

糖代謝調節キナーゼのWntシグナル非依存的がん化作用の解明と大腸癌制御への応用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-02-22 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/10.24517/00060420

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



[◀ Back to previous page](#)

糖代謝調節キナーゼのWntシグナル非依存的がん化作用の解明と大腸癌制御への応用

Research Project

Project/Area Number	16659354
Research Category	Grant-in-Aid for Exploratory Research
Allocation Type	Single-year Grants
Research Field	Digestive surgery
Research Institution	Kanazawa University
Principal Investigator	源 利成 金沢大学, がん研究所, 教授 (50239323)
Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)	高橋 豊 金沢大学, がん研究所, 助教授 (10179541) 川島 篤弘 金沢医療センター, 臨床研究部, 研究員 (20242563)
Project Period (FY)	2004 – 2005
Project Status	Completed (Fiscal Year 2005)
Budget Amount *help	¥3,300,000 (Direct Cost: ¥3,300,000) Fiscal Year 2005: ¥1,300,000 (Direct Cost: ¥1,300,000) Fiscal Year 2004: ¥2,000,000 (Direct Cost: ¥2,000,000)

All

Keywords GSK3β / 大腸癌 / がん分子標的 / 非放射性試験管内活性測定法 / インスリン非依存性糖尿病 / アルツハイマー型認知症 / グリコゲン合成酵素キナーゼ3β(GSK3β) / Wnt / β-cateninがん化シグナル / 分子標的 / がん(化学)予防 / アルツハイマー型認知症(痴呆症)

Research Abstract 糖代謝調節酵素として発見されたGSK3βはWnt, NF-κB, Hedgehogなどの基幹的細胞調節シグナルの制御に関わる多機能セリン・スレオニンキナーゼであり,正常ではWntシグナルを抑制する一方,その遺伝子改変動物の解析からNF-κB細胞生存機構に必須であることが指摘されている.本研究では,細胞生存と増殖の制御破綻を本質とするがんにおけるGSK3βの機能を明らかにする目的で,大腸癌を対象にして本酵素の発現,活性と機能を解析した.癌細胞のGSK3β活性はリン酸化ペプチド特異抗体による免疫ブロッティングと,今年度に独自に開発した非放射性試験管内活性測定法により検出した.大腸癌細胞や切除癌組織におけるGSK3βの発現と活性はWntシグナルには関係なく亢進し,正常細胞とは異なり自身のSer9リン酸化による活性制御は破綻していた.癌細胞のGSK3β活性を低分子阻害剤(AR-A014418,SB-216763)により抑制すると,阻害剤の濃度依存的にアポトーシスが誘導され,増殖は阻止された.一方,対照細胞(HEK293)にはこれらの変化は観察されなかった.RNA干渉により本酵素発現を減弱させると,酵素活性阻害と同様に癌細胞の生存と増殖が抑制された.また,マウス移植大腸癌細胞の増殖は本酵素阻害剤の腹腔内投与により用量依存的に抑制された.このように,大腸癌におけるGSK3βの発現や活性制御の破綻が癌細胞の生存と増殖を推進するという新しい機能を発見した.そして,GSK3β阻害の制がん効果を細胞から個体レベルで検証することにより,本酵素が大腸癌の新しい治療標的であることを同定・実証した(特願2005-000133;国際出願PCT/JP2006/300160).GSK3βはインスリン非依存性糖尿病やアルツハイマー型認知症の創薬標的として世界的に注目され,多数の阻害剤が開発されてきている.本研究成果と従来の知見より,GSK3βは糖尿病,認知症と大腸癌に共通の創薬標的であり,これら主要な成人疾患発症の関連に新視点を賦与する重要な疾患マーカーであることが示された.

Report (2 results)

2005 Annual Research Report

2004 Annual Research Report

Research Products (18 results)

All 2006 2005 2004

All Journal Article Book Patent(Industrial Property Rights)

[Journal Article] c-kit gene mutation is common and widely distributed in intracranial germinomas	2006	▼
[Journal Article] Loss of imprinting in IGF2 in colorectal carcinoma assessed by microdissection	2006	▼
[Journal Article] A full genome scan for gastric cancer	2005	▼
[Journal Article] Correlation of γ-catenin expression with good prognosis in medulloblastomas	2005	▼
[Journal Article] Adhesiveness of β5 integrin variant lacking FNK [^] <767-769> is similar to that of the prototype containing FNKFNK [^] <767-769>	2005	▼
[Journal Article] Deregulated GSK3β activity in colorectal cancer : its association with tumor cell survival and proliferation	2005	▼

[Journal Article] A genetic variant in the gene encoding the stress70 protein chaperone family member STCH is associated with gastric cancer in the Japanese population	2005	▼
[Journal Article] Oncogenic β -catenin signaling networks in colorectal cancer	2005	▼
[Journal Article] A full genome scan for gastric cancer.	2005	▼
[Journal Article] γ -catenin expression correlates with good prognosis in medulloblastomas.	2005	▼
[Journal Article] Oncogenic β -catenin signaling network in colorectal cancer.	2005	▼
[Journal Article] Pilot study of low dose, divided maximum tolerated dose of CPT-11 in 21 consecutive patients with metastatic colorectal or gastric cancer.	2004	▼
[Journal Article] Epidermoid cyst of the intrapancreatic accessory spleen producing CA19-9.	2004	▼
[Journal Article] Associations among β -TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, β -catenin and NF- κ B in colorectal cancer.	2004	▼
[Book] Molecular Toxicology Protocols/Methods of Molecular Biology(Keohavong P and Grant S, eds.)	2005	▼
[Book] Methods in Molecular Biology / Molecular Toxixology Protocols	2005	▼
[Patent(Industrial Property Rights)] GSK3 β 阻害効果に基づくがんの抑制および抗がん剤の評価方法	2006	▼
[Patent(Industrial Property Rights)] GSK3 β 阻害効果に基づく抗がん剤の評価方法	2005	▼

URL:

Published: 2004-03-31 Modified: 2016-04-21