

令和 2 年 4 月 3 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03576

研究課題名(和文)RBがん抑制遺伝子の代謝制御機構

研究課題名(英文)Metabolic regulation 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) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：様々な悪性進展のコンテキストにおけるRB1機能の分子基盤を網羅的に探索し、脂質代謝を司るSREBP転写因子群や解糖系酵素であるPGAM1,2がRB1の重要な標的である事等を見出した。そして、これらの発見をヒントに、RB1が、細胞周期の調節や組織特異的転写因子との協調に加え、代謝を巧妙に調節する事によって、細胞の未分化な挙動を制御するという概念を提唱した。RB1が代謝を制御するメカニズムとその生理的意義を詳細に解析することによって、がん治療の標的としてのがん代謝の本態に迫りつつある。また、RB1の標的遺伝子のいくつかにおいてその治療標的としてのPOCを得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RB1は、あらゆる細胞増殖シグナルが行き着き、これを細胞周期進行制御へと結びつけるアダプタ分子であり、RB1を含むRB

パスウェイはほぼ全てのがんの制御に関わる。この分子の新規の機能を発見し、これをがん治療に活用するための標的分子を多数同定した。RB1が糖代謝、脂質代謝、核酸代謝とあらゆる代謝経路を制御する事も解明した。RB1を細胞周期と代謝をリンクする分子として位置づけた。これらの知見は、代謝面からがんを攻略する治療戦略の開発に大いに貢献すると考える。

研究成果の概要(英文)：We conducted comprehensive search of the molecular basis of RB1 function in the context of various malignant progresses, and found that SREBP transcription factors and PGAM1 and 2 are important targets of RB1. Based on these findings, we proposed a concept that RB1 regulates undifferentiated behavior of cells by controlling the metabolism in addition to regulating the cell cycle and coordinating with tissue-specific transcription factors. By analyzing in detail the mechanism by which RB1 regulates metabolism and its physiological significance, we are clarifying the true nature of cancer metabolism as a target for cancer treatment. We also obtained POCs for some of the target genes of RB1 as therapeutic targets.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：がん がん抑制遺伝子 RB 代謝 がん代謝

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

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。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 博士らの報告をヒントに、RB が SREBP 転写因子群の発現・活性調節を介して、Ras プロトがん遺伝子産物の脂質修飾を制御することを発見した。つまり、RB が、代謝制御を介して、細胞老化やシグナルを制御することを初めて示したのだ。RB1 は、多様な上流シグナルによって多様な翻訳後修飾を受け、多様なエフェクター分子へと情報を伝達するアダプタ分子と考えられている。その翻訳後修飾は、有名なリン酸化に加え、アセチル化、脱アセチル化、SUMO 化、ユビキチン化、カススペースによる切断等が知られる。脱アセチル化は SIRT1 がその役を担い、リン酸化蛋白質には AMPK が含まれ、栄養シグナルが RB1 の機能修飾を行う事が示唆されている。G1 前期には、14 個ある CDK 基質サイトのいずれか一つがリン酸化する状態が維持され、それぞれのモノリン酸化蛋白質が特に代謝経路の制御において特異的な機能を持つことが予想されている。RB1 と結合するとされる蛋白質は現在 300 を越え、クローニングから 30 年を超過したが、RB1 機能は部分的にしか理解されていないと言ってよい。意外にも周知されていないのは、RB1 不活性化が、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ことである。この帰結が、未分化性・薬剤耐性誘導、腫瘍微小環境の改編や代謝リプログラミングなど、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、我々や他の研究者によって解明されてきた。近年、我々は、細胞内の代謝制御における RB1 機能に焦点を当てている。これまでに、解糖系、脂質合成系、コレステロール合成、脂肪酸酸化、核酸代謝系において特異的な RB1 標的を見出し、この生物学的・臨床的意義を探索してきた。このような非古典的な RB1 標的のなかには、新規がん治療標的として有望な分子が含まれるかもしれない。このような予想の元本研究計画を遂行した。

2. 研究の目的

RB1 ががん抑制遺伝子産物は、発がん時よりもむしろ悪性進展時において頻繁に不活性化し、そのことは、細胞周期進行だけでなく、転移、細胞運命転換や上皮間葉転換等にも寄与する。我々は、様々な悪性進展モデルを作製し、RB1 の不活性化が、腫瘍の未分化性・薬剤耐性の誘導や腫瘍微小環境の改編をもたらすことを解明してきた。このようなコンテキストにおける RB1 機能の分子基盤を網羅的に探索し、脂質代謝を司る SREBP 転写因子群や脂肪酸の伸長に関わる ELOV6, SCD1、あるいは、解糖系酵素である PGAM1,2 が RB1 の重要な標的である事等を見出した。そして、これらの発見をヒントに、RB1 が、細胞周期の調節や組織特異的転写因子との協調に加え、代謝を巧妙に調節する事によって、細胞の未分化な挙動を制御するというアイデアを得た。本研究では、RB1 が代謝を制御するメカニズムとその生理的意義を詳細に解析することによって、がん治療の標的としてのがん代謝の本態に迫ろうと試みた。

3. 研究の方法

1. RB-PGAM 機軸の本態解明

RB ノックダウンによって PGAM1,2 のプロモーター領域の H3K4me2 および H3K4me3 が低下することが判明していた。RB は脱メチル化酵素である KDM5A に直接に結合しその機能を抑制することが判っており、KDM5A が、PGAM1,2 のエピジェネティックな制御に関与するかどうかを検討した。また、PGAM1 は、C/EBP α,β によって、PGAM2 は、MEF2A,D によっても制御を受ける。RB と C/EBP α,β 、MEF2A,D の関係も探索した。RB ノックダウンはグルコース依存的な乳酸排出を抑制する。これが PGAM1,2 の発現低下によって説明できるかを細胞外フラックスアナライザーおよび ^{13}C フラックス法を用いて解明した。RB-PGAM1 機軸による脂肪分化制御：3T3-L1 細胞における PGAM1 ノックダウンは、この細胞の白色脂肪細胞(WAT)への分化を強く抑制、これは、ピルビン酸の過剰添加によってレスキューされた。PGAM1 が解糖系を介して細胞分化に関与することの強いエビデンスである。同細胞の WAT 分化は RB 不活性化によっても抑制されるので、これをピルビン酸ないし PGAM1 の強制発現によってレスキューできれば、RB-PGAM1 機軸が分化制御に関わることが判明する。RB-PGAM2 機軸による筋分化制御：C2C12 細胞における PGAM2 ノックダウンは、この細胞の筋への分化を強く抑制した。同細胞の筋分化は、RB 不活性化によっても抑制されるので、これをピルビン酸ないし PGAM2 の強制発現に依ってレスキューできれば、RB-PGAM2 機軸が分化制御に関わることが判明するのでこれを検証した。RB-PGAM 機軸の発見は、p53 欠損肉腫において RB ノックダウンを行った時に誘導された未分化な細胞の RNA-seq を行い、解糖系中で PGAM2 が特異的に抑制されていたことが契機になった。この細胞における PGAM2 強制発現は、がん細胞の未分化な振る舞い(スフェア形成、分化マーカー、ALDH 発現、造腫瘍能獲得)を抑制した。PGAM1,2 が RB によって正の転写

制御を受けることは、PGAM1,2 にかん抑制遺伝子としての機能があることを示唆する。本年は様々ながん細胞株を用いて、PGAM1,2 ががん細胞の挙動に与える影響を探索した。京都大学の近藤祥司博士らは、様々ながん腫において PGAM1 および PGAM2 のミスセンス変異を見出していた。彼らとの共同研究によって、見出された全ての変異体の機能解析を行い、ミスセンス変異の意義を明らかにした。

2. RB と脂質代謝

H26~H28 の基盤 B 研究によって行った、*RB-SREBP1* DKO マウスおよび MEF の表現型の解析データを統合、さらに必要な解析を加えた。*RB-SREBP1* DKO マウスの甲状腺がんの表現型が、*RB-N-Ras* DKO マウスに酷似することが判明しており、*RB-SREBP*-イソプレニル化-Ras 活性という機軸の存在が示唆された、MEF の解析により、これを証明する。*Cancer Cell* 2009 では、RB による SREBP の制御は E2F 依存的と報告したが、H26~H28 の基盤 B 研究によって、RB が AKT の活性調節を介して SREBP1 の核移行を制御することも明らかになった。様々なデータベースにおいて RB と SREBP の発現を調査するとともに、乳がんを中心に、SREBP の核移行と RB ステータス、病態の関連を調べた。RB 不活性化がリピドームに与える影響を探索したところ、脂肪酸の鎖長と不飽和度の変化によって、脂質の組成全体にインパクトが及ぶことが明らかになった。マイクロアレイ解析と併せ統合的に分析を行ったところ、RB のステータスが、ELOVL6, SCD1 という二つの酵素の発現に比較的特異的な影響を与えることが判明した。ELOVL6, SCD1 のノックダウンは、様々ながん細胞の増殖を抑制するという基礎データを得た。ELOVL6, SCD1 のノックダウンの各種増殖シグナルおよびリピドームに与える影響を探索することによって、がん治療標的としての POC を獲得した。乳がん悪性進展モデルの脂質代謝:RB-ELOVL6, SCD1 機軸の発見は、RB ノックダウン MEF のリピドームおよびマイクロアレイ解析が契機となった。これに基づき、*p53*^{+/+}; *Rb*^{lox/flox} マウス、*p53*^{-/-}; *Rb*^{lox/flox} マウス由来の乳腺初期培養細胞について、それぞれ lacZ、Cre recombinase 発現アデノウイルスで処理した4種の細胞群のリピドームおよび RNA-seq 解析を行い、悪性進展過程のコンテキストにおけるリピドームの変化を観察することによって、脂質の質とがん進展の関連を明らかにした。また、ELOVL6, SCD1 のノックダウンによって悪性形質が抑制される乳がん株を複数同定している。ELOVL6, SCD1 のノックダウンが有効である細胞株とそうでない細胞株において、ELOVL6, SCD1 ノックダウン時のリピドーム解析とマイクロアレイ解析を行うことによって、どのような脂質ががん細胞の悪性形質の発現に関連するのかを探索した。

3. RB-コレステロール代謝機軸の本態解明

RB は、コレステロール合成経路の大半の遺伝子の転写制御に関わる。これは、RB-SREBP2 機軸に依存すると考えられる。前立腺がん細胞株 LNCaP における RB ノックダウンは、去勢抵抗性と自己複製能の亢進をもたらすこと、そして、これらが、コレステロール合成経路に依存することを見出していた。コレステロールよりも更に下流の代謝物であるコレステロールエステルに注目し、この合成を司る SOAT1 が、コレステロール合成経路による細胞未分化性と ROS の制御に関与する様々な証拠が得た。様々なコレステロール代謝酵素のノックダウンを行い、去勢抵抗性と自己複製能を測定した。

4. RB-FAO-IL6 あるいは RB-FAO-CCL2 機軸の本態解明

H26~H28 の基盤 B 研究によって、乳がんによる RB 不活性化が CPT1b を中心に脂肪酸酸化 遺伝子の発現を上昇させ、ROS 依存的に JNK を活性化、これによって IL-6 の分泌が高まり、STAT3 依存的にがん細胞の自己複製能を高めることが明らかになった。RB と脂肪酸酸化遺伝子をつなぐ分子機構の解明に挑戦した。また CCL2 が RB の新規標的である可能性が浮上したので、この臨床的意義とメカニズムを解析した。

5. RB と核酸代謝

RB 野生型がんへの合成 CDK4/6 阻害剤の作用機序とそれに対する耐性の機構を解明するため、RB, p107, p130, p53 を全て欠くマウス肝細胞から生じる肝細胞がんを株化し、解析した。また、ヒト由来の肝細胞がん HepG2 において恒常的活性型の RB を導入し、挙動と代謝と観察した。

4. 研究成果

1. RB-PGAM 機軸の本態解明

脂肪細胞と筋芽細胞における RB 不活性化は、分化不全を誘導する。PGAM1 や PGAM2 の

発現抑制によっても同様の表現型を観察することを見出した。PGAM1 や PGAM2 の発現抑制によって誘導されたこのような表現型は PGAM の下流代謝物であるピルビン酸の添加によってレスキューされた。驚くべきは、RB 不活性化によって誘導されるそれもピルビン酸の添加によってレスキューされたことである。故に、RB-PGAM-解糖系という基軸が、細胞の分化に有意に寄与することが確認された。加えて、PGAM1 の胃がん細胞における不活性化は、スフェアの形成を促進した。RB の不活性化がスフェアを促進することは既知で有り、つまり、RB-PGAM1 基軸は、がん細胞の未分化化な挙動（がん幹細胞性）にも大きな影響を及ぼすことが判った。

2. RB と脂質代謝

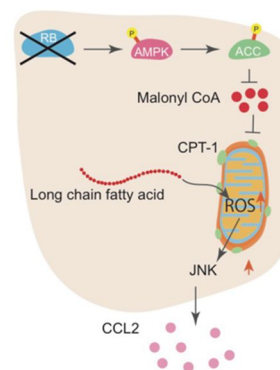
RB-ELOVL6 および RB-SCD1DKO マウスは有意な寿命延長を示さなかった。しかし、ELOVL6 を高発現する乳がんや肺がん細胞株における ELOVL6 の発現抑制は、細胞周期停止を誘導した。この時、パルミチン酸の増加に伴いセラミドの蓄積が起こることも判った。ELOVL6 発現抑制細胞を特異的に傷害する薬剤をスクリーニングしたところ、AKT 阻害剤が浮かび上がった。実際に ELOVL6 発現抑制細胞では、AKT のリン酸化が亢進していた。製薬企業とも協力し、ELOVL6 阻害剤開発に向けての POC 獲得を目指す。

3. RB-コレステロール代謝機軸の本態解明

前立腺がん細胞株 LNCaP における RB ノックダウンが、去勢抵抗性と自己複製能の亢進をもたらすことを確認した。またこのような細胞がコレステロール合成を阻害するスタチンに対して感受性を獲得することを突き止めた。コレステロール合成を司る HMG-CoA の活性ドメインの強制発現に依って、あるいは、培地への過剰なコレステロール添加に依って、スフェア形成を促進することができた。今後、スタチンのドラッグリポジショニングを目指す。

4. RB-FAO-IL6 あるいは RB-FAO-CCL2 機軸の本態解明

RB が IL6 あるいは CCL2 の産生を制御する事によって腫瘍自身の自己複製能や腫瘍微小環境を調節する機構を解明した。RB 不活性化は AMPK の活性(リン酸化)を亢進させることが判った。活性化した AMPK は ACC をリン酸化することによってこの活性を低下させる。これによってマロニル CoA の酸性の低下が起こり、CPT-1 の活性が上昇、脂肪酸酸化が亢進する。これによりミトコンドリアの活性酸素(ROS)の生産が亢進し、JNK を活性化、この下流にある IL6 や CCL2 の遺伝子発現が亢進するというパスウェイを提唱した（



右図)。CCL2 の臨床的意義を探索するために、CCL2 の受容体である CCR2 を欠くマウスを MMTV-cre; Rb^{flox} マウスに導入した。CCR2 欠損背景は、Rb 欠失による乳がん発がんをほぼ完全に阻害した。乳がんにおいては RB 経路がしばしば不活性化しており、今後は、CCL2-CCR2 基軸への介入に臨床的意義が有るか否かを探索する。

5. RB と核酸代謝

RB, p107, p130, p53 を全て欠くマウス肝細胞から生じる肝細胞がんにおいて RB を導入し、合成 CDK4/6 阻害剤で処理すると、感受性が劇的に亢進することが判った。同細胞に、恒常的活性化型 RB 変異体である RB7LP を導入すると、合成 CDK4/6 阻害剤で処理した場合と同様に細胞老化や細胞死が誘導される事が判った。ヒト由来の RB 野生型肝細胞がんを DCK4/6 阻害剤で処理することによって RB の機能を復活させると、細胞老化や細胞死が誘導された。RB 機能亢進と相乗的に作用する化合物を、キナーゼ阻害剤ライブラリーを用いて探索し、IKKβ阻害剤を見出した。RB 機能亢進は、核酸代謝の異常によって、IKKβの活性を上昇させることも判った。合成 CDK4/6 阻害剤と IKKβ阻害剤のコンビネーションによる新しい肝細胞がん治療法を提案する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Thumkeo D., Katsura Y., Nishimura Y., Kanchanawong P., Tohyama K., Ishizaki T., Kitajima S., Takahashi C., Hirata T., Watanabe N., Krummel M. F., Narumiya S.	4. 巻 6
2. 論文標題 mDia1/3-dependent actin polymerization spatiotemporally controls LAT phosphorylation by Zap70 at the immune synapse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 2432-2432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aay2432	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Li Fengkai, Kitajima Shunsuke, Kohno Susumu, Yoshida Akiyo, Tange Shoichiro, Sasaki Soichiro, Okada Nobuhiro, Nishimoto Yuuki, Muranaka Hayato, Nagatani Naoko, Suzuki Misa, Masuda Sayuri, Thai Tran C., Nishiuchi Takumi, Tanaka Tomoaki, Barbie David A., Mukaida Naofumi, Takahashi Chiaki	4. 巻 79
2. 論文標題 Retinoblastoma Inactivation Induces a Protumoral Microenvironment via Enhanced CCL2 Secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3903 ~ 3915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-3604	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Nishimura Tatsunori, Nakata Asuka, Chen Xiaoxi, Nishi Kurumi, Meguro-Horike Makiko, Sasaki Soichiro, Kita Kenji, Horike Shin-ichi, Saitoh Kaori, Kato Keiko, Igarashi Kaori, Murayama Takahiko, Kohno Susumu, Takahashi Chiaki, Mukaida Naofumi, Yano Seiji, Soga Tomoyoshi, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 38
2. 論文標題 Cancer stem-like properties and gefitinib resistance are dependent on purine synthetic metabolism mediated by the mitochondrial enzyme MTHFD2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2464 ~ 2481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0589-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murata Tomiyasu, Yamaguchi Masayoshi, Kohno Susumu, Takahashi Chiaki, Kakimoto Mitsumi, Sugimura Yukiko, Kamihara Mako, Hikita Kiyomi, Kaneda Norio	4. 巻 8
2. 論文標題 Regucalcin confers resistance to amyloid- toxicity in neuronally differentiated PC12 cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 349 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Soichiro, Baba Tomohisa, Muranaka Hayato, Tanabe Yamato, Takahashi Chiaki, Matsugo Seiichi, Mukaida Naofumi	4. 巻 17
2. 論文標題 Involvement of Prokineticin 2-expressing Neutrophil Infiltration in 5-Fluorouracil-induced Aggravation of Breast Cancer Metastasis to Lung	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1515 ~ 1525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-17-0845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhao J, Okamoto Y, Asano Y, Ishimaru K, Aki S, Yoshioka K, Takuwa N, Wada T, Inagaki Y, Takahashi C, Nishiuchi T, Takuwa Y.	4. 巻 13(5)
2. 論文標題 Sphingosine-1-phosphate receptor-2 facilitates pulmonary fibrosis through potentiating IL-13 pathway in macrophages.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0197604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.371/journal.pone.0197604	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitajima S., Asahina H., Chen T., Guo S., Quiceno LG., Cavanaugh JD., Merlino AA., Tange S., Terai H., Kim JW, Wang X., Zhou S., Xu M., Wang S., Zhu Z., Thai TC., Takahashi C., Wang Y., Neve R., Stinson S., Tamayo P., Watanabe H., Kirschmeier PT., Wong K., Barbie DA.	4. 巻 34
2. 論文標題 Overcoming Resistance to Dual Innate Immune and MEK Inhibition Downstream of KRAS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Cell	6. 最初と最後の頁 439 ~ 452.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2018.08.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Tatsunori, Nakata Asuka, Chen Xiaoxi, Nishi Kurumi, Meguro-Horike Makiko, Sasaki Soichiro, Kita Kenji, Horike Shin-ichi, Saitoh Kaori, Kato Keiko, Igarashi Kaori, Murayama Takahiko, Kohno Susumu, Takahashi Chiaki, Mukaida Naofumi, Yano Seiji, Soga Tomoyoshi, Tojo Arinobu, Gotoh Noriko	4. 巻 38
2. 論文標題 Cancer stem-like properties and gefitinib resistance are dependent on purine synthetic metabolism mediated by the mitochondrial enzyme MTHFD2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2464 ~ 2481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0589-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitajima S, Yoshida A, Kohno S, Li F, Suzuki S, Nagatani N, Nishimoto Y, Sasaki N, Muranaka H, 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, Takahashi C	4. 巻 36
2. 論文標題 The RB?IL-6 axis controls self-renewal and endocrine therapy resistance by fine-tuning mitochondrial activity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5145 ~ 5157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/onc.2017.124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Akiyo, Kitajima Shunsuke, Li Fengkai, Cheng Chaoyang, Takegami Yujiro, Kohno Susumu, Wan Yuan Song, Hayashi Naoyuki, Muranaka Hayato, Nishimoto Yuuki, Nagatani Naoko, Nishiuchi Takumi, Thai Tran C, Suzuki Sawako, Nakao Shinji, Tanaka Tomoaki, Hirose Osamu, Barbie David A., Takahashi Chiaki	4. 巻 8
2. 論文標題 <i>MicroRNA-140</i> mediates RB tumor suppressor function to control stem cell-like activity through interleukin-6	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 13872-13885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.14681	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Muranaka H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Kohno S, Nishimoto Y, Nagatani N, Suzuki M, Kulathunga L A N, Sasaki N, Okada N, Matsuzaka T, Shimano H, Tada H, Takahashi C	4. 巻 6
2. 論文標題 A distinct function of the retinoblastoma protein in the control of lipid composition identified by lipidomic profiling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogenesis	6. 最初と最後の頁 e350 ~ e350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/oncsis.2017.51	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagata Naoto, Xu Liang, Kohno Susumu, Ushida Yusuke, Aoki Yudai, Umeda Ryohei, Fuke Nobuo, Zhuge Fen, Ni Yinhua, Nagashimada Mayumi, Takahashi Chiaki, Suganuma Hiroyuki, Kaneko Shuichi, Ota Tsuguhito	4. 巻 66
2. 論文標題 Glucoraphanin Ameliorates Obesity and Insulin Resistance Through Adipose Tissue Browning and Reduction of Metabolic Endotoxemia in Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 1222 ~ 1236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db16-0662	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitajima Shunsuke, Takahashi Chiaki	4. 巻 108
2. 論文標題 Intersection of retinoblastoma tumor suppressor function, stem cells, metabolism, and inflammation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1726 ~ 1731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13312	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Takahashi C
2. 発表標題 RB tumor suppressor functions in metabolic regulation.
3. 学会等名 VI International conference "Modern biotechnology for science and practice" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野晋, Paing Linn, 曾我朋義, 高橋智聡
2. 発表標題 RB欠損に付随する代謝遺伝子欠損を標的とした治療法の探索
3. 学会等名 第7回がん代謝研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi C
2. 発表標題 RB1 inactivation induces a protumoral microenvironment via enhanced cytokine and chemokine secretion.
3. 学会等名 第9回中国復旦大学上海がんセンタージョイントシンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi C
2. 発表標題 RB1 inactivation induces a protumoral microenvironment.
3. 学会等名 世界展開力ロシア シンポジウム (Russia-Japan Medical symposium) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Li F, Kitajima S and Takahashi C
2. 発表標題 RB inactivation enhances protumoral microenvironment by elevating CCL2 expression.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kulathunga N, Kohno S, Muranaka H and Takahashi C
2. 発表標題 High Fat Diet Exposure Induces c-Myc Stabilization in Mammary Gland Epithelium.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Paing Linn, Kohno S and Takahashi C
2. 発表標題 Therapeutic Vulnerability of RB1-SUCLA2 co-deleted Prostate Cancer.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野晋, 高橋智聡
2. 発表標題 RB-KDM5Aによる代謝制御機構の解明
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三木貴雄, 高橋智聡, 野田亮
2. 発表標題 RBに着目したがんと概日リズムの連関の解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田宣宏, 村中勇人, 吉川清次, 妹尾昌治, 高橋智聡
2. 発表標題 乳がん治療薬抵抗性獲得機構におけるNFYAの機能解明
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kitajima S, Takahashi C and Barbie DA
2. 発表標題 STING signaling in KRAS-driven lung cancer.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi C
2. 発表標題 RB1 inactivation induces a protumoral microenvironment via enhanced CCL2 secretion.
3. 学会等名 2019 International RB Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi C
2. 発表標題 RB1 inactivation induces a protumoral microenvironment.
3. 学会等名 International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Paing Linn, Kohno S and Takahashi C
2. 発表標題 Pharmacologically targetable vulnerability in prostate adenocarcinoma carrying RB1-SUCLA2 deletion.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田富保, 河野晋, 高橋智聡, 疋田清美, 金田典雄
2. 発表標題 リポポリサッカライドによって惹起される炎症反応に対するregucalcinの抑制効果
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野晋, 岡橋伸幸, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡.
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素KDM5AとRBが制御する代謝分子の探索
3. 学会等名 第6回がん代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohno S and Takahashi C
2. 発表標題 RB controls differentiation through positive regulation of phosphoglycerate mutases
3. 学会等名 Abcam Cancer and Metabolism conference 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Muranaka H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Kohno S, Nishimoto Y, Nagatani N, Suzuki M, Kulathunga N, Sasaki N, Okada N, Matsuzaka T, Shimano H, Tada H and Takahashi C
2. 発表標題 A distinct function of the retinoblastoma protein in the control of lipid composition identified by lipidomic profiling.
3. 学会等名 Abcam Cancer and Metabolism conference 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Muranaka H and Takahashi C.
2. 発表標題 A distinct function of the retinoblastoma protein in the control of lipid composition identified by lipidomic profiling.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野晋, 岡橋伸幸, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡.
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素KDM5AとRBが制御する代謝分子の探索
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi C
2. 発表標題 RB controls undifferentiated status through positive regulation of phosphoglycerate mutases.
3. 学会等名 第13回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 張智恒, 村中勇人, 高橋智聡
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素ELOVL6のがんにおける遺伝子発現とがん促進効果の作用機序の検討
3. 学会等名 第13回スフィンゴセラピー研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi C
2. 発表標題 Regulation of metabolism by RB tumor suppressor gene.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahashi C
2. 発表標題 Metabolic regulation by RB tumor suppressor.
3. 学会等名 The 10th Commemorative Lecture of Pin-Wen Lin of Pancreatic Cancer and 2017 Cancer Biology Symposium
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahashi C
2. 発表標題 Regulation of metabolism by RB tumor suppressor.
3. 学会等名 The 33rd International Symposium of Radiation Biology Center, Kyoto University
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河野晋, 岡橋伸幸, 松田史生, 清水浩, 高橋智聡
2. 発表標題 悪性進展過程におけるRBの代謝調節機能
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 河野晋, 村中勇人, 北嶋俊輔, 佐々木信成, 鈴木美砂, 高橋智聡	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 5
3. 書名 実験医学増刊号「RBとがんの代謝」Vol.35 No.10 p21-25, 2017曾我朋義編	

〔産業財産権〕

〔その他〕

高橋智聡研究室HP
<http://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html>
 高橋智聡研究室HP
<http://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	河野 晋 (Koohno Susumu)		