

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	がん幹細胞を標的とする薬剤を探索するための 革新的インビトロがん幹細胞モデル系の開発
研究機関・ 部局・職名	金沢大学 ・ がん進展制御研究所 ・ 教授
氏名	高橋 智聡

1. 当該年度の研究目的

平成23年度は、(1)インビトロがん幹細胞モデルを用いたがん幹細胞成立・維持および機構の解明と、(2)同モデル系をハイスループット薬剤・化合物探索系へと展開することをめざした小規模スクリーニングの実施と結果検討を目標とした。より詳細に述べると、(1)においては、がん幹細胞に特徴的な細胞の振る舞いを誘導するために最小限必要な遺伝子変異を決定し、その下流遺伝子の挙動や役割を探索することによって、がん幹細胞の分子機構を探索する。(2)においては、薬理学的作用があらかじめよく把握されている化合物のライブラリーを用いて、がん幹細胞に特徴的な細胞の振る舞いを抑制する化合物を探索する。このことによって、我々のインビトロがん幹細胞モデルが、どの程度がん幹細胞の性質を反映するのかを検証することができるだけでなく、これまでに気づけなかった機序を解明できる可能性がある。

2. 研究の実施状況

(1)においては、昨年度までに、Rb がん抑制遺伝子を欠損する細胞からある程度の効率でがん幹細胞様の挙動を安定的に示す細胞群を誘導することに成功していた。平成 23 年度は、Rb 欠損時にがん抑制機能が增强される様々ながん抑制遺伝子群を同時欠損するモデルマウス系を作製した。これにより、p53 同時欠損が、Rb 欠損腫瘍の幼若化、胚性幹細胞様の遺伝子プロファイルの獲得、がん幹細胞様細胞群の出現を飛躍的に促進することを見出した。我々のモデル系において Rb と p53 が協調する分子機構を探索したところ、それは、従来の知見から想像された細胞死経路ではなく、解糖系と脂質生合成・代謝系であった。この発見によって、がんの悪性形質の保持に必要なメタボリック・リプログラミングの分子基盤の一端が見出された。我々のモデル系は、比較的生化学的な解析が容易な系であるため、様々な遺伝子発現解析に加え、メタボローム解析、あるいは、LC-MS/MS による脂質組成解析等の代謝パラメーター測定が進行中である。(2)においては、(1)の知見に基づいて改良を加えたインビトロがん幹細胞モデル系に対し、標準阻害剤ライブラリーおよび米国 FDA 認可薬剤ライブラリーを適応させ、がん幹細胞様の表現型に拮抗する化合物のスクリーニングを実施した。この結果、既存の抗がん剤に加えて、特定の薬効を共有する薬剤群が抽出された。この中には、多くの脂質合成拮抗剤が含まれたほか、本来がん治療を目的として創薬されたのではない化合物が多く含まれていた。そして、そのような化合物にはいくつかのユニークな共通点があることが見出された。これらの薬剤の本来の標的と、同様の薬効を示した異なる薬剤群に共通する多面的な標的分子を探索することによって、がん幹細胞成立維持の新規機構を探索する。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 2 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件</p> <p>Taura M, Suico MA, Koyama K, Komatsu K, Miyakita R, Matsumoto C, Kudo E, Kariya R, Goto H, Kitajima S, Takahashi C, Shuto T, Nakao M, Okada S, Kai H. Rb/E2F1 Regulates the Innate Immune Receptor Toll-Like Receptor 3 in Epithelial Cells. Mol Cell Biol. 32(8): 1581-90. 2012 2月6日. オンライン版公開</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>Takahashi C, Sasaki N, Kitajima S. Twists in views on RB functions in cellular signaling, metabolism and stem cells. Cancer Sci. 2012 3月26日. 受理 印刷中</p>
<p>会議発表</p> <p>計 15 件</p>	<p>専門家向け 計 14 件</p> <p>高橋智聡 レチノプラストーマ遺伝子研究から見えるがんの進展制御 全国共同利用・共同研究「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」認定記念シンポジウム 2011年4月21日(金沢)</p> <p>Takahashi C The Rb-Ras pathway in malignant progression 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日(金沢)</p> <p>Shamma A, Takahashi C. DNMT1 links DNA damage response and cellular senescence during Rb-deficient tumorigenesis. 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26日(金沢)</p> <p>Kitajima S, Takahashi C. Reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) interferes with Ras signaling. 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26日(金沢)</p> <p>高橋智聡 The Rb-Ras pathway in malignant progression 研究所ネットワーク国際シンポジウム 2011年6月10日(東京)</p> <p>高橋智聡 複合変異マウスによるヒトがんの理解とモデル化 第29回日本ヒト細胞学会学術集会 2011年8月21日(富山)</p> <p>高橋智聡、北嶋俊輔、木戸敬治、Shamma A. The Rb-Ras pathway in malignant progression - non-canonical functions of pRb. 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月3日(名古屋)</p>

	<p>Shamma A, Takahashi C DNMT1 links DNA damage response and cellular senescence during Rb-deficient tumorigenesis. 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 5 日 (名古屋)</p> <p>高橋智聡 がん幹細胞標的薬探索のための in vitro がん幹細胞モデル系の開発 アステラス病態代謝研究会研究発表会病態代謝研究会研究報告会 2011 年 10 月 15 日 (東京)</p> <p>Takahashi C, Kitajima S. The RB-SREBP nexus where RB meets cell signaling and lipid metabolism. Second International Rb Meeting. 2011年11月17日 (Toronto, Canada)</p> <p>Kitajima S, Muranaka H, Sasaki N, Kido Y, Takahashi C. The RB-SREBP nexus where RB meets cell signaling and lipid metabolism. Second International Rb Meeting. 2011年11月18日 (Toronto, Canada)</p> <p>Kitajima S , Kido Y, Muranaka H, Sasaki N, Kohono S , Takahashi C. The RB-SREBP signaling axis revealed by Rb composite knockout mouse studies. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月14日 (横浜)</p> <p>Kitajima S, Kido Y, Muranaka H, Sasaki N, Kohno S, Takahashi C. The RB-SREBP nexus where RB meets cell signaling and lipid metabolism. Keystone Symposia 2012年2月14日 (Banff, Canada)</p> <p>Shamma A, Kido Y, Sasaki N, Takahashi C. ATM regulates DNMT1 protein stability and coordinates its acetylation-driven ubiquitination during Rb loss-induced carcinogenesis. Gordon Conference 2012年3月27日 (California, USA)</p> <p>一般向け 計 1 件</p> <p>高橋智聡 「細胞はどうやってがん化を免れるか」 金沢大学 まちなか サイエンスセミナー 2011 年 12 月 23 日 (石川県金沢市 石川県政記念 しいのき迎賓館)</p>
--	--

様式19 別紙1

<p>図 書 計 1 件</p>	<p>北嶋俊輔、高橋智聡 「インビトロがん幹細胞モデル」 がん幹細胞-ステムネス、ニッチ、標的治療への理解 須田年生編 実験医学増刊号 Vol.29 No.20, 7 ページ, 2011 年 羊土社刊 ISBN978-4-7581-0319-0</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://web.me.com/takahashichiaki/サイト/Home.html (研究室) http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html (金沢大学内)</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>(1) 金沢大学 まちなか サイエンスセミナー 2011 年 12 月 23 日(金)祝日 13 時から 場所:石 川県政記念 しいのき迎賓館 にて「細胞はどうやってがん化を免れるか」という演題で、一般 向けの講演を行った。市民50人以上が来聴された。 http://www.adm.kanazawa-u.ac.jp/ad_kyoryoku/nextprogram.htm (2) 金沢大学内のウェブサイト(外部から検索可能)において、我々の研究内容と目標をインタビュ ーしていただいた際の動画を公開中。http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html (3) 研究室のホームページを毎月更新。これから研究を目指す若者に向けて、研究室の日常や研 究の楽しみ・悩みを綴ったブログを公開している。 http://web.me.com/takahashichiaki/サイト/Home.html</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計 0 件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	123,000,000	53,000,000	0	70,000,000	0
間接経費	36,900,000	15,900,000	0	21,000,000	0
合計	159,900,000	68,900,000	0	91,000,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	50,504,790	0	0	50,504,790	36,897,995	13,606,795	0
間接経費	15,900,000	0	0	15,900,000	2,485,238	13,414,762	0
合計	66,404,790	0	0	66,404,790	39,383,233	27,021,557	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	30,287,531	下記備品, 実験試薬等
旅費	1,332,920	研究成果発表旅費(89 Chestnut:トロント, airmont Banff Springs:バンフ)等
謝金・人件費等	4,570,552	博士研究員人件費
その他	706,992	学会参加費(Rb Meeting(symposium), KEYSTONE SYMPOSIA 等), 運搬料等
直接経費計	36,897,995	
間接経費計	2,485,238	
合計	39,383,233	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
マスターサイクラ プロ バンドルセット	エッペンドルフ EP-95559	1	859,950	859,950	2011/4/4	金沢大学
フォーミュニバーサ ルCO2インキュベ ーター	米国サーモフィッシャー サイエンティフィック モ デル 3110	1	924,000	924,000	2011/4/19	金沢大学
微量高速遠心機	トミー精工 MX- 305	1	767,550	767,550	2011/4/19	金沢大学
フリーズ超低温槽	フリーズ超低温槽 (526L, CLN- 51UW)	1	1,787,625	1,787,625	2011/5/30	金沢大学
オートクレーブ	オートクレーブ (LSX-500)	1	580,125	580,125	2011/6/13	金沢大学
フォーミュニバーサ ルCO2インキュベ ーター	米国サーモフィッシャー サイエンティフィック モ デル 3110	1	1,124,550	1,124,550	2011/7/28	金沢大学
ローケーター4Plus レベルモニター蓋 セットA	東栄 CS509X21L70A	1	806,652	806,652	2011/7/28	金沢大学
正立電動顕微鏡 AxioImager.M2デジ タルイメージング セット	独国カールツァイスマイ クロイメージング社 AxioImager.M2	1	8,838,900	8,838,900	2011/9/7	金沢大学