

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04334

研究課題名(和文) 前立腺癌のホルモン療法抵抗性獲得に至るエピゲノム調節機構の統合的解明と臨床応用

研究課題名(英文) Investigation of epigenetic mechanisms driving resistance to hormone-therapy and their clinical implications in prostate cancer

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・専門副部長

研究者番号：50508075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は前立腺がんの進展におけるタンパクコード遺伝子および長鎖非コードRNA(LncRNA)を含め網羅的な転写産物の発現解析を行った。正常、限局性の前立腺がんおよびCRPCの組織よりRNAを抽出し次世代シーケンサーによる解析を行いCRPCに特異的な遺伝子群を同定した。CRPCで発現上昇するタンパクコード遺伝子はミトコンドリアに関わる因子が濃縮していた。一方ARプログラムはCRPC化に伴い変化していた。CRPCに特異的なAR-regulated LncRNAを同定、CRPC-Lncsと名付けてその腫瘍増殖における役割、ARのスパライシング因子の調節に関わる新たなメカニズムを同定するに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により治療抵抗性に陥った前立腺がんにおいて重要な新規の非コードRNA群を網羅的に報告することができた。またその役割としてARのスパライシングの調節によるエピゲノムの制御機構を見出した。この結果によりがんの悪化における新たな非コードRNAの役割を明らかとした。新たな難治性がんの治療や診断マーカーの同定につながる可能性を有し、患者数の増加する前立腺がんへの対処法の確立へ貢献する意義を有する。

研究成果の概要(英文)：The molecular and cellular mechanisms of development of castration-resistant prostate cancer (CRPC) remain elusive. Here, we analyzed the comprehensive and unbiased expression profiles of both protein-coding and long non-coding RNAs (lncRNAs) using RNA-sequencing to reveal the clinically relevant molecular signatures in CRPC tissues. For protein-coding genes upregulated in CRPC, we found that mitochondria-associated pathway, androgen receptor (AR), and spliceosome associated genes were enriched. Moreover, we discovered AR-regulated lncRNAs, CRPC-Lncs, that are highly expressed in CRPC tissues. Notably, silencing of two lncRNAs inhibited CRPC tumor growth, showing repression of AR and AR variant expression. Mechanistically, subcellular localization of the splicing factor, U2AF2, with an essential role in AR splicing machinery was modulated by CRPC-Lnc # 6. Thus, our investigation highlights a new cluster of lncRNAs which could serve as AR and epigenetic regulators in CRPC.

研究分野：内分泌学

キーワード：アンドロゲン エピゲノム 非コードRNA トランスクリプトーム 前立腺がん

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エピゲノム修飾は転写因子のゲノム上への結合に関わり遺伝子発現を制御する機構であり、癌、発生、老化など様々な生物学的な現象において重要な働きをしている。エピゲノムにはヒストンタンパク質のアセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化などの修飾や DNA のシトシンに置けるメチル化(5-mC)やそのヒドロキシル化 (5-hmC)などが知られている。ヒストン修飾はそれぞれの修飾パターンにより転写活性化への関与が決まっている。例えばヒストンタンパク H3 のリシン残基のアセチル化は遺伝子発現を正に制御するのに対して DNA の 5-mC は転写因子の結合を抑制し転写が負に制御されることが知られている。

前立腺癌は男性ホルモンであるアンドロゲンによる刺激を受けて増殖、進行を起こすことが知られている。アンドロゲン受容体(AR)はリガンド依存的な転写因子群である核内受容体スーパーファミリーに属しており男性ホルモンであるテストステロンおよび還元化された Dihydrotestosterone (DHT)をリガンドとして結合する。AR は通常細胞質内に発現しているがリガンドとの結合により核内へ移行し androgen response element(ARE)と呼ばれる特異的な結合配列を有する領域に結合しその応答遺伝子群の発現を活性化する。AR により制御を受ける lncRNA CTBP1-AS は CTBP1 遺伝子のアンチセンス領域にアンドロゲン依存的に発現が上昇し CTBP1 を負に制御する。また CTBP1 は新規の AR の転写抑制因子であることを見出し、アンチセンス鎖の誘導によりエピゲノム変化を引き起こし CTBP1 の抑制から AR の機能を活性化することを報告した。臨床サンプルによる検討でも CTBP1-AS は PSF とともに実際の前立腺癌で高発現していることを明らかにし、我々の研究により前立腺癌におけるアンドロゲン応答性 lncRNA 群がエピゲノム制御を通して癌の進展に重要であることが示された。これらの研究より新たなエピゲノム作用による前立腺癌悪性化メカニズムの解明が求められていた。

2. 研究の目的

本研究では癌の進展に関与するエピゲノム制御メカニズムの同定と臨床応用への検討を目標とする。我々は AR、ヒストン修飾などの ChIP-seq、細胞内に発現する非コード RNA を同定するため網羅的な転写産物解析を各種前立腺癌細胞で行ってきた。これらのデータを統合解析することで AR により制御される遺伝子群を網羅的に探索・同定する。まず去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の臨床組織において変化を受ける遺伝子群を網羅的な RNA-sequence (RNA-seq)解析により明らかとし、細胞レベルの実験との統合を図る。治療抵抗性前立腺癌モデル細胞移植腫瘍に対する治療モデル実験についても検討する。機能解析については非コード RNA の遺伝子発現に対する影響、RNA 結合タンパク質群との interaction を解析することでゲノムワイドでの分子メカニズムを解明する。

3. 研究の方法

腫瘍の悪性化に関連する ncRNA およびアンドロゲン応答性を有する ncRNA の同定を行う。そのために泌尿器科と一体となり進めている以下のゲノムワイドでの解析データを活用する。

- 1) RNA-seq (LNCaP VCaP 前立腺癌細胞およびそれより派生したホルモン療法耐性モデル細胞の両者に対して Vehicle, DHT 10 nM, DHT + Bicalutamide 10 μM 刺激をしたもの、前立腺癌腫瘍/周辺正常組織サンプル計 12 ペアの組織中より抽出した RNA および CRPC サンプルからの RNA によるもの)
- 2) ChIP-seq (AR, histone H3 acetylation, histone H3K4 methylation, histone H3K9 methylation 22Rv1, LNCaP, VCaP のデータを活用する)

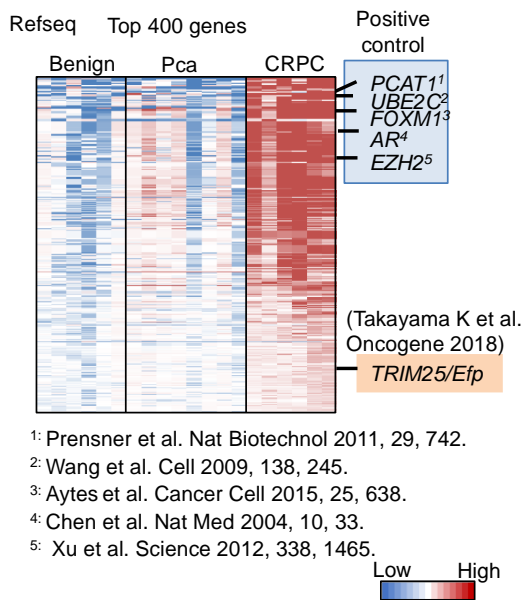
これらのデータを活用して ncRNA の中から前立腺癌細胞における機能解析を行う RNA を絞り込む。耐性細胞株において発現が高い。AR の結合部位が近傍にあり直接の応答遺伝子である可能性が高い。またヒストン修飾、DNA メチル化解析よりエピゲノム修飾を受けておりアンドロゲンによる修飾のパターンに変化があるものに絞り込む。特に治療抵抗性に移行した癌において高発現しているなど臨床応用への価値の高いことが予想される新たな ncRNA を同定する。

次に、得られた候補の ncRNA 群について癌細胞に与える影響を解析する。そのために siRNA の設計を行い lncRNA の発現抑制を行う。細胞増殖は細胞数の計測、MTS assay などの試薬を用いた化学反応による生細胞の計測などを行う。さらにはアポトーシスの検出をはじめ、これら分子のメカニズムに迫る実験を行う。次に ncRNA の結合蛋白質を同定する。また、ncRNA の標的として候補になる因子が新たに同定されれば、それらとの結合を生化学的に、ならびにイメージング法により確認する。さらに、臨床応用を目的とした治療標的としての可能性を検証するために、動物(ヌードマウス)にホルモン療法耐性モデルの細胞を皮下移植して動物レベルで ncRNA の機能を解析する。マウスには精巣摘出手術を施行して、アンドロゲン枯渇状態としてホルモン療法への耐性を有するかどうかを合わせて観察する。腫瘍の縮小効果を認めれば、前立腺癌の治療標的としての効果を検証できたこととなる。またさらに効果を検証するため他の細胞株、たとえば DU145 などの AR 陰性細胞や他の AR 陽性細胞である 22Rv1, VCaP 細胞なども用いて検証する。

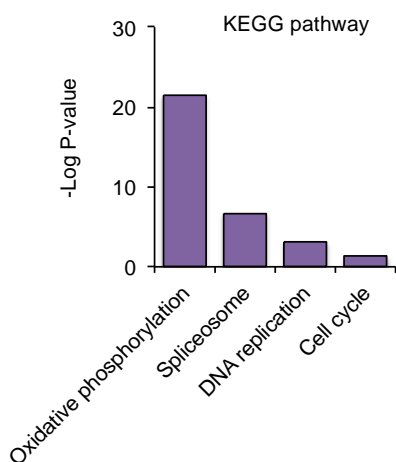
また in vivo での臨床的な効果を検証するために ncRNA による腫瘍内での作用を解析する。そのため腫瘍の RNA を採取し ncRNA の発現量について定量的 RT-PCR により検証する。また腫瘍の組織切片を固定して保存し、必要に応じて ISH 法や免疫組織染色などによる発現や局在の解析を行う。

4. 研究成果

図1、RNA-seqにより同定されたCRPC特異的な遺伝子クラスターおよびその機能



- 1: Prensner et al. Nat Biotechnol 2011, 29, 742.
- 2: Wang et al. Cell 2009, 138, 245.
- 3: Aytes et al. Cancer Cell 2015, 25, 638.
- 4: Chen et al. Nat Med 2004, 10, 33.
- 5: Xu et al. Science 2012, 338, 1465.

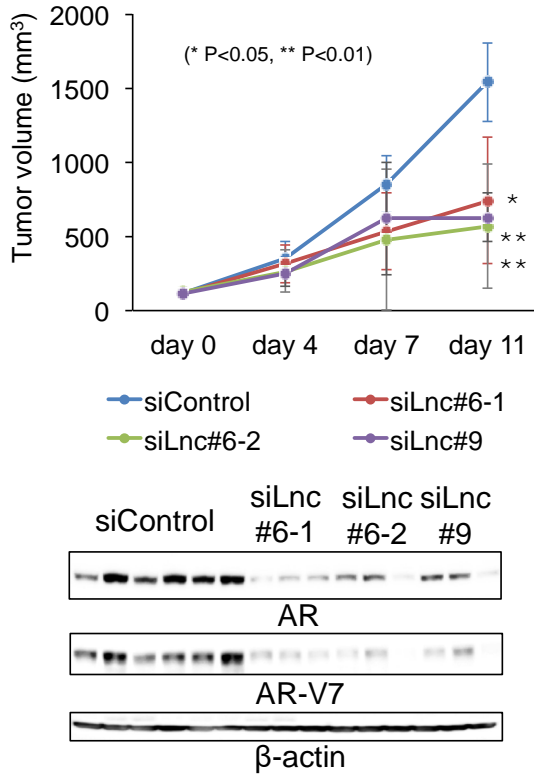


それぞれの群の遺伝子の機能を GO-term を用いて解析したところ細胞周期やスプライシングなどの機能に加え新たにミトコンドリアの酸化的リン酸化経路が CRPC において有意に濃縮されていることが見いだされた。次に細胞株において AR ChIP-seq, RNA-seq 解析を行い同定された AR 応答遺伝子群を用いて AR 応答遺伝子の CRPC における発現を解析した。すると AR 依存性に増殖しホルモン療法感受性の前立腺癌細胞 LNCaP/VCaP 細胞において AR 応答遺伝子と同定された遺伝子群は Pca において発現上昇しながらも CRPC において発現低下する遺伝子が多く含まれることがわかった。一方で CRPC モデル細胞 22Rv1 細胞における AR の応答遺伝子群は CRPC 組織で発現上昇する (Type_A) 遺伝子群に含まれる遺伝子が有意に多かった。これらより CRPC において AR の応答シグナルは変異していること、22Rv1 細胞のほうがより CRPC に近い AR プログラムを持つことが見いだされた。22Rv1 の AR 応答プログラムには細胞周期や細胞増殖に関わる遺伝子が有意に含まれていたほか、AR バリエントの標的である UBE2C に加え CDK1, EZH2 など CRPC 特異的な機能を持つ遺伝子が AR の標的であることが見いだされた。

次に得られた遺伝子群の中で Long non-coding RNA (lncRNA) に絞ってその機能を解析した。特に AR 結合部位を近傍に持ち、CRPC で発現上昇が著しい新規の lncRNA 群を CRPC-Lncs と名付けて 15 個同定した。その中で CRPC-Lnc#6 はアンドロゲン刺激により抑制を受け、AR の発現抑制やアンドロゲン枯渇により発現が著しく誘導されることからホルモン療法による発現上昇が示唆された。また CRPC-Lnc#9 は HOX 遺伝子のクラスター領域に発現する antisense RNA であり、アンドロゲンにより CRPC 特異的に誘導される lncRNA であった。まず siRNA を用いて 15 個の CRPC-Lncs を発現抑制したところ AR 陽性の CRPC 細胞、AR 陰性の CRPC 細胞の増殖を有意に阻害するものが半分以上同定された。特に AR 陽性 CRPC 細胞の増殖抑制効果が著しいため AR の発現への影響を Western blot や定量的 RT-PCR 法により解析したところ、過半数の lncRNA の発現抑制により AR の発現が抑制された。AR の機能も抑制を受けていることを Luciferase assay やア

前立腺癌の進展に伴い重要な因子を同定するため、手術および生検により入手した臨床検体を用いた網羅的な遺伝子発現の解析を試みた。そのため前立腺癌による前立腺全摘組織より得た限局性前立腺癌 (Pca, N=8)、その周囲の良性前立腺 (BPH, N=6)、およびホルモン療法耐性となった前立腺癌組織 (Castration resistant prostate cancer : CRPC, N=7) より RNA を抽出し次世代シーケンサーを用いた RNA-sequence を施行した。シーケンスされた配列をヒト全ゲノムへのマッピングを行い (Tophat) 得られたマッピング情報から遺伝子データベース RefSeq, NONCODE, GENCODE に登録された遺伝子領域への集積タグ数を計算し reads per kilo base per million (RPKM) を算出し各遺伝子の発現量として比較に用いた。BPH, Pca, CRPC の間で Mann-Whitney U 検定を施行し $P < 0.05$ を有意差のカットオフ値として Pca から CRPC への進展で上昇する遺伝子 (Type_A)、BPH から Pca, CRPC で上昇している遺伝子 (Type_B) と定義しそれぞれの遺伝子群を抽出した。Type_A 遺伝子群の中には androgen receptor (AR) や EZH2, FOXM1, PCAT1, UBE2C, TRIM25 など既に CRPC で高発現することが知られている遺伝子群が含まれていた (図 1)。また Type_B には我々が同定報告している CTBP1-AS (Takayama et al. EMBO J 2013), COBLL1 (Takayama et al. PNAS 2018) などの遺伝子に加え AMACR などのアンドロゲン応答遺伝子群、ARLNC1 など最近報告されているアンドロゲン応答性の長鎖非コード RNA も含まれていた。

図2. CRPC-Lncsの発現抑制はARの発現およびCRPC腫瘍の増殖を抑制する。



アンドロゲン応答遺伝子のアンドロゲン依存的な発現上昇の阻害により確認した。また特に発現抑制が著しい lncRNA として CRPC-Lnc#4,6,9,11 が同定された。これらの発現を定量的PCR法でも解析したところCRPCでの発現上昇が別サンプル群でも確認された。さらに TCGA (the Cancer Genome Atlas) における遺伝子発現データベースを用いて CRPC-Lncs の発現の意義を解析したところ CRPC-Lnc#6, 9 の高発現は有意にがんの再発に相関することがわかり、これらの発現上昇が AR の活性化を通してがんの病期の進行に寄与していることが推察できた。また CRPC-Lncs の発現抑制が治療に結びつく可能性を考えヌードマウスへの CRPC モデル細胞の移植による in vivo での腫瘍増殖へ与える影響を解析した。腫瘍へ CRPC-Lnc#6,9 の siRNA の注入により去勢抵抗性の腫瘍増殖が有意に抑制を受けた (図 2)。最後に CRPC-Lncs を介する AR 活性化のメカニズムをスプライシングの観点から解析した。すると AR のスプライシングにおいて重要な RNA 結合蛋白質 U2AF2 との結合が RNA 免疫沈降および RNA pull down assay により確認された。また RNA FISH による細胞内での発現の可視化を試

みたところ、両者の結合により U2AF2 の機能を細胞内局在の調整をとおしてコントロールしていることを見だし、AR 応答性非コード RNA 群の CRPC における新たな役割を同定することとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takayama KI, Inoue S	4. 巻 160
2. 論文標題 Response to Letter to the Editor: "Integrative Genomic Analysis of OCT1 Reveals Coordinated Regulation of Androgen Receptor in Advanced Prostate Cancer"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1066
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/en.2019-00207	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 Takayama K	4. 巻 9
2. 論文標題 Splicing Factors Have an Essential Role in Prostate Cancer Progression and Androgen Receptor Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 pii: E131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom9040131	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 Takayama KI, Suzuki Y, Yamamoto S, Obinata D, Takahashi S, Inoue S	4. 巻 160
2. 論文標題 Integrative Genomic Analysis of OCT1 Reveals Coordinated Regulation of Androgen Receptor in Advanced Prostate Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 463-472
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/en.2018-00923	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 Kimura N, Yamada Y, Takayama K, Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Inoue S	4. 巻 109
2. 論文標題 Androgen-responsive TRIM36 enhances tumor-suppressive effect by regulating apoptosis-related pathway in prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3840-3852
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13803.	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 Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Takahashi S, Inoue S	4. 巻 115
2. 論文標題 COBLL1 modulates cell morphology and facilitates androgen receptor genomic binding in advanced prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 4975-4980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1721957115.	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 Takayama K, Suzuki T, Tanaka T, Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Ikeda K, Inoue S	4. 巻 37
2. 論文標題 TRIM25 enhances cell growth and cell survival by modulating p53 signals via interaction with G3BP2 in prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2165-2180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-017-0095-x	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 Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Takahashi S, Inoue S	4. 巻 16
2. 論文標題 Association of USP10 with G3BP2 Inhibits p53 Signaling and Contributes to Poor Outcome in Prostate Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cancer Res	6. 最初と最後の頁 846-856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-17-0471	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 Takayama Ken-ichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Epigenetic regulation by androgen receptor in prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 OBM Genetics	6. 最初と最後の頁 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21926/obm.genet.1804047	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 Mitobe Y, Takayama K, Horie-Inoue K, Inoue S	4. 巻 418
2. 論文標題 Prostate cancer-associated lncRNAs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Lett	6. 最初と最後の頁 159-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2018.01.012	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 Fujimura T, Takayama K, Takahashi S, Inoue S	4. 巻 10
2. 論文標題 Estrogen and Androgen Blockade for Advanced Prostate Cancer in the Era of Precision Medicine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 pii: E29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers10020029	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 Nanao-Hamai M, Son BK, Komuro A, Asari Y, Hashizume T, Takayama K, Ogawa S, Akishita M	4. 巻 859
2. 論文標題 Ginsenoside Rb1 inhibits vascular calcification as a selective androgen receptor modulator.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 172546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.172546.	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 Yamamoto S, Takayama K, Obinata D, Fujiwara K, Ashikari D, Takahashi S, Inoue S	4. 巻 110
2. 論文標題 Identification of new octamer transcription factor 1-target genes upregulated in castration-resistant prostate cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3476-3485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14183.	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 Takayama Ken ichi, Fujiwara Kyoko, Inoue Satoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Amyloid precursor protein, an androgen regulated gene, is targeted by RNA binding protein PSF/SFPQ in neuronal cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 719-730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12721	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 Iino Kaori, Mitobe Yuichi, Ikeda Kazuhiro, Takayama Ken ichi, Suzuki Takashi, Kawabata Hidetaka, Suzuki Yutaka, Horie Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 111
2. 論文標題 RNA binding protein NONO promotes breast cancer proliferation by post transcriptional regulation of SKP2 and E2F8	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 148-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14240	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 Yamada Yuta, Kimura Naoki, Takayama Ken ichi, Sato Yusuke, Suzuki Takashi, Azuma Kotaro, Fujimura Tetsuya, Ikeda Kazuhiro, Kume Haruki, Inoue Satoshi	4. 巻 111
2. 論文標題 TRIM44 promotes cell proliferation and migration by inhibiting FRK in renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 881-890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14295	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 Mitobe Yuichi, Iino Kaori, Takayama Ken-ichi, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Aogi Kenjiro, Kawabata Hidetaka, Suzuki Yutaka, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 80
2. 論文標題 PSF promotes ER-positive breast cancer progression via posttranscriptional regulation of ESR1 and SCFD2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2230-2242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-3095	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16件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高山賢一
2. 発表標題 アンドロゲン受容体が制御する遺伝子発現プログラムの統合的解析
3. 学会等名 TMIG-NCGG 合同セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山賢一
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of gene expression by androgen receptor for prostate cancer progression
3. 学会等名 首都大学東京カンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山賢一、山本慎一郎、大日方大亮、藤原恭子、芦荻大作、高橋悟、鈴木穰、井上聡
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌におけるアンドロゲン受容体協調因子OCT1の新規作用標的の同定
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第37回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ken-ichi Takayama, Satoshi Inoue
2. 発表標題 Regulatory mechanism of p53 transcriptional activity by androgen regulated G3BP2 in prostate cancer.
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of Japanese Cancer Association
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山賢一 井上聡
2. 発表標題 統合的ゲノム解析により同定されたアンドロゲン受容体標的遺伝子COBLL1を介した前立腺癌の悪性化機構の同定
3. 学会等名 第41回 分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山賢一 井上聡
2. 発表標題 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
3. 学会等名 TOBIRA第6回研究交流フォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高山賢一 井上聡
2. 発表標題 The regulatory mechanisms of androgen-receptor signaling by miRNAs, lncRNAs and RNA-binding proteins. Consortium of Biological Sciences
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高山賢一 井上聡
2. 発表標題 前立腺癌の進行に関わるアンドロゲン受容体と協調して機能する転写因子OCT1のシグナル解析
3. 学会等名 第92回内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本慎一郎 高山賢一 大日方大亮 高橋悟 井上聡
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌におけるOCT1標的遺伝子の同定
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山賢一 鈴木穰 藤村哲也 井上 聡
2. 発表標題 Identification of molecular signatures involved in prostate cancer progression by comprehensive transcriptome analysis
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山賢一 鈴木穰 井上 聡
2. 発表標題 OCTファミリー転写因子による前立腺がん細胞内でのアンドロゲン受容体下流シグナル制御機構
3. 学会等名 第27回ステロイドホルモン学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高山賢一 井上 聡
2. 発表標題 APPはアンドロゲン受容体およびRNA結合タンパク質PSFにより発現制御を受ける
3. 学会等名 第38回 日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山賢一 鈴木稜 井上聡
2. 発表標題 治療抵抗性へ向かう前立腺がん核内転写複合体形成の統合的解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村直樹 高山賢一 山田雄太 井上聡
2. 発表標題 アンドロゲン応答遺伝子TRIM36の前立腺がん細胞における機能解析
3. 学会等名 第28回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯野薫、水戸部悠一、池田和博、鈴木貴、高山賢一、川端英孝、堀江公仁子、井上聡
2. 発表標題 NONOは増殖関連遺伝子のRNA プロセッシングを調節し乳がん増悪化をもたらす
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田和博、水戸部悠一、飯野 薫、鈴木 貴、高山賢一、堀江公仁子、井上 聡
2. 発表標題 乳がん悪性化に関わる RNA 結合タンパク質による転写後調節ダイナミクスの解明
3. 学会等名 第27回ステロイドホルモン学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Takayama K Inoue S	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 18
3. 書名 Molecular Oncology: Underlying Mechanisms and Translational Advancements. Chapter 10, 205-223	

1. 著者名 Ken-ichi Takayama	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Intech	5. 総ページ数 20
3. 書名 Advances in Testosterone Action Chapter 3	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がんの治療又は予防用医薬および癌のバイオマーカー	発明者 井上聡・高山賢一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-058289	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
研究分担者	藤村 哲也 (Fujimura Tetsuya) (50376448)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	