

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：82674

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15581

研究課題名(和文) 転写および蛋白質レベルでのアンドロゲンによるp53機能制御機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of androgen-mediated p53 regulatory mechanism at transcriptional and protein levels

研究代表者

高山 賢一 (Takayama, Ken-ichi)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：50508075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では前立腺癌において重要なアンドロゲン受容体(AR)の標的遺伝子を解析し、p53の翻訳後の機能制御に重要な遺伝子について解析した。その結果、G3BP2がp53に結合しp53の核外輸送を促すことを発見した。その分子機構としてRanBP2を介したSUMO化がアンドロゲン処理、G3BP2依存的に起きていること、SUMO化を促す複合体形成に新たな因子TRIM25が必要であることを見出した。またG3BP2は脱ユビキチン化酵素USP10により蛋白レベルで正に制御されることも観察した。以上、p53のアンドロゲンによる翻訳後制御がG3BP2を中心に引き起こされる新たな癌の悪性化メカニズムを見出した。

研究成果の概要(英文)：The androgen receptor (AR) has a central role in prostate cancer progression. Loss of the p53 tumor suppressor contributes to malignancy. We identified G3BP2 as a novel AR target involved in p53 signals by integrative sequence analysis. We then explored how G3BP2 modulates p53 activity and revealed that RanBP2, SUMO-E3 ligase, and TRIM25 are promising G3BP2-associating proteins in addition to known USP10. Mechanistically, translocation of p53 to cytoplasm was promoted by androgen-dependent sumoylation mediated by RanBP2. TRIM25 was indispensable for this complex formation and translocation of p53 to cytoplasm. Furthermore, G3BP2 expression is regulated at protein level through USP10-mediated inhibition of G3BP2 polyubiquitylation. Thus, G3BP2 has a repressive effect on p53 signaling through systematic interaction with RanBP2/TRIM25/USP10.

研究分野：内分泌 前立腺癌 アンドロゲン

キーワード：Prostate p53 Androgen Nuclear export G3BP2 TRIM25 USP10

1. 研究開始当初の背景

アンドロゲン受容体(AR)はリガンド依存性の転写因子として機能し、男性ホルモンであるアンドロゲンと結合することで核内における遺伝子発現を制御する。前立腺癌ではARが高発現し、その増殖、病気の進行に不可欠なシグナルを制御している。そのため前立腺癌の治療にはARを阻害するホルモン療法が最も効果的である。しかしながら長期の治療に伴いホルモン療法に抵抗性を示すCastration-resistant prostate cancer (CRPC)に進行することが知られている。CRPCにおいてはARの高発現、ARシグナルの活性化が報告されておりARの下流シグナルを解析することはCRPCへ至る分子機構の解明、治療法の開発に有用である。

よく知られている癌抑制遺伝子であるp53の欠損、機能不全は癌の発生において重要である。p53の欠失によってDNA損傷の修復、アポトーシスの抑制、悪性細胞への変化をもたらす。過去の報告ではp53のリン酸化、SUMO化、アセチル化、ユビキチン化などの翻訳後修飾は細胞内のp53局在、転写活性化において重要である。たとえばp53のリン酸化、アセチル化は核内での転写活性化を上昇させ細胞増殖の抑制、アポトーシスの促進を促す。細胞内の局在はp53のユビキチン化の程度で制御されることも報告されている。モノユビキチン化は核外への輸送に重要であり、ポリユビキチン化は蛋白分解へ通じる。またp53のSUMO化ははっきりとした結論はでないものの転写活性化を抑制、活性化するなどの報告がなされている。ユビキチン化とSUMO化の割合が重要であるが十分な解析がなされていない。

2. 研究の目的

本研究ではアンドロゲンによるARを介したp53の翻訳後修飾の制御について解析を行った。そのためp53の細胞内局在に重要な因子をsiRNAスクリーニング、ならびに前立腺癌細胞におけるRNA-seqおよびARのChromatin immunoprecipitation and sequence (ChIP-seq)によってARの下流シグナルを解析する手法と組み合わせ解析する。また得られたARの標的遺伝子については質量分析器を用いた結合タンパク質の同定を通じてp53の修飾、特にユビキチン化、SUMO化の観点から検討していく。本研究によりp53とARの蛋白レベルでの制御メカニズムを同定することを目的とする。

3. 研究の方法

結合タンパク質の同定にはLC-MS/MS / a LTQ Mass Spectrometer (Thermo Scientific)を用いた。Flag-tagをN末端に結合させたAR標的遺伝子のタンパク質を前立腺癌細胞LNCaP細胞において高発現させ細胞抽出液を採取した。Flag抗体によって免疫沈降を行いFlag結合タンパク質を遊離させ質量分析により内容を同定する。一方空ベクターを発現させた細胞と比較して特異的なタンパク

質の同定を行う。得られた結合パートナーについては免疫沈降により確認した。SUMO化の同定にはN-ethylmaleimide入りのSDSバッファによりdenature状態で細胞を回収しNP40入りのlysisバッファで希釈しanti-SUMO抗体もしくはp53抗体により目録沈降する。

ARの標的遺伝子は次世代シーケンサーにより同定されたAR結合部位およびアンドロゲン応答性の転写産物のゲノムワイドでのデータより絞り込む。それらに対しsiRNAを設計しp53の細胞内局在に影響を与えるかスクリーニングを行う。

また発現抑制によりAR標的遺伝子の細胞モデルでの機能を解析する。増殖能、浸潤能、細胞周期、アポトーシスについて検討する。さらに細胞レベルのデータを下にin vivo、臨床への応用への検討まで発展させる。そのために、まず臨床データを用いた検討を行う。臨床サンプルにおける発現レベルを免疫組織染色を用いて解析する。さらに動物への癌細胞移植モデルを用いたin vivoでの腫瘍増殖への影響についてsiRNAを用いて検討し、癌治療への応用が可能であるかを検討する。また細胞内の蛍光免疫染色により細胞内タンパク質の局在を解析した。また免疫組織染色によりp53の組織内の局在も解析した。

4. 研究成果

(1) p53の細胞内局在を制御するAR標的遺伝子G3BP2の同定

前立腺癌細胞LNCaP細胞を用いてp53の細胞内局在の変化を担うAR標的遺伝子を解析した。まずdihydrotestosterone (DHT)刺激によりp53は核内から細胞質への移行が観察された。次にAR結合部位をプロモーターに有する遺伝子、かつRNA-seqによりアンドロゲン刺激により発現上昇する遺伝子群を絞り込んだ。それらの遺伝子群のなかで細胞内輸送に関与する遺伝子を選択し10遺伝子を候補として見出した。siRNAによる発現抑制を行いDHT刺激によりp53の細胞質への移行が阻害されるsiRNAを選び出した。以上のスクリーニングによりARの直接的な標的遺伝子としてG3BP2を同定した。

G3BP2の発現抑制は前立腺癌細胞の増殖、遊走能を抑制した。In vivoにおける検討ではヌードマウスへ移植された腫瘍増殖についてG3BP2の発現抑制を行うことで腫瘍増殖の低下を観察した。さらに発現上昇により抗アポトーシス能の亢進を観察し定量的RT-PCRならびにWestern blot法によりp53シグナルの抑制も見出した。よってG3BP2はp53の核外輸送によりアポトーシスや腫瘍増殖を制御する因子であることが考えられた。

(2) G3BP2のSUMO化を介するp53の核外輸送制御機構の同定

さらにG3BP2のp53核外輸送のメカニズムを解析するためG3BP2の結合タンパク質を解析した。質量分析器を用いてG3BP2と結合する蛋白群を網羅的に同定、陰性コントロール

と比較し特異的に結合が認められるタンパク質を選択した。分子輸送やユビキチン、スモ化に關与する遺伝子群のなかで最もスコアの高い因子として Ran binding protein (RanBP2)が同定された。RanBP2 はスモ化を促す E3 ligase として知られていた。よってスモ化を介する p53 の核外移行の検討を行った。

興味深いことにアンドロゲン刺激により p53 はスモ化されていることを見出した。さらに RanBP2 の発現抑制はこのスモ化を消失することに加え p53 の核外輸送も抑制することを見出した。一方 RanBP2 の overexpression 系により p53 のスモ化を促すことも確認した。以上のことより RanBP2/G3BP2 による p53 のスモ化、アンドロゲン依存的な p53 の核外輸送による p53 シグナルの抑制機構を明らかとした。

(3) G3BP2 結合する TRIM25 の同定

さらに G3BP2 の結合因子のなかで RanBP2 に次いでユビキチン、スモ化関連因子として同定されたのは Tripartite motif 25 (TRIM25)/estrogen responsive finger protein (Efp)であった。TRIM25 はエストロゲン応答遺伝子としてユビキチン E3 ligase として機能し乳がんの進展、転移に重要な因子として知られている。まず p53, TRIM25, G3BP2 が複合体を形成していることを免疫沈降法により明らかとした。さらに TRIM25 の発現抑制により G3BP2 を介する p53 の核外輸送が抑制されることに加え p53 のシグナルが活性化されることを見出した。したがって G3BP2 の p53 抑制に TRIM25 も關与していることが考えられた。TRIM25 は p53 のユビキチン化酵素である MDM2 の活性を低下させポリユビキチン化に抑制的に働くことが知られている。本研究では TRIM25 の発現抑制は RanBP2, G3BP2 と p53 の複合体形成を抑制することが観察され TRIM25 はユビキチン化を抑制しスモ化を介した p53 の制御を促進する機能を有することが考えられた。

(4) USP10 を介する G3BP2 の蛋白レベルでの発現制御

さらに G3BP2 結合タンパク質として脱ユビキチン化酵素である Ubiquitin specific protease (USP10)を同定した。USP10 と G3BP2 の結合は知られているほか USP10 と p53 の結合、p53 の脱ユビキチン化を促すことも知られている。すなわち USP10 は p53 の安定化により核内の p53 発現を亢進させる機能を有している。しかしながら本研究では新たな USP10 の機能として G3BP2 にも USP10 が働いていることを見出した。まず USP10 の発現抑制により G3BP2 のタンパク質レベルでの発現が減少することを見出した。この減少はユビキチン系の分解経路を抑制することで回復する。また USP10 抑制下で G3BP2 のポリユビキチン化は亢進することも観察されたことからユビキチン化を介する分解であることが推測された。G3BP2 による p53 への抑制的な働きは USP10 の発現上昇により顕著となり、

逆に USP10 の発現抑制により G3BP2 依存的な p53 の抑制、細胞増殖の亢進の減弱を認めた。以上より USP10 は G3BP2 の発現亢進により前立腺癌の悪性化を進めるために必須の因子であり前立腺癌においては癌遺伝子的な機能を有していることが示された。

(5) 臨床サンプルを用いた G3BP2 を中心とするシグナルと p53 局在、予後との関連解析

さらに臨床検体を用いた前立腺癌における G3BP2/TRIM25/USP10/p53 の発現解析を行った。G3BP2 は癌部において発現の亢進が認められ、特に悪性度の高い癌での発現が高いことを見出された。TRIM25, USP10 とは発現が正相関しており協調的な腫瘍内での作用が推測された。また p53 は G3BP2/TRIM25/USP10 の高発現にともない細胞質で優位に発現している。G3BP2/USP10/TRIM25 の高発現はいずれも前立腺癌の予後不良に寄与する因子であることが見出された。

また NCBI の Gene expression omnibus (GEO)や Oncomine などに登録された公共データベースを用いて遺伝子の発現解析を行った。いずれの因子も癌における高発現が確認された他、mRNA レベルであるが転移部特異的に TRIM25 や RanBP2 の高発現が観察され病気の進行に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

(6) 考察、今後の課題

本研究により G3BP2 はアンドロゲンの直接的な標的遺伝子として前立腺癌で高発現すること、その分子作用の一つとして p53 に対する抑制的な機能が見出された。さらに TRIM25 や RanBP2 といった前立腺癌の悪性化に伴い発現上昇する因子群と複合体を形成し p53 のスモ化を通して核外への輸送を促し p53 の活性が低下していることが推測される。AR の標的遺伝子である USP10 も G3BP2 と結合し G3BP2 の蛋白レベルでの発現を保つために必要であることが考えられる。これまで USP10 は p53 の安定化による癌抑制的な作用が報告されてきたが新たな一面を見出すことに成功した。今後の課題としては RanBP2 や TRIM25 の悪性度の高い癌での発現上昇機構、USP10 とは逆に G3BP2 のユビキチン化に促進的な因子の同定、TRIM25 が G3BP2 と p53 の結合を促すメカニズムの同定が考えられる。

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 24 件)

1. Takayama K, Suzuki T, Tanaka T, Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Ikeda K, Inoue S. TRIM25 enhances cell growth and cell survival by modulating p53 signals via interaction with G3BP2 in prostate cancer. *Oncogene*. 37(16), 2165-2180, 2018. doi: 10.1038/s41388-017-0095-x. (査読有)

2. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Takahashi S, Inoue S. Association of USP10 with G3BP2 Inhibits p53 Signaling and Contributes to Poor Outcome in Prostate Cancer. *Mol Cancer Res.* 16, 846-856, 2018. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0471. (査読有)
3. Fujimura T, Takayama K, Takahashi S, Inoue S. Estrogen and Androgen Blockade for Advanced Prostate Cancer in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel).* 23;10(2). pii: E29, 2018. doi: 10.3390/cancers10020029. (査読有)
4. Mitobe Y, Takayama K, Horie-Inoue K, Inoue S. Prostate cancer-associated lncRNAs. *Cancer Lett.* 418:159-166, 2018. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.012. (査読有)
5. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Yamada Y, Takahashi S, Homma Y, Suzuki Y, Inoue S. Dysregulation of spliceosome gene expression in advanced prostate cancer by RNA-binding protein PSF. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114(39), 10461-10466, 2017. doi: 10.1073/pnas.1706076114. (査読有)
6. Migita T, Takayama K, Urano T, Obinata D, Ikeda K, Soga T, Takahashi S, Inoue S. ACSL3 promotes intratumoral steroidogenesis in prostate cancer cells. *Cancer Sci.* 108(10), 2011-2021, 2017. doi: 10.1111/cas.13339. (査読有)
7. Ashikari D[#], Takayama K[#], Tanaka T, Suzuki Y, Obinata D, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Inoue S. (#:co-first author) Androgen induces G3BP2 and SUMO-mediated p53 nuclear export in prostate cancer. *Oncogene.* 36(45), 6272-6281, 2017. doi: 10.1038/onc.2017.225. (査読有)
8. Ashikari D[#], Takayama K[#], Obinata D, Takahashi S, Inoue S. (#:co-first author) CLDN8, an androgen-regulated gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. *Cancer Sci.* 108(7), 1386-1393, 2017. doi: 10.1111/cas.13269. (査読有)
9. Takayama K. The biological and clinical advances of androgen receptor function in age-related diseases and cancer. *Endocr J.* 64(10), 933-946, 2017. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0328. (査読有)
10. Takayama K, Misawa A, Inoue S. Significance of microRNAs in Androgen Signaling and Prostate Cancer Progression. *Cancers (Basel).* 9(8), pii: E102, 2017. doi: 10.3390/cancers9080102. (査読有)
11. Misawa A, Takayama K, Inoue S. Long non-coding RNAs and prostate cancer. *Cancer Sci.* 108(11), 2107-2114, 2017. doi: 10.1111/cas.13352. (査読有)
12. Obinata D, Takayama K, Takahashi S, Inoue S. Crosstalk of the Androgen Receptor with Transcriptional Collaborators: Potential Therapeutic Targets for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 9(3). pii: E22, 2017. doi: 10.1038/onc.2017.225. (査読有)
13. Misawa A[#], Takayama K[#], Fujimura T, Homma Y, Suzuki Y, Inoue S. (#:co-first author) Androgen-induced lncRNA POTEf-AS1 regulates apoptosis-related pathway to facilitate cell survival in prostate cancer cells. *Cancer Sci.* 108, 373-379, 2017. doi: 10.1111/cas.13151. (査読有)
14. Aihara H, Nakagawa T, Mizusaki H, Yoneda M, Kato M, Doiguchi M, Imamura Y, Higashi M, Ikura T, Hayashi T, Kodama Y, Oki M, Nakayama T, Cheung E, Aburatani H, Takayama K, Koseki H, Inoue S, Takeshima Y, Ito T. Histone H2A T120 Phosphorylation Promotes Oncogenic Transformation via Upregulation of Cyclin D1. *Mol Cell.* 64, 176-188, 2016. doi: 10.1016/j.molcel.2016.09.012. (査読有)
15. Yamada Y, Nakagawa T, Sugihara T, Horiuchi T, Yoshizaki U, Fujimura T, Fukuhara H, Urano T, Takayama K, Inoue S, Kume H, Homma Y. Prognostic value of CD66b positive tumor-infiltrating neutrophils in testicular germ cell tumor. *BMC Cancer.* 16, 898, 2016. doi: 10.1186/s12885-016-2926-5 (査読有)
16. Fujimura T, Inoue S, Urano T, Takayama K, Yamada Y, Ikeda K, Obinata D, Ashikari D, Takahashi S, Homma Y: Increased expression of Tripartite Motif (TRIM) 47 is a negative prognostic predictor in human prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 14, 298-303, 2016. doi: 10.1016/j.clgc.2016.01.011. (査読有)
17. Onodera Y, Takagi K, Miki Y, Takayama K, Shibahara Y, Watanabe M, Ishida T, Inoue S, Sasano H, Suzuki T. TACC2 (transforming acidic coiled-coil protein 2) in breast carcinoma as a potent prognostic predictor associated with cell proliferation. *Cancer Med.* 5(8),1973-82, 2016. doi: 10.1002/cam4.736. (査読有)
18. Obinata D[#], Takayama K[#], Fujiwara K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fukuda N, Nagase H, Fujimura T, Urano T, Homma Y, Aburatani H, Takahashi S, Inoue S. (#:co-first author) Targeting Oct1 genomic function inhibits androgen receptor signaling and castration-resistant prostate cancer growth. *Oncogene* 35, 6350-6358, 2016. doi: 10.1038/onc.2016.171. (査読有)
19. Misawa A[#], Takayama K[#], Urano T, Inoue S. (#:co-first author) Androgen-induced lncRNA SOCS2-AS1 promotes cell growth and inhibits

apoptosis in prostate cancer cells. *J Biol Chem* 291, 17861-1780, 2016. doi: 10.1074/jbc.M116.718536. (査読有)

20. Obinata D, Takada S, Takayama K, Urano T, Ito A, Ashikari D, Fujiwara K, Yamada Y, Murata T, Kumagai J, Fujimura T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Homma Y, Takahashi S, Inoue S. ABHD2, an androgen target gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. *Eur J Cancer* 57, 39-49, 2016. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.002. (査読有)

21. Takayama K, Inoue S. The emerging role of non-coding RNA in prostate 1 cancer progression and its implication on diagnosis and treatment. *Brief Funct Genomics*. 15(3), 257-65, 2016. doi: 10.1093/bfpg/elv057. (査読有)

22. Takayama K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Homma Y, Aburatani H, Inoue S. RUNX1, an androgen- and EZH2-regulated gene, has differential roles in AR-dependent and -independent prostate cancer. *Oncotarget* 6, 2263-2276, 2015. doi: 10.18632/oncotarget.2949 (査読有)

23. Takayama K, Misawa A, Suzuki T, Takagi K, Hayashizaki Y, Fujimura T, Homma Y, Takahashi S, Urano T, Inoue S. TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. *Nat Commun* 6, 8219, 2015. doi: 10.1038/ncomms9219. (査読有)

24. Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Urano T, Takayama K, Yamada Y, Suzuki M, Fukuhara H, Nakagawa T, Inoue S, Homma Y. Toremifene, a selective estrogen receptor modulator, significantly improved biochemical recurrence in bone metastatic prostate cancer: a randomized controlled phase II a trial. *BMC Cancer* 15, 836, 2015. doi: 10.1186/s12885-015-1871-z. (査読有) [学会発表](計 12 件)

1. Consortium of Biological Sciences (第 40 回日本分子生物学会年会)、2017.12.6-8、神戸 高山賢一 井上聡:[ワークショップ]The regulatory mechanisms of androgen-receptor signaling by miRNAs, lncRNAs and RNA-binding proteins.

2. 第 36 回日本アンドロロジー学会学術大会、2017.6.30-7.1. 倉敷. 高山賢一、田中知明、井上聡:網羅的なタンパク質複合体解析による新規前立腺癌予後因子 G3BP2 が介するアンドロゲン依存的な p53 翻訳後修飾機構の同定

3. 第 6 回 TOBIRA 研究交流フォーラム、2017.5.1、東京 高山賢一 井上聡:前立腺がんならびにアンドロゲンシグナルを制御する長鎖非コード RNA の同定とその役割

4. 第 90 回 日本内分泌学会学術総会、2017.4.22-24、京都. 高山賢一:[受賞記念講演]アンドロゲン受容体が制御するタンパク質、非コード RNA を介する新規エピゲノム制御機構の解明

5. Nihon University Interfaculty Symposium. International symposium for the drug-discovery of the pyrrole-imidazole polyamides as novel biomedicines. Tokyo 2017.2.24. Ken-ichi Takayama, Daisuke Obinata, Kyoko Fujiwara, Noboru Fukuda, Hiroki Nagase, Satoru Takahashi, Satoshi Inoue Novel therapeutic strategy for castration-resistant prostate cancer by PI-polyamide targeting Oct1.

6. 第 75 回日本癌学会学術総会 横浜 2016.10.6-8. 高山賢一 三沢彩 井上聡 SOCS2-AS1, AR-targeted long non-coding RNA, promotes prostate cancer cell proliferation and inhibits apoptosis

7. 第 34 回内分泌代謝サマーセミナー 福岡 2016.7.15 高山賢一 アンドロゲン受容体を介する転写とエピゲノムの制御機構の解明

8. 日本アンドロロジー学会第 35 回学術大会 前橋 2016.6.24-25. 高山賢一 井上聡 アンドロゲン応答性 long non-coding RNA として同定した SOCS2-AS1 を介する新たなアポトーシス制御機構の解明

9. 第 89 回日本内分泌学会学術総会 2016.4.21- 23. 京都 芦苺 大作, 高山賢一, 浦野 友彦, 高橋 悟, 井上聡 前立腺癌における p53 制御を担う新たなアンドロゲン作用メカニズム(若手研究奨励賞受賞)

10. 第 89 回日本内分泌学会学術総会 2016.4.21- 23. 京都 高山賢一 井上聡 アンドロゲン応答性 miRNA による DNA 修飾変化を介した FOXA1 およびアンドロゲン受容体の機能制御

11. 第 74 回日本癌学会学術総会 名古屋 2015.10.8-10. Takayama K, Obinata D, Takahashi S, Inoue S.OCT1 coordinated global androgen receptor signaling for prostate cancer progression.

12. 日本アンドロロジー学会第 34 回学術大会(福岡)(2015.6.26-27) Takayama K, Horie-Inoue K, Katayama S, Suzuki T, Tsutsumi S, Ikeda K, Urano T, Fujimura T, Takagi K, Takahashi S, Homma Y, Ouchi Y, Aburatani H, Hayashizaki Y, Inoue S: [学術奨励賞(基礎部門)受賞講演] Androgen-responsive long noncoding RNA CTBP1-AS promotes prostate cancer [図書](計 2 件)

1. Takayama K, Inoue S. Investigation of androgen receptor signaling pathways with epigenetic machinery in prostate cancer. *Molecular*

Oncology:Underlying Mechanisms and Translational Advancements 10, 205-223, 2017, Springer.

2. Takayama K, Inoue S. The role of androgen-regulated long noncoding RNAs in prostate cancer. Long noncoding RNAs, 11, 191-210, 2015, Springer.

〔産業財産権〕

取得状況(計 1 件)

名称：前立腺癌の判定、治療選択方法、予防又は治療剤

発明者：大日方大亮・高橋悟・井上聡・高山賢一

権利者：同上

種類：公開特許

番号：2016-44130A

取得年月日：2015年4月4日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

高山 賢一 (Takayama Ken-ichi)

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・

東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：50508075