

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03509

研究課題名（和文）RB1がん抑制遺伝子の代謝制御機能

研究課題名（英文）RB1 tumor suppressor functions in metabolism

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） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：RB1-PGAM基軸が筋分化を正に制御することを解明した。RB1の下流遺伝子ELOVL6の乳がんにおける阻害は、増殖抑制を示した。この時セラミド生産が亢進、これがAKTシグナルを抑制することを見出した。RB1によって制御されるコレステロールのfate metaboliteとしての作用を解明した。RB1によるイソプレニル化経路の制御がp130によって代償される機構を見出した。RB1野生型肝細胞がんのCDK4/6阻害剤に対する初期耐性が、IKKb-NF-κB経路とAKT活性に依存することを解明、KRAS変異膵がんに対するCDK4/6阻害剤併用療法レシビ適応のラショナル探索を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RB1不活性化は、発がん時よりもむしろ悪性進展時において頻繁である。この帰結は、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。本研究は、細胞内の代謝制御におけるRB1機能に焦点を当て、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。

研究成果の概要（英文）：We found that the RB1-PGAM axis positively controls muscle differentiation. Inhibition of the RB1 downstream gene ELOVL6 in breast cancer showed growth suppression. We found that ceramide production increases following ELOVL6 inhibition, which suppresses AKT signaling. We elucidated the action of cholesterol as a fate metabolite regulated by RB1. We found a mechanism whereby the regulation of the isoprenylation pathway by RB1 is compensated for by p130. We found that early resistance of RB1 wild-type hepatocellular carcinoma to CDK4/6 inhibitors depends on IKKb-NF-κB and AKT activity. We explored rationales for adaptation of CDK4/6 inhibitor combination therapy recipe for KRAS mutant pancreatic cancer.

研究分野：腫瘍学

キーワード：がん抑制遺伝子 がん代謝 解糖系 ミトコンドリア 脂質代謝 RB1

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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が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 年を迎える今日でも、RB1 機能は部分的にしか理解されていないと言ってよい(Kohno, WJSC 2016; Dyson, Gen.Dev. 2016)。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。本計画では、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ることが出来るかを問うた。

2. 研究の目的

これまで、我々は、(1) RB1 が、PGAM(phosphoglyceromutase)1,2 の発現を調節する事によって糖代謝を、そして、そのことによって細胞分化を制御する事、(2) ELOVL6 あるいは SCD1 の発現を調節する事によって、脂質合成の質的制御を行うこと、(3) 前立腺がんにおける RB1 不活性化がコレステロールの合成亢進と去勢抵抗性を生じさせること、(4) 乳がん悪性進展における RB1 の不活性化が、脂肪酸酸化を亢進させることによって IL6 や CCL2 等の分泌を亢進させ、乳がん細胞自身の未分化性を高めるとともに腫瘍微小環境の改変によって免疫回避を誘導する事、そして、(5) 最近臨床でも大変注目されている CDK4/6 阻害剤 Palbociclib による RB1 の活性化が、核酸代謝異常を介して抗アポトーシス経路を活性化させる為に薬剤耐性を生じる事、等々を明らかにして来た。本研究では、これまでの研究によって同定した RB1 の代謝機能の分子機構とその臨床的意義を探索する。

3. 研究の方法

(1) 糖代謝

RB1-PGAM 基軸が、どのように筋分化、脂肪分化やがん細胞の未分化な挙動を決定するのかを問うために、RB1 をノックダウンした細胞において PGAM を強制発現させ、細胞の挙動を調べた。RB1, PGAM それぞれノックアウトした細胞、RB1 をノックアウトして PGAM を強制発現した細胞の ¹³C フラックス解析およびメタボローム解析を行い、分化や未分化性の制御に関わる代謝経路を明らかにした。また、このような細胞群のヒストンアセチル化を ChIP-seq 法によって検討する。更に、RB1 が PGAM の転写を正に制御する機構を探索した。また、胃がん細胞において PGAM1 をノックダウンすることによって生じるスフェア形成の分子・代謝機構を深く探索することにより、がん幹細胞の代謝の解明を目指した。また、スフェア細胞のシングルセ

ル解析を行い、胃がん細胞の未分化性を裏付けする遺伝子群を網羅的に探索することによって、RB1-PGAM 基軸の全貌を解明した。

(2) 脂質の質的制御

ELOVL6 の創薬標的としての proof of concept (POC)取得を目指した。ELOVL6 阻害時のリピドーム解析、遺伝子発現解析を推進した。ELOVL6 の阻害時特異的に細胞障害性を発揮する化合物のスクリーニングを行った。ELOVL6 をはじめとする脂肪酸の鎖長延長に関わる遺伝子群の発現には、細胞周期性があることを見出していた。ELOVL6 発現は、G1 期で最大であった。Fucci 等のレポーターシステムを用いこの詳細を明らかにするとともに、脂質合成の量的・質的な成熟度が細胞周期の進行を決める『脂質チェックポイント』と呼ぶべき新しい機構が存在するのではないかと考え、研究を推進した。また、RB1-ELOV6 基軸の発見は、RB1 とセラミドの関連の探索にも発展した。

(3) コレステロール代謝

コレステロール代謝異常(いわゆる高脂血症)と前立腺がんの去勢抵抗性獲得・再発は正相関する。RB1 不活性化時の総コレステロールおよび DHT (dihydrotestosterone) の濃度を測定、AR の核移行との因果関係を調べた。去勢抵抗性前立腺がんモデルにスタチンを投与し 本剤の有効性の POC を得る。スタチンのドラッグ・リポジショニングのための基礎研究を推進した。

(4) 脂肪酸酸化、AMPK

RB1 不活性化によって AMPK のリン酸化が亢進する機構の解明は、RB1 によるケモカイン分泌制御機構の全貌のみならず、RB1 の代謝制御機能の本態を浮き彫りにする可能性がある。AMPK の活性制御につながる経路、すなわち Ca シグナル、NAD⁺/NADH、AMP/ATP 比等の測定を行った。

(5) 核酸代謝

臨床的に非常に注目されている CDK4/6 阻害剤が RB7LP と同様のシグナルを惹起することが明確になった。CDK4/6 阻害剤と IKK 阻害剤の併用が臨床的に効果を発揮するすると考え、担肝臓がんモデルマウスに両剤を投与し、その結果を解析することによって、肝細胞がんに対する新しい治療法を提案する。また KRAS がんに本剤を適応拡大する為のラショナルレを蒐集した。

4 . 研究成果

RB1-PGAM 基軸が筋分化を正に制御することを解明した。これは、RB1 が組織特異的転写因子を介さずに、糖代謝の調節を介して細胞分化を制御する初めての発見となった。RB1 の下流遺伝子として発見した ELOVL6 の乳がんにおける発現亢進は患者予後を著しく悪くすることに気づき、様々な乳がん株においてノックダウン実験を行ったところ、顕著な増殖抑制を示した。この時 C16 脂肪酸の伸長反応が抑制され蓄積し、セラミドへの代謝が亢進、これが AKT シグナルを抑制する可能性を見出した。また ELOVL6 不活性化への耐性発現が AKT の再活性化に依存することも判明した(投稿準備中)。RB1 によって制御されるコレステロールの fate metabolite としての可能性を追求した。細胞内のコレステロール増加がミトコンドリア機能を抑制することを見出した。さらに、コレステロールに結合するミトコンドリア蛋白質を同定、この機構を解明しつつある(投稿準備中)。RB1 による脂肪酸合成ならびに脂肪ベータ酸化経路の制御が、ケモカイン分泌の抑制に繋がる機構を既に解明した。本研究機関に、RB1 によるイソプレニル化経路の制御が p130 によって代償される機構も明らかにした(文献 1)。最後に、RB1 野生型肝細

胞がんの CDK4/6 阻害剤に対する初期耐性が、IKK β -NF- κ B 経路あるいは AKT 活性に依存することを明らかにした（文献 2）。これは、RB1 無リン酸化状態が核酸合成不全から DNA 損傷応答を引き起こしたことによって細胞のサバイバル経路が活性化する為であった。CDK4/6 阻害剤と IKK β -NF- κ B 経路阻害剤あるいは AKT 阻害剤の組み合わせが進行肝細胞がん治療の有望なレシピである事を報告した。さらに、RB1 野生型 KRAS 変異腫瘍がん、小細胞肺がん、大腸がんへの CDK4/6 阻害剤の提要拡大を企図し、それぞれの細胞株に誘導性の RB7LP を導入したものを 用い化合物スクリーニングを実施した。この結果、複数の細胞増殖経路の阻害剤を見出し、現在、上記がん特に進行膵臓がんに対する CDK4/6 阻害剤併用療法レシピ適応の為のラショナルの探索を行っている（投稿準備中）。

【文献】

- (1) Gong L, Voon DC, Nakayama J, Takahashi C and Kohno S. RB1 loss induces quiescent state through downregulation of RAS signaling in mammary epithelial cells. *Cancer Sci.*, 2024. doi: 10.1111/cas.16122
- (2) Sheng J, Kohno S, Okada N, Okahashi N, Teranishi K, Matsuda F, Shimizu S, Linn P, Nagatani N, Yamamura M, Harada K, Horike S, Inoue H, Yano S, Kumar S, Kitajima S, Ajioka I and Takahashi C. Treatment of retinoblastoma 1-intact hepatocellular carcinoma with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor combination therapy. *Hepatology*, 74(4):1971-1993, 2021. doi: 10.1002/hep.31872.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 14件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Gong Linxiang, Voon Dominic Chih Cheng, Nakayama Joji, Takahashi Chiaki, Kohno Susumu	4. 巻 -
2. 論文標題 RB1 loss induces quiescent state through downregulation of RAS signaling in mammary epithelial cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.16122	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 Fujita Hikaru, Arai Sachiko, Arakawa Hiroshi, Hamamoto Kana, Kato Toshiyuki, Arai Tsubasa, Nitta Nanaka, Hotta Kazuki, Hosokawa Natsuko, Ohbayashi Takako, Takahashi Chiaki, Inokuma Yasuhide, Tamai Ikumi, Yano Seiji, Kunishima Munetaka, Watanabe Yoshihiro	4. 巻 102
2. 論文標題 Drug-drug conjugates of MEK and Akt inhibitors for RAS-mutant cancers	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 117674 ~ 117674
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmc.2024.117674	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 Montazkari Sarah, Dev Choudhury Anahita, Yong Zachary Wei Ern, Le Dong Thanh, Nguyen Canh Hiep, Harada Kenichi, Hori Toshiyuki, Osato Motomi, Takahashi Chiaki, Koh Cai Ping, Voon Dominic Chih-Cheng	4. 巻 -
2. 論文標題 Differential requirement for IL-2 and IL-23 in the differentiation and effector functions of Th17/ILC3-like cells in a human T cell line	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Leukocyte Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jleuko/qiae034	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 Ma M, Wu M, Gu S, Yang J, Wang C, Zhang Y, Cheng S, Xu S, Zhang M, Wu Y, Zhao Y, Tian X, Takahashi C, Sheng J, and Wang Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Inactivation of CSGALNACT2 Promotes Ovarian Cancer Migration and Invasion Through the MAPK/ERK Signaling Pathway.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Onco	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Okada Nobuhiro, Ueki Chihiro, Shimazaki Masahiro, Tsujimoto Goki, Kohno Susumu, Muranaka Hayato, Yoshikawa Kiyotsugu, Takahashi Chiaki	4. 巻 6
2. 論文標題 NFYA promotes malignant behavior of triple-negative breast cancer in mice through the regulation of lipid metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04987-9	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 Noguchi M, Kohno S, Pellattiero A, Machida Y, Shibata K, Shintani N, Kohno T, Gotoh N, Takahashi C, Hirao A, Kasahara A, and Scorrano L.	4. 巻 -
2. 論文標題 Inhibition of the mitochondria-shaping protein Opa1 restores sensitivity to Gefitinib in a lung adenocarcinoma resistant cell. Cell Death & Disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Noyes C, Kitajima S, Li F, Suita Y, Miriyala S, Isaac S, Ahsan N, Knelson E, Vajdi A, Tani T, Thai TC, Xu D, Murai J, NTapinos N, Takahashi C, Barbie DA and Yajima M.	4. 巻 -
2. 論文標題 The germline factor DDX4 contributes to the chemoresistance of small cell lung cancer cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Commun. Biol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Inaba Y, Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Oshima Y, Tsuchiya K, Murai S, Takahashi C, Matsumoto M, Kitajima S, Yamamoto Y, Honda M, Asahara S, Ravnskjaer K, Horike S, Kaneko S, Kasuga M, Nakano H, Harada K, Inoue H	4. 巻 14
2. 論文標題 The transcription factor ATF3 switches cell death from apoptosis to necroptosis in hepatic steatosis in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-35804-w	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 Pham Loc Thi, Peng Hui, Ueno Masaya, Kohno Susumu, Kasada Atuso, Hosomichi Kazuyoshi, Sato Takehiro, Kurayoshi Kenta, Kobayashi Masahiko, Tadokoro Yuko, Kasahara Atsuko, Shoulkamy Mahmoud I., Xiao Bo, Worley Paul F., Takahashi Chiaki, Tajima Atsushi, Hirao Atsushi	4. 巻 621
2. 論文標題 RHEB is a potential therapeutic target in T cell acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 74 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.06.089	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 Takahashi Chiaki, Kato Jun-ya	4. 巻 2
2. 論文標題 Targeting Abnormal Cell Cycle in Cancer: A Preface to the Special Issue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Onco	6. 最初と最後の頁 34 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/onco2010003	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 Oo SM, Oo HK, Takayama H, Ishii KA, Takeshita Y, Goto H, Nakano Y, Kohno S, Takahashi C, Nakamura H, Saito Y, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Saito M and Takamura T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Selenoprotein P-mediated reductive stress impairs cold-induced thermogenesis in brown fat.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takahashi Chiaki, Kato Jun-ya	4. 巻 2
2. 論文標題 Targeting Abnormal Cell Cycle in Cancer: A Preface to the Special Issue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Onco	6. 最初と最後の頁 34 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/onco2010003	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 Linn Paing, Kohno Susumu, Sheng Jindan, Kulathunga Nilakshi, Yu Hai, Zhang Zhiheng, Voon Dominic, Watanabe Yoshihiro, Takahashi Chiaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Targeting RB1 Loss in Cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3737 ~ 3737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13153737	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 Oo SM, Oo HK, Takayama H, Ishii KA, Takeshita Y, Goto H, Nakano Y, Kohno S, Takahashi C, Nakamura H, Saito Y, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Saito M and Takamura T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Selenoprotein P-mediated reductive stress impairs cold-induced thermogenesis in brown fat.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports 3	6. 最初と最後の頁 110566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110566	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 Tomiyasu, Hashimoto Kazunori, Kohno Susumu, Takahashi Chiaki, Yamaguchi Masayoshi, Ito Chihiro, Masataka Itoigawa, Kojima Roji, Hikita Kiyomi, Kaneda Norio	4. 巻 12
2. 論文標題 Chemical inducer of regucalcin attenuates lipopolysaccharide induced inflammatory responses in pancreatic MIN6 cells and RAW264.7 macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 175 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13321	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 Sheng Jindan, Kohno Susumu, Okada Nobuhiro, Okahashi Nobuyuki, Teranishi Kana, Matsuda Fumio, Shimizu Hiroshi, Linn Paing, Nagatani Naoko, Yamamura Minako, Harada Kenichi, Horike Shinichi, Inoue Hiroshi, Yano Seiji, Kumar Sharad, Kitajima Shunsuke, Ajioka Itsuki, Takahashi Chiaki	4. 巻 74
2. 論文標題 Treatment of Retinoblastoma 1 Intact Hepatocellular Carcinoma With Cyclin Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Combination Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1971 ~ 1993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31872	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 Gutierrez Jaime, Gonzalez David, Escalona Rivano Rodrigo, Takahashi Chiaki, Brandan Enrique	4. 巻 35
2. 論文標題 Reduced RECK levels accelerate skeletal muscle differentiation, improve muscle regeneration, and decrease fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001646RR	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 Nakamura Mai, Li Yuhan, Choi Bo-Ran, Matas-Rico Elisa, Troncoso Juan, Takahashi Chiaki, Sockanathan Shanthini	4. 巻 13
2. 論文標題 GDE2-RECK controls ADAM10 -secretase mediated cleavage of amyloid precursor protein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 3abe6278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.abe6178	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 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 Sci.	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 Thumkeo D, Katsura Y, Nishimura Y, Kanchanawong P, Tohyama K, Ishizaki T, Kitajima S, Takahashi C, Hirata T, Watanabe N, Krummel MF and 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 eaay2432
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 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 -

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, 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 1-1
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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 19件)

1. 発表者名 高橋智聡
2. 発表標題 KRAS阻害剤の基礎
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chiaki Takahashi
2. 発表標題 Targeting RB1 status in cancer.
3. 学会等名 Gynecologic Oncology Symposium (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋智聡
2. 発表標題 膵がんのCDK阻害剤耐性発現機構
3. 学会等名 第61回日本癌治療学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河野晋, 高橋智聡
2. 発表標題 2-OG代謝を標的としたRB-SUCLA2欠失前立腺がん治療法の確立
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Zhang Y, Gothwal KS, Kohno S and Takahashi C.
2. 発表標題 The mechanism whereby PDAC resists to CDK inhibition.
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河野晋, 曾我朋義, 高橋智聡.
2. 発表標題 RB欠失による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8回がん代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi C, Linn P, MishiroK, Kunishima M, Watanabe Y and Kohno S.
2. 発表標題 Pharmacologically targetable metabolic vulnerability in prostate cancer carrying RB1-SUCLA2 deletion.
3. 学会等名 Mechanisms & Models of Cancer, Cold Spring Harbor Laboratory Meetings (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Gothwal KS, Kohno S, Sato A and Takahashi C.
2. 発表標題 A mutant p53 P72R driven modulation of CXCR5-CXCL13 axis in human B cell lymphoma migration.
3. 学会等名 18th International p53 Workshop (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Gong 麟祥, Dominic Chih-Cheng Voon, 高橋智聡, 河野晋.
2. 発表標題 RB欠損はERK経路の不活性化を介してMYCを不安定化させる.
3. 学会等名 日本生化学会北陸支部 第40回大会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Y, Gothwal KS, Kohno S, Sheng J, Takahashi C.
2. 発表標題 Application of CDK4/6 inhibition therapies to PDACs.
3. 学会等名 The 7th JCA-AACR Special Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 張園園, Gothwal KS, 河野晋, 盛金丹, 高橋智聡
2. 発表標題 PDACに対するCdk 4/6阻害療法の実用
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Gothwal KS, Kohno S, Sato A and Takahashi C
2. 発表標題 A mutant p53 P72R driven modulation of CXCR5-CXCL13 axis in human B cell lymphoma-migratio.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野晋, 高橋智聡
2. 発表標題 SUCLA2遺伝子欠失前立腺がんに対する thymoquinone の治療効果
3. 学会等名 第66回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohno S, Paing Linn, Soga T, Takahashi C.
2. 発表標題 Pharmacologically targetable metabolic vulnerability in prostate cancer carrying RB1-SUCLA2 deletion.
3. 学会等名 Keystone symposia tumor metabolism and microenvironment. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohno S, Paing Linn, Mishiro K, Kunishima M, Watanabe Y and Takahashi C
2. 発表標題 Pharmacologically targetable vulnerability in prostate cancer carrying RB1-SUCLA2 loss.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sheng J, Kohno S, Okada N, Ajioka I and Takahashi C.
2. 発表標題 Treatment of RB1-intact cancers with CDK4/6 inhibitor combination therapy.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi C.
2. 発表標題 Pharmacologically targetable vulnerability in prostate cancer carrying RB1-SUCLA2 deletion.
3. 学会等名 Cancer Science and Targeted Therapy Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋智聡, 盛金丹, 河野晋.
2. 発表標題 RB1がん抑制遺伝子のステータスを標的とするがん治療.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sheng J, Kohno S, and Takahashi C.
2. 発表標題 CDK4/6 inhibitor combination therapy for the treatment of RB1-intact HCC.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河野晋, 高橋智聡.
2. 発表標題 RB1-SUCLA2欠失による代謝脆弱性を標的とした前立腺がん治療法の開発.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋智聡, 盛金丹, 河野晋.
2. 発表標題 合成CDK4/6阻害剤による肝細胞がん治療.
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河野晋, 佐々木信成, 高橋智聡.
2. 発表標題 RB- コレステロールによる未分化性維持機構の解明
3. 学会等名 第94回日本生化学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 張智恒, 村中勇人, 友杉充宏, 河野晋, 高橋智聡
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素ELOVL6の阻害によるがん制御
3. 学会等名 第14回スフィンゴセラピー研究会
4. 発表年 2020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 岡田宣宏, 辻本剛己, 吉川清次, 高橋智聡
2. 発表標題 NFYAによる糖新生促進が引き起こす腫瘍抑制効果の検討
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

1. 発表者名 盛金丹, 高橋智聡, 河野晋, 岡田宣宏
2. 発表標題 キナーゼ阻害剤と組み合わせたCDK4/6阻害剤によるHCCの新しい併用療法
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 植木ちひろ, 辻本剛己, 河野晋, 高橋智聡, 岡田宣宏
2. 発表標題 脂肪酸合成制御を介したNFYAによる乳がん悪性化機構への影響
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高橋智聡, 河野晋.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 5
3. 書名 別冊・医学のあゆみ 『がん細胞社会における細胞間相互作用Which intercellular interaction should be targeted in cancer therapy?』	

〔出願〕 計1件

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>
 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>
 高橋智聡研究室HP
<https://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp>
 高橋研究室HP
<https://omb.w3.kanazawa-u.ac.jp>
 がん進展制御研究所HP
<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		