

# 教授： 高橋 智聡

Chiaki Takahashi

E-mail : chtakaha@staff.kanazawa-u.ac.jp

【研究分野】 腫瘍分子生物学、がん遺伝学

【キーワード】 がん抑制遺伝子、がん代謝



## 研究内容

### 【背景・目的】

ヒトがんにおける臨床的レリバンスが豊富ながん遺伝子・がん抑制遺伝子を変異させたマウス・細胞を中心に、シンプルで、分子生物学的・遺伝学的な解析がしやすい*in vivo*・*in vitro*がんモデル系を組み立て、発がん・転移・薬剤耐性・がん幹細胞を克服する突破口となる新規パスウェイを探索します。とくに、RBおよび関連がん抑制遺伝子不活性シグナチャーからがん悪性進展・未分化性制御のための有効標的を探し出す試みを続けています。また、近年は、がん特異的なゲノム異常に着目し、特定のがんにおいて合成致死性を示す代謝関連遺伝子群を特定することによって新しい創薬標的を見出す試みを開始しております。

### 【概要】

(1) **悪性進展モデルの構築と解析**: RB, p53, PTEN等の不活性化によって悪性進展するモデル系を作製し、その過程の遺伝子発現や代謝の変化を追跡します。それによって得られたシグナチャー中においてがん治療の新規標的を探します。

(2) **RBによる代謝制御**: RBは細胞周期の制御機能が有名ですが、近年、その代謝制御機能とその機構が次々に明らかになっています。この臨床的意義を探索します。

(3) **RBによる腫瘍微小環境制御**: RBはまた腫瘍の産生するサイトカインやケモカインの調節によって腫瘍微小環境の制御に関わることが判ってきました。この臨床的意義を探索します。

(4) **乳がんの腫瘍内不均一性**: ひとつのがんのなかには、多様ながん細胞が含まれることがわかっています。この臨床的意義を探索します。

(5) **がん特異的合成致死性を示す代謝標的の探索**: がん特異的なゲノム異常に着目、特定のがんにおいて合成致死性を示す代謝関連遺伝子群を特定することによって新しい創薬標的を探索します。

### 【研究の特徴・コンセプト・理念】

がんの悪性進展のモデル化を行い、悪性進展のコンテキストにおけるRB等がん抑制遺伝子の不活性化シグナチャーを同定します。このシグナチャー中においてがんを治療するために有用な標的を見出し、創薬につなげます。分子生物学、細胞生物学、マウス遺伝学、代謝生化学等、多様なテクニックを用います。代謝解析がとくに充実しています。

最近の論文発表等:

1. Yoshida A, S Kitajima, F Li, C Chaoyang, T Yujiro, K Susumu, Y Wan, H Naoyuki, M Hayato, 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 (in press)
2. 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.
3. Kitajima S, Kohno S, Kondoh 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.
4. Shamma A, Takegami Y, Miki T, Kitajima S, Noda M, Obara T, Okamoto T, and Takahashi C. Rb Regulates DNA damage response and cellular senescence through E2F-dependent suppression of N-ras isoprenylation. **Cancer Cell**, 15: 255-269, 2009.

