

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290037

研究課題名(和文)RBがん抑制遺伝子の代謝制御機能

研究課題名(英文)Regulation of metabolism by RB tumor suppressor gene

研究代表者

高橋 智聡 (Takahashi, Chiaki)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号：50283619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：PGAM1,2は、RBによる解糖系制御を介在する最重要の分子であることが判明し、この遺伝子群の転写制御機構も明らかになった。PGAMは、RBによる分化制御を介在することも明らかになった。RB不活性化によるメバロン酸経路の亢進は、コレステロールおよびその代謝物の合成を高め、細胞中の活性酸素のレベルを下げることを示唆された。同時に、RB不活性化は、アンドロゲン受容体の核移行を亢進すること、この現象が、コレステロール合成の阻害によって抑制されることを見出した。Lipidome解析によって、RB不活性化は、脂肪酸伸長・不飽和化酵素群の発現亢進によって脂質の組成におおきな影響を与えることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We found that PGAM1 and 2 mediate function of RB tumor suppressor to regulate glycolysis. We also clarified how RB controls transcription of these genes. A further study demonstrated that PGAMs mediate RB function to control differentiation. On the other hand, we investigated the clinical significance of the RB function to control cholesterol synthesis. RB loss via increasing cholesterol synthesis recruits androgen receptor (AR) to nucleus and reduces ROS. These phenomena were antagonized addition of statins. Lastly, we performed lipidomics analysis of RB-inactivated cells, which indicated that RB status gives significant impact on the quantitative and qualitative status of fatty acids,

研究分野：腫瘍分子生物学

キーワード：がん代謝 RB 解糖系 脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

我々は、様々な遺伝学的背景をもつマウスや細胞において RB 機能を不活性化させることによって、細胞周期制御能以外の RB 機能を追求してきた。まず、線虫の陰門形成において RB が Ras の遺伝学的上流で機能する可能性を示唆した Horvitz らの報告をヒントに、RB が Ras プロトがん遺伝子産物のイソプレニル化つまり脂質修飾を制御するという知見を得るに至った (*Cancer Cell* 15: 255, 2009)。これを端緒に、RB が、イソプレニル化経路を内包するメバロン酸経路をはじめ、種々の代謝・シグナル伝達経路を制御することを見いだした。RB 不活性化が iPS 細胞樹立効率を高めること (*Cell Stem Cell* 7: 508, 2010)、マウス繊維芽細胞における RB ファミリー欠損が胚性幹細胞様の細胞挙動と遺伝子発現を誘導することが報告された (*Cell Stem Cell* 4: 336, 2009)。我々も、特定の条件下で、p53 と RB の同時不活性化が同様の事象を誘導することを見出した (*Stem Cells* 33: 1657, 2015)。p53 と RB の同時不活性化が多種類の体細胞を腫瘍化するのに十分であることもよく知られる。我々は、RB のステータスが、細胞周期には影響せずに、細胞のその他の悪性挙動に影響する実験系 (p53 欠損マウス由来の高分化型新鮮腫瘍を短期間に株化し、RB を追加欠損させる。培養皿上の増殖はほとんど変化しないが、未分化性が亢進し、幹細胞様スフィアを形成する系。) を作製、RB 依存的な細胞の未分化性発現と挙動を同じくする遺伝子群を探索した。系統解析により、これらの遺伝子産物の多くが、中心代謝回路・メバロン酸/脂肪酸生合成経路の酵素群とサイトカイン・ケモカイン群であることが判明した。

2. 研究の目的

RB ががん抑制遺伝子産物の不活性化は、大半の種類の腫瘍において、発がん時よりもむしろ悪性進展時において頻繁である。また、その帰結は、未分化性誘導、薬剤耐性出現、代謝リプログラミングや炎症の惹起など、従来知られた細胞周期制御の破綻では説明できない事象群であることが判ってきた。本研究では、RB の細胞周期制御以外の機能を探索するために我々が開発した実験系を用い、がん進展制御標的としての新規 RB 不活性化シグナチャーを探索した。また、これまでの研究において RB の新規標的として同定した遺伝子群のうち、メバロン酸経路関連遺伝子群、脂肪酸伸長・不飽和化酵素群、解糖系制御に関わる PGAM1,2 が、RB 不活性化によって誘導される未分化状態維持に必要な代謝フローの形成に関わることを見出しており、本計画では、この機構と臨床的意義を探索した。本研究ではまた、RB が多くのコレステロ

ール合成系・脂肪酸合成系酵素群を転写標的とするものの臨床的異議を前立腺がんの治療抵抗性獲得というコンテキストにおいて解明することも目指した。さらには、リピドミクス解析を行い、RB ステータスが脂質の組成に及ぼす影響を直接的に評価することを目指した。

3. 研究の方法

RB と PGAM1,2 の遺伝学的関係を詳細に調べた。PGAM1 の発現制御あるいは阻害剤 (米国グループで開発済み) 処理によってがん細胞の未分化性・スフィア形成・造腫瘍能、ブドウ糖・グルタミン依存性等が変化するかを評価した。¹⁴C, ¹³C によって標識したブドウ糖・グルタミンによるフラックス解析 (¹³C-マススペクトル解析は大阪大との共同研究) および細胞外フラックス解析を行い (Seahorse 社 FX24 を保有)、中心炭素回路の代謝フローとミトコンドリア機能を測定した。qPCR, 全 RNA シーケンス法 (千葉大との共同研究) DNA マイクロアレイのデータを併せ、代謝フローの変化とその分子機序を追った。既存のデータベースから様々ながん腫の予後・ステージに関する情報や、がん幹細胞マーカー陽性群での PGAM1 発現等、臨床的レリバンスを示唆するデータを収集した。次に、RB 不活性化によって去勢抵抗性が誘導される細胞株においてコレステロール合成の挙動を解析した。コレステロール合成において中心的役割を果たす酵素の強制発現によって去勢抵抗性が出来るか、そうであるとすれば、その機序は何かを探索した。

4. 研究成果

PGAM1,2 は、RB による解糖系制御を介する最重要の分子であることが判明し、この遺伝子群の転写制御機構も明らかになった。PGAM1 は、C/EBP 転写因子群と KDM5A 脱メチル化酵素を介して、PGAM2 は MEF2 転写因子群を介して、RB による転写制御を受けることを明らかにした。PGAM は、RB による分化制御 (筋分化、脂肪分化) を介することも明らかになった。胃がん症例において PGAM1 の機能喪失変異が見つかり、また、同疾患細胞株における PGAM1 の強制発現が自己複製能の阻害を示す事から、PGAM1 が胃がんのがん抑制遺伝子として機能することが示された。RB 不活性化によるメバロン酸経路の亢進は、コレステロールおよびその代謝物の合成を高め、おそらくこれらの代謝物の被酸化能によって細胞中の活性酸素のレベルを下げることを示唆された。同時に、RB 不活性化は、アンドロゲン受容体の核移行を亢進すること、この現象が、コレステロール合成の阻害によって抑制されることを

見出した。Lipidome 解析によって、RB 不活性化が脂質の組成に与えるインパクトを観察した。RB 不活性化は、脂肪酸伸長・不飽和化酵素群の発現亢進によって脂質の組成におおきな影響を与えることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

1. Kitajima S, Yoshida A, Susumu K, Li F, Suzuki S, Nagatani N, Nishimoto Y, Sasaki N, Hayato M, Wan Y, Thai T C, Okahashi N, Matsuda F, Shimizu H, Nishiuchi T, Suzuki Y, Tominaga K, Gotoh N, Suzuki M, Ewen M E, Barbie D A, Hirose O, Tanaka T and Takahashi C. The RB-IL-6 axis controls self-renewal and endocrine therapy resistance by fine-tuning mitochondrial activity. *Oncogene* 2017 (in press) 査読あり
2. Yoshida A, Kitajima S, Li F, Chaoyang C, Yujiro T, Susumu K, Wan Y, Naoyuki H, Hayato M, Nishimoto Y, Nagatani N, Nishiuchi T, Thai T C, Suzuki S, Nakao S, Tanaka T, Hirose O, Barbie D A and Takahashi C. MicroRNA-140 mediates RB tumor suppressor function to control stem cell-like activity through interleukin-6. *Oncotarget* 2017 Jan 16 (Epub ahead of print) 査読あり doi: 10.18632/oncotarget.14681.
3. Nagata N, Xu L, Kohno S, Ushida Y, Aoki Y, Umeda R, Fuke N, Zhuge F, Ni Y, Nagashimada M, Takahashi C, Suganuma H, Kaneko S and Ota T. Glucoraphanin ameliorates obesity and insulin resistance through adipose tissue browning and reduction of metabolic endotoxemia in mice. *Diabetes* 2017 (in press). 査読あり doi: 10.2337/db16-0662.
4. Hegazy AM, Yamada D, Kobayashi M, Kohno S, Ueno M, Ali MA, Ohta K, Tadokoro Y, Ino Y, Todo T, Soga T, Takahashi C and Hirao A. Therapeutic strategy for targeting aggressive malignant gliomas by disrupting their energy balance. *J Bio Chem*, 291:21496-21509, 2016. 査読あり
5. Kohno S, Kitajima S, Sasaki N and Takahashi C. RB tumor suppressor functions shared by stem cell and cancer cell strategies. *World J Stem Cells*, 8: 170-184, 2016. 査読あり doi: 10.4252/wjsc.v8.i4.170.
6. Hayashi N. and Takahashi C. Pleiotropic functions of RB protein in tumor suppression. *Archives in Cancer Res*, 2015. 査読あり <http://www.acancerresearch.com/cancer-research/pleiotropic-functions-of-rb-protein-in-tumor-suppression.php?aid=6903>
7. Salah M, Nishimoto Y, Kohno S, Kondoh A, Kitajima S, Muranaka H, Nishiuchi T, Ibrahim A, Yoshida A and Takahashi C. An *in vitro* system to characterize prostate cancer progression identified signaling required for self-renewal. *Mol Carcinog*, 55:1974-1989, 2016. 査読あり doi: 10.1002/mc.22444.
8. Kitajima S, Li F, Takahashi C. Primary Culture of Mouse Thyroid Calcitonin-producing Cell (C cell) Tumors. *Bio-Protocol*, Vol. 5, Issue 24, 2015. 査読あり <http://bio-protocol.org/e1681>
9. Gutiérrez J, Droppelmann CA, Contreras O, Takahashi C and Brandan E. RECK-mediated α 1-integrin regulation by TGF- β 1 is critical for wound contraction in mice. *PLoS One*, 10(8):e0135005, 2015. 査読あり doi: 10.1371/journal.pone.0135005.
10. Okahashi N, Kohno S, Kitajima S, Matsuda F, Takahashi C and Shimizu H. Metabolic characterization of cultured mammalian cells by mass balance analysis, tracer labeling experiments and computer-aided simulations. *J Biosci Bioeng*, 120:725-731, 2015. 査読あり doi: 10.1016/j.jbiosc.2015.04.003.
11. Kitajima S, Kohno S, Kondo A, Sasaki N, Nishimoto Y, Li F, Mohammed SA, Muranaka H, Nagatani N, Suzuki M, Kido Y and Takahashi C. Undifferentiated state induced by Rb-p53 double inactivation in mouse thyroid neuroendocrine cells and embryonic fibroblasts. *Stem Cells*, 33: 1657-1669, 2015. 査読あり doi: 10.1002/stem.1971.
12. Rajabi H M, Takahashi C and Ewen M E. Retinoblastoma Protein and MyoD Function Together to Effect the Repression of Fra-1 and In Turn Cyclin D1 During Terminal Cell Cycle Arrest Associated with Myogenesis. *J Biol Chem*, 289: 23417-23427, 2014. 査読あり doi: 10.1074/jbc.M113.532572.
13. Mohamed A.E. Ali, Naka K, Yoshida A, Fuse K, Kasada A, Hoshii T, Tadokoro Y, Ueno M, Ohta K, Kobayashi M,

Takahashi C and Hirao A. Association of prognosis of acute myeloid leukemia patients with leukemia stem cell gene signature based on nucleostemin promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 450: 837-843, 2014. 査読あり doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.066.

[学会発表](計 47 件)

1. Nguyen T K, 西本裕希, 高橋智聡. RB tumor suppressor gene regulates cell competition in mammary epithelial cells. 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 12 月 2 日 (横浜/パシフィコ横浜)
2. Takahashi C. Metabolic regulation by RB tumor suppressor gene. 2016 International Symposium of Cancer Center of Excellence-Innovative Research in Cancer Prevention and Treatment 2016 年 11 月 28 日 (CHANG YUNG-FA FOUNDATION International Convention Center/台北)
3. Takahashi C. Metabolic regulation by RB tumor suppressor gene. 日仏交流セミナー「癌・疾病における細胞・個体老化」2016 年 11 月 1 日 (京都/コープイン京都)
4. 高橋智聡. RB がん抑制遺伝子による代謝制御. 第 75 回日本癌学会学術総会 2016 年 10 月 6 日 (横浜/パシフィコ横浜)
5. 岡田宣宏, 高橋智聡. NFYA は癌の不均一性構築過程を多段階的に制御する. 第 75 回日本癌学会学術総会 2016 年 10 月 6 日 (横浜/パシフィコ横浜)
6. Kohno S, Takahashi C. CONTROL OF GLUCOSE METABOLISM BY RB. Translational research in cancer cell metabolism 2016 年 10 月 5 日 (Palacio Euskalduna Jauregia /ビルバオ スペイン)
7. Kohno S and Takahashi C. Phosphoglyceratemetases (PGAMs) mediate RB function to control differentiation. Fourth International Rb Meeting 2016 年 9 月 26 日 (Hilton Columbus Downtown /コロンバス オハイオ州)
8. Nishimoto Y, Kitajima S and Takahashi C. The Metabolic Bases for Inflammatory Phenotype Associated with RB-deficiency in Mammary Cells. Fourth International Rb Meeting 2016 年 9 月 26 日 (Hilton Columbus Downtown /コロンバス オハイオ州)
9. Muranaka H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Nishimoto Y, Tange S, Matsuzaka T, Shimano H, Tada H, Takahashi C. Lipidomic profiling of Rb-deficient cells identifies new functions of pRb in lipid metabolism. 第 11 回スフィンゴセラピー研究会 2016 年 7 月 14 日 (加賀/ホテルアローレ)
10. 河野晋, 高橋智聡. RB の中心炭素代謝制御機能. 第 4 回がんと代謝 2016 年 7 月 7 日 (鹿児島/かごしま県民交流センター)
11. 高橋智聡, 北嶋俊輔, 河野晋. RB がん抑制遺伝子による代謝制御と細胞未分化性. 第 68 回日本細胞生物学会大会 2016 年 6 月 16 日 (京都/京都テルサ)
12. Kohno S, Okahashi N, Kitajima S Suzuki S, Tanaka T, Matsuda F, Shimizu H and Takahashi C. Metabolic rewiring in Rb deficient cells during cancer progression. AACR Annual Meeting 2016 2016 年 4 月 17 日 (New Orleans USA/Ernest N. Morial Convention Center)
13. Kohno S, Kitajima S and Takahashi C. RB function in controlling glycolysis. Keystone Symposia 2016 年 2 月 24 日 (Banff, Canada/Fairmont Banff Springs)
14. Muranaka H, Tada H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Tange S, Suzuki T, Matsuzaka T, Shimano H and Takahashi C. Cooperative roles of Rb and SREBP-1 in controlling fatty acid metabolism and carcinogenesis. Keystone Symposia 2016 年 2 月 23 日 (Banff, Canada/Fairmont Banff Springs)
15. 河野晋, 岡橋信幸, 北嶋俊輔, 鈴木佐和子, 田中知明, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡. Rb 不活性化による代謝リワイリング機構の解明. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 2015 年 12 月 4 日 (神戸/神戸ポートアイランド)
16. 佐々木信成, 鈴木美砂, 高橋智聡. RB 不活性化によるメバロン酸経路の亢進は ROS の制御を介してがん悪性化に寄与する. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 2015 年 12 月 3, 4 日 (神戸/神戸ポートアイランド)
17. 西本裕希, 北嶋俊輔, 河野晋, 高橋智聡. インビトロがん幹細胞モデルの細胞競合研究への応用. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 2015 年 12 月 2 日 (神戸/神戸ポートアイランド)
18. 村中勇人, 多田秀明, 林昭夫, 南圭一, 北嶋俊輔, 丹下正一朗, 鈴木健之, 松坂賢, 島野仁, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 RB と SREBP-1 の脂肪酸代謝および発がん制御における協調的作用. 第 38

- 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 2015 年 12 月 2 日 (神戸/神戸ポートアイランド)
19. 高橋智聡. RB がん抑制遺伝子による代謝制御. 第 46 回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム 2015 年 11 月 17 日 (東京/パレスホテル東京)
 20. 河野晋, 北嶋俊輔, 鈴木佐和子, 田中知明, 佐々木信成, 村中勇人, 高橋智聡. RB 不活性化に伴うメタボリックワイヤリング機構の解明. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 10 日 (名古屋/名古屋国際会議場)
 21. 西本裕希, 北嶋俊輔, 河野晋, 吉田晶代, 鈴木佐和子, 田中知明, 高橋智聡. In vitro 乳がんモデルにおける Rb, Trp53 の機能とその作用機構の解析. 第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 9 日 (名古屋/名古屋国際会議場)
 22. Muranaka H, Tada H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Tange S, Suzuki T, Matsuzaka T, Shimano H, Takahashi C. Cooperative roles of Rb and SREBP-1 in controlling fatty acid metabolism and carcinogenesis. Cancer and Metabolism conference 2015. 2015 年 9 月 29 日 (Cambridge/Robinson College)
 23. 高橋智聡. The interface between tumor cells with different RB status and self-renewal activity. 1st International Symposium on Cell Competition / Cell Competition in Development and Cancer. 2015 年 9 月 10 日 (京都/京都大学 芝欄会館)
 24. 近藤篤志, 河野晋, Mohammed M, 西本裕希, 高橋智聡. 前立腺上皮細胞における RB による活性酸素種制御機構. 第 3 回がんと代謝研究会 2015 年 7 月 16 日 (金沢/石川県立音楽堂)
 25. 河野晋, 岡橋信幸, 北嶋俊輔, 鈴木佐和子, 田中知明, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡. Rb 不活性化による代謝リワイヤリング機構の解明. 第 3 回がんと代謝研究会 2015 年 7 月 16 日 (金沢/石川県立音楽堂)
 26. 村中勇人, 多田秀明, 林昭夫, 南圭一, 丹下正一郎, 北嶋俊輔, 鈴木健之, 松坂賢, 島野仁, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 RB と SREBP1 の発がん制御における協調的作用. 第 3 回がんと代謝研究会 2015 年 7 月 16 日 (金沢/石川県立音楽堂)
 27. 佐々木信成, 村中勇人, 北嶋俊輔, 河野晋, シュラム アウド, 高橋智聡. RB によるメバロン酸経路を介したがん悪性進展制御機構. 第 3 回がんと代謝研究会 2015 年 7 月 16 日 (金沢/石川県立音楽堂)
 28. 西本裕希, 北嶋俊輔, 吉田晶代, 河野晋, 近藤篤志, 西内巧, 鈴木佐和子, 田中知明, 高橋智聡. The metabolic bases for inflammatory phenotype associated with RB-deficiency in mammary cells. 第 3 回がんと代謝研究会 2015 年 7 月 16 日 (金沢/石川県立音楽堂)
 29. 村中勇人, 多田秀明, 林昭夫, 南圭一, 北嶋俊輔, 丹下正一郎, 鈴木健之, 松坂賢, 島野仁, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 Rb と SREBP-1 の発がん制御および脂質代謝における協調的作用. 第 10 回スフィンゴセラピー研究会 2015 年 6 月 17 日 (加賀/ホテルアローレ)
 30. 高橋智聡. RB1 不活性化シグナチャー解析による新規分子標的探索. 第 19 回日本がん分子標的治療学会学術集会 2015 年 6 月 11 日 (松山/松山全日空ホテル)
 31. 村中勇人, 多田秀明, 林昭夫, 南圭一, 丹下正一郎, 北嶋俊輔, 鈴木健之, 松坂賢, 島野仁, 高橋智聡. がん抑制遺伝子 RB と SREBP1 の発がん制御における協調的作用. 第 57 回日本脂質生化学会 2015 年 5 月 29 日 (東京/一橋大学一橋講堂)
 32. 佐々木信成, 村中勇人, 北嶋俊輔, 河野晋, シュラム アウド, 高橋智聡. RB によるメバロン酸経路を介したがん悪性進展制御機構. 第 57 回日本脂質生化学会 2015 年 5 月 29 日 (東京/一橋大学一橋講堂)
 33. Takahashi C. Metabolic functions of RB tumor suppressor in controlling undifferentiated state. 2015 the Catholic Univ. of Korea Seoul St Mary's Hospital Comprehensive Cancer Institute International Symposium 2015 年 5 月 22 日 (韓国/ソウル/Seoul Marriott Hotel)
 34. 高橋智聡. がん代謝とがん幹細胞-RB がん抑制遺伝子研究から. 第 28 回原研研究集会. 2015 年 3 月 25 日 (長崎県/長崎長崎市/長崎大学原爆後障害医療研究所)
 35. Sasaki N, Kitajima S, Muranaka H, Shamma A, Kohno S, Takahashi C. The metabolic function of RB in controlling mevalonate (MVA) pathway regulates tumor progression. Keyston Symposia 2015 年 1 月 16 日 (Canada/Vancouver/Fairmont Hotel Vancouver)
 36. 佐々木信成, 村中勇人, 北嶋俊輔, 河野晋, Shamma A, 高橋智聡. RB によるメバロン酸経路を介したがん悪性進展制御機構. 第 37 回日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 27 日 (神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)
 37. 村中勇人, 北嶋俊輔, 佐々木信成, 河野晋, 吉田晶代, 丹下正一郎, 鈴木健之, 林昭夫, 多田秀昭, Shamma A, 高橋

- 智聡. がん抑制遺伝子 RB による SREBP-1 の制御とがんにおける役割の解析. 第 37 回日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 27 日 (神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)
38. 西本裕希, Mohammed M, 吉田晶代, 西内巧, 北嶋俊輔, 高橋智聡. In vitro 乳腺発がんモデルにおけるがん抑制遺伝子 Rb, p53 の機能とその作用機構の解析. 第 37 回日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 27 日 (神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)
39. 高橋智聡. RB がん抑制遺伝子の代謝制御機構. 第 37 回日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 26 日 (神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)
40. 吉田晶代, 北嶋俊輔, 林直之, 広瀬修, 高橋智聡. マウスにおいて Rb1 は miR-140 を介して腫瘍抑制的に作用する. 第 37 回日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 25 日 (神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)
41. Kitajima S, and Takahashi C. IL-6-dependent inflammatory phenotype induced by RB inactivation sustains self-renewal and drug resistance. がん微小環境に関する国際シンポジウム 2014 年 11 月 21 日 (石川県/金沢市/金沢大学自然科学図書館)
42. 高橋智聡. がん代謝と細胞老化制御における RB 機能. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 27 日 (神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)
43. Sasaki N, Muranaka H, Kitajima S, Kohno S, Shamma A and Takahashi C. The metabolic function of RB in controlling mevalonate (MVA) pathway and tumor progression. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 27 日 (神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)
44. 河野晋, 北嶋俊輔, 吉田晶代, 鈴木佐和子, 田中知明, 佐々木信成, 村中勇人, 高橋智聡. RB の中心代謝制御機能. 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 26 日 2014 年 9 月 25 日 (神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)
45. 北嶋俊輔, 吉田晶代, 河野晋, 鈴木佐和子, 田中知明, 後藤典子, 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 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25 日 (神奈川県/横浜市/パシフィコ横浜)
46. 吉田晶代, 北嶋俊輔, 廣瀬修, 田中知明, 高橋智聡. マウス由来腫瘍細胞の Rb1 不活性化シグニチャーとヒト乳癌の臨床像との関連. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2014 年 7 月 17 日 (福岡県/福岡市/福岡国際会議場)
47. 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, 岡橋伸

幸, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡. RB 不活性化によって誘導されるがん幹細胞様未分化状態における Pgam2 の役割. 第 2 回がんと代謝研究会 2014 年 7 月 16 日 (東京都/葛飾区/東京理科大学葛飾キャンパス 図書館大ホール)

〔図書〕(計 4 件)

1. 河野晋, 北嶋俊輔, 佐々木信成, 高橋智聡. 生化学 『代謝変化とエピジェテックス制御』「RB がん抑制遺伝子産物による細胞未分化性制御」88 巻 3 号 p335-341, 2016.
2. 西本裕希, 高橋智聡. 生体の科学 特集 『細胞の社会学 細胞間で繰り広げられる協調と競争』「13. がん細胞社会のなかの多様性・多層性」Vol.67 No. 2 p151-154, 2016 藤田恭之編, 松田道行監修 医学書院刊
3. 高橋智聡. 家族性腫瘍学 - 家族性腫瘍の最新研究動向 - II. 各論 原因遺伝子 RB1. 日本臨牀, 73 巻: p336-341, 2015.
4. 高橋智聡. 実験医学 「ニッチ細胞の遺伝子変異が発がんを誘導する? 骨芽細胞の場合」Vol.32 No.9 p1379-1380, 2014 藤井宣晴編 羊土社刊

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
<http://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋智聡 (Takahashi Chiaki)
金沢大学・がん進展制御研究所・教授
研究者番号: 50283619

(3) 連携研究者

林直之 (Hayashi Naoyuki)
金沢大学・がん進展制御研究所・助教
研究者番号: 50253456

北嶋俊輔 (Kitajima Syunsuke)
研究者番号: 90566465
金沢大学・がん進展制御研究所・特任助教

シャムマ アワード (Shamma Awad)
金沢大学・がん進展制御研究所・助教
研究者番号: 50402839

河野晋 (Kohno Susumu)
金沢大学・がん進展制御研究所・研究員
研究者番号: 30625463

佐々木信成 (Sasaki Nobunari)
金沢大学・がん進展制御研究所・研究員
研究者番号: 40415170