

# Vicennial Report 2016-2020

*A Milestone at the 20<sup>th</sup> Year*



金沢大学がん<sup>進展</sup>制御 研究所腫瘍制御研究分野

研究のあゆみと業績 2016~2020

\* \* \* \* \*  
\* \* \* \* \*

**Vicennial Reports 2016-2020**

**Division of Translational & Clinical Oncology  
Cancer Research Institute  
Kanazawa University, Kanazawa, Japan**



## Vicennial Activity 2016-2020



Downstream, Present & Upstream  
—これまでと「いま」、そしてこれから—

北陸支部

源 利成  
みなもと としなり

昭和五十八年卒業



二十年が経過します。今回、本誌への寄稿依頼が届いたのは奇遇です。せっかくの機会なので、これまでと「いま」、そしてこれからのことについて認（した）めします。

私は卒業すぐに、金沢の大学院で病理学を修め、在籍中の二年間は東京医科歯科大学難治疾患研究所に出身しました。この時期にこれまでで唯一、順天堂と交流しました。その後は二〇〇八年まで金沢大学がん研究所と附属病院（二〇〇一年に金沢大学病院に統合）で消化器・腫瘍外科の修練と研究に従事しました。途中、国立がんセンター研究所と米國マントサイナイ医科大学に出向した期間のほかは、およそ十五年間に

四〇〇数十人の患者さんを執刀する機会に恵まれました。一九九八年春から現在の研究室を併任し始めましたので、二〇〇八年七月のがん研外科診療科の廃止までの十年間は外科とがん研究の掛けもちでした。それが以降は現在まで、消化器がんや難治・希少がんの橋渡し研究に軸足を移し、大学病院がんセンターで診療を続けています。

外科の恩師からはつぎのような教えを受けました。それは「手術は知識、技量、経験を遺憾なく発揮すべき場であり、外科医を志す医師がその習熟と向上に努力すべきことは言うまでもない。日常診療で外科医が患者さん

を診察し、手術し、社会復帰させるまでの一連の過程には、患者さんと医師との信頼関係が最も重要であり、単に手術を行うという技術的な面だけでなく、外科医としての情熱と人間性が要求される。」というものです。また、研究が少し軌道に乗りかけたころ、米國研究者や米國癌学会とトラブルがあったとき、国立がんセンターの恩師から、つぎのような手紙が届きました。その内容は「国際的・international」ということは、各国の歴史、文化が確認して成り立っている美名です。中性の水のようなものではなく、国際化という言葉は商売の駆け引きや民族の勢力争いのこと、最もしばしば使われます。パスツールが

云った科学には国境がなくとも、科学者には国境がある、ということ。日本人は人が好いので、結局、西洋人に手玉にとられるのです。西洋にはない仕事を早くして、早く発表することが唯一無二の方策です。元氣を出して、日本の科学のために「健闘ください。」という、叱咤です。これまでの仕事とこれらの助言を踏まえ、臨床と研究に関する自身の考えを駄文にまとめました（※<sup>2</sup>）。同窓の皆さんで「関心がある方は、私か茶崖編集部に電子版刷りをご請求ください。」

人生のおよそ三分の二におよぶ期間にわたり、外科、研究ともに大講座ではなく、一貫して小さなグループで活動してきました。それでも多くの仲間に出会い（写真はそのお一人の人事のお祝いです）、いただいた公的・民間の研究資金は八億円を超えています（※<sup>3</sup>）。ありがたいことと国民や仲間のみなさんに感謝しながら、大学で残された三年間をこれからどうしようかと思索しています。

（※<sup>1</sup>）源 利成・腫瘍外科医の遺伝子診断事始め。茶崖 105: 6-9, 2002.

（※<sup>2</sup>）源 利成・巻頭言…研究力と臨床力 Integrative biomedical research and clinical activity. 金沢大学十全医会誌 124 (2): 19, 2015. 別刷請求先…

出典: 順天堂大学医学部同窓会誌「茶崖」第 181 号, 2021 年 1 月発行

※ 順天堂大学医学部同窓会の許可を得て転載.

参考: 国立がんセンターの恩師からの手紙 **【附記1】(第 44 頁)**

PDF 請求先: minamoto@staff.kanazawa-u.ac.jp

## 研究力と臨床力

## Integrative Biomedical Research and Clinical Activity

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  
 源 利 成

私は金沢大学十全医学会雑誌に執筆するのはこれで3回目です。はじめての投稿(学位研究)が受理された当時<sup>1)</sup>、本誌には基礎、臨床の多くの教室から学位論文が掲載され、若き基礎医学研究者と臨床医たちの研究で活気に満ち溢れているかのようでした。そのおよそ四半世紀後に、私の学会報告<sup>2)</sup>が掲載された号には学位論文は一遍のみであり、隔世の感がします。これは現在、多くの学位研究が英文誌に発表されている、つまり研究力の向上の表れです。一方、指導的立場にある多くの先生方は学位審査を通じて、修練中の臨床医の研究離れを少なからず実感されているのではないかと愚考します。

およそ10年前、国の施策で臨床研修の新たな制度化にとともに、卒後一定期間の新人医師たちの進路は画一化され、その後のキャリアは多様化しました。必ずしもすべてこれに帰するわけではありませんが、この制度化の前後から前途有望な新卒医師たちの医育研究機関への関心は薄れ、医学生物学研究への志向、動機や意欲が臨床研修へのそれに比べて大きく遅れをとってしまったようです。これを危惧したのか、国は「基礎・臨床を両輪とした医学教育改革によるグローバルな医師養成」事業を2012年に開始しました。しかし、これは一部の医育機関を対象にして基礎研究医養成に力点を置いたものであり、本稿の視点とは異なり、臨床医に対する「医学生物学研究のすゝめ」的な内容ではなさそうです。

幸か不幸か、私は医学科卒業後これまで消化器外科学、消化器病学、消化器内視鏡学、腫瘍外科学の診療および臨床(的)研究とともに、がん研究に従事して現在に至っています。本稿では、いわゆる医学部医学科を修めて間もない医師や、現在就学中の方々を中心に、医学研究と臨床の絶妙なバランスについて、いまの立場から思っていること、考えていることを紹介します。

京都大学の山中伸弥先生はご自身の人生を振り返って、「手術が下手で“ジャマナカ”と呼ばれていた」ことを引き合いに出され、整形外科医としての挫折がなければ研究者の道へ進むことはなかったと講演で述べられています。確かにこれは一理あるように受け止められて、多くの共感を得ていることは事実です。しかし、医学科卒業者の研究離れの現状を考えると、そして国策ともいえる研究医養成の推進という点で、あまり元気の出る内容ではありません(私見)。

実験をして論文をたくさん書いている医師は臨床(診療)が上手くない、という意見をときに耳にすることがあります。とくに外科系の臨床分野では、人物を評価するときなどにこのような「風評」は稀ではありません。これは本当でしょうか？私はそうは思いません。およそ20年間にわたる消化器腫瘍外科の経験のなかで、私は後続の外科医の臨床実務と、臨床的研究や医学生物学研究を指導する立場になったときに漠然と感じたことがあります。術前検査、手術や周術期管理をさせると上手い外科医は、往々にして研究をさせても優秀であるということです。この逆については敢えて言及しませんが、これはかなりの臨床医に当てはまるのではないかと思います。

高質な医学、医療の実現や提供には、このような患者や病気に立ち向かう気概、能力(臨床力)と、疾患の本質を考究して見極めようとする研究力を併せて身につけることが肝要です。これに重要な医学、医療に対する生来の「センス」を持つ医学生、医師にはそれほど難しいことではありませんが、そうでない場合でも日々の修練と工夫により実現できるものと確信します。これは臨床医に限ったことではなく、基礎医学を志す研究医には臨床医学や医療への理解と経験は欠かせません。この点で、卒後臨床研修制度が足枷とならず、うまく機能してくれることを願っています。私たちが研究力と臨床力をともに高めることができれば、その達成感と充実感のもとより、それは大きな力になって、医学、医療と生命科学へのはかりしれない貢献になると期待されます。

「研究心(マインド)」ということばがしばしば用いられます。しかし、それは実体をともなわず、決して研究力を意味するものではありません。今回の私見を理解していただき、臨床力と研究力を身につけた臨床医や、臨床を経験、理解した研究医を志す医学徒や卒後間もない医師の皆さんにエールを送ります。

## 文 献

- 1) 源 利成. 乳癌の間質における型別コラーゲン(I型, III型, IV型およびV型)およびラミニンの局在. 金沢大学十全医学会誌 95: 975-990, 1986.
- 2) 源 利成. 第24回日本消化器癌発生学会総会. 金沢大学十全医学会誌 122: 89, 2013.

※ 金沢大学十全医学会の許可を得て転載

PDF 請求先: minamoto@staff.kanazawa-u.ac.jp



この20年を<sup>かえり</sup>顧みて、そしてこれから  
— Downstream, Present & Upstream —

表題の”vicennial”は20年ごとのということの意味する形容詞で、この研究室を担当するようになって満20年が経過しました。より正確には、米国出向から帰った1998年4月、当研究所改組に伴って臨床部門(当時)に新たに開設された遺伝子診断研究分野の主任助教授と附属病院腫瘍外科を併任してから23年有余になります。今年7月に生まれる予定の2nd grandkidが成人を迎えて、大学を卒業するころに相当します。これが長かったのか短かったのかは、私には実感がわかりません。

10年目のDecennial Report(2011年7月)と15年目のQuinquennial Report(2016年7月)に倣って、このVicennial Reportを纏めようと思いついたとき、ふと浮かんだのがこの光景です。主任になる前後から2001年10月に現在の宝町キャンパスに移転するまでの私の居住スペースです。傍目には不思議な感じがするかもしれませんが、自分でも、どうしてこの写真を撮ったのかよく覚えていません。今回、皆さんにお知らせするためだったのででしょうか? いや、そんなことはないと思います。それでも、その当時の自分には身の丈に合っていたようで、いまでも気に入っています。しかも、北向きの窓の向いは県立金沢女子高等学校(現:金沢伏見高等学校)の校庭で、業務の合い間に癒されました。

この20年間に長かったか、短かったか、あるいは丁度であったかは別にして、この手の記録集の前書きは時候のあいさつなどまじえて、往々にして格調高い記載と意気込みが求められるようです。しかし、それは私には馴染みません。幸いなことに、2015年と2020年の節目にあたる時に、金沢大学十全医学会誌と母校:順天堂大学の医学部同窓会誌「茶崖(さがい)」にそれぞれ寄稿した巻頭言と近況が、この20年間に物語たり、総括してくれているのに気づきました。そこで、この20年間のありようを皆さんにわかっていただくために、金沢大学十全医学会と順天堂大学医学部同窓会のご厚意により冒頭に転載し、「まえがき」の代用としました。「茶崖」誌に引用した国立がんセンターの恩師からの手紙は【附記1:第44頁】に転載してあります。

この記録集では、15年間の内容との重なりを避け、2016年から2020年の活動概要と業績を纏めました。なお、外部資金については20年間のデータを総括しました(第22-23頁)。「あとがき」を先に書くようなものとはいえ、このVicennial Reportの編集にはかなり労力を要しました。皆さんが、「まえがき」だけでなく、できるだけ多くの内容を見て、そしてご批評くださるようお願いしています。

2021年6月30日(水)

## 源 利 成

〒920-0934 石川県金沢市宝町 13 番 1 号  
金沢大学がん<sup>腫瘍</sup>研究所・腫瘍制御  
金沢大学附属病院がんセンター(併任)  
金沢医科大学病院内視鏡科(非常勤)  
☎ 076-265-2792(直通), 2798(事務, 研究室)  
☎ 076-234-4529  
✉ [minamoto@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:minamoto@staff.kanazawa-u.ac.jp)

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



金沢大学がん研究所附属病院(旧:米泉キャンパス)4階助手室の一隅  
2000年12月2日 午前1時15分

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](mailto:minamoto@staff.kanazawa-u.ac.jp)

## 【目次】

研究分野と活動の変遷	5
研究メンバー	7
共同研究者	8
5年間のあゆみとできごと 2016年-2020年	10
外部資金の受入れ状況	22
研究業績	30
論文発表	30
学会発表、学会開催	32
その他(地域・社会貢献など)	32
知的財産、関連活動など	42
メディア・新聞報道など	42
附記一覧: 附記1~14(学位論文特集を含む)	43



## 【研究分野と活動の変遷 —20 年間の総括—】

当研究分野は 1998 年 4 月に遺伝子診断 Division of Diagnostic Molecular Oncology の旧称で開設され、その後 22 年間にわたって、消化器がんを中心にがんの多様な生物病態と腫瘍外科学的特性について、基礎と臨床を関係づけるかたちの研究を指向している。とくに 2006 年には分野名を腫瘍制御 Division of Translational and Clinical Oncology に改称し、その方向性をゲータ発掘型研究から仮説検証型研究に転換した。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ために、学内外のグループと共同研究を進めて現在に至っている。

### 1. 大腸がんの Wnt 経路研究から消化器がんの分子病理学的特性の研究へのシフト

Wnt 経路のがん化作用を理解するため、2000 年前後より大腸がんの腫瘍-宿主境界の腫瘍環境で活性化される  $\beta$ -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。とくに  $\beta$ -カテニンが転写誘導する CRD-BP (coding region determinant-binding protein) を発見し、大腸がん病態との関連を検討した。また、がんにおける  $\beta$ -カテニン活性化の仕組みについて、その分解複合体構成因子やユビキチン経路の調節異常を明らかにしてきた。この課題は大腸がんの Wnt 経路の病理作用の理解と、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、一連の成果は評価が高い国際誌に掲載された。しかし、その引用回数は学術誌の評判に見合わず(下表)、成果の臨床応用には程遠い状況であり、方向を変えつぎの研究に着手した。

雑誌名	概要	Impact factor*	Citation (Scopus)
Mol Cell 2000	$\beta$ -カテニンの E3 ユビキチン化酵素 $\beta$ -TrCP1 の同定	17.970	141
Gastroenterology 2002	大腸がん浸潤先進部の $\beta$ -カテニンの病理作用	22.682	121
Clin Cancer Res 2003	大腸がんの病態と Ras、 $\beta$ -カテニンの活性化	12.531	48
J Natl Cancer Inst 2004	大腸がんにおける $\beta$ -TrCP1 の病的作用と転移	13.757	135
Nature 2006	$\beta$ -カテニン/Tcf4 の新規転写標的 CRD-BP の発見	49.962	171
Cancer Res 2009	CRD-BP による Gli 安定化と Hh シグナル活性化	12.701	74

\*インパクトファクター、引用件数ともに 2020 年のデータ。略語: CRD-BP, coding region determinant-binding protein; Hh, hedgehog;  $\beta$ -TrCP1,  $\beta$ -transducin repeats-containing protein 1

#### (1) Wnt 経路と細胞分裂過程における核膜孔複合体因子 (nucleoporins: Nups) の機能解析:

Wnt 経路活性に必須であり核局在構造を持たない  $\beta$ -カテニンの核移入の仕組みについて、本学 Richard Wong 教授とともに核-細胞質間分子移送を担う Nups の検索を始めた。そして、大腸がん細胞では特定の Nup が  $\beta$ -カテニンや Tcf7L2 の核内発現に作用することを見出した。

がん細胞の核分裂で一過性に消失する核膜から Nup の一種 translocated promoter region (Tpr) が中心小体や紡錘体に局在を変えて、核分裂過程を推進し、がん促進的に作用することが知られている。大腸がん組織検体や TCGA (The Cancer Genome Atlas) データベースを解析すると、Tpr はがん細胞に高発現していた。そして、分裂核に動員される Tpr の機能に glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  が Wnt 経路を介さず協働し、がん抑制的な核分裂崩壊 (mitotic catastrophe) を回避することを見いだした。これは奇しくも、後述の GSK3 $\beta$  のがん促進作用を補完する結果であった。

## (2) 質量分析による大腸がん診断法開発の試み:

山梨大学(現:帝京大学):竹田 扇教授らが開発した大気圧イオン化法-質量分析を用いて、大腸がん質量分析診断法開発の共同研究を継続している。大腸組織の質量分析パターンをもとに特有の統計解析と機械学習を組合わせて非がん/がんの判別(診断)アルゴリズムを構築し、90%以上の感度と特異度による判別を可能にした(論文作成中)。現在、島津製作所基盤技術研究所と共同で、大腸がんの質量分析-内視鏡診断法の内視鏡デバイス開発に着手した。

## 2. GSK3 $\beta$ 阻害によるがん治療法の研究、開発基盤

Wnt 経路抑制因子と認識されている GSK3 $\beta$  が固有の分子経路を介して、がんの悪性形質を推進することを系統的に示してきた。そして、GSK3 $\beta$  阻害の強力で特異的ながん治療効果を細胞レベルと担がん動物で実証した。また、学内外の外科系を中心とするグループと連携し、膵がん、膠芽腫や骨軟部肉腫などの難治、希少がんで高活性を示す GSK3 $\beta$  が、高度の腫瘍浸潤性と治療(抗がん剤、放射線)不応性の悪性形質を連結することを見出した。一連の研究をもとに、GSK3 $\beta$  阻害薬品の転用と抗がん剤を併用するがん治療法を開発し、再発膠芽腫(附属病院脳神経外科)と進行膵がん(金沢医科大学病院)を対象とする医師主導臨床研究によりその安全性と抗腫瘍効果を検証した。しかし、**薬剤転用の実装に関する我々の認識が甘かったことから、がん診療への導入は実現しなかった**。現在、GSK3 $\beta$  ががんの根源的特性である糖代謝改変と核分裂機構に共通の促進機能を示すことを示唆する予備成果を得ている(下記)。また、GSK3 $\beta$  のがん促進理論の強化と GSK3 $\beta$  阻害によるがん治療の概念実証(POC)のため、その機能解析を食道扁平上皮がん、ラット食道発がんモデル、腫瘍浸潤とがん幹細胞性を特徴とする抗がん剤耐性獲得膵がんや整形外科領域の軟部肉腫を対象に進め、2020年には膵内分泌腫瘍(PNET)の共同研究も開始した。前記の Wnt 研究とは異なり、現在までの研究成果を報告した原著論文と総説の引用件数は、掲載学術誌の評判とは関係なく併せておよそ 1,000 回に上っている。

## 3. がんの代謝特性にもとづく悪性形質の解析研究

GSK3 $\beta$  は糖代謝の初期段階でグリコーゲン代謝を制御するという観点から、がん固有の糖代謝改変(Warburg 効果)に関わる触媒酵素やがん促進性自食作用に対する GSK3 $\beta$  の機能解析を進めている。とくに、特定の間代謝産物が解糖経路と自食作用の接点になるという最近の報告をもとに、これらの代謝経路における GSK3 $\beta$  の機能を統合的に明らかにすることを目的とする。これとは別に、食道の扁平上皮発がん初期の生物学的特性は細胞内グリコーゲンの減少、消失である。この点に鑑み、患者由来の正常食道扁平上皮細胞とマウスを対象に、グリコーゲン合成酵素と GSK3 $\beta$  のゲノム編集による食道扁平上皮易発がん状態の誘発を試みる研究を 2018 年に開始し、目的の改変マウスを作出して、長期の経過観察を継続中である。

## 4. ヒト消化管がん組織バンクを中心とする大腸がんの分子病理学的研究

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、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て現在に至っている。この組織資源の共同利用促進のために、日本医療研究開発機構ゲノム医療支援サイト\*に情報公開している。組織バンク検体を利用して、上記の質量分析診断のほか、名古屋市立大学(大腸鋸歯状腺腫)、香川大学(大腸がんテロメア解析)と共同研究を開始した。\* <http://www.biobank.amed.go.jp/biobank/index.html>



## 【研究メンバー】(2016年～2020年)

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～2009年 3月 分子標的がん医療研究開発 センター長
助教	堂本貴寛 <sup>たかひろ</sup>	2013年 11月～2018年 11月 テニユアトラック 2018年 12月～現在
大学院 (博士課程)	金子真美 富田泰斗 <sup>やすと</sup> 北村祥貴 <sup>ひろたか</sup> 下崎真吾 阿部健作 竹中 哲 <sup>さとし</sup> Diliraba Bolidong <sup>ディリレバ ボリドン</sup> 中西宏佳 <sup>ひろよし</sup> 上原将大 <sup>まさひろ</sup> 太田亮介 佐々木規雄 上原将大 <sup>まさひろ</sup>	2010年 4月～2016年 3月 【先進総合外科学】 2011年 7月～2019年 3月 【一般・消化器外科学】 2011年 8月～2018年 3月 【先進総合外科学】 2011年 11月～2017年 3月 【整形外科学】 2015年 1月～2020年 9月 【整形外科学】 2015年 5月～現在 【消化器・腫瘍・再生外科学】 2016年 10月～2020年 12月 【腫瘍制御学】 2017年 4月～現在 【腫瘍制御学】 2017年 4月～現在 【腫瘍制御学】 2018年 4月～現在 【腫瘍制御学】 2014年 4月～2016年 3月 【保健学修士】 2015年 4月～2017年 3月 【医学修士・腫瘍制御学】
博士研究員	Ilia V. Pyko	2014年 3月～2019年 8月
医学類4年	石井浩子	2015年 6月～2016年 3月
同3年	守田周平 <sup>もりた</sup> 石田 岳 <sup>たかし</sup>	メディカルリサーチトレーニングプログラム(MRT) メディカルリサーチトレーニングプログラム(MRT)
共同研究員	小竹優範 <sup>まさのり</sup>	2009年 12月～現在 (厚生連高岡病院 外科)
研究生	波佐谷兼慶 <sup>はさたにけんけい</sup>	2019年 6月～2019年 9月 (福井県立病院 消化器内科)
研究支援員	浅香敦子 阿部尚子	2008年 4月～現在 2013年 4月～2020年 3月 (ヒトがん組織バンク)
研究協力員	旭井亮一 <sup>あさい</sup> 川島篤弘 藤沢弘範 <sup>ひろのり</sup> 横井健二	2003年 9月～現在 (株)凸版印刷研究所 2004年 4月～現在 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 2005年 4月～現在 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 脳神経外科 2007年 4月～現在 米国 ヒューストンメソジスト研究所 ナノ医療部門

	しまさき 島崎猛夫	2007年～現在 金沢医科大学総合医学研究所、消化器内科
	ひがし 東 朋美	2007年4月～現在 金沢大学医薬保健研究域医学系 環境分子応答学(衛生学)
	かさしま 笠島里美	2007年4月～現在 金沢大学医薬保健研究域保健学系 検査技術科学
	かつよし 宮下勝吉	2009年4月～現在 福井県立病院 脳神経外科学
	なかじま 中島日出夫	2012年6月～現在 上尾中央総合病院 腫瘍内科、埼玉 医科大学総合医療センター 消化管・一般外科
	下崎真吾	2017年4月～現在 医療法人社団 下崎整形外科医院
	澤田 武	2017年12月～現在 名古屋市立大学消化器・内分泌内科学
	太田亮介	2019年4月～現在 太田病院(小矢部市)、 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 腫瘍制御学
共同研究者	つか 塚 正彦	金沢大学医薬保健研究域医学系 法・社会医学(法医学)

【共同研究者】(2016年～2020年に共同研究が稼働しているもの。五十音順、敬称略)

教授	石垣靖人	金沢医科大学総合医学研究所
研究部長	いしわた 石渡俊行	東京都健康長寿医療センター 老年病理学、高齢者がん研究
教授	伊藤 透	金沢医科大学 消化器内視鏡学、病院長
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、 (現)国民健康保険 志摩市民病院
教授	太田哲生	金沢大学医薬保健研究域医学系 消化器・腫瘍・再生外科学 (現)湖南学院
	かみ 紙 健次郎	(株)ヒューマンメタボロームテクノロジーズ
准教授	えいじ 久保田英嗣	名古屋市立大学消化器・内分泌内科学
研究員	小泉恵太	鶴見歯科大学、(現)上尾中央総合病院
教授	たけお 小坂健夫	金沢医科大学 一般・消化器外科学
教授	やすし 佐々木泰史	札幌医科大学 医療人育成センター 教養教育研究部門・生物学
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
教授	曾我朋義	慶應義塾大学 先端生命科学研究所
教授	滝野隆久	金沢大学 国際基幹教育院
教授	せん 竹田 扇	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、(現)帝京大学医学部 解剖学



教授	竹村博文	金沢大学医薬保健研究域医学系 先進総合外科学
分野長	土原一哉 <sup>かつや</sup>	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	土屋弘行	金沢大学医薬保健研究域医学系 機能再建学／整形外科学
教授	中田光俊 <sup>なかだ</sup>	金沢大学医薬保健研究域医学系 脳機能制御学/脳神経外科学
助教	中村慶史 <sup>けいし</sup>	金沢大学医薬保健研究域医学系 消化器・腫瘍・再生外科学
副院長	西村元一(故人)	金沢赤十字病院 外科 <b>*第12頁参照</b>
講師	藤田秀人	金沢医科大学 一般・消化器外科学／腫瘍外科学
助教	古田拓也	久留米大学医学部 病理学
教授	松下一之	千葉大学医学研究院 分子病態解析学、附属病院検査部
教授	松田陽子	香川大学医学部病理病態・生体防御講座 腫瘍病理学
准教授	宮下知治	金沢医科大学 一般・消化器外科学/腫瘍外科学
教授	元雄良治 <sup>よしはる</sup>	金沢医科大学 腫瘍内科学
特任教授	山本憲男	金沢大学医薬保健研究域医学系 機能再建学/整形外科学
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
教授	Richard Wong	金沢大学理工学研究域自然システム学系/ナノ生命科学研究所
教授	Andy Giraud	豪州オーストラリア王立小児病院
准教授	Barry Iacopetta	西オーストラリア大学 腫瘍学
	Louise M. Judd	豪州オーストラリア王立小児病院
	Phil Sutton	豪州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
	Trevelyan R. Menhennott	豪州オーストラリア王立小児病院
准教授	Vladimir Spiegelman	ウィスコンシン大学 皮膚科学
研究員	Yu Fujita(藤田 雄)	Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, USA
教授	Ze'ev Ronai	Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, USA

## 【5年間のあゆみとできごと 2016—2020 年】

### 2016 年のあゆみ

今年7月にはこの研究分野を担当してから 15 年経過し、16 年目が始まりました。1998 年4月に研究分野が開設されてから 18 年経ち、19 年目になります。中途半端な区切りとは思いながらも、7月9日(土)に共同研空セミナーと親睦会をしました。これまでにお世話になった先生方、共同研究者や研究仲間の皆さんが参加してくださいました。ゲストのご講演や共同研究者の発表はもとより、その後の親睦会(七夕の会)ともに、ありがたく楽しい集まりになりました(図1)。当日の発表記録と、いつもは居酒屋でする七夕の会 2016(宴会)をホテルでしたときの様子を本誌で紹介します【**附記3**】。

研究室では、研究仲間の皆さんとの共同研究を中心にあまり変わり映えなく研究を進めてきました。私ごとですが、12 月4日に開催された第 108 回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会の評議員会で、第 110 回支部例会の担当に指名されました。2015 年秋に担当した第 121 回日本消化器病学会北陸支部例会と同じく、地方会とはいえ北陸地域の消化器内視鏡学のコアとなる歴史ある学術集会です。これも、いま私が置かれた状況でおよそ 30 年来続けてきた消化器がん研究と消化器疾患診療が認められてのことでしょうか？ 一年後の開催にむけて、精いっぱい努めます。



図1. 共同研究セミナー参加の皆さんと仲間たち 2016 年7月9日(土) 於: ホテル日航金沢

いつもと同じく、末尾に今年の発表論文を紹介します。相変わらず小さなグループですので、仲間の皆さんと一緒に、いまのスタンスでもう少し仕事を続けてみようと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

2016 年12 月年末

源 利 成

## 2016 年のできごと

- 2016 年 1 月 15 日 ・源 利成:石川県立金沢泉丘高等学校スーパ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  
 会場: 金沢大学医学類図書館 十全スタジアム
- 2016 年 3 月 31 日 ・佐々木規雄くんが修士課程(保健学系)を修了  
 修士論文:大腸がんにおける GSK3 $\beta$ 関連 microRNA の発現とがん病態との比較解析
- 2016 年 3 月 31 日 ・石井浩子さんが博士研究員を退職
- 2016 年 7 月 09 日 ・金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御研究分野 共同研究セミナー  
**【附記3】** ・同親睦会(七夕の会 2016)  
 於:ホテル日航金沢
- 2016 年 10 月 01 日 ・中国:新疆医科大学から留学したDiliraba Bolidongディリバ ボリドンさん(図2. 前列左より二人目)が、大学院医薬保健学研究科(医学系)博士課程に入学し、食道がんの分子病理学的研究を始めた。
- 2016 年 11 月 08 日 ・源 利成が第 47 回高松宮姫癌研究基金国際シンポジウムに招待参加  
 ～10 日 於:パレスホテル東京  
 課題:Current Status and Perspective of Cancer Stem Cell Research
- 2016 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
- 2016 年 12 月 04 日 ・第 108 回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会  
 評議員会で、源 利成が第 110 回北陸支部例会の会長に選出
- 2016 年 12 月 09 日 ・腫瘍制御・金沢医科大学腫瘍内科合同忘年会  
 サルヴァトーレ クオモ アンド バール(片町きらら 2 階)



図2. 歓迎会をかねた合同忘年会:金沢市片町きらら前 2016 年 12 月 09 日(金)



## 2017 年のあゆみ

最近はいつもふれていますように、表紙の米印が17個を数えました。私たちの研究分野が始動して満17年を迎えようとしていることを意味します。自身も着々と歳をとっているということです。それでも18年目にむけて気持ちを新たにして、研究のあゆみと業績の編集にとりかかりました。



今年はとても悲しいことがありました。まさに初夏を迎えようとしていた5月31日(水)の夜、金沢赤十字病院副院長の西村元一先生が58歳の現職で他界されました。限られた命(いのち)を惜しまず生ききったかのように、安らかな表情でした。立場は違って長年、専門を同じくして、ときには競いあい、そして助けあって、大腸がんの診療、検診と研究に従事してきた“盟友”(少なくとも私はそう思っています)です。私にははじめて“痛恨のきわみ”とはこのようなことかと思いきらされたように感じました。写真は2015年4月の術前に訪室したときのものです。そのとき西村君は、根治を目指して超拡大手術を受ける意欲を、何食わぬ顔でにこやかに淡々と私に語っていました。病(やまい)に立ち向かう不屈の気概と性根は見あげたものでした。そして、いったんは小康状態であったやまいに徐々にむしばまれながらも、亡くなる前日まで私に「夢(ゆめ)」を語っていた姿がいまでも目に浮かびます。あらためてご冥福を祈ります。本誌の編集のため西村君の奥さま: 詠子さん(がんとむきあう会 理事長)がこころよく写真を提供してくださいました。ありがとうございます。

さて、あいかわらず少人数の弱小体制のなか、ささやかながら今年はいくつか楽しいことがありました。本学では最近、学位記・修了証書授与式にあわせて、顕著な学業成果を修めた学位取得者を全学から選出して、学長賞を授与しています。この数年来、私たちの研究分野で学位研究してきた下崎真吾君(機能再建学/整形外科学大学院; 現 公立南砺中央病院整形外科、当研究室研究協力員)が、「GSK3 $\beta$ を標的とする骨肉腫治療法の開発と分子基盤の解明」に関する研究成果により、2016年度学長賞として2017年3月に表彰されました。また、同じく私たちの研究分野との共同課題により学位研究してきた古田拓也君(脳・脊髄機能制御学/脳神経外科学大学院; 現 久留米大学病理学)が、「GSK3 $\beta$ を標的とする薬剤転用による膠芽腫治療の生物学的基盤と臨床研究」の成果により、下崎君に続いて2017年度前期の学長賞に選出され、今年9月に表彰されました【[附記4](#)】。これらは単に金沢大学という小さなコミュニティでの評価にとどまらず、骨肉腫や膠芽腫で代表される難治・希少がんのしくみと治療に繋がる取りくみとして国際的にひろく評価されるよう願っています。とくに、古田君の仕事はこれまでの共同研究の成果をもとに附属病院脳神経外科で実施した医師主導臨床研究「GSK3 $\beta$ 阻害作用を有する医薬品の併用による再発膠芽の化学療法を試み(UMIN000005111)」の結果をまとめたものです。私たちの研究成果が初めてがん治療の現場に導入されたものであり、研究してきてよかったなあ実感しています。両君を続けて選出してくださった本学: 山崎光悦学長のご見識と、下崎君、古田君の主任である土屋弘行教授(整形外科学)と中田光俊教授(脳神経外科学)に感謝します。

研究室内では今春、2名が大学院博士課程に進みました。このほかに一緒に研究している外科系大学院の皆さんもそれぞれの課題に取り組んでいます。また、研究協力員の笠島里美さんが7月に本学医薬保健学域保健学類(旧: 保健学科)の准教授に就任し【[附記5](#)】、上記の下崎君と旧: 第二内科学/消化器内科2の澤田 武君が研究協力員に加わりました。本当に小さいグループながら、これらの仲間の皆さんと一緒に仕事ができることをありがたく思います。あと私ご

とですが、今年度の科学研究費審査業務において優良審査員に選ばれ、今秋、日本学術振興会から表彰されました。私はこの表彰制度があることを知りませんでしたので、通知されたときには何のことかはよくわかりませんでした。それでも、これまで賞には縁がなかったので、ありがたく頂戴しました。第15ページの【2017年のできごと】をご参照ください。

当研究室の活動とは直接かかわらないものの、第110回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会を2017年11月19日(日)に石川県地場産業振興センターで開催しました【附記6】。予期せぬ冬の気圧配置にともない風雨が強まるなか、荒天にもかかわらず、延べ271名の支部会員が参集しました。私自身、20年来続けてきた消化器外科の手術執刀を終えたのは9年前であり、同時期より当研究所臨床部門の専攻は消化器疾患ではなくなりました。それでも、消化器がんの研究と消化器疾患の診療を少しずつ続けてきたことが認められたためか、本支部例会を担当するようお声がけいただきました。当日は、日本消化器内視鏡学会理事長の田尻久雄先生(東京慈恵会医科大学 先進内視鏡治療研究講座 教授)、同関東支部長の河合 隆先生(東京医科大学 臨床医学系内科 消化器内視鏡分野 教授)、大腸内視鏡診療・研究の第一人者の田中信治先生(広島大学医歯薬保健学研究科 消化器内視鏡学 教授)と弁護士の加藤 慎先生(加藤法律事務所、横浜市)が講演してくださいました。また、私とは金沢大学がん研究所外科の同門で、JDDW 2017: 第94回日本消化器内視鏡学会総会を担当された伊藤 透先生(金沢医科大学消化器内視鏡学 教授)が後方支援してくださいました。いまの私の立場を考えるとありがたいことであり、米島 學支部長、支部役員や会員の皆さんに支えられて、何とか務めることができました。

これに続いて、12月2日に富山市で開催された第47回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会の評議員会で、2年後の第49回東海北陸地方会の担当に指名されました。これは西村元一先生のご縁によるものと思ひ、受けることにしました。これで、2013年秋に担当した第24回日本消化器癌発生学会から1年おきに4回目の学会担当になります。地方会とはいえ本邦の消化器がん検診のコアとなる学術集会の1つです。これも、いま私が置かれた状況でおよそ30年来続けてきた消化器がん研究と消化器疾患診療が認められてのことでしょうか？ 二年後の開催にむけて、精いっぱい努めます。

いつもと同じく、末尾に下崎君の受賞論文の再掲載とともに今年の発表論文を紹介します。相変わらず小さなグループですので、仲間の皆さんと一緒に、いまのスタンスでもう少し仕事を続けてみようと思います。どうぞよろしくお願ひします。

2017年12月 年末

源 利 成

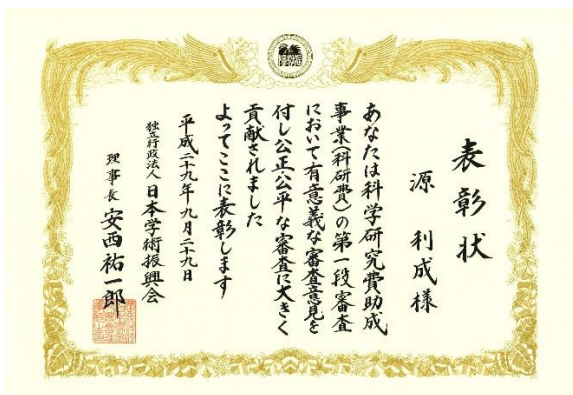
## 2017 年のできごと

- 2017 年 2 月 3 日 ・源 利成: 埼玉県大腸がん地域連携キャンサーボードで講演  
課題: 大腸がん研究から同定した治療標的: 難治、希少がんへの展開  
会場: ラ・ボア・ラクテ、川越市
- 2017 年 2 月 16 日 ・源 利成: 第 4 回山梨医学フォーラムで講演  
課題: 消化器・難治がんの糖代謝特性と治療: 創薬標的 GSK3 $\beta$  に着目して  
会場: 山梨大学医学部 臨床小講堂、山梨県中央市
- 2017 年 3 月 22 日 ・本学学位記・修了証書授与式において、当研究分野で学位研究した下崎真吾君  
**【附記4】** (整形外科学大学院; 現 公立南砺中央病院整形外科) が、顕著な学業成果により  
2016 年度金沢大学学長賞を受賞した(詳細は下記)。  
課題: GSK3 $\beta$ を標的とする骨肉腫治療法の開発と分子基盤の解明
- 2017 年 3 月 31 日 ・下崎真吾君が大学院医学系研究科博士課程(機能再建学・整形外科学)を修了  
学位論文: Shimozaki S, et al. Efficacy of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  targeting  
against osteosarcoma via activation of  $\beta$ -catenin. *Oncotarget* 47 (7):  
77038-51, 2016.  
・上原将大君が医学修士課程を修了  
修士論文: 膵がんのゲムシタピン耐性獲得における glycogen synthase kinase  
(GSK)-3 $\beta$ の役割
- 2017 年 4 月 1 日 ・中西宏佳君(本学消化器内科2)と上原将大君(医学修士課程修了)が大学院医  
薬保健学総合研究科博士課程に入学し、研究を開始した。
- 2017 年 5 月 31 日 ・西村元一先生(金沢赤十字病院副院長)ご逝去  
**【2017 年のあゆみ】** **(第 12 頁)**
- 2017 年 6 月 10 日 ・源 利成: 金沢大学公開講座で講演  
課題: がんの性質にもとづく新しい治療法ー消化器がん、難治がんと希少がんへ  
の取りくみー  
会場: 金沢市西町教育研修館 サテライトプラザ、金沢市
- 2017 年 7 月 01 日 ・笠島里美先生(研究協力員、前 金沢医療センター研究検査科)が医薬保健学域保  
**【附記5】** 健学類 検査技術科学 准教授にご就任。
- 2017 年 7 月 7 日 ・七夕の会を金沢市南町のビストロ・シャレで開宴し、研究仲間の皆さんと交流した。  
**【附記5】** 笠島里美さんの歓迎会と金子真美さんのお祝いの会を併催。
- 2017 年 8 月 4 日 ・源 利成: 日本消化器がん検診学会東海北陸地方会幹事に就任、2019 年秋に開  
催予定の第 49 回東海北陸(7 県)地方会会長に内定。
- 2017 年 8 月 25 日 ・源 利成: 日本科学技術振興機構: 中高生の科学研究実践活動推進プログラム(学  
校活動型)として尾山台高等学校で特別授業を担当。  
課題: いましていること: がんの診療と研究  
場所: 藤花学園 尾山台高等学校、金沢市
- 2017 年 9 月 26 日 ・本学学位記・修了証書授与式において、当研究分野と共同で学位研究した古田  
**【附記4】** 拓也君(脳神経外科学大学院; 現 久留米大学病理学)が、顕著な学業成果により  
2017 年度金沢大学学長賞を受賞した(詳細は下記)。  
課題: GSK3 $\beta$ を標的とする薬剤転用による膠芽腫治療の生物学的基盤と臨床研究
- 2017 年 9 月 30 日 ・古田拓也君が大学院医学系研究科博士課程(脳神経外科学)を修了  
学位論文: Furuta T, et al. Biological basis and clinical study of glycogen synthase



kinase-3 $\beta$ -targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. *Oncotarget* 8 (14): 22811-24, 2017.

- 2017年10月18日 ・源 利成：日本学術振興会 科研費審査委員表彰者に選出され、大学本部で表彰された(下記)。
- 2017年11月19日 ・源 利成：第110回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会を開催  
【附記6】 会場：石川県地場産業振興センター新館  
 参加者：支部会員 271名
- 2017年12月2日 ・源 利成：富山国際会議場で開催された第47回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会の幹事会と評議員会で、2019年秋に開催予定の第49回東海北陸(7県)地方会会長に選出された。
- 2017年12月15日 ・腫瘍制御と七夕の会の合同忘年会と、下崎真吾君のお祝いの会を開催した(下記)。 於：GOEN(金沢駅前)



2017年10月18日：日本学術振興会 科学研究費審査委員表彰式(本学本部棟にて)



2017年12月15日(金) 腫瘍制御と七夕の会の合同忘年会 於：GOEN(金沢駅前)  
 \*前列中央は 2016年度金沢大学学長賞を受賞した下崎真吾君(公立南砺中央病院整形外科)

## 2018 年のあゆみ

2018年は本邦のみならず世界中で、従来にもまして驚くべき天変地異がつづきました。地球温暖化の進行が止まらないためでしょうか？被災された皆さまに心からお見舞い申し上げます。一方、本誌第17ページに記載しましたように、前年に比べて私たちの研究室ではとりたててお話しするような出来ごとはなく、淡々と1年が過ぎたように感じます。それでも、大学院博士課程に1名の消化器内科医と、医学類メディカルリサーチトレーニング(MRT)プログラムに2名の学部学生さんが参加してくれました。少しずつでも仲間が集うのはありがたいことと思います。

このように私たちのところでは何ごともなく一年が過ぎ去ろうとしていた年末に、本学附属病院で「内科再編に関する説明会」がありました。前年度と今春、“消化器内科2”から大学院生を受けいれていることもあり、関心があって参加しました。そこでは学長が同席され、病院長、医学系長と大学院研究科長が相当の決意をもって、附属病院診療科と関連病院群(診療)、医学系講座(教育)および大学院研究科分野(研究)を通じて旧ナンバー内科を廃し、臓器別内科に再編することを宣言し、その準備が進められていること、そして同様に外科再編の構想があると説明されました。私は自身のこれまでのことを考えながら、感慨深く一連の話を伺いました。1977年春に自身が医学部(順大)に入学したときには、すでに内科、外科ともに診療、教育、研究は臓器別体制でした。それからおよそ40年を経た本学でのできごとであり、驚きをもって説明を聞いていました。内科学という同じ志(こころざし)をもつ多くの仲間が再編を成し遂げようとするさまをみて、とてもうらやましく思いました。と同時に、40年前とはいわず少なくとも10数年前にこのような改編がなされていれば、2001年10月から本学附属病院に編入された旧がん研究所附属病院の診療科(内科、外科)もこの再編に組み込まれ、当研究所診療部門が現在とはちがうかたちで存続したかもしれないと責念にも似た不思議な気持ちになりました。ともあれ内科、外科ともに再編のプロセスとその後の経過をみてみたいと思っています。

同様に当研究室の活動とは直接かかわらないものの、12月1日に岐阜市で開催された第48回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会の代議員会で、来年の第49回東海北陸地方会の担当に確定しました。2013年秋に担当した第24回日本消化器癌発生学会から1年おきに4回目の学術集会担当になります。7県の地方会とはいえ、本邦の消化器がん検診のコアとなる学術集会の1つです。これも、いま私が置かれた状況でおよそ30年来続けてきた消化器疾患診療と消化器がん研究が認められてのことと前向きに受けとめています。開催にむけて、本県の主要な検診機関(石川県成人病予防センター、石川県予防医学協会)と連携して、準備を始めました。

これまでと同じく、小さなグループです。仲間を大切に、いまのスタンスでできる仕事を続けます。これからもどうぞよろしくお願いいたします。

2018年12月 年末

源 利 成



## 2018年のできごと

- 2017年11月18日 (補足) **【附記8】**
  - ・研究協力員: 笠島里美さん(本学保健学系准教授)が第64回日本臨床検査医学会学術賞を受賞。  
受賞課題: IgG4関連血管病変の病因・病態の解明
- 2018年3月20日
  - ・源 利成が石川県成人病予防センター大腸集団検診委員会委員を委嘱された。
- 2018年3月31日
  - ・北村祥貴君が大学院医学系研究科博士課程を満期修了
- 2018年4月1日
  - ・太田亮介君(消化器内科2)が大学院医薬保健学総合研究科博士課程に入学し、研究を開始した。
- 2018年4月19日
  - ・源 利成が東京都健康長寿医療センター協力(特任)研究員を委嘱された。
- 2018年6月9日
  - ・源 利成が本学西町サテライトプラザで開催された金沢大学公開講座: がん医療の最前線で、「大腸がん」について講演した。  
課題: 大腸がんのしくみと医療の最前線
- 2018年6月25日~6月28日 **【附記7】**
  - ・金沢大学とロシアとの先制医療交流プログラムの一環として、サンクトペテルブルク医科大学の大学院生と医学部生を受け入れ、交流した。
- 2018年7月6日 **【附記8】**
  - ・七夕の会をJR金沢駅前のオリーブオイル・キッチンで開宴し、研究仲間の皆さんと交流した。  
笠島里美さんの日本臨床検査医学会学術賞受賞(上記)を祝う会を併催した。
- 2018年10月12日
  - ・源 利成が東京都健康長寿医療センター第4回老年病理学研究セミナーで講演  
課題: GSK3β とがん生物学
- 2018年12月1日
  - ・源 利成が日本消化器がん検診学会東海北陸地方会代議員会で、2019年秋に開催予定の第49回東海北陸(7県)地方会会長に決定し、就任した。



2018年7月6日(金) 腫瘍制御と七夕の会の懇親会 於: オリーブオイルキッチン(金沢駅前)  
\* 後列中央は2017年度日本臨床検査医学会学術賞を受賞した笠島里美さん(本学保健学系)



## 2019 年のあゆみ

日記や論文と同じように書き出しが難しい本誌を編集するのが、これで19回目になります。生まれたての赤児(あかご)がやがて成人にならんとするような感じで、私の場合は大学に入学したてのころに相当します。表紙の米印(\*)は19個目を数えます。

淡々と過ごした2018年に比べて今年はいろいろありましたね。今春から2つの年号が交錯し、西暦も入りまじって複雑な年です。事務仕事が苦手な私にはとても不都合に感じ、西暦が主体で年号もハンコも要らない世の中になってほしいと願っています。皆さんはいかがでしょう？この年号の代わりめに、本学分子病理学(第一病理学)の大井章史(あきし)先生がご退任されました。本学の第一病理学教室やがん研究所外科の同門として、宝町(医系)、米泉(旧:がん研病院)、そして2001年の宝町キャンパスへの移転を経て今春まで、大井先生にはつかず離れずの関係で懇意にさせていただきました。いまさらながら、大井先生の今後のご健勝を願っています。

4月には、研究室メンバーで基盤Bをはじめ4件の科学研究費が採択されました。そして、これにひと息つく間もなく、11月30日(土)開催に向けた第49回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会の準備におわれることになりました。地方会とはいえ、東海北陸7県の消化器がん検診の学術と実践にかかわる基幹的な学会です。学会本部、東海北陸支部、県市医師会、県内の主要検診機関、そして大切な仲間を支えられて、およそ350名の参加者を迎えることができました【附記11】。



東海北陸支部コアメンバーと(割烹たけし)

支部長: 乾 和郎(かずお)先生(前列左から2番目)はじめ支部幹部の皆さんから、とても楽しい学術集会であったとのご意見をいただきました。これを受けて、閉会後の反省会は早めの合同忘年会を兼ねて、仲間の絆(きずな)を深めました【附記12】。

学内では年末に、本学附属病院で昨年末の「内科再編」の始動に続いて「外科再編」の構想について説明がありました。病院長、医学系長と大学院研究科長が相当の決意をもって、附属病院診療科と関連病院群(診療)、医学系講座(教育)および大学院研究科分野(研究)を通じて旧ナンバー外科を廃し、臓器別に再編することを宣言し、その準備が進められていると説明されました。内科再編のときと同じように、少なくとも10数年前にこのような改編がなされていれば、私の出自である旧がん研究所外科もこの再編に組み込まれ、自身の進む道もいまとは相当違っていたであろうと不思議な気持ちになりました。

年末になって、中国で新たな感染症の発生を予感させる不気味な情報が舞いこんできました。来年の無事を祈ることにします。それでは、これからもどうぞよろしくお願いいたします。

2019年12月 年末

源 利 成

## 2019年のできごと

- 2019年2月27日 **【附記9】**
- ・金沢大学がん研究所共同研究成果報告会が角間キャンパスで開催された。
  - ・同日、当研究分野共同研究打合せ会(懇親会)で、香川大学医学部病理病態・生体防御講座 腫瘍病理学教授に内定した松田陽子先生(東京都健康長寿医療センター病理診断科)のお祝いの会を併催した。
- 2019年3月17日
- ・大井章史先生(本学分子細胞病理学/第一病理学)の退任記念祝賀会がホテル日航金沢で開催された。第1回北陸分子細胞病理学研究会が併催。
- 2019年3月31日
- ・大井章史先生(本学分子細胞病理学/第一病理学)ご退任
  - ・北村祥貴君ひろたかが医学博士の学位取得(本学)
  - ・富田泰斗君やすとが大学院を修了し、医学博士の学位取得(金沢医科大学大学院)
- 2019年4月1日
- ・研究室メンバーの科学研究費が4件、採択された。
- 2019年7月1日
- ・波佐谷兼慶君はさたにけんけい(福井県立病院消化器内科)が研究生として当研究分野に在籍。
- 2019年7月5日 **【附記10】**
- ・七夕の会をJR金沢駅前のオリーブオイル・キッチンで開宴した。
  - ・北村祥貴君ひろたかの学位取得を祝う会と波佐谷兼慶君はさたにけんけいの歓迎会を併催した。
- 2019年9月30日
- ・研究生:波佐谷兼慶君はさたにけんけい(福井県立病院消化器内科)が医学博士の学位を取得。  
 課題: Efficacy of endoscopic evaluation of acute radiation esophagitis during chemoradiotherapy with proton beam therapy boost for esophageal cancer
- 2019年11月30日 **【附記11、12】**
- ・源利成が第49回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会を石川県文教会館で開催した。
  - ・地方会反省会を兼ねて合同忘年会をカフェ・アルコ(片町プレーゴ)で開催した。



2019年7月5日(金) 腫瘍制御と七夕の会の懇親会 於: オリーブオイルキッチン(金沢駅前)  
 \*源の右隣は学位取得した北村君、その右後方二人目は研究生として加入した波佐谷君。



## 2020年のあゆみ

2020年3月13日(金)午前2時18分、突然の不気味な揺れに起こされました。もしかしてと思いテレビをつけてみると、やはり、いやな予感どおり郷里:輪島市門前町で震度5強(マグニチュード5.5)の地震でした。瞬時、脳裏に浮かんだのは2007年3月25日午前9時42分に発生した震度6強(マグニチュード6.9)の能登半島強震でした。それに比べれば、人的、物的被害は軽かったものの、当時に修復した実家はところどころ損壊し、再修復を余儀なくされました。ただ、重伝建\*に指定されている蔵(くら)の外壁は国の許可なくして修復できないとのことで、軽障でもあり、心が痛みながらやむなく放置してあります。

\*重要伝統的建造物群保存地区:輪島市黒島町

これと前後して、私たちの研究室が20年目を

迎えた(表紙の米印が10年ぶりに揃いました)2020年は年明けから厄介な世のなかになりました。顧みれば、まるで一億総不潔社会であるかのようなありさまで、私自身は3月中旬に東京で日本学術振興会の会議に出席して以降、県外に出向きませんでした。学会、研究会、会議などは軒並み中止、延期、ウェブ、ハイブリッドになっています。会長さんや仲間の皆さんはさぞ大変のことと思います。それでも悪い方に考えず、学会や研究会などは多すぎて頻繁すぎるので、夏季と冬季のオリンピックに合わせてまとめて開催するなどして、2年に1回程度の方が新鮮で充実するようになるのは私だけでしょうか?とにかく、世のなかが早く平穏になるよう願うしだいです。

私が大学の業務のあいだでリフレッシュできるのは学会参加や診療、とくに内視鏡診療です。今年はこれらの業務が激減し、少し悶々としていたところ、二人の大学院研究生が学位を取得し、そのうちの一人が本学の学長賞を受賞しました【附記13】。ほかに2名が来春、学位取得の見込みで、かれらをはじめ仲間の活躍は悦ばしいかぎりです。例年であれば仲間の親睦会(七夕の会)で喜び合うところなのに、今年は叶いません。来(2021)年7月に予定している研究室20周年:七夕の会で喜びを分かち合いたいと願っています。

さあ皆さん、元気を出してすばらしい2021年を迎えましょう。それでは、これからもどうぞよろしく願います。

2020年12月 年末

源 利 成



YAHOO JAPANニュースから転載





## 2020年のできごと

- 2020年3月31日 ・太田哲生先生(本学消化器・腫瘍・再生外科学)ご退任
- 2020年9月28日、  
30日 **【附記 13】** ・阿部健作君(機能再建学／整形外科学)が大学院を修了し、医学博士の学位取得。学位論文をはじめとする研究成果をもとに、金沢大学学長賞を受賞。
- 2020年12月31日 ・Dilireba Bolidongさんが大学院を修了し、医学博士の学位を取得。  
課題：Potential therapeutic effect of targeting glycogen synthase kinase 3β in esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 10 (1): 11807, 2020.

2020年5月28日(木)

七夕の会のみなさん：

新緑がさわやかですね。皆さんそれぞれにお変わりなく、すてきな毎日を楽しまれていることとうれしく思います。

例年なら、七夕の会をご案内する時期になりました。それでも、いまの世のなかには先が見通せません。2007年から13年間つづけてきた七夕の会を、今年は開催しないことにしました。お心積もりをされている方もありますので、早めにお知らせします。このままですと、年末の合同忘年会もたぶんどきないと感じています。いま、阿部健作君(整形外科学)の審査が終わり、学位取得が内定しています。時機がずれるとはいえ、次回みなさんと一緒にお祝いしたいと思います。

そろそろ皆さんのお手元にとどく「研究のあゆみと業績 2019」をみていただくとおわかりのように、2021年7月1日に私の研究室主任として20歳(はたち)の誕生日を迎えます。これも多くの仲間の皆さんのおかげと、ありがたく思います。そのときになって世のなかが平穏であれば、たとえ鬼(おに)に笑われようと、2021年7月3日(土)の午後、金沢駅近辺で記念の研究(発表)会と七夕の会を併催するつもりです。当日は仏滅であろうとも、皆さんのご都合がゆるせば、ぜひご参加ください。

それでは、皆さんがこれからもお健やかに過ごされるよう願っています。これからもどうぞよろしく申し上げます。

## 源 利 成

金沢大学がん<sup>進展</sup>制御研究所 腫瘍制御  
金沢大学附属病院がんセンター (併任)



金沢市大乘寺丘陵公園  
2020年5月6日

【外部資金受け入れ状況】

データの分析、考察と総括

- ・ 20年間に代表、分担／連携と寄附金を併せて総計 206 件、総額およそ8億円超であった。単純計算では、年間およそ4千万円を獲得したことになる。なお、代表であれ、分担／連携であれ、外部資金獲得に対する貢献にはかわりない。
- ・ これまでの 20 年間のうち、前半の 10 年間は 88 件、総額はおよそ6億円であった。
- ・ 一方、後半の 10 年間は総計 125 件と件数は増えたものの、総額はおよそ2.5億円と、前半 10 年間に比べて半減、むしろそれ以下であった。
- ・ 後半の 10 年間を5年ごとに区切ると、直近の5年間は件数こそ多いものの、研究費総額は6千万円弱と、先の5年間の総額のおよそ1/3であった。このことは、1件当たりの研究経費が低く、ひいては研究力やそのインパクトの減弱にほかならない。

【まとめ】 全期間

区分	種類	件数	研究経費
代表	科学研究費	35	248,952 千円
	その他	26	27,967 千円
	小計	61	276,919 千円
分担	科学研究費	20	403,640 千円
	その他	68	129,162 千円
	小計	88	532,802 千円
代表+分担	中計	149	809,721 千円
	奨学寄附金	57	36,271 千円
	総計	206	845,992 千円

代表: 研究室メンバー (研究協力員を含む)

〔～2010年〕

区分	種類	件数	研究経費
代表	科学研究費	15	125,452 千円
	その他	24	26,467 千円
	小計	39	151,919 千円
分担	科学研究費	12	317,140 千円
	その他	6	104,487 千円
	小計	18	421,627 千円
代表+分担	中計	57	573,546 千円
	奨学寄附金	31	25,994 千円
	総計	88	599,540 千円

代表: 研究室メンバー (研究協力員を含む)

## 〔2011年～2020年〕

区分	種類	件数	研究経費
代表	科学研究費	20	123,500千円
	その他	2	1,500千円
	小計	22	125,000千円
分担	科学研究費	9	90,660千円
	その他	68	26,625千円
	小計	77	117,285千円
代表+分担	中計	99	242,285千円
	奨学寄附金	26	10,278千円
	総計	125	252,563千円

代表:研究室メンバー(研究協力員を含む)

## 〔2011年～2015年〕

区分	種類	件数	研究経費
代表	科学研究費	9	93,810千円
	その他	1	500千円
	小計	10	94,310千円
分担	科学研究費	6	72,920千円
	その他	25	19,700千円
	小計	31	92,620千円
代表+分担	中計	41	186,930千円
	奨学寄附金	14	7,270千円
	総計	55	194,200千円

代表:研究室メンバー(研究協力員を含む)

## 〔2016年～2020年〕

区分	種類	件数	研究経費
代表	科学研究費	11	29,690千円
	その他	1	1,000千円
	小計	12	30,690千円
分担	科学研究費	3	17,740千円
	その他	43	6,925千円
	小計	46	24,665千円
代表+分担	中計	58	55,355千円
	奨学寄附金	12	3,008千円
	総計	70	58,363千円

代表:研究室メンバー(研究協力員を含む)



外部資金リスト: 2020 年 12 月～2016 年 1 月

- [1] 2020 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(若手:新規)  
成澤裕子(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 2 光子励起顕微鏡を用いた膵癌細胞の血行性肝転移と加齢との関連の解明  
研究経費: 400,000 円
  
- [2] 2020 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(若手:新規)  
北村浩一(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 消化器・難治がんのリボソーム生合成の新規メカニズム解明と診断, 治療法への応用  
研究経費: 400,000 円
  
- [3] 2020 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:新規)  
久保田英嗣(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 大腸癌における循環腫瘍 DNA を用いた抗 EGFR 抗体薬耐性の検出と病状モニタリングの確立  
研究経費: 350,000 円
  
- [4] 2020 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:継続)  
佐々木泰史(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 非乳頭部十二指腸腫瘍の発がんメカニズムの解明と内視鏡治療への応用  
研究経費: 300,000 円
  
- [5] 2020 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:継続)  
吉村健太郎(代表), 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 質量分析内視鏡診断システムの開発および大腸がん組織検体を用いた性能の検証  
研究経費: 300,000 円
  
- [6] 2020 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:継続)  
宮下知治(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: GSK3 $\beta$ /STAT3 経路を基軸とする膵神経内分泌腫瘍の病態解明と治療法開発  
研究経費: 200,000 円
  
- [7] 2020 年～2022 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 課題番号 20K09100  
宮下知治(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: GSK3 $\beta$  を基軸とした食道発癌機構の解明と新規治療戦略の開発  
研究経費: 4,160,000 円(直接経費 3,200,000 円, 間接経費 960,000 円)
  
- [8] 2019 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:新規)  
松田陽子(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 膵癌における老化と癌微小環境の関連の検討  
研究経費: 400,000 円
  
- [9] 2019 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:新規)  
石渡俊行(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: スフェア形成法を用いた膵癌幹細胞に有効な薬剤の探索  
研究経費: 400,000 円
  
- [10] 2019 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:新規)

佐々木泰史(代表), 源 利成, ほか(分担)

課題: 非乳頭部十二指腸腫瘍の発がんメカニズムの解明と内視鏡治療への応用

研究経費: 400,000 円

[11] 2019 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:新規)

吉村健太郎(代表), 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)

課題: 質量分析内視鏡診断システムの開発および大腸がん組織検体を用いた性能の検証

研究経費: 400,000 円

[12] 2019 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:新規)

松下一之(代表), 源 利成, ほか(分担)

課題: 消化器がんにおける特異的スプライシング変異体を標的とする新規診断法と治療法の開発

研究経費: 400,000 円

[13] 2019 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:新規)

宮下知治(代表), 源 利成, ほか(分担)

課題: GSK3 $\beta$ /STAT3 経路を基軸とする膵神経内分泌腫瘍の病態解明と治療法開発

研究経費: 200,000 円

[14] 2019 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:継続)

小泉恵太(代表), 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)

課題: Heat shock protein, Fam107B の GSK3 $\beta$  制御による, がん温熱療法の未解明メカニズムの探求

研究経費: 300,000 円

[15] 2019 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般:継続)

島崎猛夫(代表), 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)

課題: 癌細胞エクソソームの分子病態解明によるがん治療法の開発

研究経費: 300,000 円

[16] 2019 年-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究(B) 課題番号 19H03727

源 利成(代表), Richard Wong, 宮下知治(分担)

課題: 大腸がんの糖代謝改変と細胞核分裂機構を繋ぐ分子経路の解明とがん制御法開発への応用

研究経費: 17,420,000 円(直接経費 13,400,000 円, 間接経費 4,020,000 円)

[17] 2019 年-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 課題番号 19K07710

堂本貴寛(代表)

課題: GSK3 $\beta$  によるがん促進的糖代謝特性の解明と制御への応用

研究経費: 4,420,000 円(直接経費 3,400,000 円, 間接経費 1,020,000 円)

[18] 2019 年-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 課題番号 19K08367

太田亮介(代表), 澤田 武, 源 利成, ほか(分担)

課題: RNA シーケンスによる大腸鋸歯状腺腫の発癌機構の解明と分子標的治療の基盤確立

研究経費: 4,420,000 円(直接経費 3,400,000 円, 間接経費 1,020,000 円)

[19] 2019 年-2021 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 課題番号 19K08463

## 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

- 澤田 武(代表), 太田亮介, ほか(分担)  
課題: 表在性非乳頭部十二指腸腫瘍の発癌機構の解明と, 進展を予測する内視鏡診断体系の確立  
研究経費: 4,420,000 円(直接経費 3,400,000 円, 間接経費 1,020,000 円)
- [20] 2018 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
松田陽子(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 膵組織幹細胞の老化機序解明による疾患発症機序の解明  
研究経費: 262,500 円
- [21] 2018 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
吉村健太郎(代表), 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 質量分析内視鏡診断システムの開発および大腸がん組織検体を用いた性能の検証  
研究経費: 337,500 円
- [22] 2018 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
松下一之(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: c-Myc 制御, DNA 損傷修復, 癌代謝に関わる FIR に着目した消化器・難治がんの診断法および包括的がん治療法の開発.  
研究経費: 262,500 円
- [23] 2018 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
古田拓也(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 膠芽腫の上皮間葉転換における GLUT1 の役割  
研究経費: 262,500 円
- [24] 2018 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
澤田 武(代表), 中西宏佳, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 大腸鋸歯状腺腫を前癌病変とする大腸発癌機構の分子学的解明  
研究経費: 150,000 円
- [25] 2018 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
島崎猛夫(代表), 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 癌細胞エクソソームの分子病態解明によるがん治療法の開発  
研究経費: 337,500 円
- [26] 2018 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
小泉恵太(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 癌抑制分子 Fam107B による、新たな GSK3 $\beta$  機能調節経路の探求  
研究経費: 262,500 円
- [27] 2018 年-2019 年度 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) 課題番号 18K19577  
源 利成(代表), 大黒多希子, ほか(分担)  
課題: 代謝酵素ゲノム編集による食道扁平上皮の易発がん状態誘発の試み  
研究経費: 6,240,000 円(直接経費 4,800,000 円, 間接経費 1,440,000 円)
- [28] 2018 年-2019 年度 科学研究費補助金 若手研究 課題番号 18K16553  
ピコ イリア (Ilya V. Pyko: 代表)  
課題: Investigation of putative roles for GSK3 $\beta$  in glioblastoma stemness phenotype and the



underlying biological mechanisms

研究経費：4,160,000 円(直接経費 3,200,000 円, 間接経費 960,000 円)

- [29] 2017 年度 金沢大学がん進展制御研究所国際共同研究  
Ze'ev Ronai, Yu Fujita(藤田 雄), 源 利成(分担)  
課題: E3 ユビキチンリガーゼ RNF5 による大腸がんにおける腫瘍免疫制御機構解明  
研究経費: 150,000 円
- [30] 2017 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
松田陽子(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 膵組織幹細胞/前駆細胞の老化機序解明による疾患発症機序の解明  
研究経費: 400,000 円
- [31] 2017 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
吉村健太郎(代表), 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 質量分析と機械学習を用いた大腸がんの判別アスゴリズム構築および分子病態解明  
研究経費: 400,000 円
- [32] 2017 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
松下一之(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: c-Myc 制御, DNA 損傷修復, 癌代謝に関わる FIR に着目した消化器・難治がんの  
診断法および包括的がん治療法の開発.  
研究経費: 400,000 円
- [33] 2017 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
古田拓也(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 膠芽腫の上皮間葉転換における GLUT1 の役割  
研究経費: 500,000 円
- [34] 2017 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
山本憲男(代表), 阿部健作, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 軟部肉腫の GSK3 $\beta$  を標的とする新規治療法の開発と分子メカニズム  
研究経費: 200,000 円
- [35] 2017 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
宮下知治(代表), 上原将大, 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 膵がん治療耐性に伴う幹細胞性獲得機構における GSK3 $\beta$ /STAT3 経路の機能解析  
研究経費: 200,000 円
- [36] 2017 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
澤田 武(代表), 中西宏佳, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 大腸鋸歯状腺腫を前癌病変とする大腸発癌機構の分子学的解明  
研究経費: 200,000 円
- [37] 2017 年-2018 年度 科学研究費補助金 若手研究(B) 課題番号 17K15022  
堂本貴寛(代表)  
課題: GSK3 $\beta$  が制御するがん特異的エネルギー獲得機構の解明とがん治療への応用  
研究経費: 4,290,000 円(直接経費 3,300,000 円, 間接経費 990,000 円)

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

- [38] 2017年－2019年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 課題番号 17K08655  
Richard Wong(代表), 源 利成(連携), ほか  
課題: 核膜孔タンパク質とクロマチン相互作用による大腸がんの病態解明  
研究経費: 4,810,000 円(直接経費 3,700,000 円, 間接経費 1,110,000 円)
- [39] 2016年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
小坂健夫(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題:  $\beta$ -カテニン/Tcf の転写標的 CRD-BP の分子病理学的特性と大腸がん病態の関連解析  
研究経費: 500,000 円
- [40] 2016年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
島崎猛夫(代表), 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 癌細胞エクソソームの分子病態解明によるがん治療法の開発  
研究経費: 500,000 円
- [41] 2016年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
松田陽子(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 膵組織幹細胞の老化機序解明による疾患発症機序の解明  
研究経費: 500,000 円
- [42] 2016年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
吉村健太郎(代表), 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 質量分析と機械学習を用いた大腸がんの判別アルゴリズム構築および分子病態解明  
研究経費: 500,000 円
- [43] 2016年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
松下一之(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: c-Myc 制御、DNA 損傷修復、癌代謝に関わる FIR に着目した消化器・難治がんの  
診断法および包括的がん治療法の開発  
研究経費: 500,000 円
- [44] 2016年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
山本憲男(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 軟部肉腫の GSK3 $\beta$  を標的とする新規治療法の開発と分子メカニズム  
研究経費: 200,000 円
- [45] 2016年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
宮下知治(代表), 上原将大, 堂本貴寛, 源 利成, ほか(分担)  
課題: 膵がん治療耐性に伴う幹細胞性獲得機構における GSK3 $\beta$ /STAT3 経路の機能解析  
研究経費: 200,000 円
- [46] 2016年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究(一般)  
古田拓也(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: 膠芽腫に対する既存薬転用 GSK3 $\beta$  標的治療の確立  
研究経費: 200,000 円
- [47] 2016年－2017年度 科学研究費補助金 若手研究(B) 課題番号 16K19996  
Ilya V. Pyko(代表)

課題: Investigation of the therapeutic interaction of mesenchymal stem cells with glioblastoma stem-like cells and its biological mechanism  
研究経費: 3,900,000 円(直接経費 3,000,000 円, 間接経費 900,000 円)

- [48] 2016 年-2018 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 課題番号 16K10751  
宮下勝吉(代表), 源 利成, ほか(分担)  
課題: GSK3 $\beta$  を分子標的とする神経膠芽腫治療の基礎基盤の確立  
研究経費: 4,680,000 円(直接経費 3,600,000 円, 間接経費 1,080,000 円)
- [49] 2016 年-2017 年度 科学研究費補助金 若手研究(B) 課題番号 16K20040  
阿部健作(代表)  
課題: 軟部肉腫の GSK3 $\beta$  を標的とする新規治療法の開発と分子メカニズムの解明  
研究経費: 2,210,000 円(直接経費 1,700,000 円, 間接経費 510,000 円)
- [50] 2016 年度 公益財団法人 がんの子供を守る会 治療研究助成金  
阿部健作(代表), 源 利成, 堂本貴寛, ほか(分担)  
課題: 軟部肉腫の GSK3 $\beta$  を標的とする新規治療法の開発と分子メカニズム  
研究経費: 1,000,000 円
- [51] 2015 年-2017 年度 科学研究費補助金 基盤研究(B) 課題番号 15H04928  
源 利成(代表), 宮下知治(分担), 太田哲生, 曾我朋義, 清尾康志(連携)  
課題: GSK3 $\beta$  経路を標的とする大腸がんの病態解明と治療法開発の基盤形成  
研究経費: 16,640,000 円(直接経費 12,800,000 円, 間接経費 3,840,000 円)
- [52] 2015 年-2016 年度 科学研究費補助金 挑戦的萌芽 課題番号 15K15493  
源 利成(代表), Wong Richard, 石垣靖人, 太田哲生, 宮下知治(連携)  
課題: 大腸がんにおける  $\beta$ -カテニン核移送に作用する核膜孔複合体因子の探索と機能解析  
研究経費: 3,510,000 円(直接経費 2,700,000 円, 間接経費 810,000 円)
- [53] 2015 年-2018 年度 科学研究費補助金 基盤研究(A) 課題番号 15H04928  
大島正伸(代表), ほか(分担), 源 利成(連携)  
課題: 大腸がん自然転移・再発モデルの開発による悪性化進展機構の研究  
研究経費: 41,000,000 円
- [54] 2015 年-2017 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 課題番号 15K09051  
島崎猛夫(代表), 石垣靖人(分担), 源 利成(連携)  
課題: 抗がん剤による腫がん細胞の浸潤形質獲得の分子機構の解明とがん治療への応用  
研究経費: 4,810,000 円(直接経費 3,700,000 円, 間接経費 1,110,000 円)
- [55] 2014 年-2016 年度 科学研究費補助金 基盤研究(B) 課題番号 26293322  
中田光俊(代表), 源 利成(連携), ほか  
課題: 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法の基盤構築  
研究経費: 16,120,000 円(直接経費 12,400,000 円, 間接経費 3,720,000 円)



【研究業績】

(註)論文は英文のみ。[Impact factor 2019/2020]

I. 原著論文

1. Abe K\*, Yamamoto N, Domoto T\*, Bolidong D, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Inatani H, Aoki Y, Higuchi T, Taniguchi Y, Yonezawa H, Aiba H, Araki Y, Minamoto T, Tsuchiya H. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  as a potential therapeutic target in synovial sarcoma and fibrosarcoma. *Cancer Sci* 111 (2): 429-40, 2020. doi: 10.1111/cas.14271 \*Equal contribution [4.966]
2. Ailiken G, Kitamura K, Hoshino T, Satoh M, Tanaka N, Minamoto T, Rahmutulla B, Kobayashi S, Kano M, Tanaka T, Kaneda A, Nomura F, Matsubara H, Matsushita K. Posttranscriptional regulation of BRG1 by FIR $\Delta$ exon2 in gastric cancer. *Oncogenesis* 9 (2): 26, 2020. doi: 10.1038/s41389-020-0205-4 [5.750]
3. Nakanishi H, Sawada T, Kaizaki Y, Ota R, Suzuki H, Yamamoto E, Aoki H, Eizuka M, Hasatani K, Takahashi N, Inagaki S, Ebi M, Kato H, Kubota E, Kataoka H, Takahashi S, Tokino T, Minamoto T, Sugai T, Sasaki Y. Significance of gene mutations in Wnt signaling pathway in traditional serrated adenomas of the colon and rectum. *PLoS One* 15 (2): e0229262, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0229262 [2.740]
4. Chung Nien Chin S, O'Connor L, Scurr M, Busada JT, Graham AN, Alipour Talesh G, Tran CP, Sarkar S, Minamoto T, Giraud AS, Cidlowski JA, Sutton P, Menheniott TR. Coordinated expression loss of *GKN1* and *GKN2* in gastric cancer via impairment of a glucocorticoid-responsive enhancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 319 (2): G175-G188, 2020. doi: 10.1152/ajpgi.00019.202 [3.725]
5. Bolidong D, Domoto T, Uehara M, Sabit H, Okumura T, Endo Y, Nakada M, Ninomiya I, Miyashita T, Wong RW, Minamoto T. Potential therapeutic effect of targeting glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 10 (1): 11807, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-68713-9 [4.120]
6. Ota R, Sawada T, Tsuyama S, Yao T, Sasaki Y, Suzuki H, Kaizaki Y, Hasatani K, Yamamoto E, Nakanishi H, Inagaki S, Tsuji S, Yoshida N, Doyama H, Kasashima S, Kubota E, Kataoka H, Tokino T, Minamoto T. Integrated genetic and epigenetic analysis of cancer-related genes in non-ampullary duodenal adenomas and intramucosal adenocarcinomas. *J Pathol* 252 (3): 330-342, 2020. doi: 10.1002/path.5529 [6.021]
7. Uehara M, Domoto T, Takenaka S, Bolidong D, Takeuchi O, Miyashita T, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  participates in acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 111 (12): 4405-16, 2020. doi: 10.1111/cas.14668 [4.966]
8. Kitabayashi T, Dong Y, Furuta T, Sabit H, Jiapaer S, Jiakang Z, Guangtao Z, Hayashi Y, Kobayashi M, Domoto T, Minamoto T, Hirao A, Nakada M. Identification of GSK3 $\beta$  inhibitor kenpaullone as a temozolomide enhancer against glioblastoma. *Sci Rep* 9 (1): 10049, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-46454-8 [4.120]
9. Kobayashi S, Hiwasa T, Ishige T, Rahmutulla B, Kano M, Hoshino T, Minamoto T, Shimada H, Nomura F, Matsubara H, Matsushita K. Anti-FIR $\Delta$ exon2, a splicing variant form of PFU60, autoantibody is detected in the sera of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 110 (6): 2004-13, 2019. doi: 10.1111/cas.14024 [4.966]

10. Echizen K, Horiuchi K, Aoki Y, Yamada Y, Minamoto T, Oshima H, Oshima M. NF- $\kappa$ B-induced NOX1 activation promotes gastric tumorigenesis through the expansion of SOX2-positive epithelial cells. *Oncogene* 38 (22): 4250-63, 2019. doi: 10.1038/s41388-019-0702-0 [7.941]
11. Han TS, Voon DCC, Oshima H, Makayama M, Echizen K, Sakai E, Murakami K, Yu L, Minamoto T, Jenkins BJ, Yang HK, Oshima M. MicroRNA-135b acts downstream of interleukin-1 signaling during inflammation-associated gastric carcinogenesis. *Gastroenterology* 156 (4): 1140-55.e4, 2019. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.059 [17.373]
12. Kitamura H, Takemura H, Minamoto T. Tumor p16<sup>INK4</sup> gene expression and prognosis in colorectal cancer. *Oncol Rep* 41 (2): 1367-76, 2019. doi: 10.3892/or.2018.6884 [3.417]
13. Dewi FRP, Domoto T, Hazawa M, Kobayashi A, Douwaki T, Minamoto T, Wong RW. Colorectal cancer cells require glycogen synthase kinase-3 $\beta$  for sustaining mitosis via translocated promotor region (Tpr)-dynein interaction. *Oncotarget* 9 (17): 13337-52, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.24344 [3.765]
14. Kimura A, Kitamura K, Ailiken G, Satoh M, Minamoto T, Tanaka N, Nomura F, Matsushita K. *FIR* haploinsufficiency promotes splicing to pyruvate kinase M2 in mice thymic lymphoma tissues using six-plex tandem mass tag quantitative proteomic analysis. *Oncotarget* 8 (40): 67955-65, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.19061 [3.765]
15. Mohamed MS, Kobayashi A, Taoka A, Watanabe-Nakayama T, Kikuchi Y, Hazawa M, Minamoto T, Fukumori Y, Kodera N, Uchihashi T, Ando T, Wong RW. High-speed atomic force microscopy reveals loss of nuclear pore resilience as a dying code in colorectal cancer cells. *ACS Nano* 11 (6): 5567-78, 2017. doi: 10.1021/acsnano.7b00906 [14.588]
16. Furuta T, Sabit H, Dong Y, Miyashita K, Kinoshita M, Uchiyama N, Hayashi Y, Hayashi Y, Minamoto T, Nakada M. Biological basis and clinical study of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. *Oncotarget* 8 (14): 22811-24, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.15206 [3.765]
17. Matsuda Y, Ishiwata T, Yoshimura H, Yamahatsu K, Minamoto T, Arai T. Nestin phosphorylation at threonines 315 and 1299 correlates with proliferation and metastasis of human pancreatic cancer. *Cancer Sci* 108 (3): 354-61, 2017. doi: 10.1111/cas.13139 [4.966]
18. Kaneko M, Kotake M, Bando H, Yamada T, Takemura H, Minamoto T. Prognostic and predictive significance of long interspersed nucleotide element-1 methylation in advanced-stage colorectal cancer. *BMC Cancer* 16 (1): 945, 2016. doi: 10.1186/s12885-016-2984-8 [3.211]
19. Shimozaki S, Yamamoto N, Domoto T, Nishida H, Hayashi K, Kimura H, Takeuchi A, Miwa S, Igarashi K, Kato T, Aoki Y, Higuchi T, Hirose M, Hoffman RM, Minamoto T, Tsuchiya H. Efficacy of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  targeting against osteosarcoma via activation of  $\beta$ -catenin. *Oncotarget* 47 (7): 77038-51, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.12781 [3.765]
20. Menhenniott TR, O'Connor L, Chionh YT, Däbritz J, Scurr M, Rollo BN, Ng GZ, Jacobs S, Catubig A, Kurklu B, Mercer S, Minamoto T, Ong DE, Ferrero RL, Fox JG, Wang TC, Sutton P, Judd LM, Giraud AS. Loss of gastrin-2 drives premalignant

gastric inflammation and tumor progression. *J Clin Invest* 126 (4): 1383-400, 2016. doi: 10.1172/JCI82655 [11.864]

## II. 総説・著書

21. Minamoto T. Detection and characterization of oncogene mutations in preneoplastic and early neoplastic lesions. *Methods Mol Biol* 2102: 419-37, 2020. doi: 10.1007/978-1-0716-0223-2\_24 [10.710]
22. Domoto T, Uehara M, Bolidong D, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in cancer biology and treatment. *Cells* 9 (6): 1388, 2020. doi: 10.3390/cells9061388 [4.366]
23. Abe K\*, Shimozaki S\*, Domoto T, Yamamoto N, Tsuchiya H, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  biology in bone and soft tissue sarcomas. *J Cancer Metastasis Treat* 6: 51, 2020. doi: 10.20517/2394-4722.2020.117 \*Equal contribution
24. Domoto T, Pyko IV, Furuta T, Miyashita K, Uehara M, Shimasaki T, Nakada M, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  is a pivotal mediator in cancer invasion and resistance to therapy. *Cancer Sci* 107 (10): 1363-72, 2016. doi: 10.1111/cas.13028 [4.966]

## III. 学会発表

### 2020年

1. Takeshi Sawada, Ryosuke Ota, Sho Tsuyama, Takashi Yao, Yasushi Sasaki, Hiromu Suzuki, Yasuharu Kaizaki, Kenkei Hasatani, Eiichiro Yamamoto, Hiroyoshi Nakanishi, Shigetsugu Tsuji, Naohiro Yoshida, Hisashi Doyama, Eiji Kubota, Hiromi Kataoka, Toshinari Minamoto. Integrated genetic and epigenetic analysis of cancer-related genes in non-ampullary duodenal adenomas and mucosal adenocarcinomas. Digestive Disease Week (DDW) 2020, May 02 (Sat) - 05 (Tue), 2020, McCormick Place, Chicago, Illinois, U. S. A.
2. Takahiro Domoto, Masahiro Uehara, Dilireba Bolidong, Osamu Takeuchi, Tomoharu Miyashita, Toshinari Minamoto. GSK3 $\beta$  interconnects tumor invasion and stemness in pancreatic cancer acquiring resistance to gemcitabine. The 7th JCA-AACR Special Joint Conference for the Latest Advances in Pancreatic Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics. June 9 (Tue) - 11 (Thu), 2020. Kyoto Tokyu Hotel, Kyoto, Japan.
3. 澤田 武, 太田亮介, 津山 翔, 八尾隆史, 波佐谷兼慶, 海崎泰治, 中西宏佳, 吉田尚弘, 辻 重継, 土山寿志, 湊 宏, 山本英一郎, 久保田英嗣, 片岡洋望, 佐々木泰史, 源 利成, 鈴木 拓. 非乳頭十二指腸腫瘍における DNA メチル化と遺伝子変異の統合解析. 第 16 回日本消化管学会総会学術総会, 2020年2月7日(金) - 8日(土), ホテル日航姫路, 姫路市.
4. 吉村健太郎, Chen Lee Chuin, 二宮 啓, 城野悠志, 堂本貴寛, 源 利成, 竹田 扇. 質量分析内視鏡を用いたリアルタイムがん診断システムの開発. 日本質量分析学会 第 68 回質量分析総合討論会, 2020年5月11日(月) - 13日(水), グランキューブ大阪, 大阪市.
5. 阿部健作, 山本憲男, 堂本貴寛, 林 克洋, 武内章彦, 三輪真嗣, 五十嵐健太郎, 源 利成, 土屋弘行. 滑膜肉腫・線維肉腫に対する GSK3 $\beta$  を標的とした新しい分子標的治療. 第 93 回日本整形外科学会・学術集会, 2020年6月11日(木) - 8月31日(月), 福岡市(ウェブ).



6. 堂本貴寛, 宮下知治, Bolidong Dilireba, 上原将大, 竹中 哲, 竹内 修, 太田哲生, 源 利成. 膵がん細胞のゲムシタビン耐性化に伴う悪性進展機構の解明と GSK3 $\beta$  の役割. Role of GSK3 $\beta$  in malignant progression of pancreatic cancer associated with gemcitabine resistance. 第 29 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2020 年 7 月 16 日(木) - 17 日(金), 神戸国際会議場, 神戸市.
7. 阿部健作, 山本憲男, 堂本貴寛, 林 克洋, 武内章彦, 三輪真嗣, 五十嵐健太郎, 樋口貴史, 源 利成, 土屋弘行. GSK3 $\beta$  阻害薬による滑膜肉腫・線維肉腫への新しい分子標的治療. 第 53 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 2020 年 9 月 11 日(金) - 30 日(木), ロイトン札幌, 札幌市(ウェブ).
8. Takahiro Domoto, Tomoharu Miyashita, Satoshi Takenaka, Masahiro Uehara, Dilireba Bolidong, Tetsuo Ohta, Toshinari Minamoto. GSK3 $\beta$  interconnects cancer stemness and invasive capacity in pancreatic cancer with acquired resistance to gemcitabine. 堂本貴寛, 宮下知治, 竹中 哲, 上原将大, ボリドン ディリレバ, 太田哲生, 源 利成. GSK3 $\beta$  はゲムシタビン耐性獲得膵がん細胞の幹細胞性と浸潤能に関与する. 第 79 回日本癌学会学術総会, 2020 年 10 月 1 日(木) - 3 日(土), リーガロイヤルホテル広島, メルパルク広島, 広島県立総合体育館, 広島市(ハイブリッド).
9. Masahiro Uehara, Takahiro Domoto, Satoshi Takenaka, Diliraba Bolidong, Takeo Shimasaki, Tomoharu Miyashita, Tetsuo Ohta, Toshinari Minamoto. Glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  as a new target to overcome acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, ディリラバ ボリドン, 島崎猛夫, 宮下知治, 太田哲生, 源 利成. Glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  を標的とする膵がんのゲムシタビン獲得耐性の克服. 第 79 回日本癌学会学術総会, 2020 年 10 月 1 日(木) - 3 日(土), リーガロイヤルホテル広島, メルパルク広島, 広島県立総合体育館, 広島市(ハイブリッド).
10. Takeshi Sawada, Yasushi Sasaki, Ryosuke Ota, Sho Tsuyama, Takashi Yao, Hiroyoshi Nakanishi, Eiichiro Yamamoto, Eiji Kubota, Hiromi Kataoka, Hiromu Suzuki, Takashi Tokino, Toshinari Minamoto. Integrated genetic and epigenetic analysis in non-ampullary duodenal adenomas and intramucosal adenocarcinomas. 澤田 武, 佐々木泰史, 太田亮介, 津山 翔, 八尾隆史, 中西宏佳, 山本英一郎, 久保田英嗣, 片岡洋望, 鈴木 拓, 時野隆至, 源 利成. 非乳頭十二指腸腺腫, 粘膜内癌におけるゲノム・エピゲノムの統合解析. 第 79 回日本癌学会学術総会, 2020 年 10 月 1 日(木) - 3 日(土), リーガロイヤルホテル広島, メルパルク広島, 広島県立総合体育館, 広島市(ハイブリッド).
11. Keiko Yamakawa, Yuko Narusawa, Juanjuan Ye, Masanao Yokohira, Keishi Nakamura, Toshinari Minamoto, Yoko Matsuda. Morphological characteristics influence tumor stage in colorectal cancer. 山川けいこ, 成澤裕子, 葉 娟娟, 横平政直, 中村慶史, 源 利成, 松田陽子. 大腸癌の組織学的特徴は病期と関連する. 第 79 回日本癌学会学術総会, 2020 年 10 月 1 日(木) - 3 日(土), リーガロイヤルホテル広島, メルパルク広島, 広島県立総合体育館, 広島市(ハイブリッド).
12. 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, ディリラバ ボリドン, 竹内 修, 宮下知治, 源 利成. GSK3 $\beta$  は膵がんのゲムシタビン耐性獲得に寄与する. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  participates in acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. 第 31 回日本消化器癌発生学会総会, 2020 年 11 月 27 日(金), 大阪国際会議場, 大阪市(ウェブ).
13. ボリドン ディリレバ, 堂本貴寛, 上原将大, 奥村知之, 遠藤良夫, 中田光俊, 二宮 致, 宮下知治, ウォン リチャード, 源 利成. GSK3 $\beta$  阻害による食道扁平上皮がんの治療効果とメカ

ニズム. Potential therapeutic effect of targeting glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in esophageal squamous cell carcinoma. 第 31 回日本消化器癌発生学会総会, 2020 年 11 月 27 日 (金), 大阪国際会議場, 大阪市 (ウェブ).

## 2019 年

14. Kensaku Abe, Norio Yamamoto, Takahiro Domoto, Katsuhiko Hayashi, Akihiko Takeuchi, Shinji Miwa, Kentaro Igarashi, Takashi Higuchi, Yuta Taniguchi, Hirotaka Yonezawa, Yoshihiro Araki, Toshinari Minamoto, Hiroyuki Tsuchiya. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  is a new therapeutic target in soft tissue sarcoma: a basic research. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Annual Meeting 2019, Mar 12 (Wed)-16 (Sat), 2019, Sands Expo Convention Center, Las Vegas, Nevada, U. S. A.
15. Ryosuke Ota, Takeshi Sawada, Hiromu Suzuki, Sho Tsuyama, Takashi Yao, Eiichiro Yamamoto, Hiroyoshi Nakanishi, Shigetsugu Tsuji, Naohiro Yoshida, Hisashi Doyama, Hiroshi Minato, Kenkei Hasatani, Yasuharu Kaizaki, Eiji Kubota, Hiromi Kataoka, Yasushi Sasaki, Toshinari Minamoto. Methylation analysis of non-ampullary duodenal pre-cancerous lesions. 27th United European Gastroenterology (UEG) Week 2019, October 19 (Sat) – 23 (Wed), 2019, Fira Gran Via, Barcelona, Spain.
16. 中西宏佳, 竹村健一, 土山寿志. 病理組織学的に水平断端判定不能であった食道扁平上皮癌 ESD 症例の検討. 第 105 回日本消化器病学会総会, 2019 年 5 月 9 日 (木) – 11 日 (土), 石川県立音楽堂ほか, 金沢市.
17. 吉村健太郎, Chen Lee Chuin, 二宮 啓, 城野悠志, 堂本貴寛, 源 利成, 竹田 扇. 質量分析内視鏡がん診断システムの開発. 日本質量分析学会 第 67 回質量分析総合討論会, 2019 年 5 月 15 日 (水) – 17 日 (金), つくば国際会議場, つくば市.
18. 中西宏佳, 竹村健一, 土山寿志. Narrow band imaging 併用拡大内視鏡を用いた日常診療における表在型食道扁平上皮癌発見割合の検討. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会, 2019 年 5 月 31 日 (金) – 6 月 2 日 (日), グランドプリンスホテル新高輪/国際館パミール, 東京.
19. 波佐谷兼慶, 青柳裕之, 海崎泰治. 早期胃癌の NBI 併用拡大内視鏡観察における組織学的構築と組織型診断の検討. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会: シンポジウム 1-2: 消化管の拡大内視鏡診断の最新の知見 胃, 2019 年 5 月 31 日 (金) – 6 月 2 日 (日), グランドプリンスホテル新高輪/国際館パミール, 東京.
20. 堂本貴寛, 竹中 哲, 宮下知治, 上原将大, 竹内 修, 太田哲生, 源 利成. 膵がん細胞の薬剤耐性化に伴うがん悪性形質と GSK3 $\beta$  の病理作用. 第 28 回日本癌病態治療研究会: ワークショップ 1-2 がん治療抵抗性の克服: 基礎と臨床, 2019 年 6 月 27 日 (木), 28 日 (金), ウェスタ川越, 川越市.
21. 小泉恵太, 堂本貴寛, 中尾啓子, 源 利成, 中島日出夫. heat shock protein, Fam107B は GSK3 $\beta$  を介して大腸がん細胞の遊走性を抑制する. 第 28 回日本癌病態治療研究会, 2019 年 6 月 27 日 (木), 28 日 (金), ウェスタ川越, 川越市.
22. 島崎猛夫, 山本聡子, 林 祐一, 松尾洋一, 源 利成. 膵がん細胞の抗がん剤によるエクソソーム動態変化の解析. 第 50 回日本膵臓学会大会, 2019 年 7 月 12 日 (金), 13 日 (土), グランドニッコー東京 台場, 東京.
23. 堂本貴寛, 竹中 哲, 宮下知治, 上原将大, 太田哲生, 源 利成. 膵がん細胞のゲムシタピン耐性化において GSK3 $\beta$  は幹細胞性と浸潤能を増強する. 第 28 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2019 年 7 月 25 日 (木), 26 日 (金), 城山ホテル鹿児島, 鹿児島市.

24. 小泉恵太, 堂本貴寛, 中尾啓子, 源 利成, 中島日出夫. がん温熱療法における Fam107B heat shock protein の機能解析. 日本ハイパーサーミア学会第 36 回大会, 2019 年 9 月 5 日(木)ー7 日(土), ウェスタ川越, 川越市.
25. 伊賀祥紘, 岩嶋由紀, 小林亜希子, 安田武嗣, 源 利成, 羽澤勝治, Richard Wong. NUP88 は Nbs1 の核内移行制御を介して相同組み換え修復を活性化する. 2019 年度若手放射線生物学研究会 専門研究会, 2019 年 9 月 7 日(土), 8 日(日), 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所, 千葉市.
26. Takahiro Domoto, Tomoharu Miyashita, Satoshi Takenaka, Masahiro Uehara, Tetsuo Ohta, Toshinari Minamoto. Glycogen synthase kinase (GSK)3 $\beta$  links tumor stemness, invasion and acquisition of drug resistance in pancreatic cancer. 堂本貴寛, 宮下知治, 竹中 哲, 上原将大, 太田哲夫, 源 利成. GSK3 $\beta$  は膵がんの幹細胞性, 浸潤能, 薬剤耐性獲得にそれぞれ関連する. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019 年 9 月 26 日(木)ー28 日(土), 国立京都国際会館, 京都市.
27. Ilya V. Pyko, Takahiro Domoto, Mitsutoshi Nakada, Toshinari Minamoto. Therapeutic interaction of mesenchymal stem cells with glioblastoma cells by glycogen synthase kinase (GSK)3 $\beta$  inhibition. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019 年 9 月 26 日(木)ー28 日(土), 国立京都国際会館, 京都市.
28. Dilireba Bolidong, Takahiro Domoto, Masahiro Uehara, Tomoyuki Okumura, Yoshio Endo, Ilya V. Pyko, Tomoharu Miyashita, Mitsutoshi Nakada, Toshinari Minamoto. Effect of targeting GSK3 $\beta$  against esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) inducing cell cycle arrest and apoptosis. デイリラバ ボリドン, 堂本貴寛, 上原将大, 奥村知之, 遠藤良夫, イリア ピコ, 宮下知治, 中田光俊, 源 利成. 食道扁平上皮がんの GSK3 $\beta$  阻害は細胞周期停止とアポトーシスを誘導する. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019 年 9 月 26 日(木)ー28 日(土), 国立京都国際会館, 京都市.
29. Masahiro Uehara, Takahiro Domoto, Satoshi Takenaka, Diliraba Bolidong, Ilya V. Pyko, Takeo Shimasaki, Tomoharu Miyashita, Tetsuo Ohta, Toshinari Minamoto. Pancreatic cancer depends on aberrant glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  for acquiring resistance to gemcitabine (GEM). 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, デイリラバ ボリドン, ピコ イリア, 島崎猛夫, 宮下知治, 太田哲生, 源 利成. 膵がんのゲムシタビン獲得耐性は glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  に依存する. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019 年 9 月 26 日(木)ー28 日(土), 国立京都国際会館, 京都市.
30. Satoko Yamamoto, Yoichi Matsuo, Yuichi Hayashi, Toshinari Minamoto, Takeo Shimasaki. Influence of gemcitabine on secretion from and surface marker expression of exosomes in pancreatic cancer cells. 山本聡子, 松尾洋一, 林 祐一, 源 利成, 島崎猛夫. 抗がん剤ゲムシタビンによる膵がん細胞のエクソソーム分泌及びエクソソーム表面マーカーへの影響. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019 年 9 月 26 日(木)ー28 日(土), 国立京都国際会館, 京都市.
31. Takeshi Sawada, Ryosuke Ota, Hiromu Suzuki, Sho Tsuyama, Takashi Yao, Hiroyoshi Nakanishi, Eiichiro Yamamoto, Eiji Kubota, Hiromi Kataoka, Yasushi Sasaki, Toshinari Minamoto. Methylation analysis of non-ampullary duodenal precancerous and cancerous lesions. 澤田 武, 太田亮介, 鈴木 拓, 津山 翔, 八尾隆史, 中西宏佳, 山本英一郎, 久保田英嗣, 片岡洋望, 佐々木泰史, 源 利成. 非乳頭十二指腸腫瘍における DNA メチル化解析. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019 年 9 月 26 日(木)ー28 日(土), 国立京都国際会館, 京都市.



32. 島崎猛夫, 山本聡子, 林 祐一, 松尾洋一, 源 利成. 膝癌細胞エクソソームの抗がん剤による動態変化とその生物学的意義. 第 30 回日本消化器癌発生学会総会: ワークショップ3. 癌遺伝子・リキッドバイオプシー, 2019 年 11 月 7 日(木), 8 日(金), ホテルメルパルク横浜, 横浜市.
33. 澤田 武, 太田亮介, 鈴木 拓, 津山 翔, 八尾隆史, 中西宏佳, 波佐谷兼慶, 海崎泰治, 吉田尚弘, 辻 重継, 土山寿志, 湊 宏, 山本英一郎, 久保田英嗣, 片岡洋望, 佐々木泰史, 源 利成. 十二指腸非乳頭部腫瘍における遺伝子メチル化と変異解析. 第 30 回日本消化器癌発生学会総会: ワークショップ4. ゲノム・エピゲノム解析とプレジジョン医学, 2019 年 11 月 7 日(木), 8 日(金), ホテルメルパルク横浜, 横浜市.
34. 中西宏佳, 竹村健一, 土山寿志. 高齢者に対する食道扁平上皮癌 ESD の治療成績と予後の検討. JDDW 2019/第 27 回日本消化器関連学会週間, 2019 年 11 月 21 日(木) - 24 日(日), 神戸コンベンションセンター, 神戸市.

## 2018 年

35. Kensaku Abe, Norio Yamamoto, Takahiro Domoto, Katsuhiko Hayashi, Akihiko Takeuchi, Takashi Higuchi, Yuta Taniguchi, Hisaki Aiba, Yoshihiro Araki, Toshinari Minamoto, Hiroyuki Tsuchiya. Novel molecular therapy targeting aberrant glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in soft tissue sarcoma. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Annual Meeting 2018, March 6 (Tue)-10 (Sat), 2018, Ernest N. Memorial Convention Center, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
36. Kensaku Abe, Norio Yamamoto, Takahiro Domoto, Katsuhiko Hayashi, Akihiko Takeuchi, Kentaro Igarashi, Yuta Taniguchi, Yoshihiro Araki, Hirotaka Yonezawa, Toshinari Minamoto, Hiroyuki Tsuchiya. Novel molecular therapy targeting aberrant glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in soft tissue sarcoma: A basic research. 19th European Federation of National Association of Orthopaedics and Traumatology (EFFORT) Congress, FIRA de Barcelona, May 30 (Wed)-June 01 (Fri), 2018, Barcelona, Spain.
37. Tomoharu Miyashita, Toshinari Minamoto, Daisuke Matsui, John W Harmon, Tetsuo Ohta. Inhibitor of GSK3 $\beta$  impedes the development of reflux-induced esophageal cancer in a surgical rat model. Digestive Disease Week (DDW) 2018, June 2-5, Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC, U.S.A.
38. Takahiro Domoto, Toshinari Minamoto. Involvement of aberrant GSK3 $\beta$  in tumor-promoting autophagy in colorectal cancer. The Joint Symposium of the 13<sup>th</sup> International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences and the 28<sup>th</sup> Hot Spring Harbor International Symposium 2018, October 18 (Thu), 19 (Fri), 2018, Kyushu University, Fukuoka, Japan.
39. Takeshi Sawada, Hiroyoshi Nakanishi, Yasuharu Kaizaki, Yasushi Sasaki, Eiichiro Yamamoto, Hironori Aoki, Makoto Eizuka, Naoki Takahashi, Kenkei Hasatani, Eiji Kubota, Hiromi Kataoka, Ryosuke Ota, Yuko Yanase, Satoko Inagaki, Shinya Yamada, Toshinari Minamoto, Hiromu Suzuki, Tamotsu Sugai. Integrative analysis of gene mutations and DNA methylation in colorectal serrated lesions. 26th United European Gastroenterology (UEG) Week 2018, October 20-24, 2018, Vienna, Austria.
40. 堂本貴寛. 大腸がんの腫瘍促進的エネルギー代謝における GSK3 $\beta$  の病理作用. 第 5 回日本消化器癌発生学会特別推進研究 理事長直轄プロジェクト「癌代謝からみた発癌・進展メカニズム解明の新展開」, 2018 年 2 月 2 日(金), 徳島大学病院 日亜ホールブルー, 徳島市.

41. 中西宏佳, 土山寿志, 石川秀樹, 八尾建史. 胃病変に対する NBI 併用拡大内視鏡診断能の向上を目的とした e-learning system の有用性に関する検討: 多施設共同無作為割付試験. 第 14 回日本消化管学会総会学術集会, 2018 年 2 月 9 日(金), 京王プラザホテル, 東京.
42. 宮下知治, 源 利成, 太田哲生. バレット食道から発癌過程での微小環境の変化と GSK3 $\beta$  阻害による抑制. 第 104 回日本消化器病学会総会, ワークショップ1「バレット腺癌の基礎と臨床」, 2018 年4月 19 日(木)~21 日(土), 京王プラザホテル, 東京.
43. Takahiro Domoto, Ilya V. Pyko, Dilireba Bolidong, Masahiro Uehara, Toshinari Minamoto. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  induces protooncogenic autophagy in colon cancer. 堂本貴寛, ピコ イリア, ボリドン ディリレバ, 上原将大, 源 利成. GSK3 $\beta$  は大腸がんのがん原性オートファジーを促進する. 第 77 回日本癌学会学術総会, 2018 年 9 月 27 日(木)~29 日(土), 大阪国際会議場, 大阪市.
44. Takeshi Sawada, Hiroyoshi Nakanishi, Yasushi Sasaki, Eiichiro Yamamoto, Hironori Aoki, Makoto Eizuka, Naoki Takahashi, Ryosuke Ota, Eiji Kubota, Hiromi Kataoka, Toshinari Minamoto, Tamotsu Sugai, Hiromu Suzuki. Integrative analysis of gene mutations, copy number alterations and DNA methylation in colorectal serrated lesions. 澤田 武, 中西宏佳, 佐々木泰史, 山本英一郎, 青木敬則, 永塚 真, 高橋直樹, 太田亮介, 久保田英嗣, 片岡洋望, 源 利成, 菅井 有, 鈴木 拓. 大腸鋸歯状病変における, 遺伝子変異, コピー数変化, DNA メチル化の統合解析. 第 77 回日本癌学会学術総会, 2018 年 9 月 27 日(木)~29 日(土), 大阪国際会議場, 大阪市.
45. 中西宏佳, 澤田 武, 海崎泰治, 佐々木泰史, 山本英一郎, 青木敬則, 永塚 真, 高橋直樹, 波佐谷兼慶, 久保田英嗣, 片岡洋望, 太田亮介, 稲垣聡子, 山田真也, 源 利成, 鈴木 拓, 菅井 有. 大腸鋸歯状病変における遺伝子変異, メチル化の統合解析. Japan Digestive Disease Week (JDDW) 2018/第 26 回日本消化器関連学会週間, 2018 年 11 月 1 日(木)~4 日(日), 神戸コンベンションセンター, 神戸.
46. Takahiro Domoto, Toshinari Minamoto. GSK3 $\beta$  participates in tumor-promoting metabolism in colon cancer. 堂本貴寛, 源 利成. GSK3 $\beta$  は大腸がんの腫瘍促進的エネルギー代謝を推進する. 第 29 回日本消化器癌発生学会総会: 理事長直轄プロジェクト, 2018 年 11 月 16 日(金), 17 日(土), 都市センターホテル, 東京.
47. Tomoharu Miyashita, Toshinari Minamoto, Daisuke Matsui, Yoshinao Ohata, Shin-ichi Nakanuma, Isamu Makino, Hidehiro Tajima, Hiroyuki Takamura, Sachio Fushida, Tetsuo Ohta. Impact of inflammation-metaplasia-adenocarcinoma (IMA) sequence and inflammatory microenvironment in esophageal carcinogenesis and inhibition of GSK3 $\beta$  impedes the development of reflux-induced esophageal cancer in surgical rat model. 宮下知治, 源 利成, 松井大輔, 大島慶直, 中沼伸一, 牧野 勇, 田島秀浩, 高村博之, 伏田幸夫, 太田哲生. バレット食道から発癌過程での微小環境の変化と GSK3 $\beta$  阻害による抑制. 第 29 回日本消化器癌発生学会総会: シンポジウム4. がんメタボローム-マルチオミックスによる複雑性の統一, 11 月 16 日(金), 17 日(土), 都市センターホテル, 東京.
48. Takeo Shimasaki, Satoko Yamaoto, Toshinari Minamoto. Changes in subcellular localization and secretion of exosome in pancreatic cancer cells under exposure to sublethal (low-dose) chemotherapeutic agents. 島崎猛夫, 山本聡子, 源 利成. 低用量抗がん剤暴露による膵がん細胞エクソソームの細胞内局在と分泌の変動. 第 29 回日本消化器癌発生学会総会, 11 月 16 日(金), 17 日(土), 都市センターホテル, 東京.

2017 年

49. Shingo Shimosaki, Norio Yamamoto, Takahiro Domoto, Toshinari Minamoto, Robert M. Hoffman, Hiroyuki Tsuchiya. Therapeutic effect of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibition against osteosarcoma via activation of  $\beta$ -catenin. The 19th International Society of Limb Salvage General Meeting. May 10 (Wed)-12 (Fri), 2017. Hotel Nikko Kanazawa, Kanazawa, Japan.
50. Nakanishi H, Doyama H, Ishikawa H, Yao K. Analysis of the factors associated with the poor improvement of the diagnostic ability for early gastric cancer using magnifying narrow-band imaging after taking e-learning system: A post-hoc analysis. Asian Pacific Digestive Week 2017, September 23 (Sat)-26 (Tue), Hong Kong.
51. Takahiro Domoto, Ilya V. Pyko, Masahiro Uehara, Dilireba Bolidong, Toshinari Minamoto. Aberrant glycogen synthase kinase (GSK)3 $\beta$  participates in tumor-promoting autophagy in colorectal cancer. The 9th International Conference on the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis, November 17 (Fri), 18 (Sat), 2017, Kumamoto, Japan.
52. Masahiro Uehara, Takahiro Domoto, Satoshi Takenaka, Ilya Pyko, Takeo Shimasaki, Tomoharu Miyashita, Tetsuo Ohta, Toshinari Minamoto. Putative role of glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  in acquired resistance to gemcitabine (GEM) in pancreatic cancer. The 9th International Conference on the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis, November 17 (Fri), 18 (Sat), 2017, Kumamoto, Japan.
53. Takeo Shimasaki, Satoko Yamamoto, Takahiro Domoto, Toshinari Minamoto. Influence of anti-cancer drug against exosome dynamics in pancreatic cancer cells. The 9th International Conference on the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis, November 17 (Fri), 18 (Sat), 2017, Kumamoto, Japan.
54. Mahmoud Shaaban Mohamed, Yosuke Kikuchi, Watanabe-Nakayama Takahiro, Azuma Taoka, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Noriyuki Kodera, Takayuki Uchihashi, Toshinari Minamoto, Yoshihiro Fukumori, Toshio Ando, Richard W. Wong. Dynamics and behavior of cancer nuclear pore complexes as revealed by high-speed atomic force microscopy. 日本生化学会北陸支部第 35 回大会, 2017 年 6 月 3 日 (土), 金沢大学宝町キャンパス 医学部記念館, 金沢市.
55. Mahmoud Shaaban Mohamed, Yosuke Kikuchi, Watanabe-Nakayama Takahiro, Azuma Taoka, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Noriyuki Kodera, Takayuki Uchihashi, Toshinari Minamoto, Yoshihiro Fukumori, Toshio Ando, Richard W. Wong. High-speed atomic force microscopy visualization of the nuclear pores dynamics in colon cancer cells. 第 17 回日本蛋白質科学会年会, 2017 年 6 月 20 日 (火) - 22 日 (木), 仙台国際センター, 仙台市.
56. 源 利成. 金沢大学がん進展制御研究所 ヒト消化器がん組織バンク. 第 3 回クリニカルバイオバンク研究会シンポジウム, 2017 年 07 月 07 日 (金) - 09 日 (日), 千葉大学亥鼻キャンパス 医学部記念講堂・同窓会館, 千葉市.
57. 島崎猛夫, 山本聡子, 堂本貴寛, 源 利成. 膵癌細胞のエクソソーム動態の解析. 第 48 回日本膵臓学会大会 京都 2017 年 07 月 14 日 (金), 15 日 (土), 京都市勧業館みやこめっせ, 京都市.
58. 富田泰斗, 三浦聖子, 藤田 純, 大西敏雄, 藤田秀人, 木南伸一, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成. 大腸がんにおける CRD-BP の発現とがんの臨床病理学的特性や分子



- 病態との関連解析. 第 72 回日本消化器外科学会総会, 2017 年 7 月 20 日(木)–22 日(土), 石川県立音楽堂, ほか, 金沢市.
59. 金子真美, 伴登宏之, 小竹優範, 源 利成. 進行再発大腸がんにおける LINE-1 メチル化の化学療法効果予測や予後因子としての有用性. 第 72 回日本消化器外科学会総会, 2017 年 7 月 20 日(木)–22 日(土), 石川県立音楽堂, ほか, 金沢市.
  60. 堂本貴寛, 竹中 哲, 宮下知治, 上原将大, 太田哲生, 源 利成. ゲムシタビン獲得耐性膵がん細胞の幹細胞性と浸潤能における GSK3 $\beta$  の作用. 第 26 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2017 年 7 月 27 日(木), 28 日(金), 大阪国際会議場, 大阪市.
  61. 竹中 哲, 宮下知治, 上原将大, 堂本貴寛, 源 利成, 太田哲生. 膵がん治療耐性に伴う幹細胞性と GSK3 $\beta$ /STAT3 経路の機能解析. 第 26 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2017 年 7 月 27 日(木), 28 日(金), 大阪国際会議場, 大阪市.
  62. 阿部健作, 山本憲男, 堂本貴寛, 林 克洋, 武内章彦, 樋口貴史, 谷口裕太, 相羽久輝, 荒木麗博, 源 利成, 土屋弘行. 軟部肉腫に対する新しい分子標的治療の開発. 第 19 回骨軟部サマーセミナー, 8 月 19 日(土), 金沢大学医学部記念会館, 金沢市.
  63. Mahmoud Shaaban Mohamed, Yosuke Kikuchi, Watanabe-Nakayama Takahiro, Azuma Taoka, Akiko Kobayashi, Masaharu Hazawa, Noriyuki Kodera, Takayuki Uchihashi, Toshinari Minamoto, Yoshihiro Fukumori, Toshio Ando, Richard W. Wong. Loss of nuclear pore selective barrier revealed by high-speed atomic force microscopy in colorectal cancer cells. 第 55 回日本生物物理学会第年会, 2017 年 9 月 19 日(火)–21 日(木), 熊本大学 黒髪北地区, 熊本市.
  64. Takahiro Domoto, Tomoharu Miyashita, Satoshi Takenaka, Masahiro Uehara, Tetsuo Ohta, Toshinari Minamoto. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  facilitates invasive capacity in pancreatic cancer with acquired gemcitabine resistance. 堂本貴寛, 宮下知治, 竹中 哲, 上原将大, 太田哲生, 源 利成. GSK3 $\beta$  はゲムシタビン獲得耐性膵がんの浸潤を促進する. 第 76 回日本癌学会学術総会, 2017 年 9 月 28 日(木)–30 日(土), パシフィコ横浜, 横浜市.
  65. Ilya V. Pyko, Takahiro Domoto, Mitsutoshi Nakada, Toshinari Minamoto. Sensitizing patient-derived stem-like cells to temozolomide by glycogen synthase kinase3 $\beta$  inhibition. 第 76 回日本癌学会学術総会, 2017 年 9 月 28 日(木)–30 日(土), パシフィコ横浜, 横浜市.
  66. Masahiro Uehara, Takahiro Domoto, Satoshi Takenaka, Pyko Ilya, Takeo Shimasaki, Tomoharu Miyashita, Tetsuo Ohta, Toshinari Minamoto. Putative role of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in acquired resistance to gemcitabine (GEM) in pancreatic cancer. 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, ピコ イリア, 島崎猛夫, 宮下知治, 太田哲生, 源 利成. 膵がんのゲムシタビン耐性獲得における glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  の役割. 第 76 回日本癌学会学術総会, 2017 年 9 月 28 日(木)–30 日(土), パシフィコ横浜, 横浜市.
  67. Dilireba Bolidong, Takahiro Domoto, Tomoyuki Okumura, Yoshio Endo, Masahiro Uehara, Ilya V. Pyko, Tomoharu Miyashita, Toshinari Minamoto. Aberrant glycogen synthase kinase (GSK)3 $\beta$  participates in proliferation of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). ボリドン ディリレバ, 堂本貴寛, 奥村知之, 遠藤良夫, 上原将大, ピコ イリア, 宮下知治, 源 利成. Glycogen synthase kinase (GSK)3 $\beta$  の食道扁平上皮がん促進作用の検討. 第 76 回日本癌学会学術総会, 2017 年 9 月 28 日(木)–30 日(土), パシフィコ横浜, 横浜市.

68. Takeo Shimasaki, Satoko Yamamoto, Takahiro Domoto, Etsuko Kiyokawa, Tomiyasu Arisawa, Toshinari Minamoto. Influence of anti-cancer drug against exosome dynamics in pancreatic cancer cells. 島崎猛夫, 山本聡子, 堂本貴寛, 清川悦子, 有沢富康, 源 利成. 抗がん剤による膵癌細胞のエクソソーム動態への影響. 第 76 回日本癌学会学術総会, 2017 年 9 月 28 日 (木) - 30 日 (土), パシフィコ横浜, 横浜市.
69. 阿部健作, 山本憲男, 堂本貴寛, 林 克洋, 武内章彦, 樋口貴史, 谷口裕太, 相羽久輝, 荒木麗博, 源 利成, 土屋弘行. 軟部肉腫に対する GSK3 $\beta$  阻害による新しい分子標的治療. 第 55 回日本癌治療学会学術集会, 10 月 20 日 (金) - 22 日 (日), パシフィコ横浜, 横浜市.
70. 阿部健作, 山本憲男, 堂本貴寛, 林 克洋, 武内章彦, 樋口貴史, 谷口裕太, 相羽久輝, 源利成, 土屋弘行. GSK3 $\beta$  阻害による軟部肉腫の新しい分子標的治療. 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会, 10 月 26 日 (木) - 27 日 (金), 沖縄コンベンションセンター, 宜野湾市.
71. 堂本貴寛, Ilya V. Pyko, 上原将大, Dilireba Bolidong, 源 利成. Glycogen synthase kinase (GSK)3 $\beta$  は大腸がんの腫瘍促進的オートファジーを誘導する. 第 28 回日本消化器癌発生学会総会, 2017 年 11 月 17 日 (金), 18 日 (土), メルパルク熊本, 熊本市.
72. 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, Ilya Pyko, 島崎猛夫, 宮下知治, 太田哲生, 源 利成. 膵がんのゲムシタピン耐性獲得における glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  の役割. 第 28 回日本消化器癌発生学会総会, 2017 年 11 月 17 日 (金), 18 日 (土), メルパルク熊本, 熊本市.
73. 島崎猛夫, 山本聡子, 堂本貴寛, 源 利成. 抗がん剤による膵癌細胞のエクソソーム動態への影響. 第 28 回日本消化器癌発生学会総会, 2017 年 11 月 17 日 (金), 18 日 (土), メルパルク熊本, 熊本市.

## 2016 年

74. Firli R. P. Dewi, Takahiro Domoto, Masaharu Hazawa, Akiko Kobayashi, Toshinari Minamoto, Richard W. Wong. Down modulation of glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  disrupts Translocated Promoter Region (Tpr)-dynein axis during mitosis in colon cancer cells. 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016 年 6 月 15 日 (水) ~ 17 日 (金), 京都テルサ, 京都.
75. 竹中 哲, 宮下知治, 太田哲生, 堂本貴寛, 源 利成. GSK3 $\beta$  を阻害することによる膵臓がんの化学療法耐性解除への可能性. 第 25 回日本がん転移学会学術集会・総会, 2016 年 7 月 21 日 (木), 22 日 (金), 米子コンベンションセンター, 米子.
76. 島崎猛夫, 山本聡子, 堂本貴寛, 源 利成. 膵癌細胞のエクソソーム動態に影響する因子の検討. 第 27 回日本消化器癌発生学会総会, 2016 年 9 月 15 日 (木), 16 日 (金), 城山観光ホテル, 鹿児島.
77. 堂本貴寛, 上原将大, Ilya V. Pyko, 源 利成. GSK3 $\beta$  はがん促進性オートファジーを介して大腸がん細胞の生存に関与する. Takahiro Domoto, Masahiro Uehara, Ilya V. Pyko, Toshinari Minamoto. Glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  participates in colon cancer cell survival via sustaining tumor-promoting autophagy. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 6 日 (木) ~ 8 日 (土), パシフィコ横浜, 横浜.
78. Ilya V. Pyko, Takahiro Domoto, Mitsutoshi Nakada, Toshinari Minamoto. Sensitizing patient-derived glioblastoma stem-like cells to temozolomide by glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 6 日 (木) ~ 8 日 (土), パシフィコ横浜, 横浜.

79. 上原将大, 堂本貴寛, 竹中 哲, 竹内 修, ピコ イリア, 島崎猛夫, 宮下知治, 太田哲生, 源利成. 膵がんの化学療法耐性獲得にける glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  の役割. Masahiro Uehara, Takahiro Domoto, Satoshi Takenaka, Osamu Takeuchi, Ilya V. Pyko, Takeo Shimasaki Tomoharu Miyashita, Tetsuo Ohta, Toshinari Minamoto. Putative role of glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  in acquired resistance to chemotherapy in pancreatic cancer. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 6 日(木)~8 日(土), パシフィコ横浜, 横浜.
80. 島崎猛夫, 山本聡子, 堂本貴寛, 清川悦子, 有沢富安, 源 利成. 膵癌細胞のエクソソーム動態に影響する因子の検討. Takeo Shimasaki, Satoko Yamamoto, Takahiro Domoto, Etsuko Kiyokawa, Tomiyasu Arisawa, Toshinari Minamoto. Investigation of factors affecting exosome dynamics in pancreatic cancer cells. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 6 日(木)~8 日(土), パシフィコ横浜, 横浜.
81. 宮下知治, 松井大輔, 源 利成, 太田哲生. TJ-14 による食道発癌抑制とその機序. Tomoharu Miyashita, Daisuke Matsui, Toshinari Minamoto, Tetsuo Ohta. TJ-14 (Hangeshashinto) impedes the development of reflux-induced esophageal cancer in a surgical rat model. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 6 日(木)~8 日(土), パシフィコ横浜, 横浜.
82. 滝野隆久, 堂本貴寛, 吉本泰祐, 川尻秀一, 遠藤良夫, 佐藤 博. JIP1 は c-Abl と Arg の基質である. Takahisa Takino, Takahiro Domoto, Taisuke Yoshimoto, Shuichi Kawashiri, Yoshio Endo, Hiroshi Sato. JIP3 is a substrate for c-Abl and Arg tyrosine kinases. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 6 日(木)~8 日(土), パシフィコ横浜, 横浜.
83. 阿部健作, 山本憲男, 堂本貴寛, 林 克洋, 武内章彦, 三輪真嗣, 稲谷弘幸, 樋口貴史, 谷口裕太, 源 利成, 土屋弘行. GSK3 $\beta$ 阻害による軟部肉腫の治療効果の検討. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016 年 10 月 13 日(木), 14 日(金), 福岡国際会議場, 福岡.
84. 古田拓也, 淑瑠へムラサビツ, 董 宇, 宮下勝吉, 木下雅史, 内山尚之, 林 康彦, 林 裕, 源 利成, 中田光俊. 膠芽腫に対するテモゾロミド併用 GSK3 $\beta$  標的療法. 第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会, 2016 年 12 月 4 日(日)~6 日(火), 甲府富士屋ホテル, 甲府.

#### IV. 講演など

##### 2018 年

85. 源 利成. 大腸がんのしくみと医療の最前線. 金沢大学公開講座:がん医療の最前線, 2018 年 06 月 09 日(土), 金沢市西町教育研修館 サテライトプラザ, 金沢市.
86. 源 利成. GSK3 $\beta$  とがん生物学. 東京都健康長寿医療センター第 4 回老年病理学研究セミナー. 2018 年 10 月 12 日(金), 東京都健康長寿医療センター, 東京.

##### 2017 年

87. 源 利成. 医学部進学に関する対話と助言. 石川県立金沢泉丘高等学校 SSH 模擬講義, 2017 年 1 月 15 日(金), 金沢大学医学類, 金沢市.
88. 源 利成. 大腸がん研究から同定した治療標的:難治, 希少がんへの展開. 埼玉大腸がん地域連携キャンサーボード, 2017 年 02 月 03 日(金), ラ・ボア・ラクテ, 川越市.
89. 源 利成. 消化器・難治がんの糖代謝特性と治療:創薬標的 GSK3b に着目して. 第4回山梨医学フォーラム, 2017 年 02 月 16 日(木), 山梨大学医学部 臨床小講堂, 山梨県中央市.



## 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

90. 源 利成. これまでの消化管がん研究の経緯(抜粋)といま進めている研究の概要. 金沢大学消化器内科2セミナー, 2017年02月24日(金), 金沢大学附属病院 会議室, 金沢市.
91. 源 利成. がんの性質にもとづく新しい治療法ー消化器がん, 難治がんと希少がんへの取りくみー. 金沢大学公開講座, 2017年06月10日(土), 金沢市西町教育研修館 サテライトプラザ, 金沢市.
92. 源 利成. いましていること:がんの診療と研究. 尾山台高等学校 特別授業, 2017年08月25日(金), 藤花学園 尾山台高等学校, 金沢市.
93. 源 利成. PESI-MSによる大腸がんの ex vivo 診断と病態研究への応用. 第2回 PESI 研究会, 2017年09月27日(水), TKP 横浜ランドマークタワー, 横浜市.

## 2016年

94. 源 利成. がんのエネルギー代謝ーがんは甘いもの好きー. 石川県立金沢泉丘高等学校 Super Science Highschool (SSH) 模擬講義, 2016年1月15日(金), 金沢大学医学類, 金沢市.

## V. 学会開催

1. 第49回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会, 2019年11月30日(土), 石川県文教会館, 金沢市.
2. 第110回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会. 2017年11月19日(日), 石川県地場産業振興センター新館, 金沢市. 参加者:北陸三県の消化器内視鏡医, 研究者, 300名.

## VI. 研究成果による知的財産権の出願状況

### 1. 特許出願

国内出願

出願番号: 特願 2017-223106

発明者: ウォング ウィン チェン リチャード、マハモド シャーバノ モハンメド アベ デラソロ、小林亜紀子、田岡 東、中山隆宏、菊池洋輔、羽澤勝治、源 利成、福森 義宏、小寺哲幸、安藤敏夫

出願者: 国立大学法人金沢大学

出願日: 2017年11月20日

名 称: 高速原子間力顕微鏡による細胞小器官の観察のための試料の調製方法

## VII. 新聞, 報道など

該当なし

附記一覧・・・

【附記1】 国立がんセンターの恩師からの便り 2005年6月29日

【附記2】 COSMO SCIENCE I NEWS 2016  
石川県立金沢泉丘高等学校スーパーサイエンスハイスクール事業

【附記3】 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御共同研究セミナー 2016

【附記4】 2016年度、2017年度金沢大学学長賞：下崎真吾君、古田拓也君 受賞報告

【附記5】 七夕の会 2017 初めて七月七日に開催

【附記6】 第110回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会を開催 2017年11月

【附記7】 金沢大学：日露をつなぐ未来共創リーダー育成プログラム 2018年6月  
ーロシアとの先制医療交流プログラムー

【附記8】 七夕の会 2018

【附記9】 腫瘍制御研究分野：共同研究交流会 2019年2月

【附記10】 七夕の会 2019

【附記11】 第49回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会を開催 2019年11月

【附記12】 第49回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会反省会と合同忘年会 2019

【附記13】 金沢大学 2020年度学長賞受賞：阿部健作君 受賞報告

【附記14】 学位論文特集 2016年～2020年度

【附記1】 国立がんセンターの恩師からの便り

国立がんセンター

---

平成17年6月29日

源 利成 先生

先日はお手紙、論文等、有り難う存じました。また磨伊先生からの御相談もよく承りました。電話で御返事申し上げた如くであります。意を尽くさないことがあるといけませんので、要点のみ繰り返させていただきます。

- 1 Cancer Research は American Association for Cancer Research の雑誌であり、アメリカ人の努力によって今日の名声を築きあげたものです。
- 2 国際的 — international — ということは、各国の歴史、文化が確認して成り立っている美名であります。中性の水のようなものでなく、「国際化」という言葉は、商売の駆け引きや、民族の勢力争いの時、最もしばしば使われるものです。
- 3 パスツールが言った科学には、国境はなくとも、科学者には国境がある、ということです。
- 4 日本人は人が良いので、結局、西洋人に手玉にとられるのです。
- 5 西洋にない仕事を早くして、早く発表するだけが、唯一無二の方策です。

元気を出して、日本の科学のために御健闘下さい。

  
杉村 隆

TS/hk/29

cc: 磨伊先生

P.S. 中西輝政著「なぜ国家は衰亡するのか」(PHP 選書)をお読みになることをお勧めします。

---

〒 104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター 名誉総長室  
TEL (03)3542-2511 FAX (03)3542-2573 E-mail tsugimur@gan2.ncc.go.jp



【附記2】 COSMO SCIENCE I NEWS 2016

石川県立金沢泉丘高等学校スーパーサイエンスハイスクール 医学部研修

日 程 2016年1月15日(金)

場 所 金沢大学医学類キャンパス 医学図書館 十全記念スタジオ

授 業 ① においの受容とノーベル賞

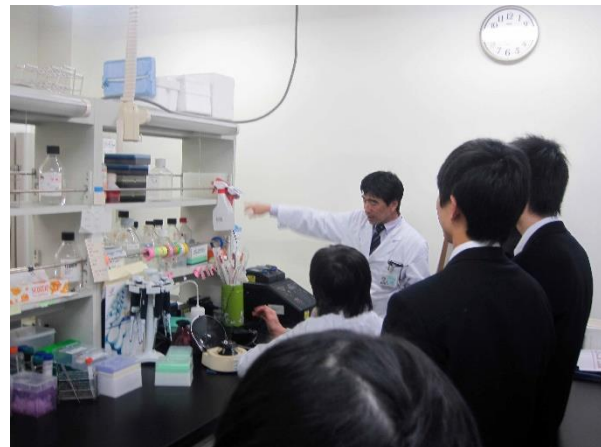
金沢医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授 三輪高喜

② がんのエネルギー代謝と原始的な性癖 - 解糖反応と自食作用 -

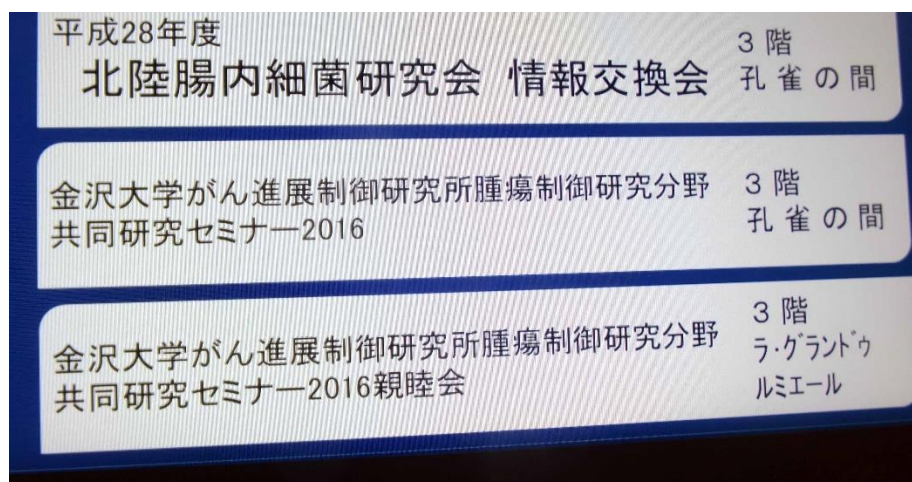
金沢大学がん進展制御研究所 教授 源 利成

ツアー 医学部資料館とがん研腫瘍制御研究室の見学

受講生 石川県立金沢泉丘高等学校 理数科1年



【附記3】 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御共同研究セミナー 2016





## 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御研究分野 共同研究セミナー 2016

日 時： 2016年7月9日(土) 14時～18時

会 場： ホテル日航金沢 3階 孔雀の間

参加費： なし

### プログラム

14時～ 受付開始

15時～18時00分 共同研究セミナー

司会： 石垣靖人(金沢医科大学総合医学研究所)

15:00～ 源 利成(金沢大学がん進展制御研究所)： 研究の概要と共同研究の紹介

15:10～ 下崎真吾(金沢大学整形外科学)： 骨肉腫の診療と研究

15:35～ 古田拓也(久留米大学病理学)： 膠芽腫の臨床と研究

16:00～ 宮下知治(金沢大学消化器・腫瘍・再生外科)： 逆流性食道炎から食道発がんへの  
機序とその抑制

16:30～ 休憩

司会： 松下一之(千葉大学分子病態解析学)

16:40～ 松田陽子(東京都健康長寿医療センター病理診断科)： 膵臓の老化と発がん

17:20～ 竹田 扇(山梨大学解剖学)： 新しいがん診断学への試み： 質量分析と機械学習を  
軸に

※ セミナー終了後に情報交換会(会費制)を同じ施設で予定しています。皆さま、どうぞふるってご参加ください。

主催, 問合せ先:



責任者: 源 利成

金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御研究分野

金沢大学附属病院がんセンター(併任)

〒920-0934 金沢市宝町 13-1

電話: 076-265-2798(浅香)

ファクス: 076-234-4529

電子メール: [mayamaya@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:mayamaya@adm.kanazawa-u.ac.jp)



## 骨肉腫の診療と研究

公立南砺中央病院整形外科、金沢大学整形外科学

しもぎきしん こ  
下崎真吾

骨肉腫は、腫瘍細胞が骨あるいは類骨を形成する非造血細胞性悪性骨形成腫瘍である。発生頻度は 4-5/100 万人程度で、10-20 歳台に好発する。発生部位のほとんどは四肢長管骨の骨幹端部で、約半数は膝関節周囲に発生する。画像診断は、X 線で特徴的な骨膜反応を呈することが多く、MRI や CT、骨シンチなどの各種核医学検査も診断の一助となる。骨肉腫の標準的な治療方法は術前化学療法、手術、術後化学療法である。化学療法は、メソトレキサート(MTX)、シスプラチン(CDDP)、ドキソルビシン(DOX)、イフォマイド(IFO)などが用いられる。腫瘍は関節近傍に発生することがほとんどであり、手術は人工関節を用いることが多い。また、化学療法の効果があり、罹患骨がしっかりと残存している症例では、生物学的再建材料として液体窒素処理骨、パストール処理骨、放射線処理骨などを用いる方法も行われている。5 年生存率は初診時に転移のない症例で 60-70%だが、転移のある症例では 15-30%程度である。

整形外科分野での分子標的治療薬は、2012 年にチロシンキナーゼ阻害薬であるパゾパニブ(ヴォトリエント®)が軟部肉腫に適応となったのが記憶に新しいが、骨肉腫に対する分子標的治療薬は未だ確立されていない。そこで我々は、骨肉腫に対する分子標的治療薬として GSK3 $\beta$  阻害薬を用いて研究することとした。また、GSK3 $\beta$  は骨粗鬆症領域でも注目されており、骨新生効果も期待できるため、溶骨性変化を呈した罹患骨のリモデリングを促し生物学的再建術を行いやすくする可能性もあると考えた。

本発表では、*in vitro*、*in vivo* の結果を提示し、骨肉腫に対する GSK3 $\beta$  阻害薬の抗腫瘍効果と、その作用メカニズムについて紹介する。

## 下崎 真吾(しもざき しんご)

### 学歴・職歴:

- 2007年 金沢医科大学医学部卒業
- 2007年 金沢大学臨床研修センター
- 2009年 金沢大学整形外科入局  
市立砺波総合病院整形外科
- 2010年 金沢大学大学院入学  
珠洲市総合病院整形外科
- 2011年 金沢大学整形腫瘍班
- 2014年 藤井脳神経外科病院整形外科 医長  
名古屋市立大学整形外科 臨床研究医
- 2015年 公立南砺中央病院整形外科 医長



### 学会:

- 日本整形外科学会
- 日本肩関節学会
- 中部日本整形外科災害外科学会
- 日本癌学会

### 研究助成:

- 2013年 公益財団法人がんの子どもを守る会治療研究助成

### 受賞歴:

- 2013年 第40回日本低温医学会会長賞

## 膠芽腫の臨床と研究

久留米大学病理学、金沢大学脳神経外科学

ふるたたくや  
古田拓也

膠芽腫 (glioblastoma; GBM) は原発性脳腫瘍の中でも最も悪性度が高く、人類が未だ克服するに至っていない腫瘍のひとつである。高次機能を有する隣接正常脳への腫瘍細胞浸潤が全摘出を不可能とし、放射線・化学療法への高い抵抗性のため再発が必至で、生存期間が2年を超えることはほとんどない。現在までに膠芽腫の根治性を高めるためにさまざまな取り組みがなされている。

手術においては、術中 MRI、覚醒下機能マッピング、5-aminolevulinic acid (5-ALA) による蛍光診断を組み合わせることで機能障害を最小限に抑えて最大限の腫瘍摘出が行われる。さらに腫瘍摘出腔への抗がん剤含有ウエハース貼付や 5-ALA などを用いた光線力学療法により摘出困難な部位に残存・浸潤するマイクロレベルの腫瘍細胞に対する局所治療の発展も目覚しい。術後の放射線化学療法においては、経口アルキル化剤であるテモゾロミドを中心として、抗 VEGF モノクローナル抗体ベバシズマブの適応追加があり一定の効果を上げている。しかしながら、多くの分子標的薬剤をはじめとしてテモゾロミドを凌駕する化学療法は今のところ存在しない。併用することでテモゾロミドや放射線療法の効果を増幅する薬剤の開発・臨床試験が進行しておりその結果が待たれるところである。

一方で、新規薬剤の開発には膨大な数の候補化合物のスクリーニング、動物を用いた前臨床試験、ヒトを対象とする I から III 層の治験、承認審査を経るため 20 億円とも言われる莫大なコストと 10 年を超える期間を要する。臨床応用に至っても患者の金銭的負担や医療費の増大が問題となっている。本邦において、希少がんである膠芽腫に対してこのような経過で創薬を行うことは極めて困難と言わざるを得ない。我々が共同で進めてきた glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) を標的とする膠芽腫の治療法開発では、GSK3 $\beta$  を阻害する既存薬剤を膠芽腫治療に応用するため、安全性の確立と速やかな臨床応用が可能である。この既存薬転用“drug repositioning”は他疾患においても新たな創薬手法のひとつとして注目されている。我々は、GSK3 $\beta$  を阻害する既存医薬品から脳腫瘍の対症療法に用いる抗ヒスタミン H2 受容体 (消化性潰瘍) 薬シメチジン (cimetidine)、気分障害治療薬リチウム (lithium) およびオランザピン (olanzapine)、抗てんかん薬バルプロ酸 (valproate) を見出し 4 剤併用“CLOVA cocktail”の有効性を基礎実験、臨床試験により解析した。

本講演では、膠芽腫に対するユニークな治療法の発展、共同研究により明らかにしてきた GSK3 $\beta$  と膠芽腫の生物学的特性の関係、GSK3 $\beta$  阻害療法のメカニズムから既存薬転用“drug repositioning”による膠芽腫に対する GSK3 $\beta$  標的療法の開発に至るトランスレーショナルリサーチについて紹介する。

## 古田 拓也 (ふるた たくや)



### 略歴:

2008年(H20年)3月 金沢大学医学部卒  
2008年(H20年)4月 金沢大学附属病院 研修医  
2011年(H23年)4月 金沢大学脳神経外科 医員  
2016年(H28年)4月 久留米大学医学部病理学講座 助教

### 所属学会:

日本脳神経外科学会(専門医)  
日本癌学会  
日本病理学会  
日本脳腫瘍学会  
日本脳腫瘍病理学会  
日本神経病理学会  
日本分子脳神経外科学会

### 研究内容:

- 1) 膠芽腫に対する既存薬転用 GSK3 $\beta$ 標的療法の開発
- 2) 悪性脳腫瘍のバイオマーカー探索
- 3) グリオーマ微小環境の可視化

### 受賞歴:

第28回北國がん基金

### 参考文献:

- 1) Chikano Y, Domoto T, Furuta T, Sabit H, Kitano-Tamura A, Pyko IV, Takino T, Sai Y, Hayashi Y, Sato H, Miyamoto K, Nakada M, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  sustains invasion of glioblastoma via the focal adhesion kinase, Rac1, and c-Jun N-terminal kinase-mediated pathway. *Mol Cancer Ther* 14: 564-74, 2015.
- 2) Pyko IV, Nakada M, Sabit H, Teng L, Furuyama N, Hayashi Y, Kawakami K, Minamoto T, Fedulau AS, Hamada J. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition sensitizes human glioblastoma cells to temozolomide by affecting O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation via c-Myc signaling. *Carcinogenesis* 34: 2206-17, 2013.
- 3) Miyashita K, Kawakami K, Nakada M, Mai W, Shakoori A, Fujisawa H, Hayashi Y, Hamada J, Minamoto T. Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition against human glioblastoma. *Clin Cancer Res* 15: 887-97, 2009.



## 逆流性食道炎から食道発がんへの機序とその抑制

金沢大学病院 消化器・腫瘍・再生外科学

みやしたともはる  
宮下知治

近年、欧米では逆流性食道炎患者の増加とともに Barrett 食道の罹患率が増加している。1980 年代以前は欧米でも食道がんは扁平上皮癌が主であったが、特に白人男性を中心に Barrett 食道に関連した Barrett 腺癌(食道腺癌)が著明に増加しており、死亡率の増加が懸念されている。本邦では Barrett 食道や Barrett 腺癌の頻度は未だ低率であるが、食生活の欧米化や *Helicobacter pylori* 感染者の減少とともに今後増加することが予想される。そのため Barrett 食道や Barrett 腺癌の治療を確立するうえでも、その発生過程を解明することは重要である。

これまで Barrett 食道の発生は、胃酸の逆流による食道重層扁平上皮の障害により円柱上皮が再生するとの説が有力であったが、近年では胃酸単独よりもむしろ、十二指腸液を含む胃酸の逆流がより強い障害を起こし、Barrett 食道や Barrett 腺癌の発生に重要であることが報告されるようになった。

当教室が開発したラット食道発がんモデルは発がん剤を投与せずに十二指腸液あるいは胃液との混合液を食道に逆流させる手術を行うと、約 40 週後に食道腺癌が発生する画期的なモデルである。また、このモデルで発生する腫瘍はヒトの食道腺癌と非常に類似した遺伝子変化が認められることも報告されている。

GSK3 $\beta$  の発現や活性の亢進が大腸がんの増殖に関与していることが注目されていることから、食道の扁平上皮癌よりはむしろ食道腺癌の発生過程に関与していることがおおいに予想される。

本発表では、ラット発がんモデルを用いた逆流性食道炎から Barrett 腺癌に至る機序とその抑制効果を最新の知見も交えて紹介する。

## 宮下 知治(みやした ともはる)



### 【学歴・職歴】

- 1993年3月:群馬大学医学部医学科 卒業
- 1993年4月:金沢大学医学部附属病院第二外科 勤務
- 1994年4月:金沢赤十字病院外科 勤務
- 1996年4月:社会保険鳴和総合病院外科 勤務
- 1997年4月:金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学
- 1999年4月:富山県立中央病院外科 勤務
- 2000年1月:金沢大学大学院医学系研究科修了(医学博士取得)
- 2000年4月:金沢赤十字病院外科 勤務
- 2001年10月:金沢大学医学部附属病院消化器乳腺外科(旧第二外科) 勤務
- 2005年4月1日~2007年6月30日:Department of Surgery, Johns Hopkins University (USA, Baltimore) 留学 Research associate
- 2007年7月:金沢赤十字病院外科 第三外科部長
- 2010年4月:金沢大学附属病院集中治療部 助教
- 2012年4月:金沢大学病院消化器乳腺移植再生外科
- 2013年10月~現在:金沢大学病院消化器・腫瘍・再生外科 助教

### 【学会認定医等の資格】

- 日本外科学会 指導医・専門医
- 日本消化器外科学会 指導医・専門医
- 日本消化器病学会 学会評議員、北陸支部評議員、指導医・専門医
- 日本内視鏡学会 指導医・専門医
- 日本大腸肛門病学会 専門医
- 日本消化管学会 胃腸科評議員、認定医
- 日本がん治療認定機構 認定医・暫定指導医
- 日本臨床外科学会 評議員
- 日本消化器癌発生学会 評議員
- 日本臨床腫瘍学会 暫定指導医
- 日本内視鏡外科学会 技術認定(消化器・一般外科:腹腔鏡下補助下幽門側胃切除術)

### 【受賞】

- 1999年: Young Researcher Award by Gastric Cancer Congress
- 2007年: Johns Hopkins University Surgery Pilot Program Award 2006
- 2008年: Digestive Disease Week Poster of Distinction Award
- 2011年: American College of Gastroenterology Presidential Poster Award Recipient
- 2015年: Digestive Disease Week Poster of Distinction Award
- 2016年: Digestive Disease Week Poster of Distinction Award

## 膵臓の老化と発がん

東京都健康長寿医療センター病理診断科

まつだ ようこ  
松田陽子

膵がんは日本の部位別がん死亡率において、男性で 5 位、女性で 4 位と上位にあり、男女ともに罹患率と死亡率が増え続けている。近年の医学の進歩にも拘わらず、膵がんの 5 年生存率は約 6%ときわめて予後不良であり、早期診断、治療法の開発は急務である。加齢は膵がんの最大のリスクファクターであり、今後のさらなる高齢化社会においてますます膵がん症例が増加すると予測されている。

加齢に伴い各臓器に特異的な変化が生じ、膵臓では実質細胞の減少と脂肪細胞の蓄積、およびインスリンを分泌する内分泌細胞の減少や外分泌細胞である膵管上皮の腫瘍性変化が高率に生じる。このような膵臓の加齢性変化は、糖尿病や膵がんの発症の原因となるため、健康寿命に大きな影響を及ぼす。

膵がんの多くは前がん病変である膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN) を背景として発生し、浸潤性膵管癌へと進行する多段階発がん経路を辿る。これまでに我々は、加齢とともに PanIN の発生頻度が増加し、膵がんの発症に関与することを報告した。また、染色体末端の保護装置であるテロメアの長さは加齢性変化の中心的役割を担っており、加齢とともに膵臓のテロメア長が 36 塩基/年の速度で短縮することを明らかにした。さらに、テロメア長は PanIN の悪性度の進行とともに短縮を示し、全ての膵がん症例ではがん細胞での著明なテロメア短縮を認めた。膵がん症例の非腫瘍部の膵組織では、対照群 (非癌症例) の膵組織よりもテロメア長が短縮しており、病理組織学的変化が生じるよりも先行して、テロメア長が短縮することが示唆された。また、テロメア長の短縮が染色体不安定性と関連を示したことから、テロメア長の短縮による染色体不安定性が膵臓の発がんにおいて重要な役割を担うことが明らかとなった。

膵がんの前がん病変、および PanIN の発生母地の候補として、腺房-導管異形成 (acinar-to-ductal metaplasia, ADM) が知られており、動物実験では腺房中心細胞からこれら膵臓の前がん病変が発生することが報告されている。我々の検討で、腺房中心細胞は腺房よりも長いテロメアを有し、テロメアの短縮速度は腺房よりも腺房中心細胞の方が速かった。60 歳以上では、腺房中心細胞のテロメア長が保持されるのに対し、腺房細胞ではテロメア長の短縮を認めた。対照群 (非癌症例) と比べ、膵癌症例の腺房中心細胞と腺房では、テロメア長の短縮を認めた。また、腺房中心細胞には幹細胞マーカーである CD133 陽性細胞を認めた。以上より、腺房中心細胞は、組織幹細胞としての性質を有する細胞から成り、組織幹細胞では急速なテロメアの短縮あるいは細胞の消失が生じることが示唆された。病理組織学的変化を生じる前から加齢とともに進行するテロメア機能不全は、組織幹細胞にも生じ、このような変化が膵臓の発がん過程において重要な役割を担う可能性がある。

松田 陽子(まつだ ようこ)



学歴・職歴:

1998年 香川医科大学医学部卒業  
香川医科大学医学部大学院入学  
2002年 香川医科大学大学院修了  
2003-7年 香川医科大学医学部腫瘍病理学 助教  
(2003年に香川大学医学部に名称変更)  
2007-9年 日本医科大学病理学講座(統御機構腫瘍学) 助教  
2009-13年 日本医科大学病理学講座(統御機構腫瘍学) 講師  
2013年 東京都健康長寿医療センター病理診断科 医長  
(2015年10月 Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Observer fellow)  
現在にいたる

学会:

日本病理学会(専門医、指導医、評議員)  
日本臨床細胞学会(専門医)  
日本膵臓学会、日本癌学会、米国癌学会

受賞歴:

2011年 日本膵臓学会国際優秀演題賞  
2014年 PanCAN Japan, Clinical Session Award

主な業績:

1. Matsuda Y, Ishiwata T, Yachida S, et al.: Clinicopathological features of 15 occult and 178 clinical pancreatic ductal adenocarcinomas in 8339 autopsied elderly patients. *Pancreas* 2016;45:234-40.
2. Matsuda Y, Yoshimura H, Ishiwata T, Sumiyoshi H, Matsushita A, Nakamura Y, Aida J, Uchida E, Takubo K, Arai T. Mitotic index and multipolar mitosis in routine histologic sections as prognostic markers of pancreatic cancers: A clinicopathological study. *Pancreatology* 2016;16:127-32.
3. Matsuda Y, Ishiwata T, Izumiyama-Shimomura N, Hamayasu H, Fujiwara M, Tomita K, Hiraishi N, Nakamura K, Ishikawa N, Aida J, Takubo K, Arai T. Gradual telomere shortening and increasing chromosomal instability among PanIN grades and normal ductal epithelia with and without cancer in the pancreas. *Plos One* 2015;10:e0117575.
4. Matsuda Y, Yoshimura H, Ueda J, Naito Z, Korc M, Ishiwata T. Nestin delineates pancreatic cancer stem cells in metastatic foci of NOD/Shi-scid IL2Rγ(null) (NOG) mice. *Am J Pathol* 2014;184:674-85.
5. Matsuda Y, Naito Z, Kawahara K, Nakazawa N, Korc M, Ishiwata T. Nestin is a novel target for suppressing pancreatic cancer cell migration, invasion and metastasis. *Cancer Biol Ther* 2011;11:512-23.



## 新しいがん診断学への試み: 質量分析と機械学習を軸に

山梨大学大学院総合研究部 解剖学講座 細胞生物学教室

たけだ せん  
竹田 扇

本講演では、質量分析データと病理診断情報を統合したデータベースを構築し、そこに機械学習を組み込むことで医師の診断プロセスを真似た「診断装置」をつくる、という試みをご紹介します。また、消化管腫瘍の迅速診断を目指して本装置を用いた源 利成教授との共同研究の成果も併せてご報告する。

診断学は臨床診断と病理診断という階層構造を有しており、臨床で得られたさまざまな情報を組み合わせて鑑別診断を行い、最終的には病理診断を通じて病名を決定するのが普通である。このなかで病理診断は形態学的情報に依拠する方法論で、可視的であるがゆえに確実である。また、その基盤となる組織学的手法が確立されてから1世紀余の歳月を経て膨大なデータ蓄積があるため、経験科学としても揺るぎないものである。その一方で、微細な形態の相違を見分けることのできる「病理学的眼差し」を育むにはそれなりのトレーニング期間を必要とする。診断精度を増すためには、多くの標本を観察し、その形態変化のパターンを頭の中に構築することが要求されるからである。では、このような診断プロセスを機械に任せることはできないものだろうか。現在、山梨大学と島津製作所が中心になって開発を行なっている装置はこのようなプロセスを「機械学習」に担わせることで、上記の要請に応えつつある。

まず、摘出組織を質量分析することで得られた物質情報と、その組織標本に与えられた病理診断を紐付けしてデータベースを構築する。このデータベースはいわば形態学的診断に分子情報を組み合わせたもので、病理学者の判断を分子レベルで裏付けていると言い換えることができる。但し、腫瘍マーカーのように素性の知れた限られた分子のみ着目したのではなく、組織を測定して得られたスペクトルの全てを採用して診断に利用するところに本装置の大きな特徴がある。また、ここで使用されている質量分析イオン化法は一般的なイオン化法とは異なり、検体をそのままの状態ですべて測定できる特性を持つため、いわゆる試料の前処理段階における情報喪失を最小限に留めることが可能である。従って、微細な組織変化に呼応した代謝の変動を捉える上で好適な手法であるともいえる。さらに、検体をセットしてから判定結果を得るまでに僅か 2~3 分しか要しない点もこの装置の大きな特徴である。

現在、肝細胞癌、腎細胞癌、胃癌、大腸癌などの悪性腫瘍において病理診断との一致率が85~95%に達しており、肝細胞癌に関しては医師主導治験に向けて医薬品医療機器総合機構 (PMDA) で既に対面助言を経験している。本装置は試料測定部のインターフェースや質量分析機器を変えることで血液など体液成分の精密な解析も可能とすることから、その臨床あるいは基礎研究への応用範囲は広いと期待される。

## 竹田 扇 (たけだ せん)



### 略歴

- 1992年3月 旭川医科大学医学部医学科 卒業
- 1992年4月 東京大学大学院医学系研究科 入学
- 1995年7月 東京大学大学院医学系研究科 中退
- 1995年7月 東京大学医学部 助手(解剖学第一講座)
- 2004年4月 東京大学大学院医学系研究科 助教授  
(細胞生物学分野)
- 2006年1月 山梨大学大学院医学工学総合研究部 教授(解剖学講座第二教室)  
(以後、講座名称、大学院名称を変更の上現在に至る)

### 専攻・研究内容

1. 細胞生物学 (細胞内輸送、繊毛の構造と機能の解析)
2. 質量分析法と機械学習を用いた診断装置の開発
3. 生命倫理学

### 所属学会

- 日本解剖学会 代議員
- 日本細胞生物学会 評議員
- 日本神経科学会
- 米国細胞生物学会 など

### おもな業績

1. 細胞生物学関係  
神経軸索輸送の解析 (*JCB* 1994, 1996; *Neuron* 1995 など)、繊毛と左右軸形成の  
関係 (*Cell* 1998; *JCB* 1999; *Cell* 2005, 2006 など)、一次繊毛の構造と機能 (*Traffic*  
2010; *Glia* 2011; *Differentiation* 2012; *FASEB J* 2015 など)
2. 質量分析関係  
探針エレクトロスプレー法の医学応用 (*JMS* 2009; *JASMS* 2012; *Anal Biochem* 2011,  
2013 など)
3. 生命倫理学関係  
バイオエシックスの展望 (東信堂、2004)、生命倫理の源流 (岩波書店、2014)、デ  
カルト医学論集 (法政大学出版局、2016 刊行予定)

共同研究セミナーと親睦会 (七夕の会 2016)

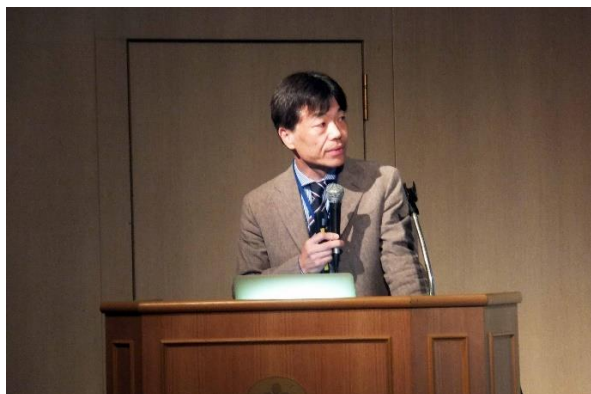








金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御 (旧: 遺伝子診断) 研究分野









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



## 【附記4】 2016 年度、2017 年度金沢大学学長賞 受賞報告

本学の学位記・修了証書授与期に、顕著な学業成果を修めた学位取得者を全学から選出して、学長賞を授与しています。土屋弘行教授のご配慮とご指導により私たちの研究分野で学位研究してきた下崎真吾君(機能再建学/整形外科学大学院;現 公立南砺中央病院整形外科)が、「GSK3 $\beta$ を標的とする骨肉腫治療法の開発と分子基盤の解明」に関する研究成果により、2016年度学長賞に選ばれ、2017年3月22日に表彰されました。

研究論文: Shimozaki S, Yamamoto N, Domoto T, Nishida H, Hayashi K, Kimura H, Takeuchi A, Miwa S, Igarashi K, Kato T, Aoki Y, Higuchi T, Hirose M, Hoffman RM, Minamoto T, Tsuchiya H. Efficacy of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  targeting against osteosarcoma via activation of  $\beta$ -catenin. *Oncotarget* 47 (7): 77038-51, 2016. [IF: 6.395] 【附記14:学位特集】



また、中田光俊教授の講座と私たちの研究分野との共同により学位研究してきた古田拓也君(脳・脊髄機能制御学/脳神経外科学大学院;現 久留米大学病理学)が、「GSK3 $\beta$ を標的とする薬剤転用による膠芽腫治療の生物学的基盤と臨床研究」の成果により、2017年度前期の学長賞に選出され、2017年9月26日に表彰されました。右下の写真は、主任:中田光俊教授と撮影。

研究論文: Furuta T, Sabit H, Dong Y, Miyashita K, Kinoshita M, Uchiyama N, Hayashi Y, Hayashi Y, Minamoto T, Nakada M. Biological basis and clinical study of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. *Oncotarget* 8 (14): 22811-24, 2017. [IF: 5.168] 【附記 14: 学位特集】



先の下崎君の受賞に続く受賞であり、ささやかではあるもののこれら外科系講座と私たちとの共同研究が認知されてきたように感じます。お二人のますますのご活躍を願っています。



【附記5】七夕の会 2017 初めて七月七日に開催

案内状を転記

皆さま元気にご活躍のことと思います。去年は研究室ができて満15年になり、それが16年目を迎えて、この7月にはや17年目が始まろうとしています。例年のように居酒屋で七夕の会をしますので、ご案内します。

今年は七夕の会がはじめて7月7日に出逢うことになります。この会名をつけてくださった<sup>かさしま</sup>笠島里美さん(金沢医療センター病理科)が、7月から本学保健学系に准教授として着任されます。もう1つ喜ばしいことは、今春、<sup>しもざき</sup>下崎真吾君(公立南砺総合病院整形外科)が2016年度学長賞を受賞したことです。GSK3βを標的とする骨肉腫治療法の開発に関する学位研究が顕著な学業成果と評価されたことがその理由です(研究室HPご参照)。また、古田拓也君(本学脳神経外科学、現:久留米大学病理学)と金子真美さん(石川県立中央病院外科)がそれぞれ、「再発膠芽腫治療の臨床試験」と、「進行再発大腸がん化学療法のバイオマーカー」に関する研究により学位を取得しました。そこで今回は、この皆さんのお祝いをしたいと思います。

このご案内をしているいま、<sup>まさのり</sup>小竹優範君(厚生連高岡病院外科)、<sup>やすと</sup>富田泰斗君(金沢医科大学外科学)と<sup>ひろたか</sup>北村祥貴君(石川県立中央病院外科)は論文投稿あるいは作成の佳境であり、<sup>さとし</sup>阿部健作君(本学整形外科学)と<sup>まさひろ</sup>竹中哲君(本学消化器・腫瘍・再生外科学)は研究が進行中です。昨秋、中国ウイグルからの博士課程留学生:ディレラさん(M. D.)に続いて、<sup>ひろよし</sup>今春は上原将大君と中西宏佳君(本学第二内科学/消化器内科2)を博士課程に迎えました。このように、いまはりきっている仲間の皆さんには励ましの会になれば嬉しく思います。そしてふだん、お忙しい皆さんのリフレッシュとともに親睦を深めたいと思います。ぜひぜひご参加ください。

日 時: 2017年7月7日(金) 18時半~

場 所: ビストロ・シャレ(南町 金沢大同生命ビル1階) <http://www.b-chalet.jp/>

当日のご都合をお知らせください。多くの皆さんにお会いできるのを心待ちにしています。それではよろしく申し上げます。

2017(平成29)年5月29日(月)

源 利成

浅香敦子







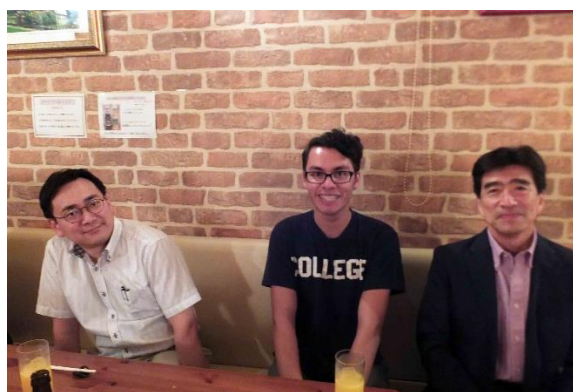
保健学類検査技術科学 准教授 笠島里美さん



石川県立中央病院外科 医長 金子真美さん



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



Wong教授 米国Duke大学 学生 Ernest Morfin君



本学法・社会医学 <sup>つか</sup> 塚教授

中国ウイグルの留学生Dilirebaさん、Morfin君(米国から来訪)、ベラルーシ出身博士研究員Pyko君



【附記6】 第 110 回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会を開催

**第110回**  
**日本消化器内視鏡学会**  
**北陸支部例会**  
**プログラム**



**日 時**：平成29年11月19日(日)

**会 場**：石川県地場産業振興センター新館  
第一会場：1階 コンベンションホール  
第二会場：5階 第12研修室

**会 長**：金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御  
源 利成

後援 金沢大学十全医学会

※第 67-85 ページは日本消化器内視鏡学会の了解を得て転載。

## 日 程 表

開会の辞 第一会場(1階 コンベンションホール) 8:55 当番会長 源 利成

### [第一会場]

・シンポジウム/パネルディスカッション (9:00~10:50)

「消化管表在がんの浸潤と転移: 内視鏡診断と治療の現状」

基調講演「消化管表在癌の浸潤と転移: 内視鏡診断と治療の最前線」(10:00~10:50)

講師: 田中 信治 先生 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 内視鏡医学

・教 育 講 演 (11:00~11:50)

「消化器内視鏡治療に関わる医療事故の現状」

講師: 加藤 慎 先生 加藤法律事務所

・ランチョンセミナー (12:00~12:50)

「消化管がん内視鏡検診の現状」

講師: 河合 隆 先生 東京医科大学臨床医学系内科 消化器内視鏡学分野

・育 成 講 演 (13:00~14:00)

「消化器内視鏡学研究と診療の展望」

講師: 田尻 久雄 先生 日本消化器内視鏡学会理事長; 東京慈恵会医科大学

### 一般演題 第一会場(1階 コンベンションホール)

演題番号	演題区分	時 間	座 長
1-4	上部消化管 I	14:10~14:42	内 藤 慶 英
5-8	上部消化管 II	14:42~15:14	安 藤 孝 将
9-12	胆 膵 I	15:14~15:46	大 坪 公 士 郎
13-15	胆 膵 II	15:46~16:10	宮 下 知 治
16-19	下部消化管 I	16:10~16:42	岡 藤 啓 史

### 一般演題 第二会場(5階 第12研修室)

演題番号	演題区分	時 間	座 長
23-26	初期研修医 I	14:10~14:42	三 輪 一 博
27-30	初期研修医 II	14:42~15:14	林 武 弘
31-34	後期研修医 I	15:14~15:46	大 藤 和 也
35-37	後期研修医 II	15:46~16:10	藤 永 晴 夫
20-22	下部消化管 II	16:10~16:34	辻 国 広

閉会の辞 当番会長 源 利成

評議員会 会場(5階 第12研修室) 12:00~(予定)

**シンポジウム／パネルディスカッション** 9：00～10：50

「消化管表在がんの浸潤と転移：内視鏡診断と治療の現状」

司会：川 浦 健 先生(金沢医科大学 消化器内視鏡学 講師)  
表 和 彦 先生(河北中央病院 外科 副院長)

【演 者】

食道：竹 村 健 一 先生(石川県立中央病院 消化器内科)  
胃：濱 田 和 先生(金沢医科大学 消化器内視鏡学)  
大腸：平 松 活 志 先生(福井大学医学部内科学(2)領域)

【基調講演】 10：00～10：50

「消化管表在癌の浸潤と転移：内視鏡診断と治療の最前線」

講師：田 中 信 治 先生(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 内視鏡医学 教授)

**教 育 講 演** 11：00～11：50

「消化器内視鏡治療に関わる医療事故の現状」

司会：杉 山 敏 郎 先生(富山大学内科学第三講座 教授)  
講師：加 藤 慎 先生(加藤法律事務所 弁護士)

**育 成 講 演** 13：00～14：00

「消化器内視鏡学研究と診療の展望」

司会：源 利 成(金沢大学がん進展制御研究所；第110回支部例会 会長)  
講師：田 尻 久 雄 先生(日本消化器内視鏡学会理事長；東京慈恵会医科大学 教授)



## シンポジウム／パネルディスカッション

### 【演者1】

#### 食道表在癌に対する内視鏡診断・治療と今後の課題

石川県立中央病院 消化器内科 竹村 健一

T1食道癌が多く発見されるようになった1980年代から、食道癌に対する術前深達度診断が各種診断 modality を用いて行われてきた。その後拡大内視鏡が著しく進歩し、1990年代後半には井上分類、有馬分類が発表され、さらに2012年には拡大内視鏡観察における診断指針が「食道学会分類」として統一され、日常診療に広く用いられている。しかし食道学会分類は、EP/LPMとMM以深の鑑別診断には高い診断精度が得られる一方で、治療法選択に大きく関わるMM/SM1とSM2以深の鑑別における診断精度が課題である。その原因としてB3血管の出現頻度が低いこと、B2血管の正診率の低さがあげられる。

SM1以浅とSM2以深の鑑別には、拡大内視鏡に加えEUSが用いられることが一般的であるが、その診断精度の比較や上乘せ効果は十分に検討されておらず、現在JCOG消化器内視鏡グループにおいて多施設共同研究が進行中である(JCOG1604)。食道表在癌に対する治療法として2008年にESDが保険収載され、手技的にもほぼ確立され標準治療として普及している。これまではcMM/SM1に対する標準治療は外科的食道切除術とされてきたが、「食道癌診断・治療ガイドライン(2017年版)」におけるアルゴリズムでは、耐術能を評価した上で、手術、内視鏡治療、CRTを選択するとされた。日常診療ではcMM/SM1の多くに内視鏡治療が適応されており、術後組織学的評価を行った上で追加治療を検討することがcommunity standardとなっている。cSM2に対する標準治療は外科的食道切除術であるが、その侵襲の大きさよりCRTや内視鏡治療が選択されることが少なくない。臨床病期I期(T1N0M0)食道癌に対する内視鏡的切除術後にCRTを追加する治療方針の妥当性について検証が行われ、高い有効性(3年生存割合:90.7% [90%CI, 84.0-94.7%])と安全性が証明された(JCOG0508)。

また食道癌根治後に発生する重複癌は、食道癌患者の予後に悪影響を及ぼすため、早期発見のためのサーベイランスが求められるが、その疫学は十分解明されていない。field cancerization現象の概念から、とりわけ咽頭と食道の扁平上皮癌は高頻度に多発・重複することが知られており、それぞれの原発癌における治療前後の多発・重複癌のスクリーニング検査方法や、治療後のサーベイランス方法の確立も重要である。

本講演では、食道表在癌に対する深達度診断能および内視鏡治療の現状と課題、治療後のサーベイランスについて、当院の成績も踏まえ解説する。

竹村 健一(たけむら けんいち)



**【略 歴】**

平成12年 自治医科大学医学部卒  
平成12年4月～ 石川県立中央病院初期研修  
平成14年4月～ 奥能登・離島へき地勤務  
平成17年4月～ 石川県立中央病院消化器内科後期研修  
平成19年4月～ 珠洲市総合病院内科医長  
平成21年4月～ 石川県立中央病院消化器内科医長  
平成29年4月～ 石川県立中央病院消化器内科診療部長

**【所属学会】**

日本内科学会、日本消化器内視鏡学会、日本消化器病学会、肝臓学会、日本消化管学会  
胃癌学会、日本食道学会

**【資 格】**

日本内科学会指導医・認定医、日本消化器内視鏡学会指導医・専門医・本部評議員・北陸支  
部評議員、日本消化器病学会専門医・北陸支部評議員、肝臓学会専門医、がん治療認定医

**【受賞歴】**

平成26年9月 北國がん基金研究活動助成

メモ

【演者 2】

当科での胃表在がん(早期胃癌)におけるEUS術前深達度診断能についての検討

金沢医科大学 消化器内視鏡学 濱田 和

【背景・目的】胃癌をはじめとした消化管悪性腫瘍に対して、内視鏡的胃粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection; 以後, ESD) などの内視鏡的治療が広く普及している。胃癌においては、現在でもM癌である事が内視鏡的根治切除の絶対適応の条件となっているが、近年では内視鏡的切除の適応拡大として一部のSM1癌も治療切除とされている事もあり、より正確な術前深達度診断が以前にも増して求められている。現時点において通常観察法、色素法などによる内視鏡的所見が術前深達度診断の基本である事に疑問の余地はない。しかし同所見による評価は主観的な要素が大きく、また臨床現場において内視鏡的所見からは真の深達度が予測困難であった症例もしばしば経験される。胃壁の断層像から客観的な深達度診断が可能な超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasonography; 以後, EUS) は、術前深達度評価において有用な補助診断の1つと考えられ、当科では早期胃癌の深達度診断としてEUSをほぼ全例に行っている。今回、当科のEUS所見による深達度診断の成績、傾向について検討を行った。

【対象】2008年8月から2017年4月の期間に当科で術前EUSを行い、その後ESDないしは外科的切除にて組織学的評価が可能であった403病変(M癌:322, SM1癌:18, SM2癌:63) (高分化型癌:357, 低分化型癌:46) を対象とした。内視鏡所見とEUS所見の深達度診断の正診率を比較検討した。また深達度、分化度別の深達度診断の成績を解析し、EUS評価の得手、不得手な病変の傾向についても検証を行った。

【結果】内視鏡的所見からはM癌:324, SM1癌:28, SM2癌:51と、EUS所見からはM癌:307, SM1癌:32, SM2癌:64と術前評価していた。全体像として、内視鏡的所見の深達度正診率は87.3% (352/403), EUS所見の深達度正診率は87.1% (351/403)であった。誤診例のなかでも、内視鏡所見からSM2癌と評価したにも関わらず実際にはM癌と大きく深読みしていた例は8例あり、EUSにおける深読み病変は11例認められた。一方で、内視鏡所見でM癌、最終診断はSM2癌と大きく浅読みしていた例は13例、EUSでは6例認められた。深達度別の正診率は、M癌では内視鏡所見:94.4% (304/322), EUS所見:91.6% (295/322)、SM1癌では内視鏡所見:44.4% (8/18), EUS所見:44.4% (8/18)、SM2癌では内視鏡所見:63.5% (40/63), EUS所見:76.1% (48/63)であった。組織型別の正診率は、高分化型癌では内視鏡所見:89.1% (318/357), EUS所見:90.2% (322/357)、低分化型癌では内視鏡所見:73.9% (34/46), EUS所見:63.0% (29/46)であった。

【考察】全体の深達度正診率においては内視鏡所見, EUS所見間に差は見られなかったが、EUSは特にSM2癌の術前予測に優れていた。一方で低分化癌において正診率は落ちる傾向も見られた。これらのEUS所見の得手、不得手を把握し術前深達度評価を行う事が肝要であると考えられた。またSM1癌は内視鏡的所見, EUS所見共に正診率は充分とは言えず、SM1癌の正診率向上が今後の課題の1つであると考えられた。



**参考文献**

1. 長南 明道, 三島 利之, 安藤 正夫, 他. 胃がんの深達度診断—超音波内視鏡からみた深達度診断: 胃と腸 36: 341-350, 2001.
2. 三宅 直人, 三島 利之, 中堀 昌人, 他. 早期胃癌の深達度診断 超音波内視鏡検査: 胃と腸 50: 619-627, 2015.

**濱田 和(はまだ かず)**



**【略 歴】**

- |       |   |
|-------|---|
| 平成19年 | 金沢医科大学医学部医学科 卒業                           |
| 平成21年 | 金沢医科大学病院臨床研修センター 研修医修了<br>金沢医科大学病院内視鏡科 助教 |
| 平成27年 | 金沢医科大学消化器内視鏡学 助教                          |
| 平成28年 | 金沢医科大学大学院病態診断医学 修了                        |

**【所属学会(役職, 資格)】**

日本内科学会(認定医)、日本消化器内視鏡学会(支部評議員、専門医)、日本消化器病学会(専門医)

メモ

【演者 3】

大腸腫瘍に対するESD；当院の現状と浸潤癌(T1)での成績

福井大学医学部附属病院 光学医療診療部 平松 活志

【はじめに】大腸ESDが平成24年4月1日より保険取載され、多くの施設で導入が始まっている。技術的には側方発育型腫瘍などの大きな腫瘍でも内視鏡的に一括切除することが可能となり、内視鏡医が浸潤癌(T1)への対応を迫られる機会も増加している。今回、我々は当院で施行された大腸ESDについて、その臨床病理学的事項をレトロスペクティブに検討し、現状と浸潤癌(T1)での成績を中心に報告したい。

【対象と方法】対象は過去5年間(平成24年10月～平成29年9月)に福井大学医学部附属病院で施行された大腸ESD、271症例。男性183例、女性98例、平均年齢は69.7歳。大腸ESDに際して、ファイバーはPCF-Q260JI(オリンパス)にSTフード(富士フィルム)を装着して使用した。高周波ナイフはJet B-Knife(ゼオンメディカル)をVIO300Dに接続し、Dry cutおよびSpray Coagulationにて切開剥離を行った。

【結果】平均腫瘍径は27.3mm、平均施行時間 68分、ESDでの一括切除例は259例(95.6%)で病理所見も加味した完全一括切除例は248例(91.5%)であった。病変部位は直腸77例(28.4%)、結腸191例(70.5%)、回腸3例(1.1%)。肉眼型は隆起型51例(18.8%)、平坦型200例(73.8%)、混合型18例(6.6%)。病理診断では腺腫107例(40.7%)、SSA/P14例(5.3%)、m癌104例(39.5%)、sm癌36例(13.7%)、であった。これらのESDを完遂したsm浸潤がん36例については、平均年齢72.5歳、男性25例、女性11例、直腸16例(44.4%)、結腸20例(55.5%)。病理学的に深達度がsm<1000 $\mu$ m未満、脈管侵襲なし、簇出grade 1のいわゆるlow-risk群19例(平均観察期間997日)はいずれも追加手術なしで経過をみており、これまでのところ再発・転移をきたした症例はない。一方、high-risk群17例(平均観察期間598日)は9例で追加手術が施行されており、遺残は認められなかったが、リンパ節転移(N1)を2例(SigmoidとCecum)に認めた。手術未施行の8例では肝転移が2例(いずれも直腸)で出現していたが、他は再発・転移なく経過している。

【考察】当院では過去5年で271例の大腸ESDが行われており、いわゆる非治療切除例は25例(9.2%)であった(SM high-risk群17例、治療中断8例)。さらにSM high-risk群17例ではリンパ節転移が2例、肝転移が2例で認められていた。今後はこれらの症例について、術前の内視鏡観察や術前生検標本、切除標本の免疫・分子生物学的な検討を通じて、リスク因子を同定したい。

平松 活志(ひらまつ かつし)



【略 歴】

- 1994年 金沢大学医学部医学科 卒業
- 2000年 金沢大学大学院医学研究科(内科学第一) 修了
- 2000年 公立羽咋病院 内科医員
- 2002年 富山県立中央病院 内科副医長
- 2005年 同上 内科医長
- 2012年 福井大学医学部附属病院 光学医療診療部 副部長

【所属学会(役職, 資格)】

日本内科学会(認定医)、日本消化器病学会(支部評議員、指導医、専門医)、日本肝臓学会(専門医)、日本消化器内視鏡学会(財団・支部評議員、指導医、専門医)

【受賞歴, 特記事項】

なし

メモ



**【基調講演】**

**消化管表在癌の浸潤と転移：内視鏡診断と治療の最前線**

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 内視鏡医学 田 中 信 治

内視鏡診断および治療の進歩によって、消化管癌(食道癌・胃癌・大腸癌)が早期に発見されるようになり、EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)などの内視鏡的治療により完全一括切除が可能になってきた。内視鏡診断に関しては、拡大内視鏡とNBIやBLIなどのIEE(画像強調観察)の普及によって詳細かつ正確な診断が大きく進歩した。癌の治療は完全一括切除が原則であり、IEE拡大内視鏡は病変の正確な範囲や深達度を評価する上で重要なモダリティとなっている。もちろん、状況に応じてX線透視や超音波内視鏡も補助的に使用すべきである。内視鏡的治療に関しては、消化管表在癌は10~20%の頻度でリンパ節転移を来すため、原則として、リンパ節転移を来さない病変の条件が内視鏡治療の適応である。一方で、これまでの多数症例の集積と詳細な病理学的解析により、リンパ節転移を来さない、あるいはリンパ節転移率の極めて低い条件が明らかになり、内視鏡的治療後の根治度判定基準が拡大されつつある。それに伴い、完全摘除生検としての内視鏡的治療の意義が注目され、内視鏡的治療の適応条件もその拡大が模索されている。食道表在癌(扁平上皮癌)はCRT(化学放射線療法)が有効であり、また、併存疾患を伴う高齢者が対象であることが多いこともあり、内視鏡的切除後の外科的追加手術がCRTにとって変わる症例も増加している。内視鏡的治療の適応条件が拡大すれば、当然術前診断目標も変わってくる。単に深部浸潤のみを診断するのではなく、内視鏡的治療で完全一括摘除(完全摘除生検)出来るか否かを見極める診断学が必要な時代に入りつつあるが、完全摘除生検を一般化するためには、深部浸潤癌を確実に完全一括切除する内視鏡技術が必要である。他の癌と同様に、消化管早期癌に対する内視鏡的治療は、「根治性、安全性、簡便性、経費性」のバランスを満たす必要があり、「内視鏡診断および治療、摘除標本の病理診断」の標準化と精度管理も重要な課題である。本講演では、消化管早期癌の内視鏡診断と治療の現状を解説し、将来展望についてもお話ししたい。

**参考文献**

1. 食道癌診療ガイドライン 2017年版(第4版)、金原出版、東京、2017
2. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-225.
3. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara KI, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. (JGES Guidelines) Colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines. *Dig Endosc.* 2015; 27: 417-34
4. Tanaka S, Asayama N, Shigita K, Hayashi N, Oka S, Chayama K. Towards safer and appropriate application of endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma as total excisional biopsy: Future perspective. *Dig Endosc.* 2015; 27: 216-22

## 田中 信治(たなか しんじ)



## 【略 歴】

昭和59年 3月	広島大学医学部医学科卒業
昭和59年 6月	広島大学医学部附属病院内科・医員(研修医)
昭和61年 4月	北九州総合病院内科(第一内科入局, 医学研究生)
平成元年 4月	広島大学医学部附属病院第一内科・医員
平成2年 2月	広島赤十字・原爆病院内科
平成2年 4月	広島大学医学部附属病院第一内科・医員
平成3年 4月	国立がんセンター病院(現中央病院)内視鏡部・研修医
平成3年 8月	浅野病院<愛媛県松山市>(医学研究生)
平成4年 4月	広島大学医学部附属病院第一内科・医員
平成5年 1月	学位取得(広島大学医学博士・第2357号)
平成5年11月	広島大学医学部附属病院第一内科・助手
平成10年 8月	広島大学医学部附属病院光学医療診療部・助教授(副部長)
平成12年 4月	同 光学医療診療部・部長
平成15年10月	広島大学病院 光学医療診療部・部長(病院の部局化)
平成19年 4月	同 准教授
平成19年11月	同 教授
平成21年 1月	同 内視鏡診療科・教授
平成23年 4月	同 病院長補佐(医科診療担当)
平成27年 7月	同 IBDセンター長

## 【所属学会(役職, 資格)】

American Society for Gastrointestinal Endoscopy; ASGE (Fellow), American College of Gastroenterology; ACG (Fellow), European Society for Gastrointestinal Endoscopy; ESGE, Asian Organization for Crohn's & Colitis; AOCC, 日本消化器関連学会機構JDDW(理事), 日本消化器内視鏡学会(理事), 日本消化器病学会(財団評議員), 日本消化管学会(理事), 日本大腸肛門病学会(理事), 日本大腸検査学会(常任理事), 大腸癌研究会(幹事), 日本カプセル内視鏡学会(理事), 日本小腸学会(理事), 日本胃癌学会(代議員), 日本炎症性腸疾患学会, 日本食道学会, 日本癌学会, 日本癌治療学会, 日本消化器癌発生学会(評議員), 日本がん転移学会, 日本内科学会, 日本消化器がん検診学会, 早期胃癌研究会(運営幹事), 臨床消化器病研究会(世話人), 大腸IIc研究会(世話人), EMR/ESD研究会(世話人), 拡大内視鏡研究会(世話人), 小腸内視鏡研究会(世話人), 先進内視鏡治療研究会J-CASE(世話人), 日本家族性大腸腺腫症研究会(世話人)

**【受賞歴】**

- 1) 平成6年度広島医学会賞「大腸sm癌の内視鏡的治療適応条件～大腸sm癌149病変の内視鏡的・臨床病理学的検討から～」(広島医学46: 947-952, 1993)
- 2) 平成12年度日本消化器内視鏡学会賞「最大径10mm以下の小進行癌大腸癌の特徴に関する臨床病理学的検討」(Gastroenterol Endosc 41: 2358-2367, 1999)
- 3) Finalist for best conference paper award in 2003 IEEE International on Robotics and Automation (ICRA 2003) 「Touching stomach by air」
- 4) 2003年度日本コンピュータ外科学会講演論文最優秀賞(013)「内視鏡用非接触硬さイメージャ」
- 5) 第5回Hiroshima Journal of Medical Science優秀論文賞「Effects of aged garlic extract (AGE) on colorectal adenomas: a double-blinded study」(Hiroshima J Med Sci 53, 39-45, 2004)
- 6) 平成17年度日本消化器内視鏡学会賞「Relationship between histopathological features and type V pit pattern determined by magnifying videocolonoscopy in early colorectal carcinoma」(Dig Endosc 17, 117-122, 2005)
- 7) 日本ロボット学会第21回論文賞「非接触剛性イメージャ」(日本ロボット学会誌, Vol.24, No.3, pp.363-369, 2006)
- 8) Reviewer Awards 2009 of Gastrointestinal Endoscopy.
- 9) 平成21年度広島大学学長表彰「要項：第2の第2号(教育研究活動)及び第4号(医療活動)」
- 10) 平成22年度日本消化器内視鏡学会賞「Predictive value of endoscopy and endoscopic ultrasonography for regression of gastric diffuse large B-cell lymphomas after Helicobacter pylori eradication」(Dig Endosc 2009; 21: 219-227.
- 11) Journal of Gastroenterology High Citation Award (2010 Impact Factor), 2012
- 12) Reviewer Awards 2012 of Gastrointestinal Endoscopy.
- 13) Outstanding Paper Award. The 18th Workshop on Synthesis and System Integration of Mixed Information Technologies. October 21-22, 2013, Sapporo「High Speed Approximation Feature Extraction in CAD System for Colorectal Endoscopic Images with NBI Magnification」
- 14) Reviewer Awards 2015 of Gastrointestinal Endoscopy.
- 15) Reviewer Awards 2016 of Gastrointestinal Endoscopy.
- 16) 平成27年度日本生体医工学会論文賞・阪本賞。「グリッドアクティブステレオを用いた三次元消化器内視鏡におけるキャリブレーション手法」
- 17) 平成27年電子情報学会・LSIとシステムのワークショップ優秀ポスター賞「大腸内視鏡リアルタイム診断支援のためのプロトタイプシステムの開発」



メモ

## 教 育 講 演

### 「消化器内視鏡治療に関わる医療事故の現状」

加藤法律事務所 弁護士 加 藤 慎

医療事故の中で、内視鏡に関わるものは決して少なくない。例えば、消化器内視鏡にまつわる典型的な事故例である穿孔について、この数十年の間の裁判例の変遷の中では、かつては容易に術者の過失が認められていた時代もあった。こうした状況は2000年(平成12年)前後の医療バッシングと相俟って、消化器内視鏡で穿孔が生じた場合に、ミスなのか、未熟なのか、それとも不運なのかを分析することなく、責任をある程度認めて示談解決を選択せざるを得ない事例を多く生んでいた。しかし、今日の司法は消化器内視鏡における穿孔事例について、安易に術者の不手際を認定するような判断はしていない。むしろ、提供された医療が適切なものであったかどうかをきちんと評価して判断されることが通常となってきた。

そこで、今般、医療事故の現状を報告するにあたり、最近の裁判例をもとに司法は消化器内視鏡治療に関する事故をどのようにみているのか、どのように判断しているのかを紹介したい。いうまでもなく、臨床医学における判断や手技は患者のためになされるべきもので、紛争回避や司法判断を気にしながら行われるべきものではない。むしろ司法が患者のために行われた医療を適切に認識し判断すべきものである。それでもなお、治療を受けるのは患者であり、患者や裁判所といった「非医療者」が、行われる内視鏡治療をどのようにみているのかを知ることは有益である。最善の医療とは、単に適切な医療を提供するだけでなく、それが患者にきちんと伝わることによって実現されるはずだからである。このような内視鏡治療に対する「外の目」を近時の裁判例を通じて伝えることにより、臨床現場で内視鏡治療をされている先生方の役に立つことができれば幸いである。

加藤 慎 (かとう しん)



【略 歴】

- 1984年 中央大学法学部法律学科 卒業
- 1987年 司法試験合格
- 1990年 弁護士登録 平沼法律事務所
- 1995年 青山中央法律事務所(パートナー)
- 2002年 虎ノ門南法律事務所(パートナー)
- 2014年 加藤法律事務所(代表)

【取扱業務】

医療、建築、交通事故その他専門家賠償責任  
倒産(再建型倒産手続)

【公 職 等】

財団法人日弁連交通事故相談センター専門委員  
産科無過失補償制度原因分析委員会部会員  
神奈川県弁護士会紛争解決センター運営委員  
株式会社トクヤマ取締役

【主な論文・著書】

- 医療系：「薬剤の規定外使用に関する法律的考察」(麻酔47(増刊)1998年)  
「外傷に対する手術後に生じた感染症とこれに対する医師の注意義務」(ほうむ49  
2003年)  
「気管支鏡をめぐる医療事故」(気管支学27(3) 2005年)  
「最近の医療事故判決に見る説明責任」(NBL821 2005年)  
「気管支鏡におけるリスクマネージメント」(気管支学28(3) 2006年)  
「法律構成から見るリスクマネージメント」(気管支学30 2008年)  
DNARの法的課題(蘇生34(2) 2015)
- 法律系：「弁護過誤と賠償保険の実情」(第一法規出版、1996年)  
「地域を越えた『企業再生弁護士』の協同」(NBL739 2002年)  
「なぜわれわれはマイカルCMBSを問題にするのか」(NBL746 2002年)  
「マイカル会社更生手続における社債の取扱い」(NBL799 2004年)  
「病院・医院・歯科医院の法律実務」(共著)(新日本法規、2008年)  
「医療訴訟判例データファイル」(編集委員)(新日本法規、2010年)



## 育成講演

### 「消化器内視鏡学研究と診療の展望」

日本消化器内視鏡学会 理事長 田尻久雄

消化器内視鏡は、1950年代の黎明期から今日に至るまで常に日本が世界をリードしてきた。最近30数年を振り返ると、1983年電子内視鏡の開発と普及による内視鏡診断学の進歩と相俟って1980年代～1990年代はEMRによる早期消化管癌の内視鏡治療が発展した。2000年代以降、ESDを機軸とした内視鏡治療が飛躍的に進歩し、世界中の内視鏡医に大きな影響を及ぼしてきた。またNarrow Band Imaging (NBI) に代表される画像強調観察 (Image-Enhanced Endoscopy: IEE) により、新しい診断学も構築されてきた。高解像度の内視鏡やIEE併用拡大内視鏡の登場により、“内視鏡的病理学”とも呼ぶ時代に入り、映像技術としての3D・4Kの登場も近い。最近の内視鏡診断における技術革新として、①技術支援システムに伴う診断の客観化と自動診断への道、②マクロ的診断からミクロ的診断、③従来の形態診断に加えて内視鏡を用いた機能診断の可能性、④内視鏡的分子イメージングの実現化、⑤リアルタイムに正確に診断して、即治療する時代になりつつあること等が挙げられる。

消化管腫瘍に対する内視鏡治療については、Polypectomy、EMR、ESDとほぼ15年周期で日本から世界に発信したイノベーションを起こしており、まもなく今後の内視鏡治療に変革をもたらす新技術が出現する。再生医療の内視鏡応用、Robotic technologyの応用もその一躍を担う。今後、世界の中で勝ち残り、さらにリードしていくために我々がすべきことは、消化器内視鏡医と内視鏡外科医の協力ならびに産学官・医工連携による中長期的視野での研究開発の推進である。またエキスパートの人間の技能と機械(ロボット技術)の融合に加え、人工知能(AI)と情報系を複合した次世代技術を進化させていくことが重要課題である。

日本消化器内視鏡学会としての今後の課題は、①日本で開発したIEEが普及して診断学の世界的レベルの標準化に貢献してきたが、さらなる質の向上を目指す。そのために国内外での教育プログラムを一層充実させ、国際化事業をさらに推進させていく。②内視鏡検診の普及とともに効率的スクリーニング体制を構築して多くの早期の癌を発見・診断し、より多くの患者に対して低侵襲治療を提供し、医療費削減に貢献する。③医学研究的側面と医療現場における実践的な医療側面との調和を図る。Japan Endoscopy Database (JED) Projectが平成28年より集積開始されている。患者に最善の医療を提供すると同時に医療を提供する側にも大きな利益をもたらす事業であり、新専門医制度に活用するとともに世界的規模のデータベース構築による臨床研究を飛躍的に推進させる。④より安全で確実な内視鏡治療の発展・普及は最も重要な課題である。以上のような未来に向けた可能性と挑戦は、次世代を担う消化器内視鏡の先生方の課題であり、先人達の業績を積みあげ“巨人の肩の上に立つ”ことでさらに大きな飛躍を目指していただきたい。

田尻 久雄(たじり ひさお)



【略 歴】

昭和51年 3月 北海道大学医学部卒業  
 昭和52年 10月 (財)癌研究会附属病院内科  
 昭和56年 2月 国立がんセンター中央病院消化器科医員  
 平成 2年 3月 防衛医科大学第2内科 講師  
 平成 7年 5月 国立がんセンター東病院 内視鏡部長  
 平成13年 5月 東京慈恵会医科大学内視鏡科 教授  
 平成16年 4月～  
 平成19年 3月 東京慈恵会医科大学附属病院 副院長  
 平成17年 5月 東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科 主任教授  
 平成24年 4月 東京慈恵会医科大学内科 総括責任者  
 平成27年 4月 東京慈恵会医科大学先進内視鏡治療研究講座 教授

【主な学会役員・社会活動】

日本消化器内視鏡学会理事長、日本カプセル内視鏡学会理事長、日本消化器関連学会機構(J-DDW)理事、消化器内視鏡推進連絡会会長、アジア太平洋消化器内視鏡学会(APSDE): Vice President, 日本成人病(生活習慣病)理事、日本門脈亢進症学会 監事、日本消化器病学会 功労会員、日本内科学会功労会員、日本消化管学会功労会員、Japan Consortium for Advanced Surgical Endoscopy (J-CASE) 代表世話人、“がんの早期診断・治療に必要な病理診断の総合力を向上させる会”理事、一般社団法人日本医工ものづくりコモンズ理事、Journal of Interventional Gastroenterology: Associate Editor、臨床雑誌「内科」学術顧問、胃がん「Perspective」編集アドバイザー

【受 賞】

昭和62年 日本癌学会学術奨励賞  
 平成 3年 日本膵臓学会奨励賞  
 平成 6年 日本消化器内視鏡学会 学会賞  
 平成10年 田宮賞(国立がんセンター初代総長記念賞)  
 平成19年 ASGE(米国消化器内視鏡学会)Crystal Award 授賞(名誉会員に推挙)  
 平成21年 Gastro 2009(London)世界消化器内視鏡学会Tasaka Memorial Lecture  
 平成22年 高松宮妃癌研究基金学術賞  
 平成28年 Sociedad Inter Americana de Endoscopia Digestiva(パンアメリカン内視鏡学会) International Service Award  
 平成28年 欧州消化器内視鏡学会 (ESGE) 国際名誉会員  
 平成29年 ASGE(米国消化器内視鏡学会)Crystal Award 授賞(International Service Award)  
 平成29年 台湾消化器内視鏡学会特別貢献賞(Special Contribution Award)

## 共催プログラム

共催：株式会社ツムラ・第110回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会

**ランチオンセミナー** 12:00~12:50

「消化管がん内視鏡検診の現状」

司会：渡邊 弘之 先生 (福井県済生会病院 内視鏡センター センター長)

講師：河合 隆 先生 (東京医科大学臨床医学系内科 消化器内視鏡学分野 教授)

### 「消化管がん内視鏡検診の現状」

東京医科大学臨床医学系内科 消化器内視鏡学分野 河合 隆

消化管がん内視鏡検診として、2016年4月より胃癌検診に内視鏡検査が推奨されました。内視鏡検査は既に病院からクリニックまで広く行われております。特に新しく機器を購入するなどの必要はありませんが、これまでとの大きな違いは対策型検診として内視鏡検査を行うため、施行医及び診断技術の精度管理、施行施設環境を標準化する事が要求されます。各自治体が地区医師会と協力し内視鏡検診委員会を立ち上げ“対策型検診のための胃内視鏡検診マニュアル”を参考にシステムを作成しています。内視鏡検診の標準化・精度管理のために、検査機関・検査医の選定をはじめ、消毒まで含めた安全対策、精度管理のポイントになるダブルチェックなど多くの課題が山積みとなっています。さらに内視鏡の選択として経口・経鼻・sedationいずれにするか、さらに対象者の集約化や検診間隔の延長も検討されています。多くの点に関して先生方と一緒に考えていきたいと思っております。よろしくご意見申し上げます。



河合 隆(かわい たかし)



【略 歴】

学 歴

- 1984年3月 東京医科大学卒業
- 1988年3月 東京医科大学大学院修了。学位取得

職 歴

- 1988年3月 東京医科大学病院第4内科(現消化器内科)入局
- 1999年8月 東京医科大学講師
- 2003年2月 東京医科大学病院内視鏡センター移籍、同部長
- 2005年8月 東京医科大学助教授
- 2006年4月 東京薬科大学客員教授(現在も継続)
- 2008年5月 東京医科大学教授
- 2014年4月 東京医科大学病院 医療保険室 室長 兼務
- 2016年12月 東京医科大学 消化器内視鏡学 主任教授

【所属学会・資格等】

日本内科学会(総合内科専門医、認定内科医、指導医)、日本消化器病学会(専門医、指導医)、日本消化器内視鏡学会(専門医、指導医)、日本消化管学会(専門医、指導医)、American College of Gastroenterology (Fellowship)

ヘリコバクター学会 理事、高齢消化器病学会 副理事長、日本消化器内視鏡学会 日本消化器内視鏡学会関東支部支部長 社団評議員、日本消化管学会 理事、日本消化器病学会 評議員、日本潰瘍学会 評議員、日本胃癌学会 代議員、日本消化器がん検診学会 評議員、胃がんリスク評価に関する研究会世話人、日本がん検診・診断学会 評議員

Editorial Board of *Frontiers in Molecular Biosciences*

Editorial Board of *Gastroenterology and Hepatology Research*

Editorial Board *World Journal of Gastroenterology*

Editorial Board of *Gastroenterology and Hepatology*

『学会開催報告』  
第 110 回日本消化器内視鏡学会北陸支部  
例会

The 110<sup>th</sup> Hokuriku Branch Meeting of the Japan  
Gastroenterological Endoscopy Society

第 110 回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会 会長

(金沢大学がん進展制御研究所)

源 利 成

予期せぬ冬の気圧配置にともない風雨が強まるなか、第 110 回日本消化器内視鏡学会北陸支部例会を 2017 (平成 29) 年 11 月 19 日 (日) に石川県地場産業振興センター新館で開催しました。本支部例会は地方会とはいえ、北陸地域の消化器内視鏡学の実践と研究のコアとなる学術集会です。荒天にもかかわらず、北陸 3 県から延べ 271 名の消化器内視鏡医・研究者が参集しました。私自身、20 年来続けてきた消化器外科の手術執刀を終えたのは 9 年前であり、同時期より当研究所臨床部門の専攻は消化器疾患ではなくなりました。それでも、消化器がんの研究と消化器疾患の診療を少しずつすすめてきたことが認められたためか、米島 學支部長から本支部例会を担当するようにお声がけいただきました。私のいまの立場を考えるとありがたいことであり、支部役員や会員の皆さんに支えていただいて、何とか務めることができました。

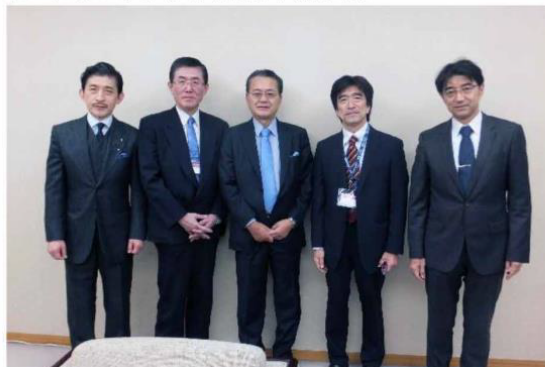


本支部例会の主題は「消化管表在がんの浸潤と転移：内視鏡診断と治療の現況」としました。自身が消化器内視鏡診療の修練を始めたころからの関心事であり、内視鏡および周辺機器が目覚ましく発展し、診療技術が飛躍的に向上している今日の重要課題と位置づけられます。北陸の第一線で活躍している 3 名の新進気鋭の演者が、それぞれ食道、胃および大腸表在がんについて診療と研究の成果を発表しました。これを受けて、この領域とくに大腸表在がんでは本邦の第一人者である田中信治教授 (広島大学医歯薬保健学研究科 消化器内視鏡学) が臓器の枠を超え、また各臓器の特性を勘案して基調講演し、最新の知見を交えてこの主題セッションを総括しました。

これに続いて、加藤 慎弁護士 (加藤法律事務所、横浜市) が「消化器内視鏡治療に関わる医療事故の現況」に



ついて教育講演しました。医療事故全般に共通する事項の解説とともに内視鏡診療に直結する内容をお話しされました。内視鏡診断と治療の守備範囲が広範になるにつれて事故のリスクが高まるなか、内視鏡医療の委縮に繋がりがかねない課題であり、支部会員には得るものが大きかったようです。この後のランチョンセミナー (共催：株式会社ツムラ) では、河合 隆教授 (東京医科大学臨床医学系内科 消化器内視鏡分野、日本消化器内視鏡学会関東支部長) が「消化管内視鏡検診の現状」について最新の知見と今後の見通しについてご講演されました。午前からのタイトな予定にもかかわらず、午後の最初のプログラムは田尻久雄教授 (日本消化器内視鏡学会理事長、東京慈恵会医科大学先進内視鏡治療研究講座) が「消化器内視鏡学研究と診療の展望」と題して育成講演されました。消化器内視鏡学の最先端について周辺事情を交えた俯瞰的なご講演であり、田尻先生は我々参加者を大いにエンカレッジしてくださいました。



写真は左より伊藤 透教授 (金沢医科大学消化器内視鏡学、第 94 回日本消化器内視鏡学会総会長)、田中信治教授、田尻久雄理事長、筆者と河合 隆教授。

支部例会の主目的である一般演題は 22 名の支部会員が、研修医演題は 15 名の初期・後期研修医が上部・下部消化管や胆膵など広範な課題について研究発表しました。そして、夕刻まで活発な討論が続きました。このように本支部例会は支部会員にとって秋らしい実り多い学術集会になったと確信しています。稿を終えるにあたり、支部会員の皆さまのご活躍を願っています。



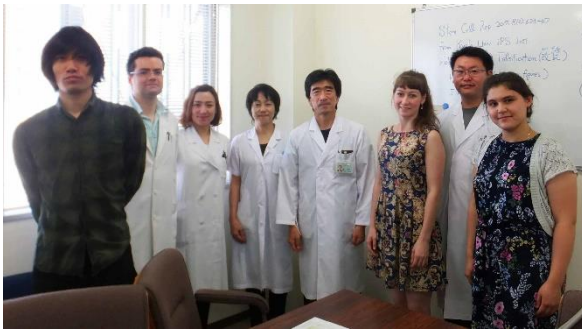
## 【附記7】金沢大学：日露をつなぐ未来共創リーダー育成プログラム 2018年6月 ーロシアとの先制医療交流プログラムー

極めて広大な領土を持つロシアは、東西文明の狭間にあり、歴史的に多くの民族が関わりながら独自の発展を遂げてきました。とくに基礎科学ではこれまでも多くの知見を生み出し、現代社会の知識基盤の進展に貢献してきました。こうした歴史的・地理的背景は海洋国家である日本では経験することが難しく、この多様性の高さという点でロシアとの交流には重要な意味があります。本取組みを通じて、東洋と西洋を結ぶ「21世紀の知(価値)のロシアン・シルクロード」の実現を目指します。

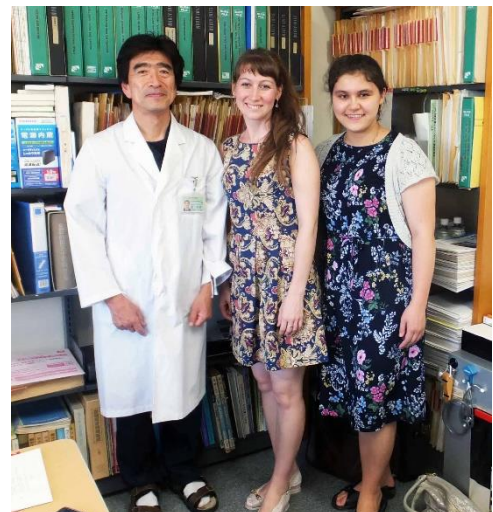
本プログラムでは、金沢大学の研究者が20年以上前から培ってきたロシアとの研究交流を、学生交流へと展開して、専門知識・技術を駆使して新時代の価値を創造し、日本とロシアの未来を共に創り上げていくことのできるリーダーを育成します。また将来的には、ロシアの連携機関と共同で実施する交流プログラムに、地域住民・地域企業との交流を組み込み、将来的な地域間の「学術・文化・経済」交流の展開を目指します。

**養成する人材像**は日本とロシアの互いの<特殊性>と<普遍性>から、各人の専門知識・技術を駆使して新時代の価値を創造し、それを礎に両国の未来を共に創り上げていくことのできるリーダーです。このような人材を養成するため**4つの交流プログラム**を実施します。学士課程時における文化交流プログラムで、ロシア・日本に対する理解を深めます。継続的なフォローアップを通じて、大学院課程での研究ベースの交流プログラム(基礎科学プログラム、先端科学技術プログラム、先制医療プログラム)への参加につなげます。このうち先制医療プログラムは、脳神経科学、予防医科学、がん医科学、循環医科学などの分野における博士課程学生の交流プログラムを行います。理化学研究所やカザン連邦大学と連携して、将来的には日露医学研究教育センターの開設を目指します。

**本取組みの最終的な目標**は、地域間の「学術・文化・経済」交流の基盤とすべく、大学コンソーシアム石川とロシア大学コンソーシアム(仮称)が連携した「石川～ロシア大学交流コンソーシアム」を設立し、コンソーシアム間の学生交流へと拡充することです。**将来展望**として、金沢大学が構築したプログラムを、県内の他の高等教育機関へ展開すると同時に、ロシア側の本プログラム参画機関に対しても同様の共同活動体の構築を働きかけ、ロシアの複数地域と石川県さらには北陸の高等教育機関の間で重層的な交流の枠組みを構築します。(以上、本学 HP から引用)



私たちの研究室は「先制医療交流プログラム」の一環として、2018年6月25日～28日に、サンクトペテルブルク医科大学博士課程2年:Potapova Mariia(ポタポバマリア)さん(26歳、女性)と、同大学に留学している医学部生:和泉マリナさん(通訳として同行)を受け入れ、交流しました。





【附記8】七夕の会 2018

案内文より

皆さん、それぞれ元気にご活躍のことでしょう。例年のように、金沢駅前の居酒屋で七夕の会をしますので、ご案内します。私の記録をみると、この会をはじめたのが 2007 年なので、今年は 12 回目になります。当時、研究協力員になった笠島里美さん（本学保健学系）が初回に参加され、「七夕の会」と命名してくださいました。これからも、ずっと続くといいなあと願っています。



「研究のあゆみと業績 2017」に書きましたように、去年はいろいろありました。今年はそれほどではないにしても、今春、本学旧第二内科／消化器内科2の太田亮介君が医薬保健学系大学院博士課程に進み、私たちの研究分野に在籍することになりました。参加してもらえようなら、歓迎会にしたいと思います。あと、学位論文を投稿中あるいは準備中の仲間が5人います（消化器外科の小竹君、北村君、富田君、整形外科の阿部君、消化器外科の竹中君）。彼らの応援の会を兼ねることにします。

そして普段、なかなか会えない仲間も含めて皆さんと一緒にリフレッシュし、親睦を深めたいと思います。なんとか都合をつけて、ぜひご参加ください。



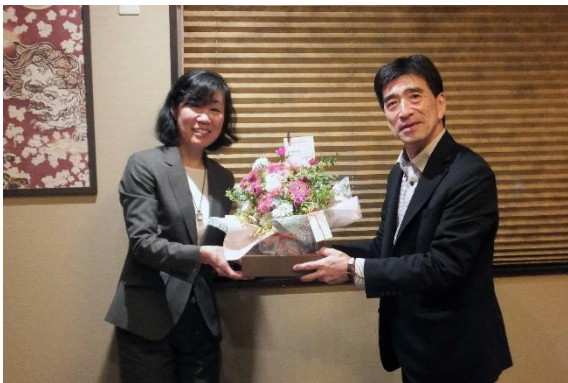
2018年7月6日（金） JR金沢駅前：オリーブオイル・キッチン

後日談：研究室事務の浅香さんが来てくれてから、満 10 年になりました。また、この会の直前に、笠島里美さんから「日本臨床検査医学会学術賞」を受賞されたとの報告がありました。そこで当日は、このお二人への感謝とお祝いの会も兼ねることにしました。

【附記9】腫瘍制御研究分野：共同研究交流会

2019年2月27日(水)に当研究所共同研究成果報告会が角間(かくま)キャンパスで開催されました。これに参加された東京都健康長寿医療センター病理診断科：松田陽子先生、山梨大学解剖学・細胞生物学：吉村健太郎先生と名古屋市立大学消化器・代謝内科学：澤田 武先生(当研究分野：研究協力員)をお招きして、研究交流を兼ねて食事会をしました。皆さんとの共同研究の内容は本誌の第24、25ページを参照してください。

このときに、松田陽子先生が香川大学医学部病理病態・生体防御講座 腫瘍病理学の教授に内定したとの朗報がありました。仲間の活躍は手放しで嬉しいものです。そこで、居酒屋での宴席であったにもかかわらず、ささやかなお祝いの会を兼ねました。いつものように少人数ではあったものの、にぎやかで楽しい交流会になりました。



2019年2月27日(水) 於：駅前囲酒屋 狼煙 (JA 金沢駅前)  
左から、堂本貴寛助教、中西宏佳君(大学院、石川県立中央病院消化器内科)、松田陽子先生、源、澤田 武先生と吉村健太郎先生。



## 【附記 10】七夕の会 2019

七夕の会の皆さん、7月5日(金)に開催した「七夕の会 2019」について報告します。参加して下さった皆さん、ありがとうございました。2007年にこの会を始めて例年、仲間の皆さんにお声がけし、参加希望者がいる間は続けようと思ってきました。おかげさまで、今年は13回目を数えました。参加して下さった皆さん(源を含め19名)、また、参加できないまでも近況を知らせて下さった皆さん、ありがとうございました。

当日は皆さんの集合も早く、一昨年に金沢大学学長賞を獲った下崎真吾君(金沢赤十字病院整形外科)の挨拶で乾杯しました(写真左上)。笠島里美さん(本学保健学域)の女子学生さん3名も参加してくれましたので、賑やかになりました。いま学位をめざす7名の仲間(小竹君、阿部君、竹中君、ディリラさん、中西君、上原君、太田君)があります。そして、今春は北村祥貴君(石川県立中央病院外科/本学第一外科:写真右上)と富田泰斗君(金沢医科大学一般・消化器外科)がこちらの研究で学位を取得し、keen surgeon を願ってお祝いしました。また今月は、やはり学位申請のため、波佐谷兼慶君(福井県立病院消化器内科)が研究生に加わり、少しずつ仲間が増えてきました。少し長くなると前置きして挨拶を始めた波佐谷君の話は、かれの誠実で一生懸命な人柄を彷彿とさせるもので、いい仲間ができたという感じです。つい嬉しさのあまり、年甲斐もなく肩をくんでエールを交わしました(写真左下)。



とてもヘテロなメンバーながら、皆さんそれぞれに知己をえて、あるいは旧交を温めて、楽しいひとときを過ごしました。会の終わりには、私の大切な友人であり仲間である宮下知治君(本学消化器・腫瘍・再生外科学/第二外科)が我々を温かくエンカレッジして、「七夕の会 2019」を締めくくってくれました(写真右下)。



【附記 11】第 49 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会



第49回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会

URL <http://jsgcs.or.jp/proof/pages/e186kLhyMDU>

# 消化器がん検診の科学と実践

**会 長** 源 利成 (金沢大学がん進展制御研究所、金沢大学附属病院がんセンター)

**会 期** 2019年11月30日(土)

**会 場** 石川県文教会館(金沢市尾山町10-5 TEL 076-262-7311)



- ☑ **企画講演1. 消化器がん検診の科学**  
膵がんのバイオマーカー探索と検診への展望  
本田一文 国立がん研究センター研究所 早期診断バイオマーカー開発部門
- ☑ **シンポジウム(指定, 公募)**  
東海北陸地域の特色のある検診システム
- ☑ **主題講演1. 消化器がん検診の実践**  
膵がん早期発見への取りくみ: 地域医療連携システムの構築  
花田敬士 JA尾道総合病院 消化器内科
- ☑ **主題講演2. 消化器がん検診の実践**  
DNAチップによる消化器がん検診の試み  
酒井佳夫 金沢大学 消化器内科学
- ☑ **共催企画(ランチョンセミナー)**  
遺伝性/家族性大腸がんの診療と検診への取りくみ  
石田秀行 埼玉医科大学総合医療センター 消化器・一般外科学
- ☑ **一般演題(公募)**

▪ 地方会事務局  
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御  
事務局担当: 中西宏佳  
〒920-0934 石川県金沢市宝町13-1  
TEL 076-265-2798 FAX 076-234-4529  
E-mail jsgcs-TH49@med.kanazawa-u.ac.jp

▪ 運営事務局  
株式会社キュービクス  
担当: 丹野 博  
〒920-2161 石川県白山市熱野町ハ8番地1  
TEL 076-201-8821(代表) FAX 076-272-2488  
E-mail hiroschi.tanno.kubix@s6.dion.ne.jp

※第 91-105 ページは日本消化器がん検診学会の了解を得て転載。

## 第49回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会

第28回日本消化器がん検診学会東海北陸支部 放射線研修委員会  
第16回日本消化器がん検診学会東海北陸支部 超音波研修委員会

### プログラム・抄録集

日本消化器がん検診学会 東海北陸支部長

藤田医科大学ばんたね病院 消化器内科 乾 和郎

第49回東海北陸地方会 会長

金沢大学がん進展制御研究所、金沢大学附属病院がんセンター 源 利成

後 援：公益社団法人 石川県医師会、公益社団法人 金沢市医師会  
金沢大学十全医学会

共 催：公益財団法人 石川県成人病予防センター  
一般財団法人 石川県予防医学協会、栄研化学株式会社

日 時：2019年11月30日(土) 09:00~16:00

会 場：石川県文教会館

〒920-0918 金沢市尾山町10番5号 TEL076-262-2779

第 49 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会 (医師研修会)  
 第 28 回日本消化器がん検診学会東海北陸支部 放射線研修委員会  
 第 16 回日本消化器がん検診学会東海北陸支部 超音波研修委員会

「消化器がん検診の科学と実践」

会期: 2019 年 11 月 30 日 (土) 9:00~16:00

会場: 石川県文教会館 (金沢市)

	第1会場 メインホール (1F, 2F)	第2会場 大会議室 (4F: 401 + 402)	小会議室 (4F: 403)
9:00	<b>開会式</b> 会長あいさつ: 源 利成 支部長あいさつ: 乾 和郎	9:00 <b>&lt;第 16 回超音波研修委員会&gt;</b> <b>教育講演 (9:00~9:50)</b> 「腹部超音波検査: 良き腹部ソノグラファーをめざして」 講師: 秋山敏一 (藤枝市立総合病院) 司会: 元地 進 (浅ノ川総合病院)	
9:10	<b>一般演題 I</b> I-1 ~ I-5 司会: 魚谷知佳 (石川県予防医学協会)		
9:55	<b>一般演題 II</b> II-1 ~ II-6 司会: 川浦 健 (金沢医大消化器内視鏡学)	9:50 <b>特別講演 (9:50~10:40)</b> 「慢性肝疾患における 超音波検査の役割」 講師: 山下竜也 (金沢大学先進 予防医学研究センター) 司会: 西 克機 (石川県医師会検査)	<b>支部代議員会</b> (10:15~10:45)
10:50	<b>企画講演 / 消化器がん検診の科学</b> 「血液バイオマーカーを利用した効率的な膵がん 検診法の臨床開発 膵がんリスク疾患層別化によ る 2 次予防を目指して」 講師: 本田一文 (国立がん研究センター研究所) 司会: 小林 隆 (藤田医科大学 消化器内科)	11:20 <b>超音波研修委員会世話人会</b> (11:20~11:50)	
11:55	<b>共催セミナー</b> 「遺伝性/家族性大腸がんの診療と 検診への取り組み」 講師: 石田秀行 (埼玉医大総合医療センター外科) 司会: 金岡 繁 (浜松医療センター消化器内科) 共催: 栄研化学 (株)		
13:00	<b>シンポジウム</b> <b>主題講演 / 消化器がん検診の実践 (1)</b> 「膵がん早期発見への取り組み: 地域医療連携システムの構築」 講師: 花田敬士 (尾道総合病院 消化器内科) 司会: 小島孝雄 (朝日大学病院 消化器内科)		<b>放射線研修委員会 世話人会</b> (13:00~)
13:55	<b>主題講演 / 消化器がん検診の実践 (2)</b> 「消化器がんの血液細胞にみられる 生体反応と癌スクリーニング法開発研究」 講師: 酒井佳夫 (金沢大学 消化器内科学) 司会: 丹羽康正 (愛知県がんセンター中央病院)		
14:50	<b>公募・指定演題</b> 「東海北陸地域の特色ある検診システム」 S-1 ~ S-4 司会: 松田一夫 (福井県健康管理協会) 若林泰文 (富山県健康増進センター)		
16:00	<b>閉会式</b> あいさつ: 金岡 繁 (第 50 回会長) 会長あいさつ: 源 利成		



## 血液バイオマーカーを利用した効率的な膵がん検診法の臨床開発 膵がんリスク疾患層別化による2次予防を目指して

国立がん研究センター研究所 早期診断バイオマーカー開発部門  
本田 一文

早期膵がんや膵がんリスク疾患 (膵がん・リスク疾患) を血液検査などの低侵襲検査で一般集団から濃縮したのち、そのリスク集団に対して高解像画像検査等で精密検査を実施する戦略が効率的である。画像検査前にリスク集団の設定ができれば精密検査の検査前陽性確率をあげることが可能で、大腸がんや肺がんと比較して罹患率の低い膵がんに対して、検査侵襲とコストを下げることができる。またリスク集団の設定は、頻回のフォローによる膵がんの早期発見や、リスク疾患の治療による死亡率の改善などに加え、生活習慣に対する行動変容により膵がん罹患率の低下にも有効な手段であると考えられる。

われわれは健常者と「膵がん・リスク疾患」の血漿検体に対するプロテオミクス解析から「膵がん・リスク疾患」患者でおこる特殊な apolipoprotein A2 2 量体 C 末端アミノ酸切異状 (apoA2-isoforms : apoA2-i) を見出した。ApoA2-isoforms を検出する Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) キットを開発し、日本の7施設で収集された血漿検体を用いて臨床性能を確認したところ、いずれのステージにおいても検証者から膵がんを判別できる性能は ROC 解析の AUC 値は、既存バイオマーカーである CA19-9 の値を凌駕した。さらに米国がん研究所早期診断ネットワーク (NCI EDRN) での盲検でも同性能は確認された。本検査は、手術可能な膵がんのみならず膵がんの前がん病変と考えられている膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) や、リスク疾患である慢性膵炎にも反応した。

膵がんの効率的な検診法に開発を目指して、ApoA2-i の血液検査による実験的膵がん検診が、【日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業 がんの予防法や新たな検診手法の実用化をめざした大規模疫学研究「血液バイオマーカーを用いた効率的な膵がん検診の実用化 (研究代表者 本田一文)】の支援を受けて鹿児島県、兵庫県、札幌市で実施している。本講演ではその詳細について述べたいと思う。

本田 一文 (ほんだ かずふみ)

医学博士 (東京医科大学)  
国立がん研究センター研究所  
早期診断バイオマーカー開発部門 部門長



**【経歴】**

東京医科大学口腔外科助手、国立がんセンター研究所病理部リサーチレジデント、PMDA ポスドク、厚生労働技官、国立がんセンター研究所化学療法部室長、国立がん研究センター創薬臨床研究分野ユニット長を経て、2019年より現職

**【以下併任】**

神戸大学大学院医学研究科客員教授  
東京医科大学口腔外科客員教授  
熊本大学薬学部先端薬学教授  
東京歯科大学口腔顎顔面外科客員教授

**【賞罰】**

佐々記念賞 (東京医科大学)  
田宮賞 (国立がんセンター、がん研究振興財団)  
バイオビジネスアワード彩都賞 (大阪府)

## 遺伝性/家族性大腸がんの診療と検診への取り組み

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

石田 秀行

全大腸癌の 25～30%に家族集積性が認められ、家族性大腸癌と呼称されることがある。家族集積性の有無にかかわらず、原因遺伝子が同定されている大腸癌高危険度群を遺伝性大腸癌と総称する。遺伝性大腸癌は全大腸癌の 5%程度と推定されているが、遺伝子診断の体制整備が不十分なわが国では必ずしも認知度が高くない。遺伝性大腸癌の大部分は常染色体優性遺伝形式をとり、原因遺伝子の多くはがん抑制遺伝子である。散发性大腸癌と比較して、若年発症、同時性・異時性大腸癌、他臓器重複癌の発生等、共通した特徴を有する。大腸病変について、多発ポリープの有無。組織型に注意を払うと、臨床的診断が可能な場合が多い。遺伝性大腸癌のなかで最も頻度が高いのはリンチ症候群であり、大腸癌、子宮内膜癌、小腸癌、腎盂尿管癌等、様々な悪性腫瘍の発生リスクを有する。原因遺伝子の種類 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 等)によって、臓器別発がんリスクが異なる。リンチ症候群の大腸発がんについてはいまだに不明な点が多いが、腺腫あるいはその前駆病変にけるミスマッチ修復異常に伴う様々な腫瘍進展関連遺伝子の蓄積が生じる。したがってリンチ症候群関連腫瘍の転移・再発例には免疫チェックポイント阻害剤が期待される。リンチ症候群が遺伝学的に確定した患者および未発症血縁者に対する大腸内視鏡による定期的なサーベイランスは大腸癌による死亡リスクを減少させることが確認されている。5mm 未満の扁平腺腫でもがん化の母地になり得るので、内視鏡的摘除が必要である。大腸に腺腫が多発する代表的遺伝性大腸癌は家族性大腸腺腫症である。通常大腸腺腫は 100 個以上であるが、数個～100 個未満の attenuated 型の存在を知っておく必要がある。腺腫が 10 個以上(100 個未満)認める疾患としては、常染色体劣性遺伝形式をとるポリポーシス群(原因遺伝子:*MUTYH*, *MSH3*, *NTHL1* 等)が知られている。また、優性遺伝形式を認めるものとして、ポリメラーゼ関連ポリポーシス(原因遺伝子:*POLE*, *POLD1*)があるが、必ずしもポリープ数が 10 個に満たないことや、合併する多臓器がんの種類から、リンチ症候群との鑑別が必要である。家族性大腸腺腫症では胃底腺ポリポーシスや十二指腸ポリポーシスを認め、後者は予防的大腸切除後の主要な死因になるので、大腸のみならず上部消化管内視鏡による生涯にわたるサーベイランスが必要である。

### 参考文献

1. Gupta S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2029. J Natl Compr Canc Netw. 2019 17:1032-1041.
2. Lynch HT, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. Nat Rev Cancer 2015 15:181-194.
3. Valle L, et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. Mol Aspects Med 2019 Mar 18.



石田 秀行 (いしだ ひでゆき)



【略歴】

1984年 群馬大学医学部卒業  
1984年 東京医科歯科大学第二外科学教室入局  
1991年 新潟県立十日町病院 外科医長  
1994年 東京医科歯科大学附属病院第二外科助手  
1997年 埼玉医科大学総合医療センター 外科講師  
2003年 同助教授  
2007年 同消化管・一般外科教授  
2019年 同ゲノム診療科教授(兼担)  
現在病院長補佐, 外来化学療法センター長, 遺伝相談室副室長

【所属学会(役職, 資格)】

日本外科学会：専門医・指導医, 代議員 日本消化器外科学会：専門医・指導医, 評議員 日本大腸肛門病学会：専門医・指導医, 評議員 日本消化器内視鏡学会：専門医・指導医 日本癌治療学会：臨床試験登録医, 代議員 日本臨床外科学会：評議員 日本臨床腫瘍学会：暫定指導医, 協議員 日本胃癌学会：代議員 日本気管食道学会：評議員 日本腹部救急医学会：評議員 日本消化管学会：代議員 日本外科感染症学会：評議員 日本遺伝性腫瘍学会：専門医・暫定指導医、評議員、副理事長 日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会：評議員 大腸癌研究会：世話人(遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 作成委員長) 埼玉外科医会：常任理事 日本癌局所療法研究会：世話人 日本癌病態治療研究会：世話人 日本がん治療認定医機構：認定医・暫定教育医 身体障害者指定診断医(ぼうこう又は直腸機能障害の診断) 日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会：評議員

【学術集会】

第21回 日本家族性腫瘍学会(現日本遺伝性腫瘍学会)学術集会会長 2014年6月, さいたま  
第28回 日本癌病態治療研究会当番世話人 2019年6月, 川越

## 膵がん早期発見への取り組み：地域医療連携システムの構築

JA 広島厚生連尾道総合病院 消化器内科  
花田 敬士

近年、膵癌早期診断を目指して、地域医療連携を生かした活動報告が散見されている。例えば、危険因子を複数もつ症例に対し、連携施設で腹部 US、採血等を施行、膵管拡張や膵嚢胞性病変などを認めた場合、中核施設に紹介。外来で施行可能な画像検査を行い、精査すべきかを判断する。尾道市医師会では 2007 年から前述のプロジェクトを展開し、5 年生存率の改善などの成果が現れ、他地区からも地域の実情に応じた同様の取り組みの結果、切除率の向上や早期診断例の増加などの成果が報告されている。本稿では膵癌早期診断に関して、国内で展開されている地域医療連携を生かした取り組みの現状を概説する。

花田 敬士 (はなだ けいじ)



昭和 38 年 広島県尾道市生まれ kh-ajpbd@nifty.com

【主な学歴・職歴】

昭和 63 年 島根医科大学医学部医学科卒業  
 同年 広島大学医学部附属病院内科研修医  
 平成 2 年 JA 広島厚生連吉田総合病院内科医員  
 平成 3 年 国家公務員等共済組合連合会広島記念病院内科医員  
 平成 4 年 広島大学大学院医学系研究科博士課程内科系専攻入学  
 平成 8 年 同上修了 (医学博士号取得)  
 平成 9 年 JA 広島厚生連尾道総合病院・内科部長  
 平成 15 年 JA 広島厚生連尾道総合病院・内科部長・内視鏡センター長  
 平成 19 年 広島大学医学部・臨床教授併任  
 平成 22 年 JA 広島厚生連尾道総合病院・消化器内科主任部長・内視鏡センター長  
 平成 23 年 JA 広島厚生連尾道総合病院・診療部長併任  
 平成 29 年 JA 広島厚生連尾道総合病院・診療部長・内視鏡センター長併任 現在に至る

【指導医・専門医等】

日本内科学会・総合内科専門医・指導医、日本消化器病学会・指導医、日本消化器内視鏡学会・指導医、日本胆道学会・指導医、日本臨床腫瘍学会・暫定教育医、日本がん治療認定医機構暫定指導医・認定医、日本医師会認定産業医

【学会評議員等】

日本消化器内視鏡学会・社団評議員、日本消化器病学会・学術評議員 (広報委員会)、日本胆道学会評議員 (広報委員会、認定資格制度審議委員会)、日本膵臓学会評議員 (膵癌診療ガイドライン改訂委員会、嚢胞性膵腫瘍委員会、認定資格制度審議委員会、指導施設認定委員会、教育委員会)、日本膵切研究会・膵癌後方進展検討委員会委員、膵胆管合流異常診療ガイドライン作成委員会委員、消化器内視鏡推進連絡会委員

【代表世話人等】

膵癌早期診断研究会、備後消化器内視鏡研究会、尾三因消化器内視鏡研究会 (顧問)

【世話人等】

日本消化器画像診断研究会 (監事)、臨床消化器病研究会 (肝胆膵)、FNA club Japan、膵がん教室研究会、中国 EDS 研究会、広島消化器病研究会、広島肝胆膵研究会、PBOCH、備後肝胆膵研究会

【査読委員等】

World J Gastroenterology (China), Internal Medicine (Japan), J Gastroenterology (Japan), Clin J Gastroenterology (Japan), Digestive Endoscopy (Japan), Journal of Pancreas (Italy), Pancreas (USA), Pancreatology (USA), 日本胆道学会雑誌, 日本消化器内視鏡学会誌, 日本膵臓学会雑誌, 日本消化器病学会雑誌, 日本内科学会雑誌, 肝胆膵 Frontier 編集委員

【主な賞罰】

平成 10 年 第 25 回かなえ医学助成金受賞  
 平成 11 年 International Research Promotion Council (IRPC) “Eminent scientist of the year”  
 平成 14 年 広仁会賞 (広島大学医学部同門会優秀研究者)  
 平成 20 年 日本膵臓学会奨励賞  
 平成 20, 21, 24, 26, 28 年 JA 広島厚生連学術表彰  
 平成 24 年 International Symposium of Pancreas Cancer 2012, Best Clinical Research Award (第一回 PANCAN Award)  
 平成 26 年 広島大学第一内科同門会賞 最優秀賞 2009～ Best Doctors in Japan

【主な TV 出演・新聞・マスコミ取材】

NHK『ガッテン』(2018 年 10 月)、NHK-E テレ『きょうの健康』(2017 年)、TBS『ビビット』(2018 年)、朝日新聞、毎日新聞、読売新聞、東京新聞、西日本新聞、山陽新聞、中国新聞、日経メディカル、週刊文春、週刊ポスト、文藝春秋、週刊新潮など



## 消化器がんの血液細胞にみられる生体反応と癌スクリーニング法開発研究

金沢大学医薬保健研究域医学系・附属病院消化器内科・検査部  
酒井 佳夫

“がん”は、我が国において2人に1人が生涯罹患する、国民全体の大きな健康課題である。がんの部位別死亡数のうち、大腸2位、胃3位、膵臓4位、肝臓5位、と、上位5部位のうち4部位が消化器系がんである。市町村によりがん検診が行われており、子宮頸がん、肺がん、乳がん、および消化器系では、胃がん、大腸がんの検診がある。肝臓がんは、その多くが慢性肝疾患を背景に発症するため、主に慢性肝疾患診療において、がんのスクリーニングが行われている。膵がんについては、現在のところ有力な検診法はなく、また、スクリーニングを要するハイリスク対象は明らかにされていない。

血液は、全身の臓器・組織の末梢まで循環し、生体に生じるさまざまな情報を有する。我々は、これまでに、肝細胞癌、膵癌の癌組織の炎症状態を解析し、癌局所の炎症細胞に、癌の局所微小環境の特徴、癌に対する様々な免疫応答の特徴がみられることを明らかにしてきた。また、末梢血液細胞の単核球(PBMCs)、あるいは全血細胞(wPBCs)の遺伝子発現プロファイルの特徴を DNA マイクロアレイ法にて解析してきた。肝癌患者の PBMCs の遺伝子発現プロファイルは、非担癌肝硬変患者と異なり、かつ、癌の局所環境に関連する特徴が反映されていることを見出した。また、膵癌において、wPBCs の遺伝子発現プロファイルは、非担癌者と異なること、CD4+細胞、CD14+細胞がその発現変化に関連している可能性を見出してきた(Cancer Sci 2015)。さらに、大腸がん、胃がん、胆管がん、膵がん、の消化器がんの遺伝子発現プロファイルは、健常者と異なることを確認し、遺伝子発現プロファイル解析による消化器がんスクリーニング法を開発してきた。また、早期段階での発見がきわめて少ない膵がんについて、短時間でより低いコストで実施しうるリアルタイム定量 PCR 法を用いた、血液細胞の遺伝子発現変化測定によるスクリーニングキットの開発研究を行い、開発したキットの医師主導臨床性能試験を GCP に準拠して実施してきた。

以上のように、開発してきた血液細胞の遺伝子発現変化の測定による消化器がんスクリーニング法は、がんに対する生体反応の測定を背景としており、癌から作られる物質を測定する従来型の腫瘍マーカーとは原理が異なる。本講演では、これらの詳細を紹介したい。

### 参考文献

1. **Sakai Y**, Honda M, Matsui S, Komori O, Murayama T, Fujiwara T, Mizuno M, Imai Y, Yoshimura K, Nasti A, Wada T, Iida N, Kitahara M, Horii R, Tamai T, Nishikawa M, Okafuji H, Mizukoshi E, Yamashita T, Yamashita T, Arai K, Kitamura K, Kawaguchi K, Takatori H, Shimakami T, Terashima T, Hayashi T, Nio K, Kaneko S, Hokuriku Liver Study Group. Development of novel diagnostic system for pancreas cancer including early stages measuring mRNA of whole blood cells. *Cancer Sci.* 2019 Apr;110(4):1364-1388.
2. **Sakai Y**, Miyazawa M, Komura T, Yamada T, Nasti A, Yoshida K, Takabatake H, Yamato M, Yamashita T, Yamashita T, Mizukoshi E, Okuzono M, Ho TTB, Kawaguchi K, Wada T, Honda M, Kaneko S. Distinct chemotherapy-associated anti-cancer immunity by myeloid cells inhibition in murine pancreatic cancer models. *Cancer Sci.* 2019 Mar;110(3):903-912.
3. **Sakai Y**, Honda M, Fujinaga H, Tatsumi I, Mizukoshi E, Nakamoto Y, Kaneko S: Common Transcriptional Signature of Tumor-infiltrating Mononuclear Inflammatory Cells and Peripheral Blood Mononuclear Cells in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Cancer Res.* 2008 Dec 15;68(24):10267-79.

酒井 佳夫 (さかい よしお)



【略歴】

- 1994年 金沢大学医学部医学科卒
- 2000年 金沢大学大学院医学系研究科卒 (医学博士)
- 2001年 米国国立衛生研究所(NIH)国立がん研究所ポストドクトラルフェロー
- 2005年 金沢大学医学部附属病院消化器内科 助手
- 2008年 金沢大学医薬保健研究域医学系准教授  
～現在

【所属学会(役職, 資格)】

日本内科学会、日本消化器病学会、日本肝臓学会、日本消化器内視鏡学会、日本癌学会、アメリカ遺伝子細胞治療学会、アメリカ肝臓病学会、日本遺伝子細胞治療学会、日本免疫学会、日本臨床検査医学会、日本感染症学会、日本分子生物学会、日本再生医療学会、日本臨床化学会、日本バイオマテリアル学会、日本膵臓学会

【専門医等】

認定内科医、総合内科専門医、消化器病学会専門医、肝臓学会専門医、消化器内視鏡学会専門医、産業認定医、臨床検査専門医、日本臨床検査医学会臨床検査管理医、抗菌化学療法認定医、再生医療認定医

【その他】

日本肝臓医生物学会世話人、北陸臨床病理集談会幹事、石川県医師会臨床検査制度管理調査委員会血清免疫・輸血分科会チーフ、日本消化器病学会北陸支部評議員、日本肝臓学会西部会評議員、

【受賞歴, 特記事項】

- 平成9年 1997 国際科学振興財団研究助成
- 平成14年 2002 米国 NIH Technology Transfer Award
- 平成16年 2004 米国 NIH FARE award
- 平成21年 日本肝臓学会第2回 Chugai Award
- 平成23年 第19回日本消化器関連学会週間ポスター優秀演題賞
- 平成25年 平成25年度全国発明表彰発明
- 平成28年 Young Investigator Award, 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver



## 教育講演

### 腹部超音波検査：良き腹部ソノグラファーをめざして

藤枝市立総合病院 診療技術部

秋山 敏一

良きソノグラファーとは、信頼される超音波検査士でしょうか。私が超音波検査に従事し始めたのは、就職した1981年です。師は杉山 高氏、当時は徒弟制度で厳しいものでした。私が心がけてきたこと、こだわっていることを述べたいと思います。

#### \*疾患の勉強をしましょう

超音波検査は報告書を作成する検査です。疾患について知識がないと書けません。今は多くの書籍があり、DVDがあり、インターネットで簡単にいろんな情報が手に入ります。疾患を理解し、検査の目的を理解した上で検査をしましょう。

#### \*画像の成り立ちを理解しましょう

超音波画像の成り立ちが理解できれば、的確な読影ができます。より明瞭な画像を出す方法が分かり、アーチファクト対策もできます。また、超音波の得意、不得意、限界も分かります。知らないと間違った報告書を作成してしまいます。

#### \*見落としを少なくするには

呼吸操作、体位変換を惜しみなく行なっていますか、一筆書きで隅から隅まで走査していますか、見落としの多くは病変部位を走査していないことが多いです。

#### \*記録

画像記録がフィルムだった時代、フィルム代が取れない超音波検査はコスト削減で2分割記録した。現在はフィルムレスで枚数制限はありませんが、多くの画像を送ればその分サーバーが記録できる件数は減ります。広い視野の隅々まで目が行き届いているでしょうか、スキャンスピードが速くなると視野は狭くなります。私は従来通り2分割での視野で走査し、片方の画像を参照しながら走査しています。そして有所見時には、2方向で記録し組み写真としています。当然、所見が大きい場合や周辺臓器との関係を示すためには全面で記録します。

#### \*患者さんとコミュニケーションを取っていますか

超音波検査は対面検査です。患者確認の挨拶のみでなく、画像所見と症状を結びつけましょう。時に患者さんが医師に言い忘れたことなど、新たな情報を得ることができます。報告書は検査中に作られ、検査後清書します。検査中が勝負です。

#### \*シエーマを書きましょう

電子カルテの導入で手書きの報告書がなくなり、シエーマを書く機会が少なくなりました。シエーマを書くと画像解剖の理解と読影力が養われます。是非、一度ご自分が記録された画像のシエーマを書いてみて下さい。以外と曖昧な部分が多いかと思います。

#### \*フィードバックしていますか

全ての検査を確認できれば理想ですが、現実には難しいので、少なくとも一日一例は気になる症例のその後を追跡しましょう。読影が正しかったか、見落としがなかったか、検査精度を上げるには検証が必要です。

#### \*医師とコミュニケーションを取っていますか

超音波検査に求められている情報を明確にし、情報取得に努め、得られた情報がどう診療に活用されるか情報交換し、より良い検査を目指しましょう。



秋山 敏一 (あきやま としかず)

【学歴】

1981年 千葉大学医学部附属診療放射線技師学校卒業  
2001年 保健衛生学士取得

【職歴】

1981年 藤枝市立志太総合病院放射線科勤務  
1995年 藤枝市立総合病院超音波科勤務  
2003年 藤枝市立総合病院超音波科科长  
2008年 藤枝市立総合病院放射線科科长  
2010年 藤枝市立総合病院診療技術部科長  
2012年 藤枝市立総合病院診療技術部専門監  
現在に至る

【所属学会】

日本超音波医学会 代議員  
日本消化器がん検診学会 東海北陸支部超音波部会副代表世話人  
日本放射線技術学会 中部支部理事  
世話人 (東海超音波研究会、中部超音波検査フォーラム)

【共著等】

「腹部エコーの実学」 杉山 高 秋山敏一 共著 医療科学社 2005  
「腹部超音波ポケットマニュアル」 川地俊明 秋山敏一 共編 オーム社 2011  
「乳房超音波ポケットマニュアル」 川地俊明 秋山敏一 共編 オーム社 2012  
「若葉マークの画像解剖学」 第3版 渡辺智範 編集 メジカルビュー社 2019

## 特別講演

### 慢性肝疾患における超音波検査の役割

金沢大学先進予防医学研究センター

山下 竜也

本邦におけるがん腫別の年齢調整死亡率では、2位が大腸がん、3位胃がん、5位膵がん、6位肝がんと消化器がんの占める割合は多い。このような消化器がんに対してがん検診により早期発見早期治療を行い、がんを制御しようとする努力が行われてきた。

肝がんに対しては、2012年に国内初の肝臓診療ガイドラインが発行され、慢性肝疾患を肝細胞癌発症危険群として、超危険群と危険群の2つのリスクに分け、B型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスによるウイルス性肝硬変を超危険群とし、その他の原因の肝硬変とこれらのウイルス性慢性肝炎を高危険群と定義して、それぞれ異なるサーベイランスを推奨している。超危険群では3~4ヵ月毎の超音波検査と腫瘍マーカー測定、オプションとして6~12ヵ月毎のdynamic CTまたはMRIを推奨し、高危険群では6ヵ月毎の超音波検査と腫瘍マーカーの検査を推奨している。このように肝細胞癌のサーベイランスにおいて超音波検査の役割は大きい。

しかしながら、近年肝細胞癌における肝炎ウイルス陽性者の割合は年々減少しており、非ウイルス性の慢性肝疾患からの肝細胞癌の割合が増加してきている。これには非アルコール性脂肪性肝疾患または非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic fatty liver disease/Non-alcoholic steatohepatitis, NAFLD/NASH) に起因する肝細胞癌の割合が増加している。欧米などでは、このようなNAFLD/NASH関連肝細胞癌の割合は徐々に増加していることから、本邦においても将来ウイルス性肝炎を起因する肝細胞癌はさらに減少すると考えられるが、食生活の欧米化によりNAFLD/NASHが増加し、欧米と同じように肝細胞癌の頻度が将来増加に転ずる可能性がある。現在このようなNASH/NAFLDに由来する肝細胞癌のサーベイランスについて、どのような症例を対象としてどのようなサーベイランスを行うべきかさまざまな検討が行われている。その中にはNAFLDの中におけるNASHをどのように見つけ出し肝細胞癌のサーベイランスに持ち込むかということが重要である。単純脂肪肝からNASHに進展するとその線維化により肝弾性度が上昇する。その検出のためには、超音波を用いたエラストグラフィやMRIを用いたエラストグラフィによる検査が行われている。現在、フィブrosキャン<sup>®</sup>や超音波検査装置に搭載されているシェアウェーブなどが保険収載され実臨床で用いられている。

このように、消化器がんの中で肝がんのサーベイランスとして慢性肝疾患症例にタイトルする超音波検査の役割は大きくなってきている。

山下 竜也 (やました たつや)

【生年月日】

昭和44年2月28日生

【現職】

金沢大学先進予防医学研究センター 准教授

【学歴】

1993年 3月 金沢大学医学部卒業

1998年 6月 金沢大学大学院卒業

【資格】

日本内科学会総合内科専門医, 日本消化器病学会消化器病専門医・指導医・学会評議員, 日本肝臓病学会肝臓専門医・指導医・西部会評議員, 日本消化器内視鏡学会専門医・指導医, 日本門脈圧亢進症学会評議員, 日本超音波医学会代議員, 日本内科学会認定内科救急・ICLS 講習会インストラクター

【職歴】

1993年 4月 金沢大学医学部附属病院内科

1995年 10月 金沢大学がん研究所分子生物学部門

1999年 10月 金沢大学医学部附属病院 医員

2001年 4月 金沢大学医学部附属病院 助手

2006年 4月 金沢大学大学院医学系研究科内講師兼任

2007年 4月 金沢大学医学部附属病院 助教

2009年 8月 金沢大学地域医療教育学 特任教授

2012年 4月 金沢大学附属病院 地域医療教育センター 特任教授

2014年 6月～11月 世界保健機関 (WHO) エイズ部肝炎プログラム医官 (出向)

2016年 4月 金沢大学附属病院 消化器内科講師

2018年 1月 金沢大学先進予防医学研究センター 准教授

【加入学会】

日本内科学会, 日本消化器病学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本肝臓学会, 日本肝臓研究会, 日本臨床腫瘍学会, 日本癌学会, 日本癌治療学会, 日本超音波医学会, 日本門脈圧亢進症学会, 日本リザーバー研究会, 米国臨床腫瘍学会 (ASCO), 日本膵臓学会, 日本肝がん分子標的治療研究会

【専門委員など】

日本肝臓学会「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」改訂委員会専門委員

日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会協力委員 (肝がん担当)

日本肝臓研究会 肝臓治療効果判定基準作製委員会委員

Liver Cancer Editorial Board Member

Japanese Journal of Clinical Oncology Editorial Board Member



『学会開催報告』

第 49 回日本消化器がん検診学会  
東海北陸地方会

The 49<sup>th</sup> Tokai Hokuriku Branch Meeting of the  
Japanese Society of Gastrointestinal Cancer  
Screening

第 49 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会 会長  
(金沢大学がん進展制御研究所)

源 利 成



秋が深まり学会シーズンが後半をむかえた 2019 年 11 月 30 日 (土) に、第 49 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会を石川県文教会館で開催しました。地方会とはいえ、東海北陸地域の消化器がん検診学の実践と研究のコアとなる学術集会です。この時季にしては好天にめぐまれ、東海北陸 7 県からおよそ 80 名の消化器専攻医・研究者と 160 余名のコメディカルの方々が参集しました。コメディカル会員の多くは消化器がん検診に従事する放射線技師や超音波技師であることから、第 28 回東海北陸支部放射線研修委員会と第 16 回東海北陸支部超音波研修委員会を併催しました。これらコメディカル会員と連携しながら、支部役員や会員の皆さんに支えていただいて、何とか責務を果たすことができました。

一般社団法人日本消化器がん検診学会は、本邦の消化器がん健診に関する学術、研究の推進と、効果的な検診の実践、普及をはかり、ひいては国民の健康増進を通じて社会に貢献することを目指しています。このように、学術、研究の推進と検診の実践、普及を図ることは本会の目指すところの両輪をなすものの、昨今は前者の比重が高まっていないように実感します。そこで本地方会の主題は「消化器がん検診の科学と実践」としました。先人の弛まぬ努力により、現在のような胃がんと大腸がんの検診が体系化され、早期発見とがん死の減少に貢献しています。ところが、消化器系のなかでも膵がんは極めて難治性であるにもかかわらず、その検診方策はおろか早期診断体系でさえ暗中模索の状態が続いています。

このような状況に鑑み、本地方会では膵がんや肝がんを中心に、がん検診への導入を見据えた遺伝子・分子レベルのバイオマーカー開発に関する講演を企画しました。この領域で精力的に研究されている本田一文先生 (国立がん研究センター研究所 早期診断バイオマーカー開発部門) に「血液バイオマーカーを利用した効率的な膵がん検診法の臨床開発: 膵がんリスク疾患層別化による 2 次予防を目指して」の課題で、血漿プロテオミクス解析から同定したマーカー分子の検査を膵がん検診に導入する試みを紹介していただきました。これを受けて、膵疾患診療の第一線に従事している花田敬士先生 (JA 広島厚生連 尾道総合病院 消化器内科) が「膵がん早期発見への取り組み: 地域医療連携システムの構築」につ

いて、「尾道プロジェクト」の現状、成果と他の自治体への普及についてご講演されました。また、本田先生とはアプローチが異なるものの、酒井佳夫先生 (本学消化器内科学) は「消化器がんの血液細胞にみられる生体反応と癌スクリーニング法開発研究」と題して、末梢血白血球の遺伝子発現プロファイル解析による肝がんを中心とする消化器がんスクリーニングの試みについてお話されました。これらの主題を基調講演として位置づけ、「東海北陸地域の特色ある検診システム」に関するシンポジウムで、地域特有のバスによる内視鏡検診と地域に密着した対策型胃がん検診の最前線について活発な討論がなされました。また、地方会自体の主目的である一般演題は 12 名の支部会員が、上部・下部消化管や胆膵など広範な課題について、朝早くから研究発表しました。

これらのプログラムの合い間に企画した共催セミナー (共催: 栄研化学株式会社) では、石田秀行先生 (埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科) が「遺伝性/家族性大腸がんの診療と検診への取りくみ」について最新の知見と検診への見通しについてご講演されました。がん検診とゲノム医療、遺伝性腫瘍をリンクさせた新しい視点であり、参加者一同が有益な昼食時間を過ご



しました。このように昨年の岐阜市から引き継がれた本地方会は、次回の記念すべき第 50 回地方会 (浜松市) へと続くような、支部会員にとって秋らしい実り多い学術集会になったと確信しています。

稿を終えるにあたり、金沢大学十全医学会の後援とご支援に感謝します。

※金沢大学十全医学会の了解を得て転載。

【附記 12】第 49 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会反省会と合同忘年会 2019

第 49 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会

2019 年 11 月 30 日 (土) 石川県文教会館 (金沢市)



2019 年 12 月 03 日 (火)

Re: 第 49 回日本消化器がん検診学会東海北陸地方会の反省会と合同忘年会のお礼  
七夕の会の皆さま：

先週末はとてもお忙しいなか、当地方会開催にご対応くださり、ありがとうございます。いつもながら弱小な体制とはいえ、皆様のご協力により、最低限の責務を果たせたように思っています。あらためて感謝します。

地方会終了後の反省会と合同忘年会の報告です。<sup>はきたにけんけい</sup>波佐谷兼慶君の学位取得もお祝いできて、よかったです。皆さん、とても楽しそうですね。これに懲りずに、これからもどうぞよろしくお願ひします。



**源利成**

第 49 回東海北陸地方会担当

金沢大学がん<sup>進展</sup><sub>制御</sub>研究所 腫瘍制御 / 金沢大学附属病院がんセンター (併任)



2019 年 11 月 30 日 (土) カフェ・アルコ (金沢市片町プレーゴ内)



【附記 13】 金沢大学 2020 年度学長賞受賞: 阿部健作君

本学では学位記・修了証書授与にあたり、秀逸な学業成績を修めるとともに顕著な研究成果を挙げた学位(博士)取得者を全学から選出して、学長賞を授与しています。土屋弘行教授のご依頼により、2015 年 1 月から私たちの研究分野で学位研究に従事してきた阿部健作君(機能再建学/整形外科学;[現] 社会医療法人財団 董仙会 恵寿総合病院整形外科)が、「GSK3 $\beta$  は滑膜肉腫と線維肉腫の治療標的である」ことを示す研究成果(下記)により、2020 年度前期の学長賞を受賞しました。

**研究論文:** Abe K\*, Yamamoto N, Domoto T\*, Bolidong D, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Inatani H, Aoki Y, Higuchi T, Taniguchi Y, Yonezawa H, Aiba H, Araki Y, Minamoto T, Tsuchiya H. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  as a potential therapeutic target in synovial sarcoma and fibrosarcoma. *Cancer Sci* 111 (2): 429-440, 2020. \*Equal contribution [IF: 6.716] **【附記 14】**

この期間、阿部君は第一線の整形外科診療を中断することなく精力的に研究を続けるとともに、科研費獲得や国内外の学会で表彰され、これらが総合的に評価されたものと推察します。このように、彼のアクティビティは称賛に値するものです。研究心はいうまでもなく、研究力を身につけて、これから **keen orthopedician** を目指して診療や研究を続けてもらいたいと願っています。

これまでに、私たちの研究課題で研究指導あるいは共同研究をした大学院在籍者として、2016 年度の下崎真吾君(機能再建学/整形外科学;[現] 医療法人社団 下崎整形外科医院)[1] と 2017 年度前期の古田拓也君(脳・脊髄機能制御学/脳神経外科学;[現] 久留米大学病理学 [旧第二病理学])[2] (**【附記 4】 第 63 頁参照**)について、阿部君が 3 人目の受賞者です。学内の表彰とはいえ、ささやかながら悦ばしいことです。

[1] Shimozaki S, Yamamoto N, Domoto T, Nishida H, Hayashi K, Kimura H, Takeuchi A, Miwa S, Igarashi K, Kato T, Aoki Y, Higuchi T, Hirose M, Hoffman RM, Minamoto T, Tsuchiya H. Efficacy of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  targeting against osteosarcoma via activation of  $\beta$ -catenin. *Oncotarget* 7 (47): 77038-51, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.12781 [IF: 6.395; 当時]

[2] Furuta T, Sabit H, Dong Y, Miyashita K, Kinoshita M, Uchiyama N, Hayashi Y, Hayashi Y, Minamoto T, Nakada M. Biological basis and clinical study of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. *Oncotarget* 8 (14): 22811-24, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.15206 [IF: 6.395; 当時]



出典: <https://www.kanazawa-u.ac.jp/news/84571>





【附記 14】 学位論文特集 2016～2020 年 [updated impact factor (IF)]

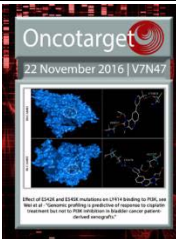
	<p>金子真美 金沢大学先進総合外科学、石川県立中央病院外科 (研究指導)          LINE-1メチル化は大腸進行がんの化学療法応答性と予後の決定因子である          Kaneko M, Kotake M, Bando H, Yamada T, Takemura H, Minamoto T. Prognostic and predictive significance of long interspersed nucleotide element-1 methylation in advanced-stage colorectal cancer. <i>BMC Cancer</i> 16 (1): 945, 2016. doi: 10.1186/s12885-016-2984-8 [IF: 4.430]</p>
	<p>【2016 年度金沢大学学長賞受賞】          下崎真吾 金沢大学整形外科学(研究指導)          骨肉腫のβ-カテニン活性化によるGSK3β標的療法の治療効果          Shimozaki S, Yamamoto N, Domoto T, Nishida H, Hayashi K, Kimura H, Takeuchi A, Miwa S, Igarashi K, Kato T, Aoki Y, Higuchi T, Hirose M, Hoffman RM, Minamoto T, Tsuchiya H. Efficacy of glycogen synthase kinase-3β targeting against osteosarcoma via activation of β-catenin. <i>Oncotarget</i> 7 (47): 77038-51, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.12781 [IF: 5.168]</p>
	<p>【2017 年度金沢大学学長賞受賞】          古田拓也 金沢大学脳神経外科学(共同研究と指導)          GSK3βを標的とする薬剤転用による膠芽腫治療の生物学と臨床研究          Furuta T, Sabit H, Dong Y, Miyashita K, Kinoshita M, Uchiyama N, Hayashi Y, Hayashi Y, Minamoto T, Nakada M. Biological basis and clinical study of glycogen synthase kinase-3β-targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. <i>Oncotarget</i> 8 (14): 22811-24, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.15206 [IF: 5.168]</p>
	<p>北村祥貴 金沢大学先進総合外科学、石川県立中央病院外科 (研究指導)          腫瘍におけるp16<sup>INK4</sup>遺伝子発現と大腸がんの予後          Kitamura H, Takemura H, Minamoto T. Tumor p16<sup>INK4</sup> gene expression and prognosis in colorectal cancer. <i>Oncol Rep</i> 41 (2): 1367-76, 2019. doi: 10.3892/or.2018.6884 [IF: 3.906]</p>
	<p>波佐谷兼慶 研究生(福井県立病院消化器内科)          食道がんの化学放射線療法における陽子線ビームブースト照射による急性放射線性食道炎の内視鏡的評価の有用性と安全性          Hasatani K, Tamamura H, Yamamoto K, Aoyagi H, Miyanaga T, Kaizaki Y, Sawada T. Efficacy of endoscopic evaluation of acute radiation esophagitis during chemoradiotherapy with proton beam therapy boost for esophageal cancer. <i>Digestion</i> 101 (4): 366-374, 2020. doi: 10.1159/000500039 [IF: 3.216]</p>

	<p>北林朋宏 金沢大学脳神経外科学(共同研究と指導)                  膠芽腫に対するテモゾロミド増感因子としての GSK3<math>\beta</math> 阻害剤ケンパウロンの同定                  Kitabayashi T, Dong Y, Furuta T, Sabit H, Jiapaer S, Jiakang Z, Guangtao Z, Hayashi Y, Kobayashi M, Domoto T, Minamoto T, Hirao A, Nakada M. Identification of GSK3<math>\beta</math> inhibitor kenpaullone as a temozolomide enhancer against glioblastoma. <i>Sci Rep</i> 9 (1): 10049, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-46454-8 [IF: 4.380]</p>
	<p>【2020 年度金沢大学学長賞受賞】                  阿部健作 金沢大学整形外科学(研究指導)                  GSK3<math>\beta</math> は滑膜肉腫と線維肉腫の新たな治療標的である                  Abe K*, Yamamoto N, Domoto T*, Bolidong D, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Inatani H, Aoki Y, Higuchi T, Taniguchi Y, Yonezawa H, Aiba H, Araki Y, Minamoto T, Tsuchiya H. Glycogen synthase kinase 3<math>\beta</math> as a potential therapeutic target in synovial sarcoma and fibrosarcoma. <i>Cancer Sci</i> 111 (2): 429-40, 2020. doi: 10.1111/cas.14271 [IF: 6.716]</p>
	<p>中西宏佳 社会人枠(石川県立中央病院消化器内科)                  大腸の古典的鋸歯状腺腫における Wnt シグナル経路の遺伝子変異の検出                  Nakanishi H, Sawada T, Kaizaki Y, Ota R, Suzuki H, Yamamoto E, Aoki H, Eizuka M, Hasatani K, Takahashi N, Inagaki S, Ebi M, Kato H, Kubota E, Kataoka H, Takahashi S, Tokino T, Minamoto T, Sugai T, Sasaki Y. Significance of gene mutations in Wnt signaling pathway in traditional serrated adenomas of the colon and rectum. <i>PLoS One</i> 15 (2): e0229262, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0229262. [IF: 3.240]</p>
	<p>Dilireba Bolidon(ポリドン、ディリレバ)                  食道扁平上皮がんに対する GSK3<math>\beta</math> を標的とする治療効果                  Bolidong D, Domoto T, Uehara M, Sabit H, Okumura T, Endo Y, Nakada M, Ninomiya I, Miyashita T, Wong RW, Minamoto T. Potential therapeutic effect of targeting glycogen synthase kinase 3<math>\beta</math> in esophageal squamous cell carcinoma. <i>Sci Rep</i> 10 (1): 11807, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-68713-9 [IF: 4.380]</p>
	<p>上原将大                  GSK3<math>\beta</math> は膵がんのゲムシタピン耐性獲得に寄与する                  Uehara M, Domoto T, Takenaka S, Bolidong D, Takeuchi O, Miyashita T, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3<math>\beta</math> participates in acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. <i>Cancer Sci</i> 111 (12): 4405-16, 2020. doi: 10.1111/cas.14668 [IF: 6.716]</p>



**Kaneko M, Kotake M, Bando H, Yamada T, Takemura H, Minamoto T. Prognostic and predictive significance of long interspersed nucleotide element-1 methylation in advanced-stage colorectal cancer. *BMC Cancer* 16 (1): 945, 2016. doi: 10.1186/s12885-016-2984-8**

**Background:** Hypomethylation of long interspersed nucleotide element-1 (LINE-1) is associated with worse prognosis in colorectal cancer (CRC). However, little is known about the relevance of this marker for the prognosis and response to chemotherapy of metastatic and recurrent (advanced-stage) CRC. Our aim was therefore to investigate whether tumor LINE-1 hypomethylation correlates with patient survival and with response to 5-fluorouracil (5-FU)/oxaliplatin (FOLFOX) chemotherapy in advanced-stage CRC. **Methods:** The study included 40 CRC patients who developed metastasis or local recurrence after surgery and subsequently underwent FOLFOX therapy. Progression-free and overall survival were estimated using the Kaplan-Meier method. LINE-1 methylation levels in formalin-fixed and paraffin-embedded primary tumor tissues were measured by MethyLight assay and correlated with patient survival. In vitro analyses were also conducted with human colon cancer cell lines having different LINE-1 methylation levels to examine the effects of 5-FU and oxaliplatin on LINE-1 activity and DNA double-strand-breaks. **Results:** Patients with LINE-1 hypomethylation showed significantly worse progression-free (median: 6.6 vs 9.4 months;  $P=0.02$ ) and overall (median: 16.6 vs 23.2 months;  $P=0.01$ ) survival following chemotherapy compared to patients with high methylation. LINE-1 hypomethylation was an independent factor for poor prognosis ( $P=0.018$ ) and was associated with a trend for non-response to FOLFOX chemotherapy. In vitro analysis showed that oxaliplatin increased the LINE-1 score in LINE-1-expressing (hypomethylated) cancer cells, thereby enhancing and prolonging the effect of 5-FU against these cells. This finding supports the observed correlation between tumor LINE-1 methylation and response to chemotherapy in CRC patients. **Conclusions:** Tumor LINE-1 hypomethylation is an independent marker of poor prognosis in advanced-stage CRC and may also predict non-response to combination FOLFOX chemotherapy. Prospective studies are needed to optimize the measurement of tumor LINE-1 methylation and to confirm its clinical impact, particularly as a predictive marker.



**Shimozaki S\*, Yamamoto N, Domoto T\*, Nishida H, Hayashi K, Kimura H, Takeuchi A, Miwa S, Igarashi K, Kato T, Aoki Y, Higuchi T, Hirose M, Hoffman RM, Minamoto T, Tsuchiya H. Efficacy of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  targeting against osteosarcoma via activation of  $\beta$ -catenin. *Oncotarget* 4 (47): 77038-51, 2016. \*equal contribution.**

Development of innovative more effective therapy is required for refractory osteosarcoma patients. We previously established that glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) is a therapeutic target in various cancer types. In the present study, we explored the therapeutic efficacy of GSK-3 $\beta$  inhibition against osteosarcoma and the underlying molecular mechanisms in an orthotopic mouse model. Expression and phosphorylation of GSK-3 $\beta$  in osteosarcoma and normal osteoblast cell lines was examined, together with efficacy of GSK-3 $\beta$  inhibition on cell survival, proliferation and apoptosis and on the growth of orthotopically-transplanted human osteosarcoma in nude mice. We also investigated changes in expression, phosphorylation and co-transcriptional activity of  $\beta$ -catenin in osteosarcoma cells following GSK-3 $\beta$  inhibition. Expression of the active form of GSK-3 $\beta$  (tyrosine 216-phosphorylated) was higher in osteosarcoma than osteoblast cells. Inhibition of GSK-3 $\beta$  activity by pharmacological inhibitors or of its expression by RNA interference suppressed proliferation of osteosarcoma cells and induced apoptosis. Treatment with GSK-3 $\beta$ -specific inhibitors attenuated the growth of orthotopic osteosarcoma in mice. Inhibition of GSK-3 $\beta$  reduced phosphorylation at GSK-3 $\beta$ -phospho-acceptor sites in  $\beta$ -catenin and increased  $\beta$ -catenin expression, nuclear localization and co-transcriptional activity. These results suggest the efficacy of GSK-3 $\beta$  inhibitors is associated with activation of  $\beta$ -catenin, a putative tumor suppressor in bone and soft tissue sarcoma and an important component of osteogenesis. Our study thereby demonstrates a critical role for GSK-3 $\beta$  in sustaining survival and proliferation of osteosarcoma cells, and identifies this kinase as a potential therapeutic target against osteosarcoma.





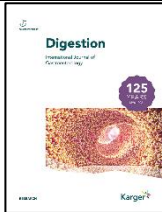
**Furuta T, Sabit H, Dong Y, Miyashita K, Kinoshita M, Uchiyama N, Hayashi Y, Hayashi Y, Minamoto T, Nakada M. Biological basis and clinical study of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. *Oncotarget* 8 (14): 22811-24, 2017.**

**BACKGROUND:** Glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  has emerged as an appealing therapeutic target for glioblastoma (GBM). Here, we investigated the therapeutic effect of the current approved drugs against GBM via inhibition of GSK3 $\beta$  activity both, in experimental setting and in a clinical study for recurrent GBM patients by repositioning existent drugs in combination with temozolomide (TMZ). **MATERIALS AND METHODS:** Progression-free and overall survival rates were compared between patients with low or high expression of active GSK3 $\beta$  in the primary tumor. GBM cells and a mouse model were examined for the effects of GSK3 $\beta$ -inhibitory drugs, cimetidine, lithium, olanzapine, and valproate. The safety and efficacy of the cocktail of these drugs (CLOVA cocktail) in combination with TMZ were tested in the mouse model and in a clinical study for recurrent GBM patients. **RESULTS:** Activation of GSK3 $\beta$  in the tumor inversely correlated with patient survival as an independent prognostic factor. CLOVA cocktail significantly inhibited cell invasion and proliferation. The patients treated with CLOVA cocktail in combination with TMZ showed increased survival compared to the control group treated with TMZ alone. **CONCLUSIONS:** Repositioning of the GSK3 $\beta$ -inhibitory drugs improved the prognosis of refractory GBM patients with active GSK3 $\beta$  in tumors. Combination of CLOVA cocktail and TMZ is a promising approach for recurrent GBM.



**Kitamura H, Takemura H, Minamoto T. Tumor p16<sup>INK4</sup> gene expression and prognosis in colorectal cancer. *Oncol Rep* 41 (2): 1367-76, 2019. doi: 10.3892/or.2018.6884**

Hypermethylation of the tumor suppressor gene p16<sup>INK4</sup> (p16) promoter is associated with worse prognosis in colorectal cancer (CRC). In the present study, it was investigated whether p16 mRNA expression correlates with the methylation of its promoter, and whether it influences prognosis in patients with CRC. DNA and RNA were extracted from 101 resected tumor specimens. A MethyLight assay was used to quantify p16 methylation in terms of percentage of methylated reference (PMR), and the expression of p16 mRNA was measured using reverse transcription-polymerase chain reaction. Associations between p16 methylation or mRNA expression and patient survival were evaluated using Kaplan-Meier analysis and Cox proportional hazards regression. p16 methylation was detected in 67 cases (66.3%) and the median PMR value was 0.344 (range, 0.00-468.6). Using a cut-off PMR value of 4, high p16 methylation was observed in 18 cases (17.8%). No significant association was observed between p16 methylation level and patient prognosis. As expected, a significant inverse association was observed between p16 methylation and mRNA expression (P=0.034). Amongst the 83 cases with low p16 methylation, a significantly worse outcome was identified in patients expressing high p16 mRNA expression levels (P=0.026). Multivariate analysis identified that p16 mRNA expression was an independent prognostic factor for worse survival (P=0.011). These results suggested a paradoxical association between high levels of p16 mRNA expression in the tumor and worse prognosis in patients with CRC.



**Hasatani K, Tamamura H, Yamamoto K, Aoyagi H, Miyanaga T, Kaizaki Y, Sawada T. Efficacy of endoscopic evaluation of acute radiation esophagitis during chemoradiotherapy with proton beam therapy boost for esophageal cancer. *Digestion* 101 (4): 366-374, 2020. doi: 10.1159/000500039**

**Background/Aim:** To evaluate the utility of endoscopy for assessing radiation esophagitis during chemoradiotherapy (CRT) with proton beam therapy (PBT) boost for esophageal cancer. **Methods:** Between December 2012 and December 2016, 38 patients with esophageal cancer were treated with CRT with PBT boost. To evaluate radiation esophagitis, endoscopy was performed after administration of CRT with standard PBT boost (total dose 50–60 Gy relative biological effectiveness [RBE]). Radiation esophagitis was evaluated and classified into 5 newly developed endoscopic grades (Fukui Acute Radiation Esophagitis [FARE] grade). The additional PBT boost was then adjusted and delivered (2–20 Gy [RBE]) to a maximum total dose of 74.4 Gy (RBE) based on the degree of radiation esophagitis, probability of residual tumor, and patient's general condition. To evaluate the utility of endoscopic examination, the incidences of adverse events graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 4.0) were determined at the time of endoscopic examination after CRT with standard PBT boost (50–60 Gy [RBE]) and at the completion of treatment (60–74.4 Gy [RBE]), as well as during the 90 days from the beginning of treatment. **Results:** There was a significant correlation between FARE grade and CTCAE esophagitis grade ( $\rho=0.48$ ;  $p=0.03$ ). Moreover, endoscopy detected severe esophagitis in an asymptomatic patient. Radiation dose escalation was achieved without severe acute adverse events. There was no significant difference between the incidence of acute toxicity at the time of the CRT with standard PBT boost (50–60 Gy [RBE]) and the higher dose at the completion of treatment (60–74.4 Gy [RBE]), which suggests this dose escalation strategy is safe. **Conclusion:** Endoscopic evaluation of radiation esophagitis using FARE grades was safely performed and useful for adjusting added radiation to ensure the safety of escalations in CRT with PBT boost for esophageal cancer.



**Kitabayashi T, Dong Y, Furuta T, Sabit H, Jiapaer S, Jiakang Z, Guangtao Z, Hayashi Y, Kobayashi M, Domoto T, Minamoto T, Hirao A, Nakada M. Identification of GSK3 $\beta$  inhibitor kenpaullone as a temozolomide enhancer against glioblastoma. *Sci Rep* 9 (1): 10049, 2019. doi:10.1038/s41598-019-46454-8**

Cancer stem cells are associated with chemoresistance and rapid recurrence of malignant tumors, including glioblastoma (GBM). Although temozolomide (TMZ) is the most effective drug treatment for GBM, GBM cells acquire resistance and become refractory to TMZ during treatment. Therefore, glioma stem cell (GSC)-targeted therapy and TMZ-enhancing therapy may be effective approaches to improve GBM prognosis. Many drugs that suppress the signaling pathways that maintain GSC or enhance the effects of TMZ have been reported. However, there are no established therapies beyond TMZ treatment currently in use. In this study, we screened drug libraries composed of 1,301 existing drugs using cell viability assays to evaluate effects on GSCs, which led to selection of kenpaullone, a kinase inhibitor, as a TMZ enhancer targeting GSCs. Kenpaullone efficiently suppressed activity of glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ . Combination therapy with kenpaullone and TMZ suppressed stem cell phenotype and viability of both GSCs and glioma cell lines. Combination therapy in mouse models significantly prolonged survival time compared with TMZ monotherapy. Taken together, kenpaullone is a promising drug for treatment of GBM by targeting GSCs and overcoming chemoresistance to TMZ.



**Abe K, Yamamoto N, Domoto T, Bolidong D, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Inatani H, Aoki Y, Higuchi T, Taniguchi Y, Yonezawa H, Aiba H, Araki Y, Minamoto T, Tsuchiya H. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  as a potential therapeutic target in synovial sarcoma and fibrosarcoma. *Cancer Sci* 111 (2): 429-40, 2020. doi: 10.1111/cas.14271**

Soft tissue sarcomas (STSs) are a rare cancer type. Almost half are unresponsive to multi-pronged treatment and might therefore benefit from biologically targeted therapy. An emerging target is glycogen synthase kinase (GSK)3 $\beta$ , which is implicated in various diseases including cancer. Here, we investigated the expression, activity and putative pathological role of GSK3 $\beta$  in synovial sarcoma and fibrosarcoma, comprising the majority of STS that are encountered in orthopedics. Expression of the active form of GSK3 $\beta$  (tyrosine 216-phosphorylated) was higher in synovial sarcoma (SYO-1, HS-SY-II, SW982) and in fibrosarcoma (HT1080) tumor cell lines than in untransformed fibroblast (NHDF) cells that are assumed to be the normal mesenchymal counterpart cells. Inhibition of GSK3 $\beta$  activity by pharmacological agents (AR-A014418, SB-216763) or of its expression by RNA interference suppressed the proliferation of sarcoma cells and their invasion of collagen gel, as well as inducing their apoptosis. These effects were associated with G0/G1-phase cell cycle arrest and decreased expression of cyclin D1, cyclin-dependent kinase (CDK)4 and matrix metalloproteinase 2. Intraperitoneal injection of the GSK3 $\beta$  inhibitors attenuated the growth of SYO-1 and HT1080 xenografts in athymic mice without obvious detrimental effects. It also mitigated cell proliferation and induced apoptosis in the tumors of mice. This study indicates that increased activity of GSK3 $\beta$  in synovial sarcoma and fibrosarcoma sustains tumor proliferation and invasion through the cyclin D1/CDK4-mediated pathway and enhanced extracellular matrix degradation. Our results provide a biological basis for GSK3 $\beta$  as a new and promising therapeutic target for these STS types.



**Nakanishi H, Sawada T, Kaizaki Y, Ota R, Suzuki H, Yamamoto E, Aoki H, Eizuka M, Hasatani K, Takahashi N, Inagaki S, Ebi M, Kato H, Kubota E, Kataoka H, Takahashi S, Tokino T, Minamoto T, Sugai T, Sasaki Y. Significance of gene mutations in Wnt signaling pathway in traditional serrated adenomas of the colon and rectum. *PLoS One* 15 (2): e0229262, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0229262.**

Recent studies have shown that colorectal serrated lesions, which include sessile serrated adenomas (SSAs) and traditional serrated adenomas (TSAs), are precursors of colorectal cancer. However, the molecular mechanisms underlying the carcinogenesis, particularly in TSAs, remain largely uncharacterized. To clarify their molecular and clinicopathological characteristics, we performed mutation and methylation analyses of cancer-associated genes in 78 serrated lesions, including TSAs, SSAs and microvesicular hyperplastic polyps. Target exon sequence analysis was performed with 39 genes, including genes known to be frequently mutated in colorectal cancers and/or serrated lesions. We also used bisulfite pyrosequencing to assess the methylation status of various cancer-associated genes and marker genes of the CpG island methylator phenotype (CIMP). The prevalence of mutations in genes associated with Wnt signaling was significantly higher in TSAs than SSAs (65% vs. 28%,  $p < 0.01$ ). Among those, RNF43 mutations were observed in 38% of TSAs and 17% of SSAs. In immunohistochemical studies of 39 serrated lesions, the prevalence of abnormal nuclear  $\beta$ -catenin accumulation was significantly higher in TSAs (57%) than SSAs (8%) ( $P = 0.01$ ). SMOC1 methylation was detected in 54% of TSAs but in no SSAs ( $p < 0.01$ ). Additionally, SMOC1 methylation was more prevalent among TSAs with KRAS mutation (82%) than with BRAF mutation (38%,  $p = 0.03$ ). Lesions with CIMP-high or RNF43 mutations were detected only in TSAs with BRAF mutation, suggesting two distinct carcinogenic pathways in TSAs. Mutations in genes associated with Wnt signaling play a greater role in the carcinogenesis of TSAs than SSAs.





**Bolidong D, Domoto T, Uehara M, Sabit H, Okumura T, Endo Y, Nakada M, Ninomiya I, Miyashita T, Wong RW, Minamoto T. Potential therapeutic effect of targeting glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 10 (1): 11807, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-68713-9**

Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is a common gastrointestinal cancer and is often refractory to current therapies. Development of efficient therapeutic strategies against ESCC presents a major challenge. Glycogen synthase kinase (GSK)3 $\beta$  has emerged as a multipotent therapeutic target in various diseases including cancer. Here we investigated the biology and pathological role of GSK3 $\beta$  in ESCC and explored the therapeutic effects of its inhibition. The expression of GSK3 $\beta$  and tyrosine (Y)216 phosphorylation-dependent activity was higher in human ESCC cell lines and primary tumors than untransformed esophageal squamous TYNEK-3 cells from an ESCC patient and tumor-adjacent normal esophageal mucosa. GSK3 $\beta$ -specific inhibitors and small interfering (si)RNA-mediated knockdown of GSK3 $\beta$  attenuated tumor cell survival and proliferation, while inducing apoptosis in ESCC cells and their xenograft tumors in mice. GSK3 $\beta$  inhibition spared TYNEK-3 cells and the vital organs of mice. The therapeutic effect of GSK3 $\beta$  inhibition in tumor cells was associated with G0/G1- and G2/M-phase cell cycle arrest, decreased expression of cyclin D1 and cyclin-dependent kinase (CDK)4 and increased expression of cyclin B1. These results suggest the tumor-promoting role of GSK3 $\beta$  is via cyclin D1/CDK4-mediated cell cycle progression. Consequently, our study provides a biological rationale for GSK3 $\beta$  as a potential therapeutic target in ESCC.



**Uehara M, Domoto T, Takenaka S, Bolidong D, Takeuchi O, Miyashita T, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  participates in acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 111 (12): 4405-16, 2020. doi: 10.1111/cas.14668**

Acquisition of resistance to gemcitabine is a challenging clinical and biological hallmark property of refractory pancreatic cancer. Here, we investigated whether glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$ , an emerging therapeutic target in various cancer types, is mechanistically involved in acquired resistance to gemcitabine in human pancreatic cancer. This study included 3 gemcitabine-sensitive BxPC-3 cell-derived clones (BxG30, BxG140, BxG400) that acquired stepwise resistance to gemcitabine and overexpressed ribonucleotide reductase (RR)M1. Treatment with GSK3 $\beta$ -specific inhibitor alone attenuated the viability and proliferation of the gemcitabine-resistant clones, while synergistically enhancing the efficacy of gemcitabine against these clones and their xenograft tumors in rodents. The gemcitabine-resensitizing effect of GSK3 $\beta$  inhibition was associated with decreased expression of RRM1, reduced phosphorylation of Rb protein, and restored binding of Rb to the E2 transcription factor (E2F)1. This was followed by decreased E2F1 transcriptional activity, which ultimately suppressed the expression of E2F1 transcriptional targets including RRM1, CCND1 encoding cyclin D1, thymidylate synthase, and thymidine kinase 1. These results suggested that GSK3 $\beta$  participates in the acquisition of gemcitabine resistance by pancreatic cancer cells via impairment of the functional interaction between Rb tumor suppressor protein and E2F1 pro-oncogenic transcription factor, thereby highlighting GSK3 $\beta$  as a promising target in refractory pancreatic cancer. By providing insight into the molecular mechanism of gemcitabine resistance, this study identified a potentially novel strategy for pancreatic cancer chemotherapy.



マイルストーン(milestone)は、鉄道や道路等の起点よりの距離をマイルで表した距離標識。マイルマーカ―(milemarker)、マイルポスト(milepost)ともいう。

ローマ帝国が前120年頃の道路関連法「センプローニウス法」に基き、主要な街道に1ローマ・マイル(1000歩)ごとに設置したのが始まりとされ、アッピア街道にはそれが現在でも残っている。起点はフォロ・ロマーノである。サン・セバスティア―ノ門(アッピア門)の少し先、トレニタリアの線路の手前に第1マイルストーン(里程標)がある(写真左)。これは76年に建てられたものの複製で、実物はカンピドリオ広場におかれている。なお、第1マイルストーンの設置場所は現在の位置ではなく、アッピア門であったという説もある。碑文はつぎのようなものである。

I. / IMP(ERATOR) CAESAR / VESPASIANUS AUG(USTUS) / PONTIF(EX) MAXIM(US) / TRIB(UNICIA) POTESTAT(E) VII / IMP(ERATOR) XVII P(ATER) P(ATRIAE) CENSOR / CO(N)S(UL) VII DESIGN(ATUS) VIII

(日本語意訳)ここが1マイル / インペラトル・カエサル / ウェスパシアヌス・アウグストゥス(=ウェスパシアヌス帝のこと) / 最高神祇官 / 護民官7回 / インペラトル歓呼17回 国家の父 ケンソル / 執政官7回 翌年執政官8回

IMP(ERATOR) NERVA CAE(SAR) / AUGUSTUS PONTIFEX / MAXIMUS TRIBUNICIA / POTESTATE CO(N)S(ULE) III PAT(ER) / PATRIAE RIFECIT

(日本語意訳)インペラトル・ネルウァ・カエサル / アウグストゥス(=ネルウァ帝のこと)最高神祇官 / 護民官 執政官3回 / 国家の父 が(この里程標を)再建した

アメリカ合衆国ではマイルを標準的に使用していることから、キロポストと同様におかれる(写真中央: Boston Post Road)。ヨーロッパでは、キロメートルを標準とする国々が多いことからキロポストをそう呼ぶことが多い。また、あるプロジェクトや世界的なイベントなどが完成・成功した場合に比喩的に言葉として使用する場合がある。また、モニュメントとして残す場合もある。日本には同様のものとして一里塚があり(写真右: 東海道/岡崎市大平町)、旧街道で一里(約4km)ごとに見ることができる。

出典: フリー百科事典「ウィキペディア(Wikipedia)」