

令和 3 年 4 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22555

研究課題名（和文）SUCLA2欠失によって生ずる代謝脆弱性を標的とする新規創薬研究

研究課題名（英文）Drug development targeting metabolic vulnerability associated with SUCLA2 loss

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺がんにおいて10-30%程度の頻度で起こるRB1遺伝子領域のホモ型欠失にその近傍に位置するSUCLA2遺伝子が極めて頻りに巻き込まれることが判った。SUCLA2をノックアウトすると実際に様々な代謝脆弱性が発現した。これは治療戦略上重要なアキレス腱となり得ると考えた。SUCLA2遺伝子欠失を標的とした化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、いくつかのヒット化合物を得た。このうちチモキノンの研究開発に注力し、構造展開と分子標的同定を行った。また、SUCLA2遺伝子欠失の診断法の開発とバイオマーカーの探索を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行前立腺がんの治療には抗アンドロゲン薬等が用いられるが、その効果は限定的であり、新しい治療法の開発が待望されている。進行前立腺がん多くにおいてSUCLA2のホモ型ないしヘテロ型欠失が存在し、しかも、これを治療標的にできるという我々の発見は、前立腺がん治療の新しいパラダイムを拓いたとともに、がん特異的な代謝異常を標的としたがん治療が可能であることを示唆した。これは多くの種類のがん治療に応用することのできる概念・方法論である。

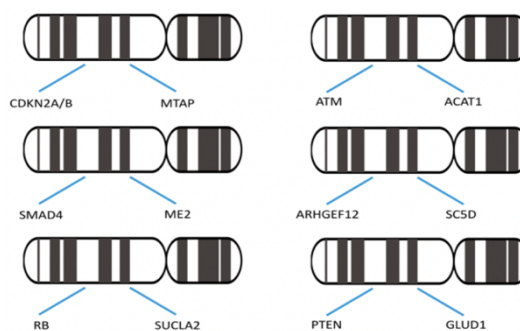
研究成果の概要（英文）：We discovered that the SUCLA2 gene located in the vicinity of RB1 is collaterally deleted together with RB1 with 10-30% prevalence in advanced prostate cancer. SUCLA2 gene encodes a metabolic enzyme constituting the α -subunit of the succinate CoA ligase heterodimer that reversibly converts succinyl CoA to succinate. We further found that SUCLA2 deficiency generates a certain metabolic vulnerability thus could be an important Achilles tendon in the treatment strategy. We screened chemical libraries to find compounds that specifically kill SUCLA2-deficient cells and obtained several hits. In this research, we focused on one of them thymoquinone. We performed structural development and molecular target identification. We also aimed to develop a diagnostic method for SUCLA2 gene deletion and search for biomarkers.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：がん 前立腺がん 代謝 RB1 SUCLA2 チモキン

1. 研究開始当初の背景

我々は、長年にわたり RB がん抑制遺伝子の代謝制御機能とその分子機構を研究するとともに、がんの治療標的となり得るがん特異的な代謝様態を探索してきた。その過程で、がん細胞の代謝と正常組織・胚幹細胞のそれには多くの共通点があることに気付いた。つまり、正常細胞でもありうる代謝様態を標的とすれば、副作用の出現は免れない。がん細胞の代謝を標的とする治療法を開発するためには、真にがん特異的な代謝動態を標的としなくてはならない。これを実現するために、がん腫ごとに特異的なゲノム異常が報告されていることに着目した。がん腫のゲノム異常が代謝遺伝子を巻き込んでいるならば、がん腫に特異的な代謝異常が存在するかも知れない。我々は、ゲノム欠失のホットスポットである既知のがん抑制遺伝子の近傍 100kb 以内に位置する代謝関連遺伝子を探索、以上の 6 組の遺伝子ペアを発見した。このうち、CDKNA2A/B の近傍の MTAP、PTEN の近傍の GLUD1 に関しては、特定のがん腫における co-deletion がすでに報告されていた。我々はまず、高頻度で起きることを察知した、膵がんにおける SMAD4-ME2 と前立腺がんにおける RB1-SUCLA2 の同時欠失に標的を定めた。ところが、その探索中に、膵がんの進展過程において 29%ほどの頻度でホモ欠失する SMAD4 がん抑制遺伝子とその近傍に位置する malic enzyme 2(ME2)の同時欠失が、そのアイソザイムである ME3 阻害と副側致死性 (collateral lethality)を示す可能性が米国のグループによって報告された(Nature 542: 119-123, 2017)。よって、我々は、ヒトのがん種において4番目にホモ欠失頻度の高いがん抑制遺伝子である RB1 の近傍に位置する SUCLA2 が、特に前立腺がんにおいて RB のホモ欠失と挙動を共にすることのみに標的を定め、この知見の創薬展開に進むことにした。



頻繁に欠失するがん抑制遺伝子の近傍に位置する代謝遺伝子群

2. 研究の目的

前立腺がんは、臨床的・生物学的な多様性が高く、治療(去勢)抵抗性のクローンの出現する頻度の高いことが、その難治性の背景となっている。前立腺がんの 10~30%で起こる染色体 13 番長腕 RB1 遺伝子領域の欠失は、アンドロゲン受容体経路の亢進により去勢抵抗性獲得に繋がる。ところが、RB 遺伝子領域の欠失は、逆に前立腺がんのアキレス腱ともなる可能性がある。RB 遺伝子の近傍に位置する SUCLA2 が、RB1 遺伝子領域の欠失に極めて頻繁に巻き込まれることが、我々の探索によって判明した(co-deletion あるいはパッセンジャー欠失)。CCLE 等のがん細胞株のデータベースを検索した結果、RB1 と SUCLA2 のコピー数には極めて強い相関が見出された。更には、家族性に発症した網膜芽細胞腫において SUCLA2 遺伝子欠失に由来するメチルマロン酸尿症が合併する症例も報告された。この症例のゲノム構造解析から、RB1 と SUCLA2 の両方を含むゲノム領域の欠失が見取れた。また、このタイプの遺伝子欠失を持つがんは、前立腺がんの 10~30%だけでなく、様々な希少がんを含むことも判明した。SUCLA2 は、TCA 回路の一部である succinyl CoA を可逆的に succinate に変換する succinate CoA ligase ヘテロダイマーの beta-subunit を構成する重要な代謝酵素であり、この欠失は広汎な代謝経路に影響を与えるものと考えられる。事実、SUCLA2 遺伝子の生殖系列変異・欠失は、ミトコンドリア脳症やメチルマロン酸尿症等の先天性疾患の原因となることが判明しており、明らかな代謝異常を引き起こす。我々は、種々の RB1 欠失腫瘍における SUCLA2 のパッセンジャー欠失が、がん細胞の代謝経路にもならぬ「脆弱性」をもたらす可能性があると考えた。がんの特異的な代謝遺伝子ゲノム異常つまり真にがん特異的な代謝異常を標的とすれば、スペクトルが絞られ、副作用の無いがん治療薬の開発が可能になるかも知れない。

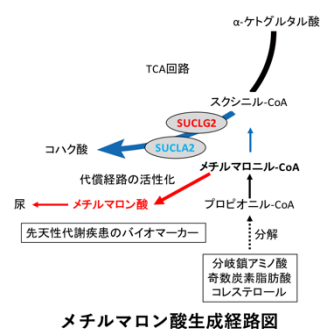
3. 研究の方法

ドロップアウトスクリーニング:当初は、SUCLA2 のアイソザイムである SUCLG2 の阻害が SUCLA2 欠失と合成致死性を発揮すると思ったが、その効果は、限定的であることが判った。そこで、我々は、SUCLA2 を欠く前立腺がん細胞株とそこに SUCLA2 を再構成した前立腺がん細胞株ペアを作成、これに加え、全代謝遺伝子 2,751 種類をカバーする代謝指向型 CRISPR-CAS9

ライブラリーを準備した。SUCLA2 欠失がなんらかの「代謝脆弱性」を生じるならば、機能的に関連する代謝遺伝子の機能不全が合成致死性を発揮するかもしれないというアイデアである。SUCLA2 を欠く前立腺がん細胞株において特異的にドロップアウト（特定の遺伝子を標的とする sgRNA 配列が細胞障害性のためにクローン消失し、次世代シーケンサーで読まれなくなる）する代謝遺伝子を検索したところ、これまで1細胞株ペアの解析により、統計的に有意な頻度と再現性をもって11の候補遺伝子を得た（上図）。11遺伝子のうちPLCB2やADSLは、データベースにおいてSUCLA2発現と逆相関が見られると同時に、SUCLA2欠損患者において、特異的にその発現が増加していた。本研究では、これまでに見つかった11遺伝子の誘導型ノックダウンによるSUCLA2欠失前立腺がん抑制効果のバリデーションとメカニズム探索によって、SUCLA2欠失前立腺がん・希少がんを特異的に治療するための分子標的探索とその創薬展開を行うとともに、代謝指向型CRISPR-CAS9ライブラリーによるドロップアウトスクリーニングを複数のSUCLA2欠失株において遂行し、汎用性のある分子標的の絞り込みを行う。

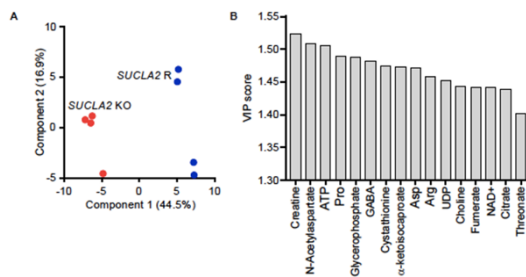
ケミカルスクリーニング：さらに我々は、SUCLA2欠失前立腺がんを特異的に抑制する化合物のスクリーニングを行ってきた。現在までに、FDA認可薬ライブラリーを含む約3,000程度の薬剤・化合物ライブラリーをスクリーニングし、天然化合物ライブラリーのスクリーニングから、チモキノン（前頁下図）がSUCLA2欠失株特異的に細胞傷害性を示すことを見出している。本研究では、まずチモキノン作用のメカニズム・分子標的探索を行う。チモキノンは別のSUCLA2欠失前立腺がんペアでも選択的作用が強く現れた。担がんモデルマウス等を用い、*in vivo*の薬効解析を進めると共に、創薬企業とも相談の上、合成展開に進みたく考えている。一方、化合物スクリーニングの規模を30,000程度に拡大し、チモキノンを凌駕するSUCLA2欠失腫瘍選択的細胞障害性を発揮する化合物の発見を目指す。

バイオマーカー探索：最後に、SUCLA2欠失腫瘍のバイオマーカーとして血中メチルマロン酸濃度を測定する系を確立する。生殖系列におけるSUCLA2変異・欠失はメチルマロン酸症を引き起こす。腫瘍におけるSUCLA2の体性欠失も低レベルながらもメチルマロン酸症を誘導するはずであり、これは、腫瘍の遺伝子検査無しにSUCLA2欠失を検出することに応用できるかも知れない。イソロイシンを含む分岐鎖アミノ酸は、プロピオニルCoAおよびメチルマロニルCoAを経て、TCA回路においてサクシニルCoAへと代謝される（本頁上図）。前立腺がん細胞におけるSUCLA2欠失により、メチルマロニルCoAが蓄積した結果、異常代謝物であるメチルマロン酸が細胞内に蓄積されると推測される。また、メチルマロニルCoAの前駆体であるプロピオニルCoAから生成するメチルクエン酸やプロピオニルグリシンが蓄積され、異常代謝物として検出される可能性がある。よって、GC/MSを用い、メチルマロン酸を含む異常有機酸の検出系構築を行うことによって、同代謝物がSUCLA2欠損のバイオマーカーになりうるかを検証する。



4. 研究成果

SUCLA2 欠失による代謝脆弱性： SUCLA2 欠失DU145細胞のメタボローム解析は、SUCLA2 欠失が明確な代謝シフトを誘導すること、特に、フマル酸の減少など、TCA 回路機能の異常を検出した（図）。これらの知見は、河野らの細胞外フラックス解析によって判明した、ミトコンドリア最大呼吸能の低下や解糖系の活性上昇と符合した。つまり、SUCLA2 欠失は前立腺がん細胞に代謝的脆弱性を付与する可能性が高い。

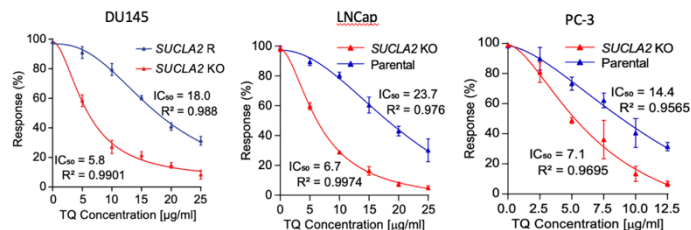


SUCLA2欠失前立腺がんにおいて観察される代謝シフト

合成致死性遺伝子探索：次に、その機能抑制がSUCLA2欠失と合成致死性となる遺伝子を探索するために、DU145細胞死インディケーター細胞を新たに調整し、前回より特異性の高まると思われる実験条件の下、約3,000種の代謝遺伝子をカバーするCRISPRiによるドロップアウト・スクリーニングを再度行ったが、この度は、該当遺伝子を見出さなかった。申請前に行ったスクリーニングによって見出した8遺伝子のバリデーションにおいても、その障害がチモキノン相

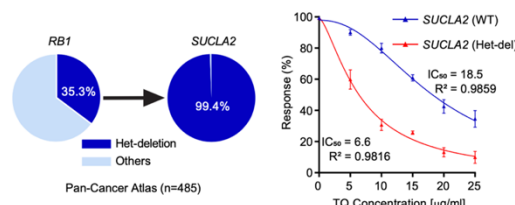
当に強くかつ再現性のある生物活性を示すものは無かった。このことは、チモキノンの分子標的が代謝遺伝子では無いことを強く示唆した。よって、我々は、チモキノンを基軸とした研究開発に全集中することとした。

一般化：AMED-PO に頂戴したアドバイスに基づき、DU145 に加え、SUCLA2 遺伝子をノックアウトした LNCaP および PC-3 細胞のチモキノン感受性を検討した。これらにおいても SUCLA2 遺伝子欠失はチモキノンへの感受性を有意に上昇させた (図)。さらには、ヘテロ SUCLA2 遺



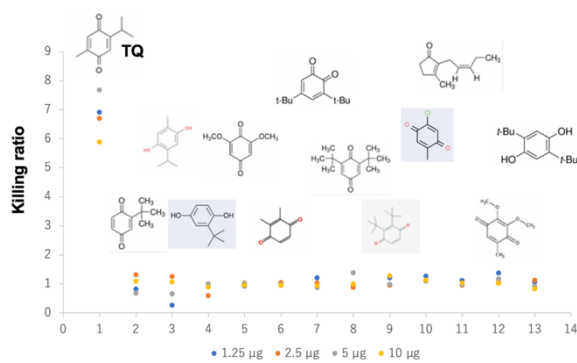
3種類の前立腺がん株においてSUCLA2欠失はチモキノン感受性を上昇させた

伝子欠失 DU145 細胞もチモキノンへの感受性を有することが判明した (図)。ホモ型とヘテロ型を合算すると、進行前立腺がん症例の 30%以上がチモキノンに感受性を示す可能性がある。



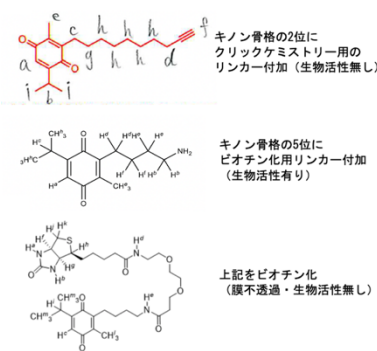
SUCLA2ヘテロ型欠失前立腺がん株における検討

構造展開：チモハイドロキノンを含むチモキノン構造類似体 12 種類の生物活性を検討した。その結果、唯一チモキノンが SUCLA2 ノックアウト細胞特異的に障害性を示した (図)。チモキノンは細胞内において NADPH quinone oxidoreductase 1 (NQO1)によりチモハイドロキノンに代謝されるが、チモハイドロキノンは SUCLA2 ノックアウト細胞に障害性を示さなかったため、チモキノンそのものが薬理活性をもつ化合物であることが明らかになった。さらに、細胞株パネルアッセイと RNA-seq の解析によって、チモキノンの細胞増殖抑制効果 (GI50) と NQO1 発現が負相関であることが明らかになった。この結果も、チモキノンがチモハイドロキノンに返還されると生物活性を喪うこと、つまり、チモキノンそのものが活性本体であることを支持している。



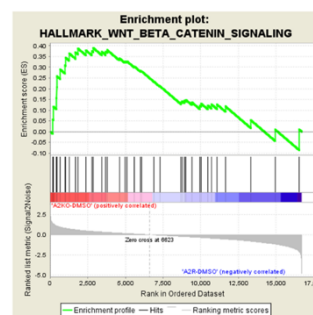
チモキノンの構造展開と生物活性

分子標的探索：これらの情報をもとにチモキノンのプローブ化を開始した。東京化成に依頼し、キノン骨格の 5 位にクリックケミストリー用のリンカーを挿入した化合物を得たが、これには、チモキノン様の生物活性が見いだせなかった。続いて、キノン骨格の 6 位にビオチン化用のリンカーを付加したものを金沢大学薬学系國嶋教授と三代助教が合成した。この化合物は、チモキノン様の生物活性を完全には喪失しなかった。これをさらにビオチン化したものは、おそらく膜不透過性のため生物活性を喪失したが、分子標的の結合実験には使用できるはずである (図)。このプローブをストレプトアビジンビーズに固定し釣り竿法とマスマスペクトル法による標的の同定を進めている。



これまで合成に成功したプローブ

細胞株パネルアッセイ：チモキノンの分子標的は未同定であるので、どのような化合物と同様の細胞障害性プロファイルを示すのかを探索する目的でこのアッセイを行っていただいた。このアッセイに用いた細胞株に SUCLA2 遺伝子を欠失するものは含まれないが、WNT シグナルに変異を有する細胞株が特異的な感受性を示した。RNA-seq の結果から、SUCLA2 欠失 DU145 細胞においては WNT シグナルの下流遺伝子群の発現が亢進することを見いだしている (図)。CRISPRi の結果と併せると、チモキノンが WNT シグナルを阻害する可能性がある。チモキノンの WNT シグナルへの影響や SUCLA2 欠失細胞における WNT シグナルの阻害が細胞障害性を示すか現在解析中である。



SUCLA2欠失細胞のWNTシグナル

SUCLA2 欠失によるシステインサクシニル化低下： SUCLA2 は TCA 回路の一部をなす。その

欠失はフマル酸レベルの低下を誘導した。サフマル酸によるシステインサクシニル化が低下した蛋白質群を抗サクシニル化システイン抗体による免疫沈降と高感度銀染色によって解析した。この分子種をマスマスペクトル法によって同定中である。これが WNT シグナルに関連する分子であれば、SUCLA2 欠失の影響を説明できるかも知れない。

大規模再スクリーニング：SUCLA2 欠失が **targetable** ないし **druggable** であることはこれまでの研究で明らかである。チモキノンよりも生物活性の高い化合物の探索を目指し、10,000 以上の規模のライブラリーのスクリーニングに対応する細胞死インディケーター細胞系の作製を行っている。これまでのスクリーニングは、金沢大学の P2 レベルで施行したが、理化学研究所（和光）においては P1 レベルで行う必要があり、このために細胞系を作製し直している。しかし、DU145 細胞株はトランスフェクションが至難であり、LNCaP や PC-3 をベースとする系にスイッチしている。分子標的が既知の化合物をヒットすれば、それがチモキノンの分子標的でもある可能性がある。

日本人症例の検討：我々の成果を 2020 年度の日本癌治療学会年会（京都市）において発表したところ、慈恵会医科大学泌尿器科の颯川晋教授から共同研究の申し込みを受けた。これまでの解析に用いたデータベースや Tissue Microarray はほぼ全て国外の患者の検体に基づいており、日本人の前立腺がん症例に RB1-SUCLA2 遺伝子欠失がどのくらいいるのか全くデータが無かった。そこで、颯川晋教授らは、彼らが独自に作製し、100 例近くの症例を含む Tissue Microarray における RB1 および SUCLA2 の発現を検索し、SUCLA2 陰性例が有意症例数存在すること、そのような患者の Gleason Score が高い傾向にあることを見いだしている。この結果を踏まえ、さらに、FISH 法を用い、前立腺がん症例における RB1 および SUCLA2 遺伝子のコピー数とカルテ情報の紐付けに挑戦している。

PDX マウス：慈恵会医科大学泌尿器科には、前立腺がん患者手術検体由来の凍結切片が多数保存されており、これらを免疫不全マウスに移植し増殖する PDX マウスも複数系統維持している。現在、これらの移植可能腫瘍片における SUCLA2 のステータスを調査しており、該当マウスがあれば、チモキノンによる治療実験に供する。

診断法開発：データベースの検索や Tissue Microarray の解析から SUCLA2 遺伝子ホモ型欠失は進行前立腺がんにおいて 10-30%の頻度と見積もっている。実臨床において前立腺がん患者の迅速な診断を行う必要がある。骨転移巣からの検体採取は困難であり、慈恵会医科大学泌尿器科と共同で ctDNA による診断が可能か検討中である。

バイオマーカー探索：SUCLA2 遺伝子の生殖系列欠失は、メチルマロン酸尿症を引き起こす。このことから、血中あるいは尿中のメチルマロン酸をバイオマーカーとして測定できないかと考えた。金沢大学薬学系の増尾友哉助教とともに SUCLA2 欠失細胞株培養上清のアンターゲットメタボロミクス解析を開始した。この測定がうまくできれば、慈恵会医科大学泌尿器科と相談し血中・尿中のメチルマロン酸の検出を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 3件）

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 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 Kulathunga N, Kohno S, Linn P, Nishimoto Y, Horike S, Zaraiskii M, Kumar S, Muranaka H and Takahashi C.	4. 巻 111
2. 論文標題 Peripubertal High Fat Diet Promotes c-Myc Stabilization in Mammary Gland Epithelium.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2336-2348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14492	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 該当する

1. 著者名 Kohno S, Linn P, Nagatani N, Watanabe Y, Kumar S, Soga T and Takahashi C.	4. 巻 39
2. 論文標題 Pharmacologically targetable vulnerability in prostate cancer carrying RB1-SUCLA2 deletion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5690-5707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-1381-6	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 該当する

1. 著者名 Seliverstov RY, Zaraiskiy MI, Tyurin RV, Naryshkin AG, Valerko VG, Semiglazov VV and Takahashi C.	4. 巻 19
2. 論文標題 MicroRNA in monitoring of the evolution of glial cerebral tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Siberian Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 47-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21294/1814-4861-2020-19-3-47-53	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 該当する

1. 著者名 Murata T, Yamaguchi M, Kohno S, Takahashi C, Watanabe R, Hatori K, Hikita K and Kaneda N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Regucalcin enhances adipocyte differentiation and attenuates inflammation in 3T3-L1 cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.,	6. 最初と最後の頁 1967-1984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12947.	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 該当する

1. 著者名 Kitajima S, Li F, Takahashi C.	4. 巻 21
2. 論文標題 Tumor Milieu Controlled by RB Tumor Suppressor.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2450-2450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072450	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 該当する

1. 著者名 Takahashi C and Kato J.	4. 巻 1
2. 論文標題 Synthetic inhibitors of CDK4/6 activities and tumor suppression: a preface to the special issue.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Onco	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/onco1010001	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 該当する

1. 著者名 Nomura N, Ito C, Ooshio T, Tadokoro Y, Kohno S, Ueno M, Kobayashi M, Kasahara A, Takase Y, Kurayoshi K, Si S, Takahashi C, Komatsu M, Yanagawa T, Hirao A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Essential role of autophagy in protecting neonatal haematopoietic stem cells from oxidative stress in a p62-independent manner.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 1666-1666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81076-z	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

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

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 Linn P, 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 Linn P, 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 河野晋, Paing Linn, 曾我朋義, 高橋智聡.
2. 発表標題 RB1-SUCLA2欠損による代謝脆弱性を標的とした前立腺がん治療法の探索
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋智聡, Paing Linn, 曾我朋義, 河野晋.
2. 発表標題 進行前立腺がんにおけるRB1-SUCLA2遺伝子欠失を標的とする新規治療
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 SUCLA2遺伝子欠失前立腺がんを特異的に死滅させる化合物	発明者 高橋智聡、河野晋、 Paing Linn	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-228526	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 R B 1 陽性癌の治療用医薬組成物及びキット	発明者 高橋智聡、河野晋、 盛金丹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-180429	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

高橋智聡研究室ホームページ
<https://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html>
金沢大学がん進展制御研究所ホームページ
<http://ganken.cri.kanazawa-u.ac.jp>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
オーストラリア	南オーストラリア大学			