

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 25 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

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。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、とくに代謝・炎症の側面からがん幹細胞の実態に迫る。加えて、従来のがん幹細胞モデルをハイスループット化合物スクリーニングによりフィットさせること、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、系のヒト化等を目指した。

2. 研究の実施状況

線維芽細胞と軟部組織肉腫を主体として構築した従来モデルの解析により、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された。創薬を目標に製薬企業との共同研究を開始し、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。臨床的意義の深い薬剤群をヒットした。これに加え、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。これらの系において、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ている。次いで、ヒト分化型乳がん検体を材料とし、未分化性誘導モデルを構築する準備を進めた(倫理審査終了)。一方、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も明らかにしつつある。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。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作製した後、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ことができるのだ。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 3 件</p>	<p>(掲載済み—査読有り) 計 3 件 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. Mol Cell Biol, 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. J Biochem, 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. J Mol Cell Cardiol, 65: 9-18, 2013.</p> <p>(掲載済み—査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 31 件</p>	<p>専門家向け 計 31 件</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 2013 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>Takahashi C. RB functions in rewiring cancer cell metabolism. Third International Rb Meeting 2013年10月9日(Monterey,USA)</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>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>
--	---

様式19 別紙1

	<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 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 0 件</p>
<p>図 書 計 0 件</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>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	<p>http://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html (研究室)                  http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html (金沢大学内)</p>
国民との科学・技術対話 の実施状況	<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。                  http://omb2.w3.kanazawa-u.ac.jp/omb2/Blog/Blog.html</p> <p>(2) 『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」平成 25 年 5 月 18 日                  (金沢 / 金沢大学サテライト・プラザ) 参加人数:約 20 名                  →一般聴講生に対し、がん研究の最前線の解説をわかりやすく行った(有料)。</p> <p>(3) 『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~」平成 25 年 11 月 3 日                  (金沢大学角間キャンパス)                  →大学祭において特設ブースを設け、我々の研究の内容をわかりやすく解説した。</p> <p>(4) 『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か -がん幹細胞と代謝-」平成 26 年 3 月 2 日                  (金沢 / 本多の森会議室) 参加人数:約 100 名                  →金沢大学教職員、一般市民を相手に、がん科学への興味を持っていただくための啓蒙的な話をした。</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件	
その他	

4. その他特記事項  
特になし

## 実施状況報告書(平成25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	93,000,000	30,000,000	0	0
間接経費	36,900,000	27,900,000	9,000,000	0	0
合計	159,900,000	120,900,000	39,000,000	0	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	3,999,993	30,000,000	0	33,999,993	33,880,980	119,013	0
間接経費	13,362,697	9,000,000	0	22,362,697	22,362,697	0	0
合計	17,362,690	39,000,000	0	56,362,690	56,243,677	119,013	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	21,506,394	実験試薬等
旅費	1,952,190	研究成果発表旅費(AACR Annual Meeting 2013 アメリカ等)
謝金・人件費等	5,451,372	博士研究員人件費
その他	4,971,024	動物実験施設利用料、論文投稿料等
直接経費計	33,880,980	
間接経費計	22,362,697	
合計	56,243,677	

## 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
解析ソフトウェア	アジレント・テクノ ロジーズ社製 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	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