

## 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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	123,000,000	123,000,000	0	123,000,000	122,880,987	119,013	0
間接経費	36,900,000	36,900,000	0	36,900,000	36,900,000	0	0
合計	159,900,000	159,900,000	0	159,900,000	159,780,987	119,013	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	2,495,210	30,287,531	39,217,092	21,506,394	93,506,227
旅費	0	1,332,920	1,698,160	1,952,190	4,983,270
謝金・人件費等	0	4,570,552	6,735,641	5,451,372	16,757,565
その他	0	706,992	1,955,909	4,971,024	7,633,925
直接経費計	2,495,210	36,897,995	49,606,802	33,880,980	122,880,987
間接経費計	0	2,485,238	12,052,065	22,362,697	36,900,000
合計	2,495,210	39,383,233	61,658,867	56,243,677	159,780,987

4. 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
卓上型 パーソナルユース 細胞培養装置	和研薬 WKN-9400EX 低酸素制御	1	512,400	512,400	2011/3/8	金沢大学
TC10 全自動セルカウンター	バイオ・ラッド 145-0001J1	1	519,750	519,750	2011/3/7	金沢大学
マスターサイクラープロ 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ュ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ュ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 Axiolmager.M2 デジタルイメージングセット	独国カルツァイス マイクロイメージング社 Axiolmager.M2	1	8,838,900	8,838,900	2011/9/7	金沢大学

様式20

マイクロアレイデータ解析ソフトウェア	アジレント・テクノロジー(株) ジーンズプリングGXスタンダードライセンス	1	630,000	630,000	2012/7/2	金沢大学
リアルタイムPCRシステム	独国ロシュ・ダイグノスティクス GmbH製 LightCycler 480 instrument II 96well TL 5015278TL	1	4,998,000	4,998,000	2012/7/19	金沢大学
細胞外フラックスアナライザー	米国シーホース・バイオサイエンス社 製 XF24-a	1	14,164,500	14,164,500	2012/11/8	金沢大学
UVゲル撮影装置 FAS-IV フルシステム	日本ジェネティクス FAS4	1	996,975	996,975	2012/11/8	金沢大学
Taqman Gene Expression Master Mix	ABI 4369542 5ml*10 2000 反応分	1	538,650	538,650	2013/1/22	金沢大学
解析ソフトウェア	アジレント・テクノロジー社 製 ジーンズプリングGXアカデミック マイクロアレイ解析 特別パッケージ (内訳)・マイクロアレイ発現解析・Exon解析・mRNA解析・SNP/CNVアレイ解析	1	1,573,950	1,573,950	2013/6/26	金沢大学
ライトサイクラー480 メンテナンスキットA	ロシュ 5091985	1	682,500	682,500	2013/7/22	金沢大学
TaqManR Gene Expression Master Mix	ABI 4369542 5ml*10本	1	508,725	508,725	2013/9/17	金沢大学

5. 研究成果の概要

従来モデルの解析により、腫瘍未分化性と密接に関わる遺伝子発現シグナチャーを決定、炎症・代謝等に関わる新規機構群が浮上した。解糖系の一酵素が、未分化性制御の鍵分子となることを見出され、創薬を目指し、この臨床的意義を探索した。マウス乳腺、前立腺初期培養上皮、次いで、ヒト乳がん検体を材料とし、新規未分化性誘導モデル構築を進めた。一方、がん幹細胞様活性を誘導・維持する宿主側の機構も明らかにしつつある。以上の観点から有用であると確認されたモデル系を用い化合物スクリーニングに進む。遺伝子発現シグナチャーとヒット化合物標的を照らし合わせることで、エビデンスベースな化合物絞り込みが可能になる。

課題番号	LS049
------	-------

**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)  
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Innovation of in vitro cancer stem cell models for developing drugs targeting cancer stem cells
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	金沢大学 ・ がん進展制御研究所 ・ 教授
	Kanazawa University, Cancer Research Institute, Professor
氏名 (下段英語表記)	高橋 智聡
	Chiaki TAKAHASHI

研究成果の概要

(和文):

がん幹細胞はがんの再発や転移・浸潤の中心的機構とされ、故に、がんを克服するための最も重要な標的といえる。しかし、ヒトがん検体由来細胞から細胞表面マーカーを用いて濃縮する細胞群は表現型が不安定であり創薬への応用に適さない。我々は、遺伝子改変マウスあるいはヒトがん由来の細胞において少数の遺伝子の活性を変化させ、がん幹細胞様の活性を示す細胞を効率的に誘導するモデル系を開発した。用いた遺伝子の活性変化がゲノム全体に与える影響とスクリーニングでヒットした薬剤の標的を照らし合わせ、更に既存のデータベースを用いてその臨床的意義を検討することによって、いくつかの有望標的を同定した。

(英文):

Cancer stem cells (CSCs) are the most important therapeutic targets since they are supposed to critically contribute to cancer recurrence, invasion and metastasis. However, successful development of drugs targeting CSCs has been hampered by unstable features exhibited by CSC-enriched cells those collected from human cancers using surface markers. We developed in vitro CSC models in which modifying activity of single or a few number of genes in cells derived from genetically engineered mice or human cancer specimens leads to cancer stem cell-like

## 様式21

phenotypes with high prevalence. We combined data on gene signatures and hit compounds, and then assessed its clinical significance using in silico techniques. These efforts led us to discovery of multiple promising new targets of CSC therapy.

1. 執行金額 159,780,987 円  
(うち、直接経費 122,880,987 円、 間接経費 36,900,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

遺伝学的背景が明確で、少数遺伝子のステータスの変化によって容易に幹細胞らしい表現型を誘導することができ、しかも、一定期間それを安定的に維持することの出来るがん幹細胞モデルを開発してきた。まず、一遺伝子のステータスを、遺伝子発現プロファイル(シグナチャー)、種々の代謝解析、既存薬スクリーニング、既存データベースとの GSEA 解析等の結果に対応させることによって、がん幹細胞の実態を解明することを目指した。加えて、同様のがん幹細胞モデルをより多様ながん種において開発すること、腫瘍微小環境との相互関係を考慮したモデル改変、そして、系のヒト化を行い、最終的に、ハイスループット化合物スクリーニングに耐えるモデル系を作製することを目指した。一方で、我々は長い間 RB ががん抑制遺伝子に焦点をあてた研究を行ってきた。この不活性化が未分化性あるいは薬剤・治療抵抗性獲得に結びつく、乳がん、前立腺がん、肝細胞がん、膀胱がん、食道がん、グリオーマ、CML 等の理解と克服を目指し、本プロジェクトを始動した。

### 4. 研究計画・方法

#### (1) 第1世代モデル

特定の遺伝学的背景において RB をはじめいくつかのがん抑制遺伝子を不活性化することによって、様々な体細胞から胚性幹細胞様の挙動・遺伝子発現プロファイルを示す細胞群を誘導することができる。このことを利用して、がん幹細胞モデルを作製した。まずは、RB 不活性化による未分化性誘導の機構を解明することを目的とし、様々な遺伝学的背景の線維芽細胞と軟部組織肉腫を主体としてモデルを作製した。このうち RN6 および STS と名付けたシステムが、グローバルな遺伝子発現解析と化合物のハイスループット解析に適することを見出し、集中的に解析した。

#### (2) 第2世代モデル

マウス乳腺・前立腺初期培養上皮における RB, p53, PTEN 等の不活性化によってインビトロで幹細胞様の挙動あるいは腫瘍原性を誘導する系を作製した。コントロールの設定が容易であるというこれらの系の特徴を活かし、未分化性発現と同期する RB および PTEN 不活性化シグナチャーを

探索した。

(3) 第3世代モデル

ヒト分化型乳がん検体(RB 野生型)を材料とし、未分化性誘導モデルを構築する準備・基礎的解析を進めた。一方、これまでの第一世代モデルの解析から得た RB 不活性化シグナチャーに炎症性サイトカイン・ケモカインとその下流シグナルが多く含まれることから、いくつかのケモカイン・受容体ノックアウトマウスに RB 不活性化腫瘍を移植するモデルを構築、がん幹細胞様の活性を誘導・維持する宿主側の機構解析を行った。

5. 研究成果・波及効果

(1) 第1世代モデル

胚性線維芽細胞と軟部組織肉腫を主体として構築したモデル群の解析により、腫瘍未分化性誘導と密接に関わる RB がん抑制遺伝子不活性化シグナチャーを決定、IL6-STAT3 系、コレステロール合成経路、解糖系、グルタミン代謝等と、新規機構群が浮上した。特に、解糖系の一酵素が、未分化性制御の鍵分子となることを見出し、創薬を目標として企業との共同研究を開始、この臨床的意義を徹底的に探索している。従来モデルを用いた既存薬スクリーニングは、約 2,000 種を施行。臨床的意義の濃厚な薬剤群をヒット、更なる解析を行っている。

(2) 第2世代モデル

様々な遺伝学的背景のマウス乳腺・前立腺上皮の幹細胞能と腫瘍原性を解析したところ、スフィア形成能と腫瘍原性の関係が必ずしもニアでないことを見出した。ここには、正常幹細胞とがん幹細胞を隔てる分子機構が隠れているはずである。ただいま、この観点から徹底的な解析を行うとともに、ここから得られる知見をもとに、病的な幹細胞のみを標的にするスクリーニング法の開発に取り組んでいる。

(3) 第3世代モデル

倫理委員会等必要な手続きを終了し、臨床材料の持続的入手経路を得た。基礎的な解析により、分化型ヒト乳がん細胞における RB がん抑制遺伝子不活性化にともなって観察されるシグナチャーは、STS モデルより得ていたものと酷似すること、炎症性サイトカイン・ケモカインが乳がん幹細胞維持に寄与することなど見出しつつある。また、同じく乳がんを中心にがん幹細胞様の活性を誘導・維持する宿主側の機構解析を行い、宿主側において発現する遺伝子産物のうちこれに寄与するものを同定しつつある。

以上の研究によって得られた様々なコンテキストにおける RB あるいは PTEN 不活性化シグナチャーをデータベースに蓄積された様々な腫瘍・病態のデータと in silico 比較することによって、臨床的意義の高い有効治療標的を見出しつつある。今後は、このような機構解析の観点そして臨床的観点からも有用であると確認されたモデル系を完成した後、懸案であった中規模～大規模のスクリーニングへ進む。RB あるいは PTEN 等のがん抑制遺伝子不活性化シグナチャーとヒット化合物の標的を照らし合わせることによって、化合物の絞り込みをエビデンスベースで行う。本研究は、

## 様式21

がんの再発や転移・浸潤の中心的機構であるがん幹細胞の実態を解明し、その克服法を提示することによって、ライフイノベーションの推進に寄与するものとする。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 7 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 7 件</p> <p>Chandana EP, Maeda Y, Ueda A, Kiyonari H, Oshima N, Yamamoto M, Kondo S, Oh J, Takahashi R, Yoshida Y, Kawashima S, Alexander DB, Kitayama H, Takahashi C, Tabata Y, Matsuzaki T and Noda M. Involvement of the Reck tumor suppressor protein in maternal and embryonic vascular remodeling in mice. <i>BMC Dev Biol</i>, 10: 84–96, 2010.</p> <p>Kitajima S, Miki T, Takagami Y, Kido Y, Noda M, Hara E, Shamma A, and Takahashi C. Reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs interferes with epidermal growth factor receptor signaling. <i>Oncogene</i>, 30: 737–750, 2011.</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 and Kai H. Rb/E2F1 Regulates the Innate Immune Receptor Toll-Like Receptor 3 in Epithelial Cells. <i>Mol Cell Biol</i>, 32: 1581–1590, 2012.</p> <p>Takahashi C, Sasaki N and Kitajima S. Twists in views on RB functions in cellular signaling, metabolism and stem cells. <i>Cancer Sci</i>, 103: 1182–1188, 2012.</p> <p>Shamma A, Suzuki M, Hayashi, N, Kobayashi M, Sasaki N, Nishiuchi T, Doki Y, Okamoto T, Kohno S, Muranaka H, Kitajima S, Yamamoto K and Takahashi C. ATM mediates pRB function to control DNMT1 protein stability and DNA methylation. <i>Mol Cell Biol</i>, 33: 3113–3124, 2013.</p> <p>Hayashi N, Kobayashi M, Shamma A, Morimura Y, Chiaki Takahashi C and Yamamoto K. Regulatory interaction between NBS1 and DNMT1 responding to DNA damage. <i>J Biochem</i>, 154: 429–435, 2013.</p> <p>Siddesha J M, Valente A J, Sakamuri S S, Yoshida T, Gardner J D, Somanna N, Takahashi C, Noda M and Chandrasekar B. Angiotensin II stimulates cardiac fibroblast migration via the differential regulation of matrixins and RECK. <i>J Mol Cell Cardiol</i>, 65: 9–18, 2013.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
--------------------------	---

<p>会議発表</p>	<p>専門家向け 計 64 件</p>
<p>計 68 件</p>	<p>高橋智聡. レチノブ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 and 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 and Takahashi C. Reversion-inducing cystein-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 and 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 and 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 and 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,</p>

	<p>Canada)</p> <p>Kitajima S , Kido Y, Muranaka H, Sasaki N, Kohono S and 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 and 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 and 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>Kitajima S, Kohno S, Shamma A and Takahashi C. Undifferentiated cancer stem cell-like phenotypes induced by Rb-p53 inactivation. 研究所ネットワーク国際シンポジウム 2012年6月15日 (仙台)</p> <p>高橋智聡. Rb がん抑制遺伝子のメタボリック機能. 第2回富山大学和漢医薬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7月19日 (金沢)</p> <p>北嶋俊輔, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 Rb によるがん幹細胞化抑制の分子機構の解明. 平成 24年度がん若手研究者ワークショップ 2012年9月2日 (蓼科)</p> <p>Shamma A, Sasaki N and Takahashi C. Epigenetic function of retinoblastoma protein entails functional association of ATM and DNMT1. 第71回日本癌学会学術総会 2012年9月20日 (札幌)</p> <p>北嶋俊輔, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 Rb によるがん幹細胞化抑制の分子機構の解明. 第71回日本癌学会学術総会 2012年9月20日 (札幌)</p> <p>佐々木信成, 河野晋, 村中勇人, 北嶋俊輔, 木戸敬治, Shamma A, 高橋智聡. RB によるメバロン酸経路の制御とがん幹細胞における役割. 第71回日本癌学会学術総会 2012年9月20日 (札幌)</p> <p>高橋智聡. RB がん抑制遺伝子の新規機能とがん幹細胞モデル.</p>
--	--

<p>金沢大学・北陸先端科学技術大学院大学 第 12 回 研究交流会 2012 年 12 月 3 日(白山市)</p> <p>佐々木信成, Shamma A, 北嶋 俊輔, 河野 晋, 村中 勇人, 高橋 智聡. RB によるメバロン酸経路の制御とがん幹細胞における役割. 第 35 回日本分子生物学会年会 2012 年 12 月 12 日(福岡)</p> <p>高橋 智聡. RB がん抑制遺伝子のメタボリック機能. 第 35 回日本分子生物学会年会 2012 年 12 月 12 日(福岡)</p> <p>北嶋 俊輔, Shamma A, 高橋 智聡. がん抑制遺伝子 Rb によるがん幹細胞化抑制の分子機構. 第 35 回日本分子生物学会年会 2012 年 12 月 12 日(福岡)</p> <p>高橋智聡, 北嶋俊輔. がん抑制遺伝子 RB のメタボリック機能による幹細胞性制御(1). 第 85 回日本生化学会大会 2012 年 12 月 15 日(福岡)</p> <p>北嶋俊輔, 高橋智聡. Undifferentiated state induced by Rb inactivation associated with metabolic reprogramming and inflammation. 「第3回新学術領域発がんスパイラル国際シンポジウム」&amp;「金沢国際がん生物学シンポジウム」 2013 年 1 月 25 日(金沢)</p> <p>佐々木信成, 高橋 智聡. The metabolic function of RB in controlling mevalonate (MVA) pathway and cancer stem cells. 「第3回新学術領域発がんスパイラル国際シンポジウム」&amp;「金沢国際がん生物学シンポジウム」 2013 年 1 月 25 日(金沢)</p> <p>河野晋, 北嶋俊輔, 佐々木信成, 村中勇人, 高橋 智聡. The metabolic function of RB tumor suppressor gene. 「第3回新学術領域発がんスパイラル国際シンポジウム」&amp;「金沢国際がん生物学シンポジウム」 2013 年 1 月 25 日(金沢)</p> <p>村中勇人, 北嶋俊輔, 佐々木信成, 河野晋, Shamma A, 高橋 智聡. The impact of RB status on lipidogenic phenotype in cancer cells. 「第3回新学術領域発がんスパイラル国際シンポジウム」&amp;「金沢国際がん生物学シンポジウム」 2013 年 1 月 25 日(金沢)</p> <p>北嶋俊輔, 高橋 智聡. Undifferentiated state induced by Rb inactivation associated with metabolic reprogramming and inflammation. 平成 24 年度「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム 2013 年 1 月 30 日(東京)</p> <p>高橋 智聡, 河野晋, 佐々木信成, 村中勇人, 北嶋俊輔. 個体の非ふるえ熱産生経路とがん幹細胞のあいだに関係はあるか? 平成 24 年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ</p>
--

<p>2013年2月7日(滋賀)</p> <p>北嶋俊輔, 高橋智聡. Undifferentiated state induced by Rb inactivation associated with metabolic reprogramming and inflammation. 平成24年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ 2013年2月7日(滋賀)</p> <p>河野晋, 北嶋俊輔, 村中勇人, 佐々木信成, 高橋 智聡. The metabolic function of Rb tumor suppressor gene in cancer stem cells. Tumor Metabolism. Keystone Symposia 2013年2月27日(Keystone, Colorado, USA)</p> <p>Kohno S, Kitajima S, Sasaki N, Muranaka H and Takahashi C. The metabolic function of RB tumor suppressor gene. AACR Annual Meeting 2013 2013年4月8日(Washington, DC)</p> <p>高橋智聡. RB がん抑制遺伝子の代謝制御機能. がんと代謝 メタボロミクスセミナー[共催:ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社] 2013年5月23日(金沢)</p> <p>高橋智聡. RB がん抑制遺伝子の代謝制御機能. 第54回日本生化学会中国・四国支部例会『最先端酵素学シンポジウム』2013年5月31日(徳島)</p> <p>Takahashi C. RB functions in rewiring cancer cell metabolism. 2013 SNUCRI&amp;KUCRI SYMPOSIUM 2013年7月10日(ソウル,韓国)</p> <p>Kitajima S, Tanaka T, Gotoh N and Takahashi C. Undifferentiated state induced by Rb inactivation associated with enhanced inflammatory signaling. 平成25年度がん若手研究者ワークショップ 2013年9月5日(蓼科)</p> <p>佐々木信成, 高橋智聡. RBによるメバロン酸経路の制御とがん幹細胞における役割. 平成25年度がん若手研究者ワークショップ 2013年9月5日(蓼科)</p> <p>岡橋 伸幸, 松田 史生, 河野 晋, 高橋 智聡, 清水 浩. p53 ノックアウトマウス軟部腫瘍由来細胞株におけるグルタミンの還元的代謝. 第8回メタボロームシンポジウム 平成25年10月3日(福岡)</p> <p>Sakai K, Suzuki T, Yano S, Takahashi C, Nishiuchi T and Matsumoto K. Dysfunction of polycomb group chromobox protein in tumor malignancy. 第72回日本癌学会学術総会 2013年10月4日(横浜)</p>
--

	<p>北嶋俊輔, 鈴木佐和子, 田中知明, 高橋智聡. Rb によるサイトカインを介したがん悪性化制御機構の解明. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 4 日(横浜)</p> <p>河野 晋, 北嶋俊輔, 佐々木信成, 村中勇人, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 RB の代謝調節機能. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 4 日(横浜)</p> <p>Shamma A, Hayashi N, Sasaki N and Takahashi C. The pRB-ATM-DNMT1 nexus is a novel pathway to the epigenetic control of cancer progression. 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 10 月 4 日(横浜)</p> <p>Kitajima S and Takahashi C. Undifferentiated state induced by Rb inactivation associated with enhanced inflammatory signaling. Third International Rb Meeting 2013 年 10 月 8 日 (Monterey,USA)</p> <p>Kohno S, Kitajima S, Sasaki N, Muranaka H and Takahashi C. The role of RB tumor suppressor gene in central carbon metabolism. Third International Rb Meeting 2013 年 10 月 8 日 (Monterey,USA)</p> <p>Takahashi C. RB functions in rewiring cancer cell metabolism. Third International Rb Meeting 2013 年 10 月 9 日 (Monterey,USA)</p> <p>Gutierrez J, Takahashi C and Brandan E. Decreased expression of RECK, a novel matrix metalloproteinase inhibitor, improves the efficiency of muscle stem cell therapy. XXVII Annual Meeting of the Sociedad de Biología Celular de Chile 2013年10月24日 (Puerto Varas Chile)</p> <p>Contreras O Takahashi C, Brandan E and Gutierrez J. The expression of RECK, a novel modulator of extracellular matrix integrity, is regulated by TGF-<math>\beta</math>: possible clues for proper tissue remodeling. XXVII Annual Meeting of the Sociedad de Biología Celular de Chile 2013年10月25日 (Puerto Varas Chile)</p> <p>河野 晋, 北嶋俊輔, 佐々木信成, 村中勇人, 鈴木佐和子, 田中知明, 岡橋信幸, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡. RB の中心炭素代謝調節機能. 第 1 回 がん代謝研究会 2013 年 10 月 31 日 (鶴岡)</p> <p>岡橋 伸幸, 松田 史生, 河野 晋, 高橋 智聡, 清水 浩. p53 ノックアウトマウス軟部腫瘍由来細</p>
--	---

<p>胞株におけるグルタミンの還元的代謝. 第1回 がん代謝研究会 2013年10月31日(鶴岡)</p> <p>高橋智聡. RB がん抑制遺伝子の代謝制御機能. 第1回 がん代謝研究会 2013年11月1日(鶴岡)</p> <p>高橋智聡. RB がん抑制遺伝子による「生老病死」の制御. 第36回日本分子生物学会年会 2013年12月3日(神戸)</p> <p>林直之, アワード・シャムマ, 小林昌彦, 高橋智聡, 山本健一. DNA ダメージに応じたヘテロクロマチン形成制御における NBS1 と DNMT1 の相互作用. 第36回日本分子生物学会年会 2013年12月3日(神戸)</p> <p>Kitajima S, Yoshida A, Suzuki S, Tanaka T, Gotoh N and Takahashi C. Undifferentiated state induced by Rb inactivation associated with enhanced inflammatory signaling. 第36回日本分子生物学会年会 2013年12月4日(神戸)</p> <p>Takahashi C. RB functions in rewiring cancer cell metabolism. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa &amp; Symposium on Drug Discovery in Academics 2014年1月23日(金沢)</p> <p>Kitajima S, Tanaka T, Suzuki S, Goto N and Takahashi C. Undifferentiated state induced by Rb inactivation associated with enhanced inflammatory signaling. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa &amp; Symposium on Drug Discovery in Academics 2014年1月23日(金沢)</p> <p>Hayashi N, Shamma A, Kobayashi M, Takahashi C and Yamamoto K. DNA methylation and heterochromatin formation at the survivin promoter responding to DNA damage is dependent on NBS1. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa &amp; Symposium on Drug Discovery in Academics 2014年1月23日(金沢)</p> <p>Kohno S, Kitajima S, Suzuki S, Tanaka T, Okahashi N, Matsuda F, Shimizu H, Sasaki N, Muranaka H and Takahashi C. Role of RB tumor suppressor gene in central carbon metabolism. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa &amp; Symposium on Drug Discovery in Academics 2014年1月23日(金沢)</p> <p>Sasaki N and Takahashi C. The metabolic function of RB in controlling mevalonate (MVA) pathway and cancer cells. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa &amp; Symposium on Drug</p>
---

	<p>Discovery in Academics 2014 年 1 月 23 日(金沢)</p> <p>Yoshida A, Kitajima S, Tanaka T, Nishiuchi T, Hirose O and Takahashi C. MicroRNA targeted by Rb1 in a Trp53-null background. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa &amp; Symposium on Drug Discovery in Academics 2014 年 1 月 23 日(金沢)</p> <p>Mohammed M, Nishimoto Y and Takahashi C. An <i>in vitro</i> model to determine RB and PTEN-loss signatures during prostate carcinogenesis. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa &amp; Symposium on Drug Discovery in Academics 2014 年 1 月 24 日(金沢)</p> <p>Muranaka H, Kitajima S, Sasaki N, Kohno S, Shamma A and Takahashi C. RB controls lipid metabolism in cancer cells. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa &amp; Symposium on Drug Discovery in Academics 2014 年 1 月 24 日(金沢)</p> <p>佐々木信成, 高橋智聡. RB によるメバロン酸経路の制御とがん幹細胞における役割. 平成 25 年度がん研究分野の特性等をふまえた支援活動 公開シンポジウム 2014 年 1 月 31 日(東京)</p> <p>一般向け 計 4 件</p> <p>『金沢大学 まちなかサイエンスセミナー』 高橋 智聡 「細胞はどうやってがん化を免れるか」 2011 年 12 月 23 日 (金沢/ 石川県政記念 しいのき迎賓館)</p> <p>『平成24年度国立大学附置研究所・センター長会議第2部会シンポジウム』 高橋 智聡 「ゾウががんに罹りにくい理由」 2012 年 10 月 26 日 (金沢 / ANAクラウンプラザホテル金沢)</p> <p>『2013 年度金沢大学公開講座 : がん研究の最前線』 高橋 智聡 「がんと栄養・代謝」 2013 年 5 月 18 日 (金沢 / サテライト・プラザ)</p> <p>『金沢大学 まちなかサイエンスセミナー』 高橋 智聡 「ゾウはなぜがんになりにくいのか -がん幹細胞と代謝-」 2014 年 3 月 2 日 (金沢 / 本多の森会議室)</p>
<p>図 書 計 4 件</p>	<p>高橋 智聡. 実験医学増刊号 秒進分歩する癌研究と分子標的治療 「Ras シグナル制御と発癌」 Vol.29 No.2, p20-25, 2011 原英二、平尾敦、矢野聖二、佐谷秀行編 羊土社刊</p>

	<p>北嶋俊輔、高橋智聡. 実験医学増刊号 がん幹細胞-ステムネス、ニッチ、標的治療への理解 「インビトロがん幹細胞モデル」 Vol.29 No.20, p203-209, 2011 須田年生編 羊土社刊 ISBN978-4-7581-0319-0</p> <p>高橋智聡. “第 5 節 細胞周期制御遺伝子 3(Rb)” 「疾患モデルの作製と利用 がん」中村 卓郎 編, p200-214, 2012 エル・アイ・シー</p> <p>高橋 智聡. 実験医学 News and Hot Paper Digest「セリンはピルビン酸キナーゼ M2 の天然リガ ンドである」 Vol.31 No.3 p412-413, 2013 小笹徹編 羊土社刊</p>
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p><a href="http://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html">http://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html</a> (研究室)</p> <p><a href="http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html">http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html</a> (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) 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。 <a href="http://omb2.w3.kanazawa-u.ac.jp/omb2/Blog/Blog.html">http://omb2.w3.kanazawa-u.ac.jp/omb2/Blog/Blog.html</a></p> <p>(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についてインタビューを受けた際の動画を公開中。 <a href="http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html">http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html</a></p> <p>(3) 『金沢大学 まちなかサイエンスセミナー』 高橋 智聡 「細胞はどうやってがん化を免れるか」 2011 年 12 月 23 日 (金沢/ 石川県政記念 しいのき迎賓館) 参加人数:50 名</p> <p>(4) 『金沢大学市民講座 「がん研究の最前線」』 高橋 智聡 「細胞はどうやってがんを免れるか」 2012 年 5 月 19 日 (金沢大学西町サテライトプラザ) 参加人数:20 名</p> <p>(5) 『平成24年度国立大学附置研究所・センター長会議第2部会シンポジウム』 高橋 智聡 「ゾウががんに罹りにくい理由」 2012 年 10 月 26 日 (金沢/ANAクラウンプラザホテル金沢) 参加人数:約 70 名</p>

	<p>(6) 『金沢大学 医学展 2012』 佐々木 信成, 河野 晋, 高橋 智聡. 「がん幹細胞の特徴を探せ！～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～」 2012年11月4日(金沢大学宝町キャンパス)</p> <p>(7) 『2013年度金沢大学公開講座：がん研究の最前線』 高橋 智聡 「がんと栄養・代謝」 2013年5月18日 (金沢 / サテライト・プラザ) 参加人数: 約 20 名</p> <p>(8) 『金沢大学 金大祭 2013』 佐々木 信成, 河野 晋, 高橋 智聡. 「がん幹細胞の特徴を探せ！～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～」 2013年11月3日(金沢大学角間町キャンパス)</p> <p>(9) 『金沢大学 まちなかサイエンスセミナー』 高橋 智聡 「ゾウはなぜがんになりにくいのか -がん幹細胞と代謝-」 2014年3月2日 (金沢 / 本多の森会議室) 参加人数: 約 100 名</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 1 件</p>	<p>報道機関名: 北國新聞社/報道日時: 2012年9月21日(金)北國新聞朝刊 第15面 解明・治療—確かな歩み 「代謝異常の機構を探る」</p>
<p>その他</p>	<p>特になし。</p>

7. その他特記事項

特になし。