

## 『学会開催報告』

## 第4回基礎臨・床交流セミナー

大腸がんのWnt経路研究から同定したがん標的GSK3 $\beta$   
GSK3 $\beta$ , A Novel Target in Cancer Treatmentがん研究所腫瘍制御, 附属病院がん高度先進治療センター  
源 利 成

2010年10月6日に開催された本セミナーを担当し、私たちの2つの取り組みについて話題提供した。今後の学内共同研究の契機として、発表の概要を報告する。

課題1. GSK3 $\beta$ を標的とするがん治療の基礎と臨床

糖尿病, 認知症とがんの発症は疫学的に連関する。glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ は固有のリン酸化交信により、糖代謝をはじめ多彩な細胞機能を調節している。インスリン経路, 神経細胞や造骨機構 (Wnt) への病的な作用から、GSK3 $\beta$ は糖尿病, アルツハイマー病や骨粗しょう症などの慢性進行性疾患の創薬標的として注目されている (総説<sup>1)</sup>参照)。

GSK3 $\beta$ は正常細胞のWnt経路制御作用から、がん抑制的に働く機能分子と認識されている。私たちは大腸がんを腫瘍外科学と腫瘍学研究の原点と捉え、Wnt経路を中心に研究してきた<sup>2-8)</sup>。その過程で、従来の認識とは異なるGSK3 $\beta$ のがん促進作用を発見した<sup>9-13)</sup>。そして、本酵素が成人病・生活習慣病として捉えられているがんの治療標的であると提唱した<sup>1)</sup> (国際出願)。

今回は、GSK3 $\beta$ 阻害によるがん治療の作用機構について、がん細胞の代謝特性や浸潤に焦点を当てて話題提供した。また、本研究成果を応用して附属病院脳神経外科で実施されている再発膠芽腫治療の臨床研究を紹介した (特願2010-185691)。今後は金沢医科大学病院を核として、膵がんを対象に同様の臨床試験を企画する予定である。

## 課題2. ヒト消化管がん組織検体資源化事業—プロジェクトKからがん研究所ヒトがん組織バンクへの継承—

がんの分子・細胞レベルの変化, 代謝変動やがん動物モデルの解析から得られる結果を実際のがん病巣で具現化してはじめて、がんの臨床に導入することができる。基礎—臨床橋渡し研究であり、医科学研究に共通する時代の要請である。これにはヒトのがん検体は必須である。この目的で、当研究所腫瘍外科でこれまでに切除された200例以上の胃・大腸進行がん症例から組織検体を集積してきた。がん生物学的研究の領域や手法の多様化に対応するために、同一症例のがん病巣と非がん部粘膜から

それぞれ複数の新鮮凍結組織片を採取して、ゲノムDNA, RNA, cDNAを調整するとともに、蛋白質解析など多目的解析用に組織片を凍結保存した。そして、病理組織診断の確定後に、がん病巣を代表するパラフィン切片と臨床病理情報を併せて資源化し、がん研究に利用してきた。

近年、がん医療の均てん化と地域連携が推進される一方で、個別化医療の重要性が広く認識されるようになり、単一診療科ではこれらの動向への対応が困難になっている。そこで、消化管がんの研究と臨床試験の基盤資源としてこれまでの集積を踏襲し、2008年末から本学附属病院胃腸外科, 金沢医科大学病院消化器外科と市中の基幹病院外科 (金沢赤十字病院, 石川県立中央病院, など) と連携して、大腸がんを手始めに組織検体の系統的資源化を開始した。本年、当研究所が共同利用・共同研究拠点に認可されたのに伴い、本事業 (プロジェクトK) をヒトがん組織バンクに継承した。当面の目的を以下に記載する。

- (1) 消化管がん治療の臨床研究, 臨床試験とシーズ発掘
- (2) 消化管がんの腫瘍外科学と分子腫瘍学研究: 新規バイオマーカーの同定と検証 (核酸, 蛋白質, 組織)
- (3) がん医療とがん研究の産学官・地域連携の推進: 先進医療の共有, 地域における均てん化, 地域医療機関から社会人大学院のリクルートによるがん研究の活性化
- (4) 地域のGIオンコロジストの交流, コミュニティの形成: 情報発信, データや知識の共有

当研究分野では、この資源を使用して独自の研究を進めている。とくに、(a) 遺伝薬理学的解析によるオーダーメイドがん化学療法の研究・開発と (b) エピジェネティクスを標的にするがん診断・治療法の研究・開発、の2課題について、川上和之准教授を中心に推進し、本学心肺総合外科学, 同分子病理学, 理化学研究所 (横浜), 慶應義塾大学先端生命科学研究所, 米国ウィスコンシン大学, ペンシルヴァニア大学や豪州王立小児病院, 西オーストラリア大学などとの積極的な共同研究に活用している。

## 文 献

- 1) Miyashita K, et al. *Anti-Cancer Agents Med Chem* 9: 1114-22, 2009
- 2) Spiegelman VS, et al. *Mol Cell* 5: 877-82, 2000
- 3) Ougolkov AV, et al. *Gastroenterology* 122: 60-71, 2002
- 4) Zhang B, et al. *Clin Cancer Res* 9: 3073-9, 2003
- 5) Ougolkov A, et al. *J Natl Cancer Inst* 96: 1161-70, 2004
- 6) Noubissi F, et al. *Nature* 441: 898-901, 2006
- 7) Noubissi F, et al. *Cancer Res* 69: 8572-8, 2009
- 8) Fuchs SY, et al. *Cell Cycle* 4: 1522-39, 2005
- 9) Shakoori A, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 334: 1365-74, 2005
- 10) Mai W, et al. *Oncology* 71: 297-305, 2006
- 11) Shakoori A, et al. *Cancer Sci* 98: 1388-93, 2007
- 12) Miyashita K, et al. *Clin Cancer Res* 15: 887-97, 2009
- 13) Mai W, et al. *Clin Cancer Res* 15: 6810-9, 2009