

## がん分子標的探索プログラム 腫瘍制御研究分野

### 1. 研究スタッフ

#### 常勤

教授	源 利成	2001年7月～現在
准教授	川上和之	2006年4月～現在

#### 非常勤

非常勤研究員	金 明姫	2008年4月～2010年2月
	廣瀬まゆみ	2010年4月～現在
	堂本貴寛	2012年4月～現在

#### 大学院

##### 博士課程

(医学)	宮下勝吉 (金沢大学脳神経外科学)	2005年6月～2009年3月
	麦 威 (Mai, Wei : 私費留学)	2006年4月～2009年3月
	斉藤健一郎 (金沢大学心肺総合外科学)	2007年11月～2010年9月
	松之木愛香 (金沢大学心肺総合外科学)	2008年7月～現在
	王 利明 (国費留学)	2009年10月～2010年9月 (退学)
	金子真美 (金沢大学心肺総合外科学)	2010年4月～現在
	富田泰斗 (金沢医科大学消化器外科学)	2011年7月～現在
	北村祥貴 (金沢大学心肺総合外科学)	2011年8月～現在
	下崎真吾 (金沢大学整形外科学)	2011年10月～現在

##### 修士課程

(医学)	伊藤有美	2012年4月～現在
(薬学)	北野綾子	2008年4月～2010年3月
	近野祐里	2009年4月～2011年3月

研究生 小竹優範 (石川県立中央病院消化器外科) 2009年12月～現在

##### 卒業研究生

(保健学)	榊木陽子 (金沢大学保健学類第4学年)	2011年10月～現在
	辰巳暁哉 (金沢大学保健学類第4学年)	2011年10月～現在

##### 研究協力員

旭井亮一 (株式会社凸版印刷ライフサイエンス事業推進部)	2002年9月～現在
小田恵夫 (株式会社アルプ病理研究所)	2004年4月～2009年3月
川島篤弘 (国立病院機構金沢医療センター)	2004年4月～現在
藤沢弘範 (福井県立病院脳神経外科/福井大学脳神経外科学)	2005年4月～現在
横井健二 (米国メソジスト病院研究所ナノ医学分野)	2007年4月～現在
島崎猛夫 (金沢医科大学総合医学研究所)	2007年4月～現在
東 朋美 (金沢大学環境分子応答学/衛生学)	2007年4月～現在
笠島里美 (国立病院機構金沢医療センター)	2007年4月～現在
宮下勝吉 (金沢大学脳神経外科学)	2009年4月～現在
中島日出夫 (上尾中央総合病院腫瘍内科)	2012年6月～現在

## 2. 研究の概要、成果と今後の課題

当研究分野は1998年4月初、遺伝子診断 (Division of Diagnostic Molecular Oncology)として臨床研究部門に設置された。そして、2001年7月に源が研究分野主任に選任され、独立した研究分野として始動した。2006年4月の当研究所改組にともない、分子標的がん医療研究開発センター (Molecular & Cellular Targeting Translational Oncology Center) が開設され、その中核的研究分野として、がんの分子細胞特性、シグナル生物学や腫瘍外科学に基づく探索的がん医療を指向する基礎・臨床橋渡し研究に軌道修正した。これにともない、腫瘍制御研究分野 (Division of Translational and Clinical Oncology) と改名し、現在に至っている。

研究分野の開設以来、消化器がんと呼吸器がんを中心に、がんの多様な分子細胞病態と腫瘍外科的性状の解明を目指して、以下の基礎・臨床研究を実施している。

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

とくに、膵がん、脳悪性腫瘍や骨軟部肉腫などの難治性がんの分子病態の理解と制がんへの応用を視野にいたした研究を目指している。がん組織検体資源化事業は、後述の共同利用・共同研究拠点としての研究資源の一翼を担っている。

### (1) がん化シグナル誘導の分子細胞機構とがん制御への応用

#### (i) Wnt シグナル制御破綻に関わる新しい分子細胞機構

Wnt 経路の制御破綻が固有のがん化シグナルを誘発する仕組みと、それを修飾する分子細胞機構を解明するために  $\beta$ -catenin を中心に研究を進めてきた。大腸がんのがん腫-宿主境界の腫瘍環境において  $\beta$ -catenin が活性化されると、固有のがん化シグナルネットワークが形成され、がんの病態やがん患者の生命予後を悪くすることを明らかにした。そのメカニズムの一端として、 $\beta$ -catenin 分解系に作用するユビキチン連結酵素 ( $\beta$ -TrCP) や、 $\beta$ -catenin シグナルの新規の転写標的分子 CRD-BP (coding region determinant-binding protein) を同定した。また、CRD-BP を介する Wnt と Hedgehog 経路の交差応答や、腸上皮細胞の極性輸送の異常と  $\beta$ -catenin 活性化の関連についても明らかにしてきた。現在、がんにおけるこれらの分子の制御異常と病的作用を検討している。とくに CRD-BP は I $\kappa$ B $\alpha$ 、c-myc や IGF-II の RNA トランス因子であり、大腸がんで複数の細胞増殖経路 (Wnt, NF- $\kappa$ B, c-Myc, IGF- II) を機能的に結びつけると仮定し、臨床がんの解析を進める。Wnt シグナル伝達の根本となる  $\beta$ -catenin の核移行の分子機構について、核孔複合体との相互作用の点から系統的な解明を試みることを計画している。

#### (ii) 慢性進行性疾患の創薬標的 GSK3 $\beta$ の消化器がんにおける発現、活性、機能解析

正常細胞の Wnt 経路制御作用からがん抑制的に働く機能分子と認識されている glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ )の大腸がんへの関与に着目した。そして、GSK3 $\beta$  の過剰発現やそのリン酸化による酵素活性調節の破綻ががん細胞の生存や増殖を促進するという、Wnt 経路抑制機能とは異なる病的作用を発見した。つぎに、GSK3 $\beta$  阻害の制がん効果を消化器がん細胞と担がん動物で実証し、本酵素が新しいがん治療標的であると提唱した。その制がん効果の分子メカニズムは細胞周期やがん抑制分子経路や細胞不死化の制御によるものであることを明らかにした。これらの成果をもとに、GSK3 $\beta$  阻害効果を示す医薬品の適応外併用による再発膠芽腫と進行膵がん治療の医師主導型第 I・II 相臨床研究を本学附属病院脳神経外科と金沢医科大学病院集学的がん治療センターで開始した。現在、これらの難治性がんを中心に、GSK3 $\beta$  が制御するがん細胞の形態特性と運動・浸潤性、治療 (抗がん剤、放射線) 抵抗性やがん細胞固有の代謝特性 (Warburg 効果) に着目して機能解析を進めている。また今後は、本酵素阻害のがん (化学) 予防効果を検討したい。

## (2) 遺伝薬理的解析によるオーダーメイドがん化学療法

抗がん剤の感受性・有害事象予測に臨床応用できる分子生物学的診断法を開発し、オーダーメイド化学療法を実現させることを目的に研究を進めている。5-FU のターゲット酵素であるチミジル酸合成酵素 (TS) の遺伝子発現、遺伝子型、LOH の存在に加え、複数の核酸・葉酸代謝酵素遺伝子発現・遺伝子型と抗がん剤感受性の関連を消化器がん、肺がんを対象に解析してきた。本年度は、次項の DNA メチル化に関する研究から偶然発見された、LINE-1 メチル化と 5-FU の感受性が相関するメカニズムを解析し、そのメカニズムに基づき新規の 5-FU 効果増強法を探索している。

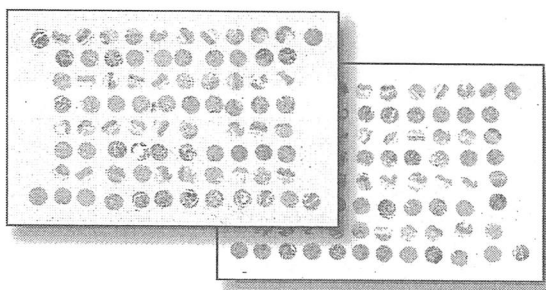
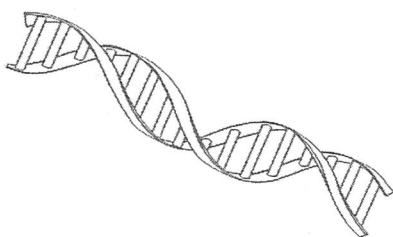
## (3) エピジェネティクスを標的にするがん診断・治療法の開発

がん細胞におけるエピジェネティックな変化とその背景にある代謝変動の理解を進め、これをがん予防・診断・治療の新たな戦略構築に応用することを目指している。エピジェネティックな変化のうち、とくに DNA メチル化を解析対象として、がん表現型である CpG island methylator phenotype (CIMP), microsatellite DNA instability (MSI), chromosomal instability 相互の関連を観察し、大腸がんをモデルに発がん径路をジェネティック・エピジェネティックな変化により説明することを試みている。次項のがん組織検体資源を使用して、CIMP, MSI の診断に加え、K-ras, B-raf, APC 遺伝子変異等の解析を順次追加し、大腸がん発癌経路の詳細を構築中である。また、ゲノム全体のメチル化を高感度に解析するため、多重蛍光を使用して LINE-1 のメチル化アッセイ法を改良し、laser capture microdissection により採取された微量臨床検体の解析を行っている。さらに、葉酸代謝と DNA メチル化の関連を詳細に検討する目的で、葉酸代謝酵素の強制発現細胞を作成し、葉酸投与量・葉酸代謝酵素発現性・DNA メチル化間の相互関係を解析している。

## 3. 共同利用・共同研究拠点としての役割を果たすことに関連する活動について

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。医科学研究に共通する時代の要請である。そのためにはヒトのがん検体は必須である。この目的で、消化管がんの研究や臨床研究の基盤資源として、2008 年末から本学附属病院外科、金沢医科大学病院外科と市中の基幹病院（金沢赤十字病院、石川県立中央病院、など）外科と連携して、消化管がん組織検体資源化事業を創出した。2010 年にこの事業を当研究所ヒトがん組織バンクに継承した時点で、大腸がんと胃がんを合わせて約一千例の患者様から検体（正常と病巣組織）を集積している。本事業の所期の目的は、はからずしも拠点としての役割に合致した。

- (1) 消化管がんの腫瘍外科学と分子腫瘍学研究の基盤資源とデータベースの構築
- (2) 消化管がん治療の臨床研究、臨床試験：(1)とともに共同利用と共同研究を推進する。
- (3) がん医療とがん研究の産学官・地域連携への働きかけ  
先進医療の共有、地域における均てん化、自治体との連携  
大学や地域医療機関から社会人大学院のリクルート：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



#### 4. 研究業績

##### 英文原著

1. Loh M, Chua D, Yao Y, Soo RA, Zeps N, Platell C, Kawakami K, Minamoto T, Iacopetta B, Soong R. Can population differences in chemotherapy outcomes be inferred from differences in pharmacogenetic frequencies? *Pharmacogenomics J*, 2012. Jun 26.
2. Nakajima H, Koizumi K, Tanaka T, Ishigaki Y, Yoshitake Y, Yonekura H, Sakuma T, Fukushima T, Umehara H, Ueno S, Minamoto T, Motoo Y. Loss of HITS (FAM107B) in cancers of multiple organs: tissue microarray analysis. *Int J Oncol*, 2012, in press.
3. Kong D, Piao YS, Oshima H, Oguma K, Minamoto T, Yamada Y, Sato K, Yamashita S, Ushijima T, Ishikawa T, Oshima M. Inflammation-induced repression of tumor suppressor miR-7 in gastric epithelial cells. *Oncogene*, 2012. Epub 2011 Dec 5.
4. Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakamura Y, Takata T, Nakaya N, Nakajima H, Sato I, Zhao X, Kitano A, Kawakami K, Tanaka T, Takegami T, Tomosugi N, Minamoto T, Motoo Y. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine. *J Gastroenterol* 47 (3): 321-33, 2012.
5. Mimura M, Masuda A, Nishiumi S, Kawakami K, Fujishima Y, Yoshie T, Mizuno S, Miki I, Ohno H, Hase K, Minamoto T, Azuma T, Yoshida M. AP1B plays an important role in intestinal tumorigenesis with the truncating mutation of an *APC* gene. *Int J Cancer* 130 (5): 1011-20, 2012.
6. Tomita H, Takaishi S, Menheniott TR, Yang X, Shibata W, Jin G, Betz KS, Kawakami K, Minamoto T, Tomasetto C, Rio MC, Lerkowit N, Varro A, Giraud AS, Wang TC. Inhibition of gastric carcinogenesis by the hormone, gastrin, is mediated by suppression of TFF1 epigenetic silencing. *Gastroenterology* 140 (3): 879-91, 2011.
7. Kawakami K, Matsunoki A, Kaneko M, Saito K, Watanabe G, Minamoto T. Long interspersed nuclear element-1 hypomethylation is a potential biomarker for the prediction of response to oral fluoropyrimidines in microsatellite stable and CpG island methylator phenotype-negative colorectal cancer. *Cancer Sci* 102 (1): 166-74, 2011.
8. Peterson AJ, Menheniott TR, O'Connor L, Walduck AK, Fox JG, Kawakami K, Minamoto T, Ong EK, Wang TC, Judd LM, Giraud AS. Helicobacter pylori infection promotes methylation and silencing of trefoil factor 2, leading to gastric tumor development in mice and humans. *Gastroenterology* 139 (6): 2005-17, 2010.
9. Nakajima H, Ishigaki Y, Xia Q, Ikeda T, Yoshitake Y, Yonekura H, Nojima T, Tanaka T, Umehara H, Tomosugi N, Takata T, Shimasaki T, Nakaya N, Sato I, Kawakami K, Koizumi K, Minamoto T, Motoo Y. Induction of HITS, a newly identified family with sequence similarity 107 protein (FAM107B), in cancer cells by heat shock stimulation. *Int J Oncol* 37 (3): 583-93, 2010.
10. Saito K, Kawakami K, Matsumoto I, Oda M, Watanabe G, Minamoto T. Long interspersed nuclear element 1 hypomethylation is a marker of poor prognosis in stage IA non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 16 (8): 2418-26, 2010.
11. Jin MJ, Kawakami K, Fukui Y, Tsukioka S, Oda M, Watanabe G, Takechi T, Oka T, Minamoto T. Different histological types of non-small cell lung cancer have distinct folate and DNA methylation levels. *Cancer Sci* 100 (12): 2325-30, 2009.
12. Noubissi FK, Sanek NA, Kawakami K, Minamoto T, Moser A, Grinblat Y, Spiegelman VS. Wnt signaling stimulates transcriptional outcome of the Hedgehog pathway by stabilizing GLI1 mRNA. *Cancer Res* 69 (22): 8572-8, 2009.
13. Mai W, Kawakami K, Shakoori A, Kyo S, Miyashita K, Yokoi K, Jin MJ, Shimasaki T, Motoo Y, Minamoto T. Deregulated glycogen synthase kinase 3 $\beta$  sustains gastrointestinal cancer cells

survival by modulating human telomerase reverse transcriptase and telomerase. *Clin Cancer Res* 15 (22): 6810-9, 2009.

14. Du YC, Oshima H, Oguma K, Kitamura T, Itadani H, Fujimura T, Piao YS, Yoshimoto T, Minamoto T, Kotani H, Taketo MM, Oshima M. Induction and downregulation of Sox17 and its possible roles during the course of gastrointestinal tumorigenesis. *Gastroenterology* 137 (4): 1346-57, 2009.
15. Howlett M, Giraud AS, Lescesen H, Jackson CB, Kalantzis A, van Driel IR, Robb L, Van der Hoek M, Ernst M, Minamoto T, Boussioutas A, Oshima H, Oshima M, Judd LM. The IL-6 family cytokine IL-11 regulates homeostatic epithelial cell turnover and promotes gastric tumor development. *Gastroenterology* 136 (3): 967-77, 2009.
16. Miyashita K, Kawakami K, Mai W, Shakoori A, Fujisawa H, Nakada M, Hayashi Y, Hamada J, Minamoto T. Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition against human glioblastoma. *Clin Cancer Res* 15 (3): 887-897, 2009.
17. Ohno S, Kinoshita T, Ohno Y, Minamoto T, Suzuki N, Inoue M, Suda T. Expression of NLRP7 (PYPAF3, NALP7) protein in endometrial cancer tissues. *Anticancer Res* 28 (4C): 2493-7, 2008.
18. Kawakami K, Ooyama A, Ruszkiewicz A, Jin M, Watanabe G, Moore J, Oka T, Iacopetta B, Minamoto T. Low expression of  $\gamma$ -glutamyl hydrolase mRNA in primary colorectal cancer with the CpG island methylator phenotype. *Brit J Cancer* 98 (9): 1555-61, 2008.

#### 著書総説

19. Minamoto T, Kotake M, Nakada M, Shimasaki T, Motoo Y, Kawakami K. Distinct pathologic role for glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in colorectal cancer progression. In: *Colorectal Cancer Biology - From Genes to Tumor*, Rajunor Ettarh (Ed.), ISBN: 978-953-51-0062-1, pp. 107-134, 2012; InTech.
20. Nakada M, Minamoto T, Pyko IV, Hayashi Y, Hamada JI. The pivotal role of GSK3 $\beta$  in glioma biology. In: *Molecular Targets of CNS Tumors*, ISBN 978-953-307-736-9, Miklos Garami (Ed.), pp. 567-590, 2011; InTech.
21. Motoo Y, Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakajima H, Kawakami K, Minamoto T. Metabolic disorder, inflammation and deregulated molecular pathways converging in pancreatic cancer development: implications for new therapeutic strategies. *Cancers* 3 (1): 446-60, 2011.
22. Nakada M, Kita D, Hayashi Y, Kawakami K, Hamada J, Minamoto T. RNAi in malignant brain tumors: relevance to molecular and translational research. In; Erdmann VA, Barciszewski J, eds., *RNA Technologies and Their Applications*, Springer Verlag, 2010, pp. 107-129.
23. Motoo Y, Shimasaki T, Minamoto T. Gemcitabine changes the gene expression in human pancreatic cancer cells: search for new therapeutic molecular targets. Iovanna J, Ismailov U, eds., *Pancreatology, From Bench to Bedside*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2009, pp. 33-8.
24. Miyashita K, Nakada M, Shakoori A, Ishigaki Y, Shimasaki T, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T. An emerging strategy for cancer treatment targeting aberrant glycogen synthase kinase 3 $\beta$ . *Anti-Cancer Agents Med Chem* 9 (10): 1114-22, 2009.

#### 和文総説

25. 源 利成, 川上和之. がんのエネルギー代謝と GSK3 $\beta$ . *実験医学* 30 (15), 2012, 印刷中
26. 川上和之, 源 利成. DNA メチル化とがん転移. *癌と化学療法* 37 (11): 2042-46, 2010.
27. 島崎猛夫, 石垣靖人, 源 利成, 元雄良治. 膵癌治療への分子標的薬の応用. *膵臓* 25 (1): 35-45, 2010.

28. 山下 要, 川上和之, 源 利成. Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナル制御破綻の新しい分子メカニズム—大腸がん医療との関連— **Biotherapy** 22 (5): 287-95, 2008.
29. 源 利成, 魚谷知佳, 川上和之. 大腸がんの診断と検診を目指す便の細胞・分子マーカー検出の試み. **臨床消化器内科** 23 (2): 183-89, 2008.

#### 学会発表

##### 2012年

1. Aika Matsunoki, Kazuyuki Kawakami, Masanori Kotake, Mami Kaneko, Go Watanabe, Toshinari Minamoto. LINE-1 methylation level is a molecular marker with little intra-patient heterogeneity in primary and synchronous metastatic colorectal cancer. **103<sup>rd</sup> AACR Annual Meeting**, March 31-April 4, 2012, Chicago, IL, U.S.A.
2. Toshinari Minamoto, Wei Mai, Satoru Kyo, Abbas Shakoory, Katsuyoshi Miyashita, Kenji Yokoi, Takeo Shimasaki, Yoshiharu Motoo, Kazuyuki Kawakami. Deregulated GSK3 $\beta$  sustains gastrointestinal cancer cells by modulating hTERT and telomerase. **103<sup>rd</sup> AACR Annual Meeting**, March 31-April 4, 2012, Chicago, IL, U.S.A.
3. Mitsutoshi Nakada, Yuri Chikano, Hemragul Sabit, Takuya Furuta, Katsuyoshi Miyashita, Yutaka Hayashi, Hiroshi Sato, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto, Jun-ichiro Hamada. Aberrant glycogen synthase kinase 3 $\beta$  is involved in glioma invasion. **9<sup>th</sup> Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology**, April 20-22, 2012 – Taipei International Convention Center, Taipei, Taiwan.
4. Takahiro Domoto. Cleavage of hepatocyte growth factor activator inhibitor-1 by membrane-type MMP-1 stimulates tumor invasive growth. **Joint Symposium of the 7<sup>th</sup> International Symposium of the Institute Network and the 45<sup>th</sup> IDAC Symposium, the 2<sup>nd</sup> Symposium for Joins Usage/Research Center of Aging**, June 14-15, 2012, Smart Ageing International Research Center, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan.
5. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 上田順彦, 友杉直久, 小坂健夫, 源 利成, 元雄良治. GSK3 $\beta$  標的治療と化学療法を併用する膵がんの新規治療戦略と分子基盤. 第 43 回日本膵臓学会大会 2012年6月28-29日, ホテルメトロポリタン山形, 山形.

##### 2011年

6. Menheniott TR, O'Connor L, Minamoto T, Kawakami K, Tomita H, Fox JG, Wang TC, Judd LM, Giraud AS. Interleukin-1 $\beta$  is a signal for *Trefoil factor 2* promoter methylation in gastric preneoplasia. **DDW 2011**, May 7-10, 2011, Chicago, Illinois, U.S.A.
7. Chikano Y, Hirose M, Nakada M, Kitano A, Miyashita K, Takino T, Sato H, Sai Y, Miyamoto K, Hamada J, Kawakami K, Minamoto T. Deregulated glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  participates in invasion of glioblastoma. **The 6<sup>th</sup> International Symposium of Institute Network** (第6回附置研究所ネットワーク国際シンポジウム). June 09-10, 2011, Tokyo, Japan.
8. Nakajima H, Minamoto T, Motoo Y. HITS (FAM107B): novel heat-shock induced protein as a maker for cancer progression and diagnosis. **16th World Congress on Advances in Oncology and 14th International Symposium on Molecular Medicine**, October 6-8, 2011; Hotel Rodos Palace, Rhodes Island, Greece.
9. 大井章史, 鈴木潮人, 田尻亮輔, 土橋 洋, 源 利成. FISH 法を用いた大腸癌における EGFR 遺伝子の増幅の検討. 第 100 回日本病理学会総会, 2010年4月28-30日, パシフィコ横浜, 横浜.

10. 廣瀬まゆみ, 川島博人, 村井 稔幸, 川上和之, 源 利成. Elevation of rat plasma P-selectin in acute lung injury. 日本分子生物学会・第 11 回春季シンポジウム, 金沢国際がん生物学シンポジウム, 2011 年 5 月 25-26 日, 石川県立音楽堂, 金沢.
11. 廣瀬まゆみ, 川島博人, 村井稔幸, 源 利成, 岡田雅人, 末次志郎, 竹縄忠臣, 中川敦史. 各種 SH3 ドメインと N-WASP プロリンリッチ部位の相互作用の相違により N-WASP のアクチンフィラメント形成と細胞運動の相違が生じる. 第 63 回日本細胞生物学会大会, 2011 年 6 月 27-29 日, 北海道大学・クラーク会館, 学術交流会館, 札幌.
12. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村有香, 川上和之, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成, 友杉直久, 元雄良治. ゲムシタビン単剤療法の壁への挑戦: 新規標的分子の同定と膀胱癌化学療法への展開. 第 42 回日本膀胱学会大会; 特別企画「進行膀胱がん治療の新展開」; 2011 年 7 月 29-30 日, ホテルニューキャッスル, 弘前.
13. Yuri Chikano, Mitsutoshi Nakada, Mayumi Hirose, Ayako Kitano, Katsuyoshi Miyashita, Hironori Fujisawa, Yutaka Hayashi, Takahisa Takino, Hiroshi Sato, Yoshimichi Sai, Ken-ichi Miyamoto, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto (近野祐里, 中田光俊, 廣瀬まゆみ, 北野綾子, 宮下勝吉, 藤沢弘範, 林 裕, 滝野隆久, 佐藤 博, 崔 吉道, 宮本謙一, 川上和之, 源 利成). Deregulated glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  participates in invasion of glioblastoma (Glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  は神経膠芽腫の浸潤を促進する). 第 70 回日本癌学会総会学術集会, 2011 年 10 月 3 日-5 日, 名古屋国際会議場, 名古屋.
14. Masanori Kotake, Kazuyuki Kawakami, Mayumi Hirose, Hiroyuki Bandou, Tetsuji Yamada, Go Watanabe, Toshinari Minamoto (小竹優範, 川上和之, 廣瀬まゆみ, 伴登宏行, 山田哲司, 渡邊 剛, 源 利成). Frequent hypomethylation of LINE-1 in colorectal cancer with lymph node and distant metastases (リンパ節および遠隔転移を伴う大腸がんにおける高頻度の LINE-1 低メチル化). 第 70 回日本癌学会総会学術集会, 2011 年 10 月 3 日-5 日, 名古屋国際会議場, 名古屋.
15. Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Takanobu Takata, Yuka Nakamura, Kazuyuki Kawakami, Tsutomu Takegami, Naohisa Tomosugi, Toshinari Minamoto, Yoshihuru Motoo (島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村有香, 川上和之, 竹上 勉, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治). GSK3 $\beta$  is a new therapeutic target in pancreatic cancer: implications for chemotherapy with new strategy (膀胱癌に新規治療標的としての glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ : 化学療法戦略の新展開). 第 70 回日本癌学会総会学術集会, 2011 年 10 月 3 日-5 日, 名古屋国際会議場, 名古屋.
16. 中田光俊, 林 裕, Pyko Ilya, 近野祐里, 淑瑠へムラサビット, 宮下勝吉, 渡邊卓也, 木下雅史, 喜多大輔, 林 康彦, 内山尚之, 川上和之, 源 利成, 濱田潤一郎 (Mitsutoshi Nakada, Yutaka Hayashi, Pyko Ilya, Yuri Chikano, Hemragul Sabit, Katsuyoshi Miyashita, Takuya Watanabe, Masashi Kinoshita, Daisuke Kita, Yasuhiko Hayashi, Naoyuki Uchiyama, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto, Jun-ichiro Hamada). 再発膠芽腫に対する GSK3 $\beta$  を治療標的とした分子標的療法の現状 (Translational research focusing GSK3 $\beta$  as a new therapeutic target for glioblastoma). 第 70 回日本脳神経外科学会学術総会, 2011 年 10 月 12-14 日, パンフィコ横浜, 横浜.
17. 島崎猛夫, 川上和之, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成, 元雄良治. 切除不能進行膀胱癌に対する GSK3 $\beta$  を標的とした新規治療戦略. **JDDW 2011**, 2011 年 10 月 20-23 日, 福岡国際センター/福岡サンパレス/福岡国際会議場/マリンメッセ福岡, 福岡.
18. 中田光俊, 林 裕, 近野祐里, Pyko Ilya, 淑瑠へムラサビット, 宮下勝吉, 渡邊卓也, 木下雅史, 喜多大輔, 林 康彦, 内山尚之, 川上和之, 源 利成, 濱田潤一郎 (Mitsutoshi Nakada, Yutaka Hayashi, Yuri Chikano, Pyko Ilya, Hemragul Sabit, Katsuyoshi Miyashita, Takuya Watanabe, Masashi Kinoshita, Daisuke Kita, Yasuhiko Hayashi, Naoyuki Uchiyama, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto, Jun-ichiro Hamada). 膠芽腫の新規治療標的

- GSK3 $\beta$  に関する基礎研究とトランスレーショナルリサーチ (Basic and translational research focusing GSK3 $\beta$  as a new therapeutic target for glioblastoma). 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011 年 10 月 27-29 日, 名古屋国際会議場, 名古屋.
19. 松之木愛香, 川上和之, 小竹優範, 金子真美, 源 利成. 多重蛍光 MethyLight による LINE-1 のメチル化解析と大腸がんにおけるその臨床的意義. 第 22 回日本消化器癌発生学会; ワークショップ 7: 癌個別化治療の現状と今後の展望. 2011 年 11 月 25-26 日, ホテルニューオータニ佐賀, 佐賀.
  20. 中島日出夫, 源 利成, 元雄良治. 新規熱ショック誘導性蛋白質 (HITS) の発現を利用した癌の診断. 第 22 回日本消化器癌発生学会; ワークショップ 4: 癌分子診断の臨床応用. 2011 年 11 月 25-26 日, ホテルニューオータニ佐賀, 佐賀.
  21. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 中村有香, 川上和之, 舟木 洋, 上田順彦, 小坂健夫, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治. 膵癌細胞における gemcitabine 誘導性 EMT に関連する新規分子の同定. 第 22 回日本消化器癌発生学会; シンポジウム 2: 消化器癌の浸潤・転移. 2011 年 11 月 25-26 日, ホテルニューオータニ佐賀, 佐賀.

## 2010 年

22. 藤田秀人, 中村慶史, 石黒 要, 小竹優範, 山下 要, 川上和之, 伴登宏行, 西村元一, 藤村 隆, 萱原正都, 太田哲生, 源 利成. 消化管がん組織検体資源化による進行再発大腸がんに対する抗 EGFR 分子標的医療の均てん化への取り組み. 第 110 回日本外科学会定期学術集会 パネルディスカッション 6. 進行再発大腸癌に対する化学療法の均てん化: 外科医の立場から. 2010 年 4 月 8-10 日, 名古屋.
23. Trevelyan Menheniott, Anthony J. Peterson, Louise O'Connor, Timothy C. Wang, James G. Fox, Toshinari Minamoto, Kazuyuki Kawakami, Louise M. Judd, Andrew S. Giraud. *TFF2* inhibits tumour growth and is a target for epigenetic silencing in gastric cancer. **DDW 2010**, May 1-6, 2010, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
24. Katsuyoshi Miyashita, Kazuyuki Kawakami, Mitsutoshi Nakada, Abbas Shakoori, Hironori Fujisawa, Yutaka Hayashi, Jun-ichiro Hamada, Toshinari Minamoto. Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition against human glioblastoma. **101<sup>st</sup> Annual Meeting of American Association for Cancer Research 2010**, April 17-21, 2010, Washington DC, U.S.A.
25. Kenichiro Saito, Kazuyuki Kawakami, Isao Matsumoto, Makoto Oda, Go Watanabe, Toshinari Minamoto. LINE-1 hypomethylation is a marker of poor prognosis in stage IA non-small cell lung cancer. **101<sup>st</sup> Annual Meeting of American Association for Cancer Research 2010**, April 17-21, 2010, Washington DC, U.S.A.
26. Mitsutoshi Nakada, Yutaka Hayashi, Katsuyoshi Miyashita, Daisuke Kita, Yasuhiko Hayashi, Naoyuki Uchiyama, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto, Jun-ichiro Hamada. Targeting glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in adult recurrent glioblastomas. **7<sup>th</sup> Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology**, June 10-12, Seoul, Korea.
27. Ayako Kitano, Takeo Shimasaki, Yuri Chikano, Mitsutoshi Nakada, Tomomi Higashi, Yasuhito Ishigaki, Yoshimichi Sai, Ken-ichi Miyamoto, Yoshiharu Motoo, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto. Pathological role for deregulated GSK3 $\beta$  in pancreatic cancer proliferation and invasion. **The Joint Symposium of the 5<sup>th</sup> International Symposium of Institute Network and the International Symposium of Commemorating Inauguration of Kanazawa University Cancer Research Institute**. June 24-25, 2010, Kanazawa, Japan.
28. Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Takanobu Takata, Yuka Nakamura, Ayako Kitano, Kazuyuki Kawakami, Naohisa Tomosugi, Toshinari Minamoto, Yoshiharu Motoo. Effect of GSK3 $\beta$  inhibition against gemcitabine-induced epithelial-mesenchymal transition and invasive ability of pancreatic cancer cells: its therapeutic implication. **Joint Meeting of the International**



**Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010** (第 41 回日本膵臓学会大会/第 14 回国際膵臓学会合同学会), 2010 年 7 月 11-13 日, 福岡.

29. 小竹優範, 石黒 要, 伴登宏行, 山田哲司, 西村元一, 中村慶史, 藤田秀人, 山下 要, 川上和之, 太田哲生, 源 利成. ヒト消化管がん組織検体資源化によるがん研究と個別化医療への応用: Project K の試み. 第 65 回日本消化器外科学会総会: シンポジウム. 消化器癌化学療法における個別化医療の最前線. 2010 年 7 月 14-16 日, 山口.
30. Ilya V. Pyko, 中田光俊, 古山奈月, Teng Lei, 林 裕, 川上和之. 源 利成. 濱田潤一郎. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition affects methylation status of the O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter and MGMT gene expression in human glioma cells. 第 11 回日本分子脳神経外科学会, 2010 年 8 月 27-28 日, 仙台.
31. 小竹優範, 川上和之, 廣瀬まゆみ, 伴登宏行, 山田哲司, 渡邊 剛, 源 利成. Distinct DNA methylation profiles and genetic signatures in human colorectal cancer. 大腸癌における DNA メチル化パターンと遺伝子変異の関連. 第 69 回日本癌学会学術集会, 2010 年 9 月 22-24 日, 大阪.
32. 松之木愛香, 川上和之, 廣瀬まゆみ, 斎藤健一郎, 渡邊 剛, 源 利成. LINE-1 methylation is stable in primary and synchronous metastatic colorectal cancer tissues. 大腸癌原発巣および転移巣における LINE-1 メチル化の検討. 第 69 回日本癌学会学術集会, 2010 年 9 月 22-24 日, 大阪.
33. 中田光俊, 林 裕, 宮下勝吉, 喜多大輔, 林 康彦, 内山尚之, 川上和之, 源 利成, 濱田潤一郎. Clinical trial for treatment of recurrent glioblastoma targeting deregulated GSK3 $\beta$  in combination with temozolomide. Glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  を分子標的とした再発神経膠芽腫に対する化学療法. 第 69 回日本癌学会学術集会, 2010 年 9 月 22-24 日, 大阪.
34. 北野綾子, 島崎猛夫, 近野祐里, 中田光俊, 東 朋美, 石垣靖人, 遠藤良夫, 廣瀬まゆみ, 崔 吉道, 宮本謙一, 元雄良治, 川上和之, 源 利成. Pathological role for deregulated glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  in pancreatic cancer proliferation and invasion. 膵がん細胞の増殖と浸潤におよぼす glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  の病的作用. 第 69 回日本癌学会学術集会, 2010 年 9 月 22-24 日, 大阪.
35. 近野祐里, 中田光俊, 北野綾子, 宮下勝吉, 藤沢弘範, 廣瀬まゆみ, 林 裕, 濱田潤一郎, 崔 吉道, 宮本謙一, 川上和之, 源 利成. Pathological role for deregulated glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  in glioblastoma proliferation and invasion. 神経膠芽腫の増殖と浸潤におよぼす glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  の病的作用. 第 69 回日本癌学会学術集会, 2010 年 9 月 22-24 日, 大阪.
36. 島崎猛夫, 石垣靖人, 北野綾子, 高田尊信, 中村由香, 川上和之, 寺田光宏, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治. Role and regulation of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in gemcitabine-induced EMT of pancreatic cancer cells. Gemcitabine による膵癌細胞の EMT における glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  の役割とその制御. 第 69 回日本癌学会学術集会: English Workshop: Gastrointestinal cancer (2), 2010 年 9 月 22-24 日, 大阪.
37. 中田光俊, 林 裕, 宮下勝吉, 渡邊卓也, Pyko Ilya, 喜多大輔, 近野祐里, 林 康彦, 内山尚之, 川上和之, 源 利成, 濱田潤一郎. 膠芽腫における GSK3 $\beta$  研究の進展とその阻害薬剤を使用した再発膠芽腫に対する第 I/II 相臨床試験. 第 69 回日本脳神経外科学会学術総会: シンポジウム: 悪性神経膠腫—分子病態から治療まで—, 2010 年 10 月 27-29 日, 福岡.
38. 小竹優範, 山本大輔, 伴登宏行, 山田哲司, 西村元一, 中村慶史, 藤田秀人, 山下 要, 川上和之, 太田哲生, 源 利成. ヒト消化管がん組織検体資源化によるがん研究と個別

化医療への応用. 第 21 回日本消化器癌発生学会 : ワークショップ 2. がんの個別化治療, 2010 年 11 月 18-19 日, 軽井沢.

39. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 北野綾子, 川上和之, 友杉直久, 源 利成, 元雄良治. 膵癌細胞の抗がん剤誘導性上皮-間葉移行と GSK3 $\beta$  阻害による制御機構. 第 21 回日本消化器癌発生学会 : シンポジウム 2. 浸潤・転移の多様性, 2010 年 11 月 18-19 日, 軽井沢.
40. 中島日出夫, 石垣靖人, 高田尊信, 小泉恵太, 川上和之, 源 利成, 元雄良治. 熱ショック誘導性新規がん抑制遺伝子の解析. 21 回日本消化器癌発生学会, 2010 年 11 月 18-19 日, 軽井沢 (優秀ポスター賞).
41. 中田光俊, 林 裕, 渡邊卓也, 喜多大輔, 林 康彦, 川上和之, 源 利成, 濱田潤一郎. 再発膠芽腫に対する GSK3 $\beta$  阻害薬剤を使用した第 I/II 相臨床試験 (Phase I/II clinical trial targeting GSK3 $\beta$  for the recurrent glioblastoma). 第 28 回日本脳腫瘍学会学術集会, 2010 年 11 月 28-30 日, 軽井沢.
42. 廣瀬まゆみ, 川島博人, 村井稔幸, 竹縄忠臣, 末次志郎, 中川敦史. CRIB ドメインと WH1 ドメインを介した特定の N-WASP 多量体がアクチン骨格形成および細胞運動に寄与している. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会, 2010 年 12 月 7 日-10 日, 神戸.

#### 2009 年

43. Kazuyuki Kawakami, MingJi Jin, Kenichiro Saito, Aika Matsunoki, Wei Mai, Go Watanabe, Toshinari Minamoto. Allele-specific inhibition of thymidylate synthase expression by small interfering RNA. **Annual Meeting 2009 of the American Association for Cancer Research**, April 18-22, 2009, Denver, CO.
44. 島崎猛夫, 石垣靖人, 夏 啓勝, 中谷直喜, 友杉直久, 田中卓二, 川上和之, 源 利成, 元雄良治. GSK3 $\beta$  阻害剤と塩酸ゲムシタピンの併用による膵癌の新規治療戦略と分子基盤. 第 40 回日本膵臓病学会大会, シンポジウム 2 : 膵癌に対するトランスレーショナルリサーチの展望 —bench to bed, bed to bench—, 2009 年 7 月 30-31 日, 東京.
45. 中田光俊, 林 裕, 喜多大輔, 宮下勝吉, 玉瀬 玲, 上出智也, 田中慎吾, 林 康彦, 内山尚之, 源 利成, 濱田潤一郎. GSK3 $\beta$  を分子標的とした再発 GBM に対する第 I/II 相臨床試験. 第 10 回日本分子脳神経外科学会, 2009 年 9 月 19-20 日, 岡山.
46. Iacopetta B, Kawakami K. The CPG island methylator phenotype as a predictor of response to 5FU-based chemotherapy in colon cancer. 第 68 回日本癌学会総会学術集会 International Session 1, 2009 年 10 月 1 日-3 日, 横浜.
47. Kazuyuki Kawakami, Aika Matsunoki, MingJi Jin, Kenichiro Saito, Go Watanabe, Toshinari Minamoto (川上和之, 松之木愛香, 金 明姫, 斉藤健一郎, 渡邊 剛, 源 利成). Augmentation of LINE-1 expression is a possible mechanism underlying cytotoxic effect of 5-FU in colorectal cancer (LINE-1 の発現増強は大腸がんにおける 5-FU の抗腫瘍効果発現メカニズムに関与する). 第 68 回日本癌学会総会学術集会, 2009 年 10 月 1-3 日, 横浜.
48. Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Qisheng Xia, Takanobu Takata, Ayako Kitano, Hideo Nakajima, Naohisa Tomosugi, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto, Yoshiharu Motoo (島崎猛夫, 石垣靖人, 夏 啓勝, 高田尊信, 北野綾子, 中島日出夫, 友杉直久, 川上和之, 源 利成, 元雄良治). Chemotherapy-induced changes in morphology and invasion ability of pancreatic cancer cells (化学療法剤により誘導される膵癌細胞の形態と浸潤性の変化). 第 68 回日本癌学会総会学術集会, 2009 年 10 月 1-3 日, 横浜.

49. Ayako Kitano, Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Yuri Chikano, Mingji Jin, Ken-ichi Miyamoto, Yoshiharu Motoo, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto (北野綾子, 島崎猛夫, 石垣靖人, 近野祐里, 金明姫, 宮本謙一, 元雄良治, 川上和之, 源利成). Pathological roles for glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  in proliferation and motility of pancreatic cancer cells (膵がん細胞の増殖と細胞運動におよぼす glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  の病的作用). 第 68 回日本癌学会総会学術集会, 2009 年 10 月 1-3 日, 横浜.
50. Mingji Jin, Kazuyuki Kawakami, Yasuhito Ishigaki, Abbas Shakoory, Ayako Kitano, Yuri Chikano, Takeo Shimasaki, Yoshiharu Motoo, Toshinari Minamoto (金明姫, 川上和之, 石垣靖人, シャクーリ アッバス, 北野綾子, 近野祐里, 島崎猛夫, 元雄良治, 源利成). Glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$  sustains colon cancer cells survival by modulating JNK-mediated pathway. 第 68 回日本癌学会総会学術集会, 2009 年 10 月 1-3 日, 横浜.
51. 川上和之, 源利成. 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. 第 17 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2009) / 第 51 回日本消化器病学会大会: シンポジウム 6. 消化器癌におけるエピジェネティクス, 2009 年 10 月 14-17 日, 京都.
52. 中田光俊, 林裕, 喜多大輔, 宮下勝吉, 玉瀬玲, 上出智也, 田中慎吾, 林康彦, 内山尚之, 源利成, 濱田潤一郎. 再発神経膠芽腫に対する GSK3 $\beta$  を分子標的とした Phase I/II 臨床試験. 第 68 回日本脳神経外科学会総会: シンポジウム, 2009 年 10 月 14-16 日, 東京.
53. 山下要 (優秀賞受賞), 藤田秀人, 伴登宏行, 川上和之, 西村元一, 源利成. 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. 第 47 回日本がん治療学会総会学術集会: 優秀演題, 2009 年 10 月 22-24 日, 横浜.
54. 川上和之, 源利成. 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. 第 20 回消化器癌発生学会総会: シンポジウム (3) 消化器癌診断の新展開, 2009 年 11 月 26-27 日, 広島.
55. 島崎猛夫 (最優秀賞受賞), 石垣靖人, 高田尊信, 北野綾子, 夏啓勝, 友杉直久, 川上和之, 源利成, 元雄良治. GSK3 $\beta$  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膵癌治療戦略. 第 20 回消化器癌発生学会総会: シンポジウム (2) 消化器癌治療の新展開, 2009 年 11 月 26-27 日, 広島.
56. 北野綾子, 島崎猛夫, 東朋美, 近野祐里, 石垣靖人, 元雄良治, 宮本謙一, 川上和之, 源利成. GSK3 $\beta$  による膵がん細胞の増殖と浸潤の制御. 第 20 回消化器癌発生学会総会: ミニシンポジウム (5) - 3 消化器癌の分子基盤: 浸潤・転移 - 3, 2009 年 11 月 26-27 日, 広島.
57. Minamoto T, Kawakami K. Glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  inhibition for cancer treatment. 第 14 回日韓がん研究ワークショップ, 2009 年 12 月 18-19 日, 金沢.

## 2008 年

58. 島崎猛夫, 石垣靖人, 中谷直喜, 中島日出夫, 友杉直久, 田中卓二, 麦威, 川上和之, 源利成, 元雄良治. 膵癌における新しい分子標的としての GSK3 $\beta$  とその関連遺伝子群の解析. 第 6 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2008 年 3 月 20-21 日, 福岡.
59. Mai W, Shakoory A, Miyashita K, Zhang B, Motoo Y, Kawakami K, Takahashi Y, Minamoto T. Detection of active fraction of GSK3 $\beta$  in cancer cells by non-radioisotopic *in vitro* kinase assay.

- Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research**, April 12-16, 2008, San Diego, CA.
60. Minamoto T, Shakoori A, Mai W, Miyashita K, Yasumoto K, Takahashi Y, Ooi A, Kawakami K. Inhibition of GSK3 $\beta$  activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. **Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research**, April 12-16, 2008, San Diego, CA.
  61. Kawakami K, Jin MJ, Saito K, Miyashita K, Mai W, Watanabe G, Minamoto T. Methylation level of LINE-1 repeats as a prognostic factor for the patients with primary colorectal cancer. **Annual Meeting 2008 of the American Association for Cancer Research**, April 12-16, 2008, San Diego, CA.
  62. 宮下勝吉, 中田光俊, 吉田優也, 藤沢弘範, 林 裕, 川上和之, 源 利成, 濱田潤一郎. 神経膠芽腫における GSK3 $\beta$ の発現・活性と機能解析. 第 26 回日本脳腫瘍病理学会, 2008 年 5 月 23-24 日, 東京.
  63. 川上和之, 金 明姫, 齊藤健一郎, 麦 威, 宮下勝吉, 源 利成. 遺伝子多型とアレル欠失を利用した癌特異的治療開発. 第 19 回日本消化器癌発生学会総会: ミニシンポジウム (8) 癌の診断と治療, 2008 年 8 月 28-29 日, 別府.
  64. 島崎猛夫, 石垣靖人, 夏 啓勝, 中谷直喜, 友杉直久, 田中卓二, 麦 威, 川上和之, 源利成, 元雄良治. 膵癌の臨床試験を目指した GSK3 $\beta$ 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. 第 19 回日本消化器癌発生学会総会: ミニシンポジウム (4) 化学療法, 2008 年 8 月 28-29 日, 別府.
  65. 川上和之, 島崎猛夫, 源 利成. 慢性進行性疾患の創薬標的 GSK3 $\beta$ の消化器がんにおける発現, 活性と機能解析. 第 16 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2008) / 第 50 回日本消化器病学会大会: ワークショップ 13. 消化器疾患の分子遺伝学的病態, 2008 年 10 月 1-4 日, 東京.
  66. Toshinari Minamoto, Kaname Yamashita, Kazuyuki Kawakami. Novel molecular mechanism and clinical relevance of deregulated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in human colorectal cancer. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008 年 10 月 28 日-30 日, 名古屋.
  67. Wei Mai, Katsuyoshi Miyashita, Abbas Shakoori, Takeo Shimasaki, Kazuo Yasumoto, Yoshiharu Motoo, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto. Distinct pathologic property of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) in gastrointestinal, pancreatic and liver cancers. 胃がん, 大腸がん, 膵がんと肝がんに共通する glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ )の病的作用. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008 年 10 月 28 日-30 日, 名古屋.
  68. Katsuyoshi Miyashita, Mitsutoshi Nakada, Hironori Fujisawa, Wei Mai, Kazuyuki Kawakami, Jun-ichiro Hamada, Toshinari Minamoto. GSK3 $\beta$  inhibition sensitizes glioblastoma cells to chemotherapy and radiation by modulating p53 and Rb pathways. GSK3 $\beta$ 阻害による p53 と Rb 経路を介した神経膠芽腫細胞の抗がん剤および放射線感受性の修飾. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008 年 10 月 28 日-30 日, 名古屋.
  69. Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Naoki Nakaya, Hideo Nakajima, Naohisa Tomosugi, Takuji Tanaka, Wei Mai, Kazuyuki Kawakami, Toshinari Minamoto, Yoshiharu Motoo. Combined effect of gemcitabine and GSK3 $\beta$  inhibitor against pancreatic cancer: basic analysis for future clinical trial. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008 年 10 月 28 日-30 日, 名古屋.
  70. Kenichiro Saito, Kazuyuki Kawakami, Isao Matsumoto, Makoto Oda, Go Watanabe, Toshinari Minamoto. LINE-1 hypomethylation is a novel prognostic factor in non-small cell lung cancer.

非小細胞肺癌における LINE-1 低メチル化は新規の予後因子である。第 67 回日本癌学会学術総会，2008 年 10 月 28 日－30 日，名古屋。

#### 特許出願

##### (1) 国内特許出願

出願番号：特願 2008-264695 号

発明者：川上和之，源 利成

出願者：国立大学法人金沢大学

出願日：2008 年 10 月 11 日

名 称：癌患者の外科的手術後の治療選択方法及び予後診断

##### (2) 国内特許出願

出願番号：特願 2010-185691 号

発明者：中田光俊，源 利成，林 裕，濱田潤一郎

出願者：国立大学法人金沢大学

出願日：2010 年 8 月 22 日

名 称：脳腫瘍治療用キット及び脳腫瘍治療方法

## 5. 外部資金受け入れ状況

### 【まとめ】

区 分	種 類	件 数	研究経費
代 表	科学研究費	10	117,590千円
	その他	8	4,100千円
	小 計	18	121,690千円
分 担	科学研究費	6	31,290千円
	その他	5	13,250千円
	小 計	11	44,540千円
代表+分担	中 計	29	166,230千円
	奨学寄附金	21	12,164千円
	総 計	50	178,394千円

2008 年度が含まれるすべての課題を列記する。

#### [1] 2012 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究（一般）

元雄良治（代表）源 利成，ほか（分担）

課題：GSK3β阻害による新規膵がん化学療法の開発と臨床試験

研究経費：500,000 円

#### [2] 2012 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，川上和之，ほか（分担）

課題：大腸がんの分子病理学的特性の解析と診断，治療のための分子指標の解明

研究経費：750,000 円

#### [3] 2011－2013 年度 科学研究費補助金（基盤研究 B）：課題番号 23390321

川上和之（代表）源 利成（分担）曾我朋義（連携）

課題：ゲノムの低メチル化とレトロポゾンの活性化を特徴とする大腸がんの診断・治療開発

研究経費：16,340,000 円

- [4] 2011－2013 年度 科学研究費補助金（基盤研究 C）：課題番号 23591955  
廣瀬まゆみ（代表）源 利成，川上和之（分担）  
課題：GSK3β阻害による消化器がん治療法の開発と分子機構の解明  
研究経費：4,550,000 円（交付当初額）
- [5] 2011－2012 年度 科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究）：課題番号 23659643  
源 利成（代表）川上和之（分担）曾我朋義（連携）  
課題：がん特異的エネルギー代謝を標的とする消化器がん治療法の開発  
研究経費：3,340,000 円（交付当初額）
- [6] 2011－2013 年度 科学研究費補助金（基盤研究 C）：課題番号  
中田光俊（代表）源 利成（連携）  
課題：悪性グリオーマの浸潤シグナルを狙った分子標的療法の確立  
研究経費：4,550,000 円（交付当初額）
- [7] 2011－2013 年度 科学研究費補助金（基盤研究 C）：課題番号 23590898  
中島日出夫（代表）源 利成，ほか（分担）  
課題：がん温熱療法の新規分子マーカー候補 FAM107 ファミリー蛋白質の発現・機能解  
析  
研究経費：5,200,000 円（交付当初額）
- [8] 2011－2013 年度 科学研究費補助金（基盤研究 C）：課題番号 23591016  
島崎猛夫（代表）源 利成，ほか（分担）  
課題：化学療法により誘発される EMT 誘導因子の同定とその制御による膵がん治療法  
の開発  
研究経費：5,200,000 円（交付当初額）
- [9] 2011 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究（一般） 整理番号：12  
元雄良治（代表）源 利成，ほか（分担）  
課題：GSK3β阻害による新規膵がん化学療法の開発と臨床試験  
研究経費：1,000,000 円
- [10] 2011 年度 金沢大学がん進展制御研究所共同研究（一般） 整理番号：12  
小坂健夫（代表）源 利成，川上和之，ほか（分担）  
課題：大腸がん個別化医療のためのバイオマーカー探索  
研究経費：1,000,000 円
- [11] 2010 年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金  
源 利成，川上和之，ほか  
課題：がん細胞の代謝特性を標的とするがん治療法の開発  
研究経費：500,000 円
- [12] 2010－2012 年度 科学研究費補助金（基盤研究 A）：課題番号 20890086  
源 利成（代表）川上和之，太田哲生（分担）大野博司（連携）  
課題：基幹的細胞調節経路の異常に起因する消化器がんの病態解明とがん制御への応用  
研究経費：41,990,000 円

- [13] 2010 年度 研究成果最適展開支援事業 A-STEP フィージビリティスタディ【FS】ステー  
ジ探索タイプ AS221Z02353G  
源 利成（代表）川上和之，中田光俊（分担）  
課題：GSK3β阻害薬剤のがん抑制効果の検証と神経膠芽腫治療の臨床研究  
研究経費：1,300,000 円
- [14] 2010 年（平成 22）年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金  
源 利成，川上和之  
課題：GSK3β阻害効果に基づく新しいがん治療薬開発のための基礎研究  
研究経費：500,000 円
- [15] 2009－2010 年度 科学研究費補助金（若手研究 B）：課題番号  
麦 威（代表）  
課題：消化器がんの GSK3β阻害効果に基づく新しいがん治療法と分子標的治療薬の開発  
研究経費：3,930,000 円（採択後辞退）
- [16] 2009 年（平成 21）年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金  
源 利成，川上和之  
課題：GSK3β阻害効果に基づく新しいがん治療薬開発のための基礎研究  
研究経費：500,000 円
- [17] 2008－2010 年度 科学研究費補助金（基盤研究 B）：課題番号 20390353  
川上和之（代表），源 利成（分担），曾我朋義，石垣靖人（連携）  
課題：大腸癌における DNA メチル化の調節機構解明と遺伝子診断・治療への応用  
研究経費：10,660,000 円。
- [18] 2008－2009 年度 科学研究費補助金（特定領域研究・がん治療）：課題番号 20015018  
源 利成（代表），川上和之，横井健二，島崎猛夫（分担），安本和生（連携）  
課題：GSK3βのがん促進機能の分子機構解明とその阻害に基づく消化器がん制御法の開発  
研究経費：10,600,000 円
- [19] 2008－2009 年度 科学研究費補助金（若手研究：スタートアップ）：課題番号 20890086  
金 明姫  
課題：GSK3β阻害に基づく新しいがん治療法と抗がん剤，放射線感受性の修飾効果  
研究経費：3,320,000 円
- [20] 2008－2009 年度 金沢医科大学共同研究費  
元雄良治（代表），島崎猛夫，友杉直久，石垣靖人，源 利成  
課題：抗がん剤感受性に関わる新しい分子細胞機構の解明とその耐性克服への応用  
研究経費：10,000,000 円
- [21] 2008 年（平成 20）年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金  
源 利成，川上和之  
課題：GSK3β阻害効果に基づく新しいがん治療薬開発のための基礎研究：新規阻害剤の  
開発と効果検証  
研究経費：500,000 円
- [22] 2008 年度 金沢大学学長戦略経費（重点研究経費）：若手育成  
麦 威（代表），稲垣冬彦（分担）

課題：GSK3β阻害効果に基づく新しいがん治療薬の開発  
研究経費：400,000 円

- [23] 2008 年度 金沢大学学長戦略経費（重点研究経費）：若手育成  
金 明姫（代表）  
課題：リン酸化シグナル阻害剤と誘導加温の併用による新しいがん温熱治療法の開発  
研究経費：400,000 円
- [24] 2007（平成 19）年度 財団法人金沢総合技術研究センター研究助成金（2008 年 1 月）  
源 利成  
課題：Wnt がん化シグナルの新規転写標的分子の同定と大腸癌における機能解析  
研究経費：500,000 円
- [25] 2007－2008 年度 科学研究費補助金（萌芽研究）：課題番号 19659190 整理番号 0005  
島崎猛夫（代表），元雄良治，源 利成，石垣靖人，友杉直久（分担）  
課題：塩酸ゲムシタピンによる膵がん細胞の EMT 誘導の検証と分子細胞機構の解明  
研究経費：3,200,000 円
- [26] 2007－2008 年度 科学研究費補助金（若手研究 B）：課題番号 19790938 整理番号 0002  
麦 威（代表）  
課題：GSK3βのがん細胞生存・増殖維持機能の解明と分子標的がん治療法の開発  
研究経費：3,490,000 円
- [27] 2007－2008 年度 科学研究費補助金（基盤研究 C）：課題番号 19591536 整理番号 0011  
高橋 豊（代表），岡本正人，源 利成（分担）  
課題：樹状細胞による自己癌標的免疫療法を増強させる，各種抗癌剤の適量に関する検討  
研究経費：4,440,000 円
- [28] 2006－2008 年度 科学研究費補助金（基盤研究 B）：課題番号 18390363 整理番号 0004  
源 利成（代表），高橋 豊（分担），川上和之（分担）  
課題：Wnt を中心とする基幹的細胞シグナル破綻機構の解明と大腸がん制御への応用  
研究経費：19,370,000 円
- [29] 2004－2008 年度 厚生労働省がん研究助成金：課題番号 15-2  
「がん生物学に基づく新しい治療法に関する研究」  
江角浩安（代表），源 利成（分担），ほか  
課題：細胞調節システム破綻の解析と大腸がん制御への応用  
研究経費：1,800,000 円（2004 年），1,800,000 円（2005 年），1,700,000 円（2006 年），  
1,700,000 円（2007 年），1,700,000 円（2008 年） 計 8,700,000 円

#### 奨学寄附金

- [30] 源 利成（受入れ）2012 年 3 月 臨床検査関連企業 A 147,000 円
- [31] 源 利成（受入れ）2012 年 3 月 予防医学関連財団 I 670,860 円
- [32] 源 利成（受入れ）2012 年 3 月 予防医学関連財団 I 400,000 円
- [33] 源 利成（受入れ）2011 年 3 月 臨床検査関連企業 A 252,000 円
- [34] 源 利成（受入れ）2011 年 3 月 予防医学関連財団 I 1,033,960 円
- [35] 源 利成（受入れ）2011 年 3 月 予防医学関連財団 I 400,000 円



- [36] 源 利成 (受入れ) 2011年2月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000円
- [37] 源 利成 (受入れ) 2010年3月 予防医学関連財団 I 1,015,700円
- [38] 源 利成 (受入れ) 2010年3月 予防医学関連財団 I 400,000円
- [39] 源 利成 (受入れ) 2010年3月 臨床検査関連企業 A 283,500円
- [40] 源 利成 (受入れ) 2010年2月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000円
- [41] 源 利成 (受入れ) 2009年9月 製薬企業 BM 500,000円
- [42] 源 利成 (受入れ) 2009年3月 予防医学関連財団 I 1,085,940円
- [43] 源 利成 (受入れ) 2009年3月 予防医学関連財団 I 400,000円
- [44] 源 利成 (受入れ) 2009年3月 臨床検査関連企業 A 525,000円
- [45] 源 利成 (受入れ) 2009年2月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000円
- [46] 源 利成 (受入れ) 2009年1月 製薬企業 M 1,000,000円
- [47] 源 利成 (受入れ) 2008年3月 臨床検査関連企業 A 850,000円
- [48] 源 利成 (受入れ) 2008年2月 予防医学関連財団 I 800,000円
- [49] 源 利成 (受入れ) 2008年2月 予防医学関連財団 I 400,000円
- [50] 源 利成 (受入れ) 2008年2月 財団法人金沢総合技術研究センター 500,000円

## 6. 特記事項

### 受賞

1. 北國がん基金研究活動助成 2011年7月27日  
 受賞者：小竹優範，伴登宏行（石川県立中央病院 消化器外科）西村元一（金沢赤十字病院 外科），川上和之，源 利成  
 課題：大腸がん組織検体資源化によるがん生物学的特性の大規模解析とがん医療への展開
2. 2010年度日本脳神経外科学会 学会奨励賞 2010年10月27日  
 受賞者：宮下勝吉（研究協力員，金沢大学脳神経外科学／横浜栄共済病院脳神経外科）  
 受賞論文：Miyashita K, Kawakami K, Mai W, Shakoori A, Fujisawa H, Nakada M, Hayashi Y, Hamada J, Minamoto T. Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibition against human glioblastoma. *Clin Cancer Res* 15 (3): 887-897, 2009.
3. 第21回日本消化器癌発生学会総会 優秀演題賞 2010年11月18日  
 受賞者：中島日出夫（研究協力員，金沢医科大学腫瘍内科学／上尾中央総合病院腫瘍内科）  
 演 題：熱ショック誘導性新規がん抑制遺伝子の解析
4. 第47回日本癌治療学会学術総会 優秀演題賞 2009年10月22-24日  
 受賞者：山下 要，藤田秀人，伴登宏行，川上和之，西村元一，源 利成  
 演 題：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
5. 第20回日本消化器癌発生学会総会 最優秀賞 2009年11月26-27日  
 受賞者：島崎猛夫（研究協力員，金沢医科大学腫瘍内科学／同総合医学研究所）  
 課 題：GSK3 $\beta$ 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膵癌治療ストラテジー

### 社会活動

日本学術振興会 審査委員  
日本外科学会専門医試験委員会 委員  
石川県予防医学協会集団検診精度管理委員会 胃がん部会 委員  
同 大腸がん部会 委員  
石川県教育委員会 SSH 推進事業指導委員会 委員 (石川県立金沢泉丘高等学校担当)

## 学会活動

2013年9月：第24回日本消化器癌発生学会総会・会長

所属学会, 役職と資格：源 利成

基礎系 日本癌学会 (評議員)  
日本消化器癌発生学会 (理事, 評議員)  
日本病理学会 (死体解剖認定医・病理解剖)  
American Association for Cancer Research (AACR) : Corresponding Member  
International Society of Preventive Oncology (ISPO) : Scientific Advisory Committee  
International Society of Gastroenterological Carcinogenesis  
日本人類遺伝学会  
日本がん転移学会  
日本家族性腫瘍学会

臨床系 日本外科学会 (指導医, 専門医, 認定医, 専門医試験委員)  
日本消化器外科学会 (指導医, 専門医, 認定医)  
日本消化器外科学会 消化器がん外科治療認定医  
日本臨床外科学会  
日本消化器内視鏡学会 (学術評議員, 北陸支部評議員, 指導医, 専門医)  
日本消化器病学会 (本部評議員申請中, 北陸支部評議員, 指導医, 専門医)  
日本消化器がん検診学会 (評議員, 東海北陸支部評議員, 指導医, 認定医)  
日本癌治療学会  
日本胃癌学会  
日本膵臓学会/国際膵臓学会  
日本がん治療認定機構 (暫定教育医, 認定医)  
日本癌病態治療研究会 (世話人)  
大腸癌研究会 (施設代表者)  
北陸大腸癌研究会 (幹事)

World Society of Gastroenterology

## 新聞・メディア (TV) 報道

### 2011年

1. 源 利成, ほか. 北陸がんプロ養成プログラム, 治療法開発の最前線. 北國新聞 日刊, 2011年1月24日.
2. 源 利成, ほか. 北陸がんプロフェッショナル養成プログラム市民公開講座: みんなで拓こう新しいがん治療への道~最近注目の高度・先進治療および臨床試験・治験~. 北國新聞 日刊, 2011年2月27日.
3. 小竹優範, 川上和之, 源 利成, ほか. 北國がん基金 研究助成など11件, 9月21日に贈呈式. 北國新聞 日刊, 2011年7月28日.

### 2010年

4. NHK ニュース報道：脳腫瘍の新しい治療法
5. 北國新聞 2010年9月19日（日） 日刊  
脳腫瘍に新治療法 金大グループ 臨床試験で延命成功 既存の薬4種で増殖抑制
6. 北陸中日新聞 2010年9月19日（日） 日刊  
根治法ない難病脳腫瘍 新治療薬を金沢大が開発 浜田教授らグループ 延命効果上がる
7. 北國新聞 2010年9月27日（月） 日刊  
悪性脳腫瘍の新治療法 「不治の病」治療に光
8. 日本経済新聞 2010年10月19日（火） 日刊  
4種薬剤転用，がん新薬．金沢大が開発着手 悪性脳腫瘍向け  
すい臓・胃・肝臓にも
9. 日経産業新聞 2010年10月19日（火） 日刊  
難治がん治療薬開発へ 3年以内に承認申請 脳腫瘍にも有効

#### その他（講演など）

#### 2012年

1. 源 利成．金沢大学公開講座セミナー，2012年6月16日，金沢
2. 源 利成．金沢医科大学大学院医学研究セミナー，2012年1月27日，金沢医科大学，内灘．
3. 源 利成．大腸がん研究から同定した．第5回金沢脳腫瘍セミナー，2012年1月21日，ホテル日航金沢，金沢．
4. 源 利成．発がん学，がん医科学とがん医療—消化器がんを中心に—．がんにおける質の高い看護師育成研修会，2012年1月18日，金沢大学附属病院，金沢．
5. 源 利成．第1回富山大学和漢医薬学総合研究所・金沢大学がん進展制御研究所ジョイントセミナー，2012年1月18日，富山大学和漢医薬学総合研究所（杉谷キャンパス），富山．

#### 2011年

6. 源 利成．がんの科学と医療．石川県立金沢泉丘高等学校 SSH（Super Science High School）模擬講義，2011年12月16日，金沢大学医学類，金沢．
7. 源 利成．第2回専門医セミナー：Cetuximabの奏効した切除不能進行再発大腸癌の2例．第113回日本消化器病学会北陸支部例会，2011年11月13日，金沢大学医学類，金沢．
8. 源 利成．難治がんに対する新たながん治療薬開発への道．がんプロ市民公開講座：みんなで拓こう新しいがん治療への道～最近注目の高度・先進治療および臨床試験・治験～．2011年1月23日，北國新聞交流ホール（赤羽ホール），金沢．
9. 源 利成．発がん学，がん医科学とがん医療—消化器がんを中心に—．がんにおける質の高い看護師育成研修会，2011年1月19日，金沢大学附属病院，金沢．

#### 2010年

10. 源 利成. がんの科学と医療. 石川県立金沢泉丘高等学校 SSH (Super Science High School) 模擬講義, 2010年11月26日, 金沢医科大学医学部, 内灘.
11. 源 利成. GSK3 $\beta$ : 大腸がんの Wnt 経路研究から同定したがん標的. 第 22 回臨床外科フォーラム, 2010年11月13日, 金沢.
12. 源 利成. 大腸がんの Wnt 経路研究から同定したがん標的 GSK3 $\beta$ . 第 4 回基礎・臨床交流セミナー, 2010年10月6日, 金沢大学.
13. 源 利成. がんの医学と研究. 石川県立金沢泉丘高等学校 SSH (Super Science High School) 模擬講義, 2010年1月22日, 金沢大学医学部, 金沢.
14. 源 利成. 発がん学, がん医科学とがん医療—消化器がんを中心に—. がんにおける質の高い看護師育成研修会, 2010年1月20日, 金沢大学附属病院, 金沢.

#### 2009年

15. 源 利成. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ : 糖尿病, 精神神経疾患とがんを繋ぐ疾患マーカー. 第 7 回福岡外科セミナー, 2009年10月16日, 福岡.
16. 源 利成. 糖尿病, 精神神経疾患とがんを繋ぐ疾患マーカーの同定. 第 34 回北陸臨床病理集談会第 17 回セミナー, 2009年9月26日, 金沢医療センター, 金沢.
17. 源 利成. がんの医学と研究. 石川県立金沢泉丘高等学校 SSH (Super Science High School) 模擬講義, 2009年1月30日, 金沢大学医学部, 金沢.
18. 源 利成. 発がん学, がん医科学とがん医療—消化器がんを中心に—. がんにおける質の高い看護師育成研修会, 2009年1月20日, 金沢大学附属病院, 金沢.

#### 2008年

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