

GSK3 β のがん促進機能の分子機構解明とその阻害に基づく消化器がん治療法の開発

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-04-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Minamoto, Toshinari メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060151

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



GSK3βのがん促進機能の分子機構解明とその阻害に基づく消化器がん治療法の開発

Research Project

Project/Area Number	20015018
Research Category	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas
Allocation Type	Single-year Grants
Review Section	Biological Sciences
Research Institution	Kanazawa University
Principal Investigator	源 利成 Kanazawa University, がん研究所, 教授 (50239323)

All▼

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)	川上 和之 金沢大学, がん研究所, 准教授 (00293358) 島崎 猛夫 金沢医科大学, 医学部, 講師 (50377420)
-----------------------------------	---

Project Period (FY)	2008 – 2009
---------------------	-------------

Project Status	Completed (Fiscal Year 2009)
----------------	------------------------------

Budget Amount *help	¥10,600,000 (Direct Cost: ¥10,600,000) Fiscal Year 2009: ¥5,100,000 (Direct Cost: ¥5,100,000) Fiscal Year 2008: ¥5,500,000 (Direct Cost: ¥5,500,000)
---------------------	--

Keywords	GSK3β / 分子標的 / 消化器がん
----------	----------------------

Research Abstract	我々は,glycogen synthase kinase 3β (GSK3β)ががん細胞の生存・増殖を維持・推進するという,本酵素に関する従来の理論や知見から予測されていなかった「がん促進機能」を発見した.本研究では,消化器がんを中心にGSK3βの病的作用や本酵素阻害に基づく制がん効果の実証,その分子細胞メカニズムの解明とともに,本酵素の高精度活性検出系を考案・開発する.これによりGSK3β阻害の制がん理論を確立し,そのメカニズムに基づく新しいがん治療法や分子標的薬剤の開発,ならびに本研究から派生する新規がん分子標的の探索に寄与する知的・技術的基盤を創出する.本課題を通じて,GSK3βが媒介する未知のがん化シグナルの解明とがん医療に貢献することを目指す. 1. ヒトがんでのGSK3βおよび関連分子の発現解析 大腸がんと胃がん組織では,それぞれの正常粘膜に比べてGSK3βの発現と第216チロシン残基リン酸化(活性化型)が増強し,第9セリン残基リン酸化(不活性化型)は低下していた.これらの変化はほとんどの症例で観察され,臨床病理学的特性との相関はなかった.大腸がんや膵がん細胞に対するGSK3β阻害のがん抑制効果の分子メカニズムは細胞周期やがん抑制分子経路の制御によるものであることを明らかにした. 2. GSK3βにより制御される遺伝子発現プロファイルのcDNAマイクロアレイ解析 GSK3βの活性阻害により,大腸がん細胞SW480ではJNK (c-Jun NH_2-terminal kinase)関連分子経路が,また,膵がん細胞PANC-1ではp53とc-Myc関連分子経路が変動することを見出し,現在,その検証を行っている. 3. GSK3β阻害にともなうがん細胞の遊走,浸潤や形態変化の解析 強度の浸潤を特徴とする膵がん細胞のGSK3β活性阻害により,細胞遊走と浸潤が抑制された.これにともなって,上皮-間葉移行や葉状仮足などの浸潤を促進する細胞の形態変化や関連分子(Rac-1など)の局在と機能が抑制された. 4. 難治性消化器がん治療への応用のための基礎実験 治療抵抗性を示す膵がん細胞PANC-1のマウス移植腫瘍に対して,小分子GSK3β阻害剤は増殖抑制効果を示し,抗がん剤(ゲムシタビン)の抗腫瘍効果を増強した.
-------------------	---

Report (2 results)

2009 Annual Research Report

2008 Annual Research Report

Research Products (46 results)

					All	2010	2009	2008
					All	Journal Article	Presentation	Patent(Industrial Property Rights)
[Journal Article] RNAi in malignant brain tumors : relevance to molecular and translational research.								2010 ▾
[Journal Article] LINE-1 hypomethylation is a poor prognostic factor in stage IA non-small cell lung cancer.								2010 ▾
[Journal Article] Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3β inhibition againsthuman glioblastoma.								2009 ▾
[Journal Article] The IL-6 family cytokine IL-11 regulates homeostatic epithelial cell turnover and promotes gastric tumor development.								2009 ▾
[Journal Article] Induction and downregulation of Sox17 and its possible roles during the course of gastrointestinal tumorigenesis.								2009 ▾

[Journal Article] Reduced perioperative immune response in video-assisted versus open surgery in a rat model.	2009	▼
[Journal Article] Deregulated glycogen synthase kinase 3 β sustains gastrointestinal cancer cells survival by modulating human telomerase reverse transcriptase and telomerase.	2009	▼
[Journal Article] Wnt signaling stimulates transcriptional outcome of the Hedgehog pathway by stabilizing GUI1 mRNA.	2009	▼
[Journal Article] Different histological types of non-small cell lung cancer have distinct folate and DNA methylation levels.	2009	▼
[Journal Article] An emerging strategy for cancer treatment targeting aberrant glycogen synthase kinase 3 β .	2009	▼
[Journal Article] Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3 β inhibition against human glioblastoma	2009	▼
[Journal Article] The IL-6 family cytokine IL-11 regulates homeostatic epithelial cell turnover and promotes gastric tumor development	2009	▼
[Journal Article] Gemcitabine changes the gene expression in human pancreatic cancer cells : search for new therapeutic molecular targets	2009	▼
[Journal Article] Low expression of γ -glutamyl hydrolase mRNA in primary colorectal cancer with the CpG island methylator phenotype	2008	▼
[Journal Article] Expression of NLRP7 (PYPAF3, NALP7) protein in endometrial cancer tissues	2008	▼
[Journal Article] Predicting clinical outcome of 5-fluorouracil-based chemotherapy for colon cancer patients : is the CpG island methylator phenotype the 5-fluorouracil-responsive subgroup?	2008	▼
[Journal Article] 大腸がんの診断と検診を目指す便の細胞・分子マーカー検出の試み	2008	▼
[Journal Article] Wnt/ β -カデニンシグナル制御破綻の新しい分子メカニズム-大腸がん医療との関連-	2008	▼
[Presentation] Allele-specific inhibition of thymidylate synthase expression by small interfering RNA.	2009	▼
[Presentation] GSK3 β 阻害剤と塩酸ゲムシタピンの併用による肺癌の新規治療戦略と分子基盤.	2009	▼
[Presentation] GSK3 β を分子標的とした再発GBMに対する第I/II相臨床試験.	2009	▼
[Presentation] The CpG island methylator phenotype as a predictor of response to 5FU-based chemotherapy in colon cancer.	2009	▼
[Presentation] Augmentation of LINE-1 expression is a possible mechanism underling cytotoxic effect of 5-FU in colorectal cancer	2009	▼
[Presentation] Chemotherapy-induced changes in morphology and invasion ability of pancreatic cancer cells	2009	▼
[Presentation] Pathological roles for glycogen synthase kinase(GSK)3 β in proliferation and motility of pancreatic cancer cells	2009	▼
[Presentation] Glycogen synthase kinase(GSK)3 β sustains colon cancer cells survival by modulating JNK-mediated pathway.	2009	▼
[Presentation] DNAメチル化マーカーによる大腸がんの予後・抗癌剤感受性診断.	2009	▼
[Presentation] 再発神経膠芽腫に対するGSK3 β を分子標的としたPhase I/II臨床試験.	2009	▼
[Presentation] ヒト消化管がん組織検体資源化の試み:がん研究とがんの個別化医療への応用.	2009	▼
[Presentation] LINE-1メチル化解析による大腸がんの予後・抗癌剤感受性診断.	2009	▼
[Presentation] GSK3 β 阻害による抗がん剤誘導性上皮-間葉移行の制御に基づく新規肺癌治療ストラテジー.	2009	▼
[Presentation] GSK3 β による肺がん細胞の増殖と浸潤の制御.	2009	▼
[Presentation] Glycogen synthase kinase(GSK)-3 β inhibition for cancer treatment.	2009	▼
[Presentation] Detection of active fraction of GSK3 in cancer cells by non- radioisotopic in vitro kinase assay	2008	▼
[Presentation] Inhibition of GSK3I3 activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents	2008	▼
[Presentation] Methylation level of LINE-1 repeats as a prognostic factor for the patients with primary colorectal cancer	2008	▼
[Presentation] 神経膠芽腫におけるGSK3 β の発現・活性と機能解析	2008	▼
[Presentation] 遺伝子多型とアレル欠失を利用した癌特異的治療開発	2008	▼
[Presentation] 肺癌の臨床試験を目指したGSK3 β 阻害剤と塩酸ゲムシタピンの併用療法に関する基礎的解析	2008	▼

[Presentation] 慢性進行性疾患の創薬標的GSK3βの消化器がんにおける発現, 活性と機能解析	2008	▼
[Presentation] Novel molecular mechanism and clinical relevance of deregulated Wnt/β-catenin signaling in human colorectal cancer	2008	▼
[Presentation] 胃がん, 大腸がん, 膵がんと肝がんに通ずるglycogen synthase kinase 3β(GSK3β)の病的作用	2008	▼
[Presentation] GSK3β阻害によるp53とRb経路を介した神経膠芽腫細胞の抗がん剤および放射線感受性の修飾	2008	▼
[Presentation] Combined effect of gemcitabine and GSK3β inhibitor against pancreatic cancer : basic analysis for future clinical trial	2008	▼
[Presentation] 非小細胞肺癌におけるLINE-1低メチル化は新規の予後因子である	2008	▼
[Patent(Industrial Property Rights)] 癌患者の外科的手術後の治療選択方法及び予後診断	2008	▼

URL:

Published: 2008-03-31 Modified: 2018-03-28