】

研究スタッフ …… 3

共同研究者 …… 4

１年のあゆみとできごと …… 5

研究分野と活動の概要 …… 6

研究費 …… 8

研究業績 …… 9
論文発表
学会発表
その他（地域・社会貢献など）

知的財産，関連活動など …… 12

メディア・新聞報道など …… 12

【附記１】**2014** 年度共同利用共同研究拠点活動報告書（抜粋）：研究成果が一般社会に還元（応用）された事例や新しい研究分野の開拓や教育活動に反映された事例 …… 13

【附記２】**COSMO SCIENCE I NEWS** …… 14

【附記３】発表論文の抜粋（抄録） …… 16

【研究スタッフ】（2014 年現在の在籍者）

教授	源　利成	金沢大学附属病院がん高度先進治療センター（併任）
助教	堂本貴寛	テニュアトラック
大学院	金子真美	金沢大学大学院医学系研究科 心肺総合外科学
（博士課程）	北村祥貴（ひろたか）	金沢大学大学院医学系研究科 心肺総合外科学
	富田泰斗	金沢医科大学大学院医学系研究科 一般・消化器外科学
	下崎真吾	金沢大学大学院医学系研究科 整形外科学
	阿部健作	金沢大学大学院医学系研究科 整形外科学（2015 年 1 月～）
（修士課程）	伊藤有美	金沢大学大学院医学修士課程（～2014 年 3 月）
	佐々木規雄	金沢大学大学院保健学修士課程（2014 年 4 月～）
博士研究員	廣瀬まゆみ	～2014 年 3 月
	Ilia V. Pyko	
	堂口裕士	2014 年 6 月～2014 年 11 月
共同研究員	小竹優範（まさのり）	石川県立中央病院・消化器外科
卒業研究生	森脇美優（みゆう）	金沢大学医薬保健学域・保健学類4年（～2014 年 8 月）
	米村圭祐	金沢大学医薬保健学域・保健学類4年（～2014 年 8 月）
	藤井瑞希（みずき）	金沢大学医薬保健学域・保健学類3年（2014 年 10 月～）
	丸山幸奈（ゆきな）	金沢大学医薬保健学域・保健学類3年（2014 年 10 月～）
研究支援員	浅香敦子	研究支援推進員
	阿部尚子	技能補佐員（ヒトがん組織バンク）
研究協力員	旭井亮一（あさい）	（株）凸版印刷
	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 心肺総合外科学；（現）米国メソジスト病院研究所
	島崎猛夫	金沢医科大学総合医学研究所，消化器内科
	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
	宮下勝吉	金沢大学附属病院 脳神経外科
	中島日出夫	上尾中央総合病院 腫瘍内科
共同研究者	山下　要	金沢大学附属病院がん高度先進治療センター
	塚（づか）　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】（2014 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	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
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
医員	古田拓也	金沢大学附属病院 脳神経外科
教授	佐藤　博	金沢大学がん進展制御研究所 細胞機能統御学
准教授	滝野隆久	金沢大学がん進展制御研究所 細胞機能統御学
教授	須田貴司	金沢大学がん進展制御研究所免疫炎症制御
教授	太田哲生	金沢大学大学院医学系研究科 がん局所制御学／消化器外科学
准教授	藤村　隆	金沢大学大学院医学系研究科 がん局所制御学／消化器外科学
講師	伏田幸夫（さらお）	金沢大学大学院医学系研究科 がん局所制御学／消化器外科学
助教	宮下知治	金沢大学大学院医学系研究科 がん局所制御学／消化器外科学
教授	土屋弘行	金沢大学大学院医学系研究科 機能再建学／整形外科学
特任教授	山本憲男	金沢大学大学院医学系研究科 機能再建学／整形外科学
教授	Richard Wong	金沢大学理工学域 自然システム学系
教授	元雄良治	金沢医科大学腫瘍内科学
教授	小坂健夫	金沢医科大学一般・消化器外科学
講師	藤田秀人	金沢医科大学一般・消化器外科学
臨床教授	伊藤　透	金沢医科大学病院内視鏡科
准教授	石垣靖人	金沢医科大学総合医学研究所
教授	江角浩安	東京理科大学 生命医科学研究所 臨床研究部門
分野長	土原一哉（かつや）	国立がん研究センター　早期・探索臨床研究センター トランスレーショナルリサーチ分野
教授	曽我朋義	慶應義塾大学 先端生命科学研究所
特任助教	杉山直幸	慶應義塾大学 先端生命科学研究所
特任助教	増田　豪	慶應義塾大学 先端生命科学研究所
	紙 健次郎	(株)ヒューマンメタボロームテクノロジーズ
教授	竹田　扇（せん）	山梨大学大学院医学工学総合研究部 解剖学講座 細胞生物学
講師	吉村健太郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部 解剖学講座 細胞生物学
准教授	石渡俊行（いしわた）	日本医科大学・病理学（統御機構・腫瘍学）
助教	松田陽子	東京都健康長寿医療センター病理診断科
副院長	西村元一	金沢赤十字病院 外科
外科部長	伴登宏行（ほんとう）	石川県立中央病院 消化器外科
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	Barry Iacopetta	西オーストラリア大学 腫瘍学
准教授	Vladimir Spiegelman	ウィスコンシン大学 皮膚科学

【2014 年のあゆみとできごと】

2014 年 1 月 11 日　・源　利成: 石川県立金沢泉丘高等学校ｽｰﾊﾟｰｻｲｴﾝｽﾊｲｽｸｰﾙで模擬講義
【附記2】　課題: がんのエネルギー代謝　－がん細胞は甘いものが大好き－
会場: 金沢大学医学類 医学図書館十全記念スタジオ

2014 年 3 月 21 日　・伊藤　透先生（金沢大学がん研究所外科同門）
金沢医科大学消化器内視鏡学 教授就任祝賀会　ホテル日航金沢

2014 年 3 月 31 日　・廣瀬まゆみさん: 退職

2014 年 4 月　・石垣靖人先生が金沢医科大学総合医学研究所 生命科学研究領域 教授に就任
・佐々木規雄君（保健学系修士課程）が研究を開始

2014 年 6 月 28 日　・源　利成: 金沢大学公開講座「がん研究の最前線」で講演
金沢大学サテライトプラザ西町
課題: 大腸がん研究からみつけた新しいがん治療法

2014 年 7 月 11 日　・金沢医科大学腫瘍内科学との合同親睦会（七夕の会）
金沢はこまち: 花より魚（金沢武蔵辻）

2014 年 7 月 27 日　・磨伊正義先生: 七回忌法要
金沢ニューグランドホテル

2014 年 7 月 31 日　・金沢大学保健学類 卒業研究発表会: 森脇美優（みゆう）さん, 米村圭祐君
課題: 大腸がんにおける GSK3β 制御性 micro-RNA (miR) の発現とがん病態との関連解析

2014 年 10 月 01 日　・本学保健学類の藤井瑞希（みずき）さん, 丸山幸奈（ゆきな）さんが卒業研修を開始

2014 年 10 月 10 日　・源 利成が 2014 年度石川県看護師資質向上研修会【がん看護】で講演
会場: 金沢大学附属病院宝ホール
課題: がんの研究と医療・看護の資質向上

2014 年 11 月 05 日　・中田光俊先生が医学系で本学脳神経外科学 教授候補に選出

2014 年 11 月 16 日　・第 119 回日本消化器病学会北陸支部例会
支部評議員会で, 源　利成が第 121 回支部例会会長に承認された

2014 年 11 月 23 日　・金沢大学がん研究所外科同門会総会・懇親会: ホテル日航金沢

2014 年 12 月　・中田光俊先生が本学脳神経外科学教授に内定

2014 年 12 月 03 日　・塚　正彦先生が医学系で本学法・社会医学 教授候補に選出

2014 年 12 月 05 日　・腫瘍制御・金沢医科大学腫瘍内科合同忘年会: 和台（ 金沢駅前）
石垣靖人先生, 中田光俊先生, 塚　正彦先生のお祝いの会

【研究分野と活動の概要】

当研究分野は 1998 年に遺伝子診断の名称で開設されてから一貫して，消化器がんを中心にがんの多様な分子細胞病態と腫瘍外科学的特性について，基礎と臨床を密接に関係づける方向で研究を続けている．そして，その成果を難治がんや希少がんの病態解明と制御に応用することを検討している．川上和之先生(前准教授)の退職後，大腸がんの分子病理学的特性は外科系大学院の研究課題として継続している．

1．Wnt 経路に関わる新しい分子細胞機構の検討

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について β-カテニンを中心に研究している．これまでに，大腸がんの腫瘍-宿主境界の腫瘍環境で活性化される β-カテニンを機軸とするがん化経路の病理作用を明らかにしてきた．そのなかで，β-カテニンが転写誘導する RNA 安定化因子として我々が同定した CRD-BP（coding region determinant-binding protein; Nature 2006）は c-Myc や IGF-II の mRNA 安定化や発現と相関し，大腸がんのリンパ節転移や病期の分子指標になることを示唆する結果が得られた（論文準備中）．

がんにおける β-カテニン活性化について，その分解複合体の構成因子やユビキチン経路による蛋白質安定性の調節異常を明らかにしてきた．β-カテニンの核移入は Wnt 経路活性化に必須であるが，分子内に核局在構造を持たない β-カテニンが細胞質と核を行き来する仕組みは明らかではない．本学 Richard Wong 教授の発案で，分子の核移送や排出に機能する核膜孔複合体因子（nucleoporins: Nups）と β-カテニンの発現の関連性，相互作用や機能解析を行い，β-カテニンの核-細胞質間移送に機能する Nup(s)の検索を始めた．これまでに，大腸がん細胞ではある種の Nup が β-カテニンや Tcf7L2（Tcf-4）の核内発現を調節していることを見出した．少数例の大腸がん症例を対象に，この Nup の発現が病期と逆相関する予備結果が得られ，β-カテニンの発現や局在との比較解析を開始した．この課題は大腸がんの Wnt 経路の分子病態の理解とともに，個体発生や分化など多様な生命現象の研究へ応用が期待される．

2．glycogen synthase kinase (GSK) 3β 阻害によるがん治療法の開発と応用

上記の Wnt 経路研究の過程で，大腸がんにおいて発現と活性亢進をしめす glycogen synthase kinase (GSK)3β が固有の分子経路を誘導して，がん細胞の生存，不死化，増殖を推進することを発見した（特願 2005-000133）．本学脳神経外科学，整形外科学，金沢医科大学腫瘍内科学・総医研と連携し，この「がん促進作用」は膵がんや膠芽腫，骨肉腫など難治，希少がんでも観察され，腫瘍細胞に高度の浸潤性と治療（抗がん剤，放射線）抵抗性を賦与することを見出した．そして，GSK3β 阻害の強力かつ特異的な抗腫瘍効果を細胞レベルと担がん動物で実証した．GSK3β 阻害作用を示す既存医薬品の転用（repurposing/repositioning）と抗がん剤を併用するがん治療法を共同開発し（特願 2010-185691，特願 2013-093072），膠芽腫（本学附属病院脳神経外科）と膵がん（金沢医科大学病院）を対象とする医師主導型臨床研究によりその安全性と抗腫瘍効果を試験している（UMIN-CTR 登録：UMIN000005111，UMIN000005095）．

現在，GSK3β の病理作用をがんの代謝特性やオートファジーに着目して検討している．そして，がんの原始的な糖代謝（Warburg 効果）における GSK3β の責任作用を示唆する代謝産物の変化と，解糖系から酸化的リン酸化経路への起点を触媒する代謝酵素に GSK3β が影響していることを見出した．また，本酵素の阻害による消化管発がん予防や骨転移前立腺がん治療について，

本学消化器外科学，同整形外科学，米国カリフォルニア大学サンディエゴ校外科学と共同研究を開始した．国内製薬企業 TM 社が開発した新規阻害剤や，GSK3β 制御性 micro-RNA の配列をもとに東工大生命理工学科と共同開発するアンチセンスオリゴ核酸のがん治療効果の解析，cell-based ELISA による新規阻害剤スクリーニング技術の開発などを通じて，GSK3β 経路を標的とするがんの病態解明と治療法開発の基盤を形成する．

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

大腸がんを対象に，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・細分類し，診断・治療に応用することを目的としている．本課題は川上（前准教授）の指導で，本学心肺総合外科学大学院生と共同研究員が継続中である．

4. ヒト消化管がん組織検体資源化プロジェクト

がんの分子・細胞レベルの変化，代謝変動やがん動物モデルの解析から得られる結果を実際の病巣で具現化してはじめて，がんの臨床に導入できる．医科学研究に共通の要請である．この目的で，消化管がん研究や臨床研究の基礎資源として，2008 年から本事業を開始した．2010 年にこの事業を当研究所ヒトがん組織バンクに継承し，現在に至っている．この組織・バイオバンクをもとに国内外の機関と共同研究により，胃がんや大腸がんにおける Wnt 経路の分子病理特性 (Nature 2006, Cancer Res 2009)やレトロポゾン，トレフォイル因子，RUNX3 などを対象とするエピジェネティック変化の解析による発がん，進行の分子機構を明らかにしてきた（Oncogene 2014, Gastroenterology 2011, Clin Cancer Res 2010, Gastroenterology 2010）．

2014 年 12 月 05 日（金）忘年会（於：和台 金沢駅前）：研究室スタッフと研究協力員
前列左より塚 教授（内々定），中田教授（内定），源，石垣教授（就任）

【研究費】(2014年1月以降の新規，継続，分担と連携を含む外部資金の獲得状況)

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
2014－2015 年度科学研究費補助金(研究活動ｽﾀｰﾄ支援)(25670572)	Ilya V. Pyko		Development of combined cellular and molecular target-directed therapies for glioblastoma	2,300,000 円
2014－2016 年度科学研究費補助金（基盤研究Ｂ）(25670572)	中田光俊	源 利成（連携）	ドラッグリポジショニングによる悪性グリオーマに対する新規化学療法の基盤構築	12,160,000 円
2013－2014 年度科学研究費補助金(挑戦的萌芽研究)(25670572)	源 利成	杉山直幸（連携）	蛋白質リン酸化特性の網羅的解析による大腸がんの病態解明と制御への応用	3,770,000 円
2013－2015 年度科学研究費補助金（若手研究Ｂ）(25860233)	堂本貴寛		エネルギー代謝特性に基づく消化器がん病態解明と制御への応用	3,770,000 円
2014 年度金沢大学がん研究所共同研究(一般)	小坂健夫	源 利成，ほか	大腸がんにおける Wnt 経路標的分子 CRD-BP の分子病理学的特性と病態の解明	700,000 円
2014 年度金沢大学がん研究所共同研究(特定)	島崎猛夫	源 利成，ほか	膵がんエキソソームと GSK3β の交絡的病理作用の解明とがん治療薬スクリーニングへの応用	500,000 円
2014 年度金沢大学がん研究所共同研究(一般)	松田陽子	源 利成，ほか	Nestin のリン酸化制御による，膵癌分子標的治療の開発	500,000 円
2014 年度金沢大学がん研究所共同研究(特定)	吉村健太郎	源 利成，ほか	質量分析型迅速がん診断システムを用いた大腸がんの新規診断法の開発と発がんメカニズムの解明	500,000 円
2014 年度金沢大学がん研究所共同研究(特定)	山本憲男	源 利成，ほか	骨肉腫の GSK3β を標的とする新規治療法の開発と分子メカニズム	200,000 円
2014 年度金沢大学がん研究所共同研究(一般)	宮下知治	源 利成，ほか	GSK3β 阻害による食道発癌の予防とその機序の解明	200,000 円
奨学寄附金	源 利成	2014 年 3 月	予防医学関連財団(I)	800,000 円
奨学寄附金	源 利成	2014 年 3 月	予防医学関連財団(I)	400,000 円
			期間の総額	25,800,000 円

【研究業績】

Ⅰ. 論文発表

・英文総説, 著書

1. Minamoto T. Detection and characterization of oncogene mutations in preneoplastic and early neoplastic lesions. *Methods Mol Biol* 1105: 381-98, 2014. doi: 10.1007/978-1-62703-739-6_29.

・英文原著

2. Chikano Y, Domoto T, Furuta T, Sabit H, Kitano-Tamura A, Pyko IV, Takino T, Sai Y, Hayashi Y, Sato H, Miyamoto KI, Nakada M, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3β sustains invasion of glioblastoma via the focal adhesion kinase, Rac1 and c-Jun N-terminal kinase-mediated pathway. *Mol Cancer Ther*, in press. 2014 Dec 10. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0479. [Epub ahead of print]

3. Kurklu B, Whitehead RH, Ong EK, Minamoto T, Fox JG, Mann JR, Judd LM, Giraud AS, Menheniott TR. Lineage-specific RUNX3 hypomethylation marks the pre-neoplastic immune component of gastric cancer. *Oncogene*, in press. 2014 Aug 4. doi: 10. 1038/onc.2014.233. [Epub ahead of print]

4. Yoshimoto T, Takino T, Li Z, Domoto T, Sato H. Vinculin negatively regulates transcription of MT1-MMP through MEK/ERK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 455 (3-4): 251-5, 2014. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.10.154. Epub 2013 Nov 6.

5. Oshima H, Ishikawa T, Yoshida GJ, Naoi K, Maeda Y, Naka K, Ju X, Yamada Y, Minamoto T, Mukaida N, Saya H, Oshima M. TNF-α/TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Noxo1 and Gna14 in tumor cells. *Oncogene* 33 (29): 3820-9, 2014. doi: 10.1038/onc.2013.356. Epub 2013 Aug 26.

6. Takino T, Yoshimoto T, Nakada M, Li Z, Domoto T, Kawashiri S, Sato H. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase regulates fibronectin assembly and N-cadherin adhesion. *Biochem Biophys Res Commun* 450 (2): 1016-20, 2014. doi: 10.1016/j.bbrc. 2014.06.100. Epub 2014 Jun 26.

・和文総説

7. 中田光俊, 源 利成. 脳腫瘍に対するドラッグリポジショニング—GSK3β を標的とした膠芽腫治療法—. 癌と化学療法 41 (6): 720-4, 2014.

Ⅱ. 学会発表

・国際学会

1. Toshinari Minamoto. GSK3β in cancer metabolism. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa（金沢国際がん生物学シンポジウム）& Symposium on Drug Discovery in Academics, January 23rd~24th, 2014, Kanazawa Excel Hotel Tokyu, Kanazawa, Japan.

2. Takahiro Domoto, Mayumi Hirose, Kenjiro Kami, Tomoyoshi Soga, Hiroyasu Esumi, Toshinari Minamoto. Inhibition of GSK3β rectifies aberrant glucose metabolism in colon cancer cells. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa（金沢国際がん生物学シンポジウム）& Symposium on Drug Discovery in Academics, January 23rd~24th, 2014, Kanazawa Excel Hotel Tokyu, Kanazawa, Japan.

3. Mayumi Hirose, Takahiro Domoto, Toshinari Minamoto. Therapeutic effect of the cocktail of GSK3β-inhibiting drugs. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa（金沢国際がん生物学シンポジウム）& Symposium on Drug Discovery in Academics, January 23rd~24th, 2014, Kanazawa Excel Hotel Tokyu, Kanazawa, Japan.

4. Takeo Shimasaki, Nobuhiko Ueda, Natsuko Kawada,Tomoe Nomura, Kaho Yamada, Hideto Yamada, Ranji Hayashi, Kazuhiro Matsunaga, Tomoki Fukuyama, Toshimi Otsuka, Masakatsu Nakamura, Nobuyuki Toshikuni, Hisakazu Shiroeda, Takeo Kosaka, Naohisa Tomosugi, Toshinari Minamoto, Tomiyasu Arisawa. Phase I clinical trial of the combination therapy using gemcitabine and GSK3β inhibiting drugs for gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer patients. Digestive Disease Week (DDW) 2014, May 3rd~6th, 2014, McCormick Place Convention Center, Chicago, Illinois, U. S. A.

5. Shingo Shimozaki, Norio Yamamoto, Hideji Nishida, Hiroaki Kimura, Akihiko Takeuchi, Takashi Kato, Yu Aoki, Takashi Higuchi, Toshinari Minamoto, Hiroyuki Tsuchiya. Molecular targeted therapy for osteosarcoma using glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3β) inhibitors. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2014, May 30th~June 3rd, 2014, McCormick Place, Chicago, Illinois, U. S. A.

6. Akane Moyori, Akiko Kobayashi, Kayo Imamoto, Hidehito Tochio, Toshinari Minamoto, Richard Wong. Diverse function of Rae1 in cell cycle. The 26th International Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology, October 21st~23rd, 2014, Seoul, Korea.

7. Takuya Furuta, Mitsutoshi Nakada, Hemuragul Sabit, Dong Yu, Katsuyoshi Miyashita, Toshinari Minamoto, Yutaka Hayashi. GSK3β inhibitory drugs attenuate invasion of glioblastoma cell**s.** 19th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology, November 13th~16th, 2014; Loews Hotel South Beach, Miami, Florida, U. S. A.

8. Takeo Shimasaki, Naohisa Tomosugi, Toshinari Minamoto. Identification of the GSK3β-mediated secretory protein responsible for chemotherapy-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in pancreatic cancer cells. The 8th International Conference of the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis: Symposium 4 “New Mechanisms of Cancer Metastasis and Invasion”, November 13th~14th, 2014, Hotel Nikko Fukuoka, Fukuoka, Japan.

9. Yasuto Tomita, Seiko Miura, Jun Fujita, Emi Morioka, Daisuke Kaida, Toshio Oonishi, Yukako Oono, Miki Noguchi, Hiroshi Funaki, Hideto Fujita, Shinichi Kinami, Yasuharu Nakano, Nobuhiko Ueda, Takeo Kosaka, Toshinari Minamoto. Expression and clinical relevance of CRD-BP in colorectal cancer. The 8th International Conference of the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis: Symposium 2 “New Frontier in Cancer Genome Research”, November 13th~14th, 2014, Hotel Nikko Fukuoka, Fukuoka, Japan.

・国内（全国）学会

10. 堂本貴寛, 廣瀬まゆみ, 紙 健次郎, 曽我朋義, 江角浩安, 源 利成. 大腸がんの糖代謝における GSK3β の機能解析. 第 2 回がんと代謝研究会, 2014 年 7 月 10 日～11 日, 東京理科大学葛飾キャンパス, 東京.

11. 島崎猛夫, 中田光俊, 上田順彦, 有沢富康, 小坂健夫, 源 利成, 友杉直久. GSK3β 阻害作用を持つ医薬品のリポジショニングによる進行膵癌の新規治療法開発. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014 年 07 月 17 日～19 日, 福岡国際会議場, 福岡.

12. Takahiro Domoto, Kenjiro Kami, Mayumi Hirose, Ilia V. Pyko, Tomoyoshi Soga, Hiroyasu Esumi, Toshinari Minamoto. Involvement of GSK3β in aberrant glucose metabolism in colon cancer.（堂本貴寛, 紙 健次郎, 廣瀬まゆみ, ピコ イリア, 曽我朋義, 江角浩安, 源 利成. 大腸がんの糖代謝における GSK3β の機能解析）第 73 回日本癌学会学術総会, 2014 年 9 月 25 日～27 日, パシフィコ横浜, 横浜.

13. Mayumi Hirose, Takahiro Domoto, Toshinari Minamoto. Repurposing of the GSK3β-inhibiting drugs for treatment of gastrointestinal cancer.（廣瀬まゆみ, 堂本貴寛, 源 利成. GSK3β 阻害効果を持つ医薬品の適用転換による消化器がん治療法の検討）第 73 回日本癌学会学術総会, 2014 年 9 月 25 日～27 日, パシフィコ横浜, 横浜.

14. Takeo Shimasaki, Naohisa Tomosugi, Tomiyasu Arisawa, Toshinari Minamoto. Gemcitabine triggers epithelial-mesenchymal transition (EMT)-like change and enhances cell motility in pancreatic cancer cells.（島崎猛夫, 友杉直久, 有沢富康, 源 利成. 化学療法による膵がん細胞の EMT 誘導と細胞遊走能への影響）第 73 回日本癌学会学術総会, 2014 年 9 月 25 日～27 日, パシフィコ横浜, 横浜.

15. Hiroshi Doguchi. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has impacted on mouse skin two-stage chemical carcinogenesis.（堂口裕士. マウス皮膚二段階化学発がんに対する高圧酸素療法の影響）第 73 回日本癌学会学術総会, 2014 年 9 月 25 日～27 日, パシフィコ横浜, 横浜.

16. 古田拓也, 中田光俊, 淑瑠ヘムラサビット, 宮下勝吉, 源 利成, 林 裕. GSK3β 阻害医薬品の膠芽腫浸潤抑制効果（Attenuation of glioblastoma cell invasion by GSK3β-inhibitory drugs）. 第 73 回日本脳神経外科学会学術総会, 2014 年 10 月 09 日～11 日, グランドプリンスホテル新高輪, 東京.

17. 島崎猛夫, 友杉直久, 源 利成. 膵癌細胞の抗がん剤誘導性上皮間葉転換（EMT）を誘発する分泌型蛋白質の同定と GSK3β による制御. 第 25 回日本消化器癌発生学会総会：シンポジウム4「がん転移・浸潤の新たなメカニズム」, 2014 年 11 月 13 日, 14 日, ホテル日航福岡, 福岡.

18. 富田泰斗, 三浦聖子, 藤田 純, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大西敏雄, 大野由夏子, 野口美樹, 舟木 洋, 藤田秀人, 木南伸一, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成. 大腸癌における CRD-BP の発現と臨床病理学的因子との関連. 第 25 回日本消化器癌発生学会総会：シンポジウム2「がんゲノム研究の新展開」, 2014 年 11 月 13 日, 14 日, ホテル日航福岡, 福岡.

19. 古田拓也, 中田光俊, 淑瑠ヘムラサビット, 董 宇, 宮下勝吉, 源 利成, 林 裕. 既存薬転用による膠芽腫の GSK3β 標的療法(GSK3β-targeted therapy against glioblastoma by drug repositioning). 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会, 2014 年 11 月 30 日～12 月 02 日, シェラトン・グランデ・トウキョウベイ・ホテル, 千葉浦安.

・司会・座長など

20. Toshinari Minamoto. Session 1: Tumor Metabolism – central carbon metabolism and anti-oxidant. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa（金沢国際がん生物学シンポジウム）& Symposium on Drug Discovery in Academics, January 23rd~24th, 2014, Kanazawa Excel Hotel Tokyu, Kanazawa, Japan.
21. 北台靖彦, 源 利成. International session 2. 第 23 回日本がん転移学会学術集会, 2014 年 7 月 10 日, 11 日, 金沢市文化ホール, 金沢.
22. 源 利成. P11-11. 代謝 (1) (Metabolome (1)), 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014 年 9 月 25 日~27 日, パシフィコ横浜, 横浜.
23. Toshinari Minamoto. The 8th International Conference of the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis: Evening Seminar. November 13th~14th, 2014, Hotel Nikko Fukuoka, Fukuoka, Japan.
24. 源 利成. 第 25 回日本消化器癌発生学会総会:イブニングセミナー, 2014 年 11 月 13 日, 14 日, ホテル日航福岡, 福岡.

・その他（講演, 社会・地域貢献を含む）

25. 源 利成. がんのエネルギー代謝－がんは甘いものが大好きー. 石川県立金沢泉丘高等学校 SSH 模擬講義, 2014 年 1 月 17 日, 金沢大学医学類, 金沢.
26. 源 利成. 大腸がん研究から見つけた新しいがん治療法. 金沢大学公開講座:がん研究の最前線, 2014 年 6 月 28 日, 金沢大学サテライトプラザ西町, 金沢.
27. 源 利成. がんの研究と医療・看護の資質向上. 2014（平成 26）年度看護師資質向上研修【がん看護】, 2014 年 10 月 10 日, 金沢大学附属病院, 金沢.

Ⅲ. 研究成果による知的財産権の出願状況

1. 特許出願

該当なし

Ⅳ. 新聞, 報道など

該当なし

【附記1】 2014 年度共同利用共同研究拠点活動報告書(抜粋)： 研究成果が一般社会に還元(応用)された事例や新しい研究分野の開拓や教育活動に反映された事例

研究成果が一般社会に還元（応用）された事例や新しい研究分野の開拓や教育活動に反映された事例

機関名：国立大学法人金沢大学がん研究所

研究の成果・効果　GSK3β阻害による新しいがん治療法の開発と臨床応用の試み

たん白質リン酸化酵素の1つGSK3βは糖エネルギー代謝をはじめとするさまざまな細胞の働きを調節します。その調節異常は糖尿病やアルツハイマー病などの成人疾患を発症させるとされています。
大腸がん研究を通じて、GSK3βのがん促進作用を発見しました。そして、GSK3β阻害による強力ながん治療効果を証明し、既存医薬品の転用による難治がん治療の臨床研究を開始しました。本研究を推進することにより、がんを含む主な成人病の病態の理解と新しい治療法の開発に繋がることが期待されます。

これまでにGSK3βはがん促進経路を遮断して、がん抑制的に作用するとひろく考えられてきた。
源らは、この仮説とは異なりGSK3βはがんの悪性形質に深く関って、「がん促進的」作用することを明らかにした。そして、GSK3βの作用阻害によるがん治療効果を実験的に証明した。これをもとに、GSK3β阻害医薬品の転用による脳腫瘍と膵がん治療の臨床研究を開始した。現在、新たな阻害薬剤同定のため化合物スクリーニング法の開発に取組んでいる。

GSK3β阻害によるがん細胞の生存、増殖、浸潤の抑制効果、抗がん剤･放射線治療の増感作用とそのメカニズムや安全性を、大腸がん、膵がん、膠芽腫、骨肉腫を対象に実証した。既存薬転用による膠芽腫と膵がん化学療法の臨床試験により、GSK3β阻害医薬品の効果と安全性を検証している。
本研究は、がん悪性形質の理解と治療法の開発に貢献する。大局的には、少子高齢化先進国の我が国において、その持続性確保のための障壁となるがんを含めた成人疾患の病態の解明と新しい治療方策の開発に資することが期待される。

用語集

既存薬転用(drug repurposing/repositioning)　既存医薬品(とくに特許切れの医薬品)あるいは開発中止となった化合物(少なくとも第Ｉ相安全性試験は終了しているもの)を別の適応で開発すること。

GSK3β阻害医薬品　本来の効能とは関係なく、GSK3β阻害作用が科学的に証明されている医薬品。リチウム(双極性障害)、シメチジン(胃潰瘍)、ジプレキサ(統合失調症)、バルプロ酸(てんかん)などが報告され、本課題の臨床研究に用いられている。

【附記2】 **COSMO SCIENCE I NEWS**

No. 4

COSMO SCIENCE I NEWS

石川県立金沢泉丘高等学校 SSH 推進室

第４回コスモサイエンスⅠ　　平成 26 年 1 月 17 日（金）

講義１：「においの受容とノーベル賞」

講師：金沢医科大学　教授　三輪　高喜　先生

講義２：「がんのエネルギー代謝」

講師：金沢大学がん進展制御研究所　教授　源　利成　先生

場　所：金沢大学宝町キャンパス

感想

私が今回の講義の中で最も興味深かったものは、ガン細胞が起こすワールブルグ効果を利用して、ガン細胞を特定する、ＦＤＧ－ＰＥＴ検査である。この検査は、ガン細胞が他の細胞と比べて、非常に多くのグルコースを消費するため、その細胞を放射線を使って見つけ出すというものだ。ＦＤＧ－ＰＥＴ検査では、ＣＴ検査などの他の検査に比べて正確な結果を得ることができるため、ガンの早期発見ができるようになる。このように直接体の中を見て、ガンを見つけるのではなく、間接的にガンを発見するというやり方は私にとって大変興味深いものであった。だが、ＦＤＧ－ＰＥＴ検査には、費用が高いため、あまり一般的な検査になっていないことや、検査の前日には、検査に支障が出ないようにするために食事の制限をしなくてはならないという短所がある。

私は、科学技術者は、どんなに革新的で有用性のある開発をしても、一般の人々が手の届くようなものでなければ、まったく意味がないことを心得ておくことが大切だと思う。ＦＤＧ－ＰＥＴ検査でもそうだが、どんなに有用な技術が開発されても、一般の人々が使いやすいものでなければ、従来の技術に頼るほかなくなってしまう。また、技術は使う人の負担がより少なくなるようにすることも大切である。科学技術開発とは、目新しさや便利さだけを追求していくのではなく、使う人の負担が軽減するようにすることや、一般の人々の手に届く、身近なものにすることが大切な要素であると思う。

（１９番　齋藤）

「がんのエネルギー代謝」の講義で最も興味深かった部分は、がん細胞の血行性転移のしくみである。がん細胞は血管内に侵入し、移動するときに単純に血液の流れにまかせるのではなく、せまくなっている部分では弾みをつけて動いているそうだ。そして、血管外の他組織へ侵入する地点を自ら決定し、そこにがん細胞は集まってくるのだ。このことから、がん細胞はただ単に増殖することで周りの器官に悪影響を及ぼし、転移する時には、たまたま流れついた場所で増殖し、腫瘍になるのだと考えていたが、「劣悪な環境で生き続けるハイテク戦士」と先生が比喩されていたように高性能で奇妙な細胞であると思った。

また、「においの受容とノーベル賞」の講義では、ヒトにはにおいを感知するためのにおい受容体が３９６個、その遺伝子が８２１個もあることがわかっており、その組み合わせによって膨大なにおいの種類を判別することができ、さらに濃度によって変化するにおいも特有な親和性によって認知できているということが、鼻の奥のさほど大きくない部分で行われていることを知って興味深かった。

科学技術者として身につけておかなくてはならない素養、必要であると考えることは、妥協を許さず、物事を適切に判断する力だと思う。どれほど高性能の器具を正しく使い実験を行って得られたデータであっても、その意味を正確に考慮することができなければ、その実験の意味自体が薄れてしまう。におい受容機構の解明からわずか５０年しかたっておらず、におい受容体遺伝子の発見によってノーベル賞が受賞された年も１９９１年と、まだ平成に入ってからである。このように、自らの説を証明することができるデータを得ることは簡単ではない。しかし、そのような時にこそ期待された結果を得られなかったデータから、さらにわかる事を考慮するとともに、妥協を許さない姿勢をとることが大切なのだと思う。

（２５番　土田）

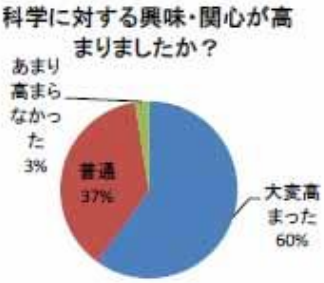
今回、日本人の三割が命を落とす原因となっているがんについて学んだ。がんは、生体内の細胞が異常に、かつ無制限に増殖する病気であり、臓器や組織で細胞増殖が起きると、その正常な機能を妨害、停止させてしまうのである。有名な病気であるにもかかわらず、分かっていないことが多いのも事実である。

がんは、正常細胞とは異なる性質をもっている。一つはがん細胞自身が活発に動くということだ。活発に動くことで、体内の色々な組織・器官に転移して増殖していくのだ。もう一つはがん細胞自身のエネルギーの作り方だ。正常細胞は、酸素を用いた酸化的リン酸化によるものと、酸素を用いない嫌気性解糖によるものの二つでエネルギーを生産している。酸化的リン酸化の方が、嫌気性解糖よりもエネルギー生産がはるかに効率的である。しかし、がん細胞は嫌気性解糖によってのみでエネルギーを生産しているのだ。私はこのことが非常に不思議に思えた。がん細胞は、活発に活動するにもかかわらず、エネルギーの生産効率は悪いということになるからだ。源先生は、がんが低酸素でも生存できる秘密は、この代謝にあるのではないかとおっしゃっていた。

近年、がんのみならず、多くの病気についての研究がなされている。分からないことが山積みになっている病気でも、実際にその病気にかかって苦しんでいる人々が大勢いるのだから、あらゆる方面からのアプローチを行い、粘り強く研究に取り組む姿勢を持つことが、科学技術者として不可欠だと思う。そして、源先生もおっしゃっていたように「研究を楽しむ」ということが、研究を長期にわたって続ける上で重要なことだと感じた。

（１８番　光田）

Result of a questionnaire



【附記3】 発表論文(印刷中)の抜粋： 抄録

Chikano Y, Domoto T, Furuta T, Sabit H, Kitano-Tamura A, Pyko IV, Takino T, Sai Y, Hayashi Y, Sato H, Miyamoto KI, Nakada M, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3β sustains invasion of glioblastoma via the focal adhesion kinase, Rac1 and c-Jun N-terminal kinase-mediated pathway. *Mol Cancer Ther*, in press. 2014 Dec 10. doi: 10.1158/1535-7163. MCT-14-0479. [Epub ahead of print]

The failure of current treatment options for glioblastoma stems from their inability to control tumor cell proliferation and invasion. Biologically targeted therapies offer great hope and one promising target is glycogen synthase kinase-3β (GSK3β), implicated in various diseases, including cancer. We previously reported that inhibition of GSK3β compromises the survival and proliferation of glioblastoma cells, induces their apoptosis, and sensitizes them to temozolomide and radiation. Here, we explore whether GSK3β also contributes to the highly invasive nature of glioblastoma. The effects of GSK3β inhibition on migration and invasion of glioblastoma cells were examined by wound-healing and Transwell assays, as well as in a mouse model of glioblastoma. We also investigated changes in cellular microarchitectures, cytoskeletal components, and proteins responsible for cell motility and invasion. Inhibition of GSK3β attenuated the migration and invasion of glioblastoma cells in vitro and that of tumor cells in a mouse model of glioblastoma. These effects were associated with suppression of the molecular axis involving focal adhesion kinase, guanine nucleotide exchange factors/Rac1 and c-Jun N-terminal kinase. Changes in cellular phenotypes responsible for cell motility and invasion were also observed, including decreased formation of lamellipodia and invadopodium-like microstructures and alterations in the subcellular localization, and activity of Rac1 and F-actin. These changes coincided with decreased expression of matrix metalloproteinases. Our results confirm the potential of GSK3β as an attractive therapeutic target against glioblastoma invasion, thus highlighting a second role in this tumor type in addition to its involvement in chemo- and radioresistance.

Kurklu B, Whitehead RH, Ong EK, Minamoto T, Fox JG, Mann JR, Judd LM, Giraud AS, Menheniott TR. Lineage-specific RUNX3 hypomethylation marks the pre-neoplastic immune component of gastric cancer. *Oncogene*, in press. 2014 Aug 4. doi: 10.1038/onc.2014.233. [Epub ahead of print]

Runt domain transcription factor 3 (RUNX3) is widely regarded as a tumour-suppressor gene inactivated by DNA hypermethylation of its canonical CpG (cytidine-phosphate-guanidine) island (CGI) promoter in gastric cancer (GC). Absence of RUNX3 expression from normal gastric epithelial cells (GECs), the progenitors to GC, coupled with frequent RUNX3 overexpression in GC progression, challenge this longstanding paradigm. However, epigenetic models to better describe RUNX3 deregulation in GC have not emerged. Here, we identify lineage-specific DNA methylation at an alternate, non-CGI promoter (P1) as a new mechanism of RUNX3 epigenetic control. In normal GECs, P1 was hypermethylated and repressed, whereas in immune lineages P1 was hypomethylated and widely expressed. In human GC development, we detected aberrant P1 hypomethylation signatures associated with the early inflammatory, preneoplastic and tumour stages. Aberrant P1 hypomethylation was fully recapitulated in mouse models of gastric inflammation and tumorigenesis. Cell sorting showed that P1 hypomethylation reflects altered cell-type composition of the gastric epithelium/tumour microenvironment caused by immune cell recruitment, not methylation loss. Finally, via long-term culture of gastric tumour epithelium, we revealed that de novo methylation of the RUNX3 canonical CGI promoter is a bystander effect of oncogenic immortalization and not likely causal in GC pathogenesis as previously argued. We propose a new model of RUNX3 epigenetic control in cancer, based on immune-specific, non-CGI promoter hypomethylation. This novel epigenetic signature may have utility in early detection of GC and possibly other epithelial cancers with premalignant immune involvement.