

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)
実施状況報告書(平成 24 年度)**

本様式の内容は一般に公表されません

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

(1)ひとがんにおいてしばしば不活性化するがん抑制遺伝子 RB-p53 の未分化性制御と代謝・炎症制御に於ける協調関係を切り口に、がん組織中の亜集団のうち、がん制御のための新しい標的となることが有望視される幹細胞様集団の成立・維持機構を解明することを目指した。具体的には、p53 欠損背景に於いて RB のステータスに依存して発現が変化し、幹細胞様の未分化形質の誘導・維持に関わる遺伝子の同定を目指した。(2)これまでに樹立してきたインビトロがん幹細胞モデル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目指し、小・中規模スクリーニングの実施と結果検討を行う。次いで、この結果を踏まえ、従来のインビトロがん幹細胞モデルを乳がん悪性進展(がん幹細胞)のモデルへと拡張する系を樹立することを目指した。これらの研究によって、いまだ仮説的であるがん幹細胞の実態を特定の遺伝子の機能としっかりとリンクすると同時に、がんの制御を目指す革新的医療基盤創出のヒントを得る。

2. 研究の実施状況

(1)p53 欠損背景において RB を不活性化することによって、様々な細胞から高効率に幹細胞様の未分化状態を誘導できる。この機構に、細胞の脂質代謝と細胞自律的炎症が深く関与することを見いだした。RB 不活性化によって誘導される代謝異常の機構を詳細に調べたところ、解糖系およびグルタミン代謝に関わる数個の遺伝子が RB による相当度に直接的な転写制御を受けることが判明した。また、細胞自律的炎症は、STAT3 等を介してミトコンドリア代謝制御につながる可能性が示唆された。さらに、このようなアプローチによって得た RB OFF のシグナチャーが臨床がんにも外挿可能かどうかを GSEA 等バイオインフォマティクス的手法を用いて探索したところ、RB 経路あるいは RB 自身の不活性化が頻繁に起こることがよく知られる乳がんの未分化性のシグナチャーと高度に近似することが判明した。(2)約700種の既存薬によって構成される薬剤ライブラリーのスクリーニングを行った。p53 変異 RB 不活性化細胞の幹細胞様の挙動を特異的に抑制する薬剤の中に、レチノイン酸受容体拮抗剤に加え、特定のニューロトランスマッター受容体拮抗剤と、脂質代謝の経路を特異的に阻害する薬剤群を見いだした。この脂質代謝の経路は、RB の標的経路として(1)の課題において見いだしていたものと合致した。スクリーニングする細胞系を乳がんスイッチし、同様の探索を行っている。また、スクリーニング系の大規模化を目指し、p53 変異 RB 不活性化細胞のモノクローナル化と Rb 不活性化過程をコンディショナルに行う工夫を行った。この作業によって、系のバックグラウンドを大幅に減少させることに成功した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件 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, 4 月</p> <p>Takahashi C, Sasaki N, Kitajima S. Twists in views on RB functions in cellular signaling, metabolism and stem cells. Cancer Sci. 103(7): 1182-8, 2012, 6 月</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件 Shamma A, Suzuki M, Hayashi, N, Kobayashi M, Sasaki N, Nishiuchi T, Doki Y, Okamoto T, Kohno S, Muranaka H, Yamamoto K, Takahashi C. ATM mediates pRB function to control DNMT1 protein stability and DNA methylation. Mol. Cell Biol. 2013 (受理済み、印刷中)</p>
<p>会議発表 計 20 件</p>	<p>専門家向け 計 19 件 Kitajima S, Kohno S, Shamma A, 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 (Undifferentiated state induced by pRb inactivation associated with metabolic reprogramming and inflammation).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, 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 (Undifferentiated cancer stem cell-like phenotypes induced by Rb-p53 inactivation). 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 The metabolic function of RB in controlling mevalonate (MVA) pathway and cancer stem cells). 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(The metabolic function of RB in controlling mevalonate (MVA) pathway and cancer stem cells). 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(The metabolic function of RB tumor suppressor gene). 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(Undifferentiated state induced by Rb inactivation associated with metabolic reprogramming and inflammation). 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)(Control of stem cell activity by the metabolic function of RB tumor suppressor gene (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」&「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」&「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」&「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」&「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>
--	---

様式19 別紙1

	<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>一般向け 計1件 『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」平成24年10月26日 (金沢 / ANAクラウンプラザホテル金沢)</p>
<p>図書 計2件</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 卓郎編集, 200-214頁, エル・アイ・シー, 2012.</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 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>研究室のホームページを大幅を刷新し、研究内容や成果を詳細かつ簡明に紹介している。 http://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html また、Facebook にも、すべてのユーザーからアクセス可能なホームページを設け、情報発信力を強化した。 http://www.facebook.com/takahashichiakilab 金沢大学内の HP にも、最先端・次世代研究開発プログラムの特集ページを設置した。 http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html</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。 http://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html</p> <p>(2) 研究室のホームページにおいては、研究の内容や成果を紹介するだけでなく、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も公開している。 http://omb2.w3.kanazawa-u.ac.jp/omb2/Blog/Blog.html</p> <p>(3) 『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」平成24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>(4) 『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」平成24年10月26日 参加人数:約70名</p>

様式19 別紙1

	<p>(金沢 / ANAクラウンプラザホテル金沢)</p> <p>(5)『金沢大学 医学展 2012』</p> <p>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~」 平成 24 年 11 月 4 日 (金沢大学宝町キャンパス)</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計 1 件	<p>報道機関名:北國新聞社/報道日時:平成 24 年 9 月 21 日(金)北國新聞朝刊 第 15 面</p> <p>解明・治療—確かな歩み 「代謝異常の機構を探る」</p>
その他	

4. その他特記事項

特になし。

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

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	40,000,000	30,000,000	0
間接経費	36,900,000	15,900,000	12,000,000	9,000,000	0
合計	159,900,000	68,900,000	52,000,000	39,000,000	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	13,606,795	40,000,000	0	53,606,795	49,606,802	3,999,993	0
間接経費	13,414,762	12,000,000	0	25,414,762	12,052,065	13,362,697	0
合計	27,021,557	52,000,000	0	79,021,557	61,658,867	17,362,690	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	39,217,092	下記備品, 実験試薬等
旅費	1,698,160	研究成果発表旅費(第71回 日本癌学会学術総会:ロイトン札幌/さっぽろ芸文館/札幌市教育文化会館)等
謝金・人件費等	6,735,641	博士研究員人件費
その他	1,955,909	学会参加費(KEYSTONE SYMPOSIA Tumor Metabolism 等)
直接経費計	49,606,802	
間接経費計	12,052,065	
合計	61,658,867	

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) ジーンズプリンクGX スタンダードライセン	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・ダイアグノスティクス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