

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11119

研究課題名(和文)腫瘍血管内皮細胞を標的とした中性子補足療法の開発

研究課題名(英文)Tumor targeting using boron neutron capture therapy

研究代表者

畠山 真吾 (Hatakeyama, Shingo)

弘前大学・医学研究科・准教授

研究者番号：10400136

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高濃度の抗がん剤をがんのみに到達させるため、我々は腫瘍血管のアネキシンA1 (AnxA1) に特異的に結合する糖鎖抗原類似ペプチド(F7ペプチド)をホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に応用し、より低侵襲かつ高効果ながん治療法の開発を目指すことを目的とした。まず、ホウ素10核種(10B)とIF7ペプチドの結合させ、新規薬剤10B-IF7の作成に成功した。続いて10B-IF7がマウス腫瘍に集積することを確認した。さらに担癌マウスに中性子治療を行うと、コントロールマウスに比べ、治療群で有意な腫瘍縮小が得られ、腫瘍血管内皮細胞を標的としたBNCTが有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の抗がん剤治療が抱える弱点は、細胞毒性の強い薬剤を全身投与する点にある。これら副作用を減らし高い抗腫瘍効果を得るためには高濃度の抗がん剤をがんのみに到達させる必要がある。我々の開発したB-IF7は、がん細胞に高濃度にホウ素を集積させることが出来るため、これら問題を解決できる可能性がある。さらに最近になって頭頸部癌に対する中性子補足療法が保険適応となったことを受け、中性子発生装置も広く普及していくものと思われ、我々の研究成果は学術的意義ならびに社会的意義の高い結果と思われる。

研究成果の概要(英文)：We developed a tumor-targeting Boron neutron capture therapy (BNCT) using tumor vasculature endothelium targeting peptide (IF7) conjugated boronophenylalanine (BPA-IF7) to improve the biodistribution of BPA. BPA or BPA-IF7 (7 mg/kg, 1/35 of effective dose) was intravenously administrated to MBT2 tumor-bearing mice. The tumors received reactor thermal neutron beam irradiation following the administration of 7 mg/kg of BPA-IF7. Tumor growth was compared between the irradiated (n=7) and control (n=19) mice for 2 weeks. Tumor concentration of B10 was 5-fold higher in the BPA-IF7 than that in the BPA. The tumor concentration of B10 reached 20 ppm within the 20 min in the BPA-IF7 mice. Tumor size was significantly decreased in the BPA-IF7 mice than that in the control mice. BPA-IF7 showed faster tumor-specific boron accumulation than conventional BPA and showed antitumor effects at low doses. BPA-IF7 has the potential to improve drug delivery of BPA and antitumor effect for BNCT.

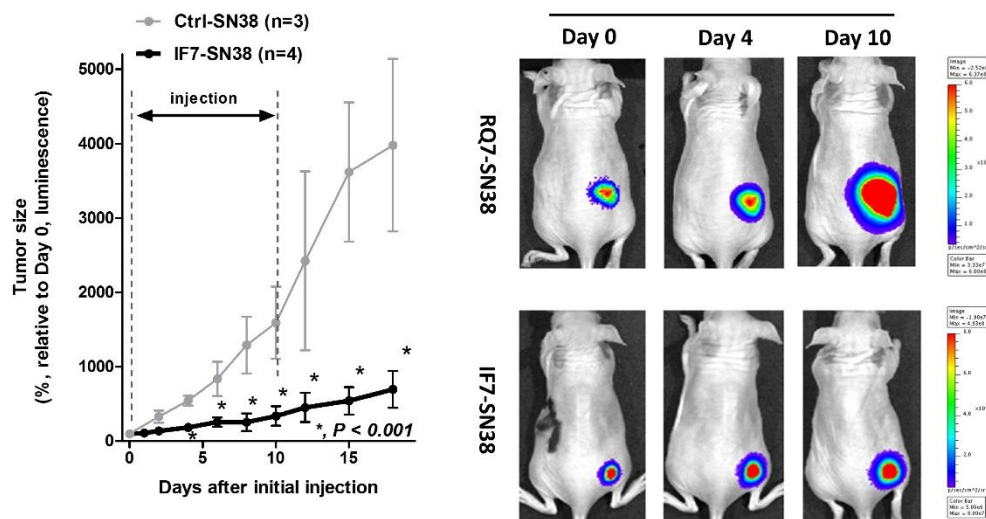
研究分野：泌尿器がん

キーワード：中性子補足療法 糖鎖生物学 がん化学療法 手術療法

1. 研究開始当初の背景

現在の抗がん剤治療が抱える弱点は、効果と引き換えに生じる副作用、QOLの低下である。近年登場した分子標的薬も、その標的となる分子(EGFRやVEGFなど)は健常細胞にも発現しているため、全身性の副作用が大きな問題であり、解決すべき課題である。

固形腫瘍の血管内皮特異分子としてアネキシンA1(AnxA1)が新たながん治療標的分子として報告された。AnxA1は肺癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌などの固形腫瘍の血管内皮に発現しており、がん細胞に対する標的となることが示された。そこで我々は腫瘍血管のAnxA1に特異的に結合する糖鎖抗原類似ペプチド(F7ペプチド)を開発し、IF7ペプチド-抗がん剤複合体を作成し腫瘍血管内皮細胞を標的としたがん特異的の化学療法を開発した。私たちは、IF7ペプチドが固形癌に特異的に集積すること、IF7ペプチド-抗がん剤複合体により低用量で抗腫瘍効果が得られることを明らかにした。In vivo imagingにより、腫瘍に蛍光標識したIF7ペプチドが選択的に集積すること、腫瘍サイズが大きいほどIF7ペプチドの循環からの消失が早い事を明らかにした。さらに、IF7ペプチドとSN38(カンプトテンシン)との結合により、IF7-SN38を作成した。この薬剤は、SN38の有効量とされる95 mg/kgのわずか2%の量(1.8 mg/kg)で、蛍光標識した大腸がん細胞株:HCT116細胞に高い抗腫瘍効果を示した。さらに末期がん患者を想定した巨大腫瘍を用いた実験でも有効量の約15%の量(14 mg/kg)で腫瘍の縮小を認めた。しかし多発転移で腫瘍量が多い場合は抗がん剤のみでは耐性化などの理由により治療困難が予想され、進行がん状態でも耐性が生じない、強力な治療法との組み合わせが必要と推測された。



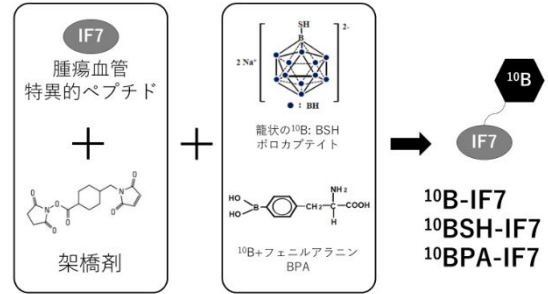
正常細胞にあまり損傷を与えず腫瘍細胞のみを選択的に破壊する治療法として、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT: Boron Neutron Capture Therapy)がある。



中性子は陽子とともに原子核を構成し、電荷を持たないので原子核の中に入り込みやすい性質を持っている。非常に大きな中性子吸収断面積を持つホウ素10核種(10B)は、中性子照射により(10B + n → 7Li + 4He)の核反応を起こし、アルファ線を発生させる。アルファ線は数ナノメートルしか進行しないため、細胞1個程度の細胞障害を起こし周辺組織への影響が極めて低い。これは通常のX線(γ線)照射の弱点を克服できる技術である。そこで、ホウ素化合物(ボロノフェニルアラニン:BPA)を用いて10B原子をがんに取り込ませ、中性子照射により、がん細胞のみを選択的に破壊するBNCTの有効性が脳腫瘍や皮膚癌、前立腺癌で報告されている。特にBNCTは、多発肝転移など病巣が広範囲に点在するがんにたったの1回の照射で有効とされており、従来の放射線治療法とは異なる画期的な治療法といえる。BNCTの最大の弱点は原子炉設置とホウ素10核種の取り込み効率である。最近になり小型の中性子発生装置が開発されたことから臨床応用への道が大きく開けた。次なる課題はホウ素10核種の取り込み効率の向上であり、我々の開発した腫瘍血管を標的とするIF7ペプチドはBNCTの利点を最大限に生かすことができ、新たな治療戦略をもたらすことができると考えた。

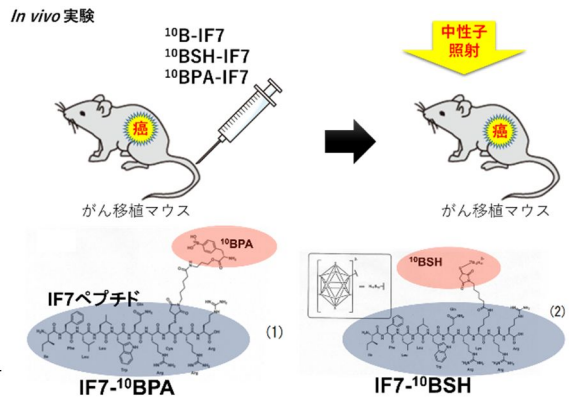
2. 研究の目的

副作用を減らし高い抗腫瘍効果を得るためには高濃度の抗がん剤をがんのみに到達させる必要がある。私たちが開発した、がんの腫瘍血管に選択的に結合するペプチド (IF7 ペプチド) をホウ素中性子補足療法 (BNCT) に応用し、より低侵襲かつ高効果ながん治療法の開発を目指すことを目的とした。



3. 研究の方法

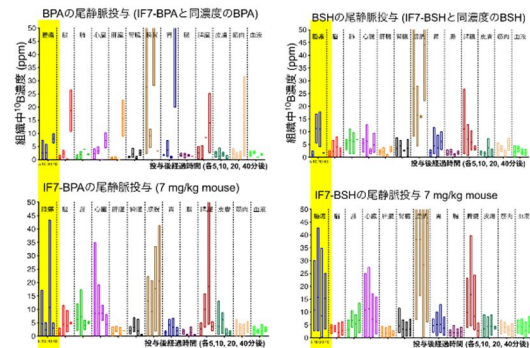
- 3 - 1. ホウ素 10 核種 (^{10}B) -IF7 の合成: IF7 ペプチドと ^{10}B 原子の合成を行い新規ホウ素製剤 (^{10}B) -IF7 の開発を行った。
- 3 - 2. 作成された B-IF7 の薬物動態、腫瘍集積を検討する。
- 3 - 3. 担癌マウスを用いて治療効果判定モデルを作成し、IF7 を用いた BNCT の治療効果を検討した。



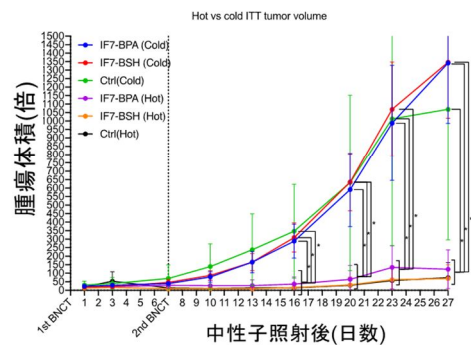
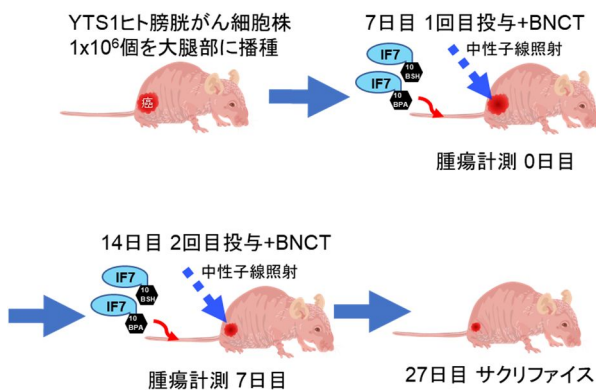
4. 研究成果

まずはホウ素中性子捕捉療法用の薬剤 (IF7- ^{10}BPA , IF7- ^{10}BSH) を作成した。これを「腫瘍組織を短時間で選択的ないし局所的に標的化できる集積性ボロン 10 薬剤」として特許出願した (出願番号: PCT/JP2019/024367 出願人: 弘前大学)

続いて、担癌マウスにこれら薬剤を尾静注し、IF7- ^{10}BPA , IF7- ^{10}BSH の ^{10}B 集積効果を検討した。ボロンは尿排泄のため膀胱に集積がみられたが、腫瘍にも高濃度に集積しており、BNCT 治療に十分な濃度が得られることが判明した。これは BPA 投与量 (500 mg/kg) の 1/70 の低投与量 (7mg/kg) であり、投与後 5-20 分の間に BNCT 抗腫瘍効果発揮に必要な 20 ppm 以上に達した。



担癌マウスに対する抗腫瘍効果を検討すると、IF7- ^{10}BPA , IF7- ^{10}BSH 投与後の BNCT にて有意に腫瘍サイズが小さくなることが示された。現在条件を変えて検証実験中であるが、本治療戦略は有効である可能性が示唆された。以上より、追加検証実験の結果を待ち、論文化し広く公開する予定である。



文献: Hatakeyama S, Shibata TK, Tobisawa Y, Ohyama C, Sugihara K, Fukuda MN. Tumor targeting by a carbohydrate ligand-mimicking peptide. *Methods Mol Biol.* 2013;1022:369-86. doi: 10.1007/978-1-62703-465-4_28.

Hatakeyama S, Sugihara K, Shibata TK, Nakayama J, Akama TO, Tamura N, Wong SM, Bobkova AA, Takano Y, Ohyama C, Fukuda M, Fukuda MN. Targeted drug delivery to tumor vasculature by a carbohydrate mimetic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Dec 6;108(49):19587-92.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計42件（うち査読付論文 42件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okita Kazutaka, Hatakeyama Shingo, Fujita Naoki, Konishi Sakae, Yamamoto Hayato, Imai Atsushi, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ito Hiroyuki, Yoshikawa Kazuaki, Koie Takuya, Ohyama Chikara	4. 巻 36
2. 論文標題 Postoperative weight loss followed by radical cystectomy predicts poor prognosis in patients with muscle-invasive bladder cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-018-1232-2	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 Konishi Sakae, Hatakeyama Shingo, Tanaka Toshiaki, Ikehata Yoshinori, Tanaka Toshikazu, Fujita Naoki, Ishibashi Yusuke, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Yoshikawa Kazuaki, Kawaguchi Toshiaki, Masumori Naoya, Kitamura Hiroshi, Ohyama Chikara	4. 巻 36
2. 論文標題 Comparison of axitinib and sunitinib as first-line therapies for metastatic renal cell carcinoma: a real-world multicenter analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-018-1231-3	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 Hamano I., Hatakeyama S., Yamamoto H., Fujita T., Murakami R., Shimada M., Imai A., Yoneyama T., Yoneyama T., Hashimoto Y., Koie T., Narumi S., Saitoh H., Suzuki T., Tomita H., Ohyama C.	4. 巻 50
2. 論文標題 Condyloma Acuminata of the Urethra in a Male Renal Transplant Recipient: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 2553 ~ 2557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.02.182	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 Naoki, Koie Takuya, Hashimoto Yasuhiro, Narita Takuma, Tobisawa Yuki, Tanaka Toshikazu, Noro Daisuke, Oikawa Masaaki, Hagiwara Kazuhisa, Yoneyama Tohru, Imai Atsushi, Yamamoto Hayato, Hatakeyama Shingo, Yoneyama Takahiro, Ohyama Chikara	4. 巻 50
2. 論文標題 Neoadjuvant chemohormonal therapy followed by robot-assisted and minimum incision endoscopic radical prostatectomy in patients with high-risk prostate cancer: comparison of perioperative and oncological outcomes at single institution	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Urology and Nephrology	6. 最初と最後の頁 1999 ~ 2005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11255-018-1985-8	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 Koie Takuya, Ohyama Chikara, Yoneyama Takahiro, Nagasaka Hirota, Yamamoto Hayato, Imai Atsushi, Hatakeyama Shingo, Hashimoto Yasuhiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Robotic cross-folded U-configuration intracorporeal ileal neobladder for muscle-invasive bladder cancer: Initial experience and functional outcomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery	6. 最初と最後の頁 e1955 ~ e1955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rcs.1955	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 Okamoto Teppei, Tsutaya Chikako, Hatakeyama Shingo, Konishi Sakae, Okita Kazutaka, Tanaka Yoshimi, Imanishi Kengo, Takashima Toru, Saitoh Fumitada, Suzuki Tadashi, Ohyama Chikara	4. 巻 50
2. 論文標題 Low serum butyrylcholinesterase is independently related to low fetuin-A in patients on hemodialysis: a cross-sectional study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Urology and Nephrology	6. 最初と最後の頁 1713 ~ 1720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11255-018-1957-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 Okamoto Teppei, Hatakeyama Shingo, Hosogoe Shogo, Tanaka Yoshimi, Imanishi Kengo, Takashima Toru, Saitoh Fumitada, Suzuki Tadashi, Ohyama Chikara	4. 巻 13
2. 論文標題 Proton pump inhibitor as an independent factor of progression of abdominal aortic calcification in patients on maintenance hemodialysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0199160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0199160	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 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Nakamura Rika, Fukuhara Rie, Noro Daisuke, Tanaka Toshikazu, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Yokoyama Yoshihito, Ohyama Chikara	4. 巻 25
2. 論文標題 Differences in semen characteristics between patients with testicular cancer and other malignancies using various cut-off values	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 817 ~ 824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13732	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 Momota Masaki, Hatakeyama Shingo, Yamamoto Hayato, Iwamura Hiromichi, Tobisawa Yuki, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Iwabuchi Ikuya, Ogasawara Masaru, Kawaguchi Toshiaki, Ohyama Chikara	4. 巻 9
2. 論文標題 Risk-stratified surveillance protocol improves cost-effectiveness after radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 23047-23057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25198	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 Iwamura Hiromichi, Hatakeyama Shingo, Sato Makoto, Ohyama Chikara	4. 巻 35
2. 論文標題 Asymptomatic recurrence detection and cost-effectiveness in urothelial carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-018-1152-1	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 Soma Osamu, Hatakeyama Shingo, Okamoto Teppei, Fujita Naoki, Matsumoto Teppei, Tobisawa Yuki, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Nakaji Shigeyuki, Ohyama Chikara	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical implication of a quantitative frailty assessment tool for prognosis in patients with urological cancers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24712	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 Kido K., Hatakeyama S., Hamano I., Yamamoto H., Imai A., Yoneyama T., Hashimoto Y., Koie T., Fujita T., Murakami R., Tomita H., Suzuki T., Narumi S., Ohyama C.	4. 巻 50
2. 論文標題 Partial Cystectomy of Paraganglioma of the Urinary Bladder Before Living Kidney Transplantation: Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 898 ~ 901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.01.015	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 Okamoto Teppei, Hatakeyama Shingo, Tanaka Yoshimi, Imanishi Kengo, Takashima Tooru, Saitoh Fumitada, Koie Takuya, Suzuki Tadashi, Ohyama Chikara	4. 巻 22
2. 論文標題 Butyrylcholinesterase level as an independent factor of erythropoiesis-stimulating agent resistance in patients on maintenance hemodialysis: a single-center cross-sectional study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1174 ~ 1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1569-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 Kodama Hirotake, Hatakeyama Shingo, Matsumoto Teppei, Tanaka Toshikazu, Horiguchi Hirotake, Kubota Yuka, Yamamoto Hayato, Imai Atsushi, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Ohyama Chikara	4. 巻 2018
2. 論文標題 A Case of Fibrous Pseudotumor in the Scrotum: Challenge for Diagnosis and Testicular Preservation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Urology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/6904827	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 Okamoto Teppei, Hatakeyama Shingo, Kodama Hirotake, Horiguchi Hirotake, Kubota Yuka, Kido Koichi, Momota Masaki, Hosogoe Shogo, Tanaka Yoshimi, Takashima Tooru, Saitoh Fumitada, Suzuki Tadashi, Ohyama Chikara	4. 巻 19
2. 論文標題 The relationship between poor nutritional status and progression of aortic calcification in patients on maintenance hemodialysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-018-0872-y	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 Horiguchi Hirotaka, Hatakeyama Shingo, Anan Go, Kubota Yuka, Kodama Hirotake, Momota Masaki, Kido Koichi, Yamamoto Hayato, Tobisawa Yuki, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Ito Hiroyuki, Yoshikawa Kazuaki, Kawaguchi Toshiaki, Sato Makoto, Ohyama Chikara	4. 巻 9
2. 論文標題 Detecting asymptomatic recurrence after radical nephroureterectomy contributes to better prognosis in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 8746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.23982	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 Horiguchi Hirotaka, Yoneyama Takahiro, Hatakeyama Shingo, Tokui Noriko, Sato Tendo, Fujita Naoki, Yamamoto Hayato, Tobisawa Yuki, Yoneyama Tohru, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Yoshikawa Kazuaki, Narita Satoshi, Kawaguchi Toshiaki, Ohyama Chikara	4. 巻 35
2. 論文標題 Impact of bacillus Calmette?Gu?rin therapy of upper urinary tract carcinoma in situ: comparison of oncological outcomes with radical nephroureterectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-018-1102-y	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 Kido Koichi, Hatakeyama Shingo, Fujita Naoki, Yamamoto Hayato, Tobisawa Yuki, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Iwabuchi Ikuya, Ogasawara Masaru, Kawaguchi Toshiaki, Ohyama Chikara	4. 巻 23
2. 論文標題 Oncologic outcomes for open and laparoscopic radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 726 ~ 733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-1248-9	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 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Nakamura Rika, Fukuhara Rie, Noro Daisuke, Seino Hiroko, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Yokoyama Yoshihito, Ohyama Chikara	4. 巻 28
2. 論文標題 Onco-testicular sperm extraction (Onco-TESE) from a single testis with metachronous bilateral testicular cancer: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Basic and Clinical Andrology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12610-018-0066-2	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 Mursawa H., Hatakeyama S., Yamamoto H., Tanaka Y., Soma O., Matsumoto T., Yoneyama T., Hashimoto Y., Koie T., Fujita T., Murakami R., Saitoh H., Suzuki T., Narumi S., Ohyama C.	4. 巻 50
2. 論文標題 Slow Progression of Aortic Calcification Is a Potential Benefit of Pre-emptive Kidney Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 145 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2017.12.011	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 Anan Go, Yoneyama Tohru, Noro Daisuke, Tobisawa Yuki, Hatakeyama Shingo, Sutoh Yoneyama Mihoko, Yamamoto Hayato, Imai Atsushi, Iwamura Hiromichi, Kohada Yuki, Mikami Jotaro, Ito Jun, Kaiho Yasuhiro, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Sato Makoto, Ohyama Chikara	4. 巻 21
2. 論文標題 The Impact of Glycosylation of Osteopontin on Urinary Stone Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 93 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21010093	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 Soma Osamu, Hatakeyama Shingo, Yoneyama Tohru, Saito Mitsuru, Sasaki Hideo, Tobisawa Yuki, Noro Daisuke, Suzuki Yuichiro, Tanaka Masakazu, Nishimura Shin-Ichiro, Harada Hiroshi, Ishida Hideki, Tanabe Kazunari, Satoh Shigeru, Ohyama Chikara	4. 巻 24
2. 論文標題 Serum N-glycan profiling can predict biopsy-proven graft rejection after living kidney transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 174 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01820-8	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 Matsumoto Teppei, Hatakeyama Shingo, Yoneyama Tohru, Tobisawa Yuki, Ishibashi Yusuke, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ito Hiroyuki, Nishimura Shin-Ichiro, Ohyama Chikara	4. 巻 9
2. 論文標題 Serum N-glycan profiling is a potential biomarker for castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 00-00
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53384-y	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 Suppanuntaroek Sappaya, Hatakeyama Shingo, Fujita Naoki, Kubota Yuka, Suzuki Yuichiro, Okamoto Teppei, Tobisawa Yuki, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Mori Kazuyuki, Imai Atsushi, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 25
2. 論文標題 Influence of pretreatment quality of life on prognosis in patients with urothelial carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 362 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01563-2	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 Kodama Hirotake, Hatakeyama Shingo, Narita Shintaro, Takahashi Masahiro, Sakurai Toshihiko, Kawamura Sadafumi, Hoshi Senji, Ishida Masanori, Kawaguchi Toshiaki, Ishidoya Shigeto, Shimoda Jiro, Narita Takuma, Sato Hiromi, Mitsuzuka Koji, Tochigi Tatsuo, Tsuchiya Norihiko, Arai Yoichi, Habuchi Tomonori, Ohyama Chikara	4. 巻 17
2. 論文標題 Clinical Characterization of Low Prostate-specific Antigen on Prognosis in Patients With Metastatic Castration-naive Prostate Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e1091 ~ e1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2019.05.029	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 Soma Osamu, Hatakeyama Shingo, Okamoto Teppei, Fujita Naoki, Hamano Itsuto, Tanaka Toshikazu, Momota Masaki, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Imai Atsushi, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Yoshikawa Kazuaki, Kawaguchi Toshiaki, Saitoh Hisao, Nakaji Shigeyuki, Suzuki Tadashi, Ohyama Chikara	4. 巻 36
2. 論文標題 Multicenter prospective study validating the efficacy of a quantitative assessment tool for frailty in patients with urological cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 00-00
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-019-1313-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 Narita Shintaro, Nomura Kyoko, Hatakeyama Shingo, Takahashi Masahiro, Sakurai Toshihiko, Kawamura Sadafumi, Hoshi Senji, Ishida Masanori, Kawaguchi Toshiaki, Ishidoya Shigeto, Shimoda Jiro, Sato Hiromi, Mitsuzuka Koji, Tochigi Tatsuo, Tsuchiya Norihiko, Ohyama Chikara, Arai Yoichi, Nagashima Kengo, Habuchi Tomonori	4. 巻 8
2. 論文標題 Changes in conditional net survival and dynamic prognostic factors in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer initially treated with androgen deprivation therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6566 ~ 6577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2502	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 Narita Shintaro, Nomura Kyoko, Hatakeyama Shingo, Takahashi Masahiro, Sakurai Toshihiko, Kawamura Sadafumi, Hoshi Senji, Ishida Masanori, Kawaguchi Toshiaki, Ishidoya Shigeto, Shimoda Jiro, Sato Hiromi, Mitsuzuka Koji, Tochigi Tatsuo, Tsuchiya Norihiko, Ohyama Chikara, Arai Yoichi, Nagashima Kengo, Habuchi Tomonori	4. 巻 9
2. 論文標題 Prognostic significance of early changes in serum biomarker levels in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 00-00
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48600-8	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 Konishi Sakae, Hatakeyama Shingo, Numakura Kazuyuki, Narita Shintaro, Inoue Takamitsu, Saito Mitsuru, Tokui Noriko, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Yoshikawa Kazuaki, Narita Satoshi, Kawaguchi Toshiaki, Habuchi Tomonori, Ohyama Chikara	4. 巻 17
2. 論文標題 Validation of the IMDC Prognostic Model in Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma Treated With First-Line Axitinib: A Multicenter Retrospective Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e1080 ~ e1089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2019.07.006	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 Konishi Sakae, Hatakeyama Shingo, Tanaka Toshiaki, Ikehata Yoshinori, Tanaka Toshikazu, Hamano Itsuto, Fujita Naoki, Yoneyama Tohru, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Yoshikawa Kazuaki, Kawaguchi Toshiaki, Masumori Naoya, Kitamura Hiroshi, Ohyama Chikara	4. 巻 26
2. 論文標題 C reactive protein/albumin ratio is a predictive factor for prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 992 ~ 998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14078	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 Akamatsu Shusuke, Kubota Masashi, Uozumi Ryuji, Narita Shintaro, Takahashi Masahiro, Mitsuzuka Koji, Hatakeyama Shingo, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Development and Validation of a Novel Prognostic Model for Predicting Overall Survival in Treatment-na?ve Castration-sensitive Metastatic Prostate Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Urology Oncology	6. 最初と最後の頁 320 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euo.2018.10.011	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 Yoneyama Tohru, Tobisawa Yuki, Kaneko Tomonori, Kaya Takatoshi, Hatakeyama Shingo, Mori Kazuyuki, Sutoh Yoneyama Mihoko, Okubo Teppei, Mitsuzuka Koji, Duivenvoorden Wilhelmina, Pinthus Jehonathan H., Hashimoto Yasuhiro, Ito Akihiro, Koie Takuya, Suda Yoshihiko, Gardiner Robert A., Ohyama Chikara	4. 巻 0
2. 論文標題 Clinical significance of the Lacdi NAC glycosylated Prostate Specific Antigen Assay for prostate cancer detection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 00-00
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14082	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 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Yamamoto Hayato, Fujita Takeshi, Murakami Reiichi, Shimada Michiko, Imai Atsushi, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Narumi Shunji, Saitoh Hisao, Suzuki Tadashi, Tomita Hirofumi, Ohyama Chikara	4. 巻 23
2. 論文標題 Impact of distance between donor and recipient hospitals on cadaveric kidney transplantation outcomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 807 ~ 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01710-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 Okita Kazutaka, Hatakeyama Shingo, Tanaka Toshiaki, Ikehata Yoshinori, Tanaka Toshikazu, Fujita Naoki, Ishibashi Yusuke, Yamamoto Hayato, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Yoshikawa Kazuaki, Kawaguchi Toshiaki, Masumori Naoya, Kitamura Hiroshi, Ohyama Chikara	4. 巻 17
2. 論文標題 Impact of Disagreement Between Two Risk Group Models on Prognosis in Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e440 ~ e446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2019.01.006	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 Hamano Itsuto, Hatakeyama Shingo, Narita Shintaro, Takahashi Masahiro, Sakurai Toshihiko, Kawamura Sadafumi, Hoshi Senji, Ishida Masanori, Kawaguchi Toshiaki, Ishidoya Shigeto, Shimoda Jiro, Sato Hiromi, Mitsuzuka Koji, Tochigi Tatsuo, Tsuchiya Norihiko, Arai Yoichi, Habuchi Tomonori, Ohyama Chikara	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of nadir PSA level and time to nadir during initial androgen deprivation therapy on prognosis in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 2365 ~ 2373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00345-019-02664-3	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 Matsumoto Teppei, Hatakeyama Shingo, Narita Takuma, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 26
2. 論文標題 Evaluating the effects of switching from dutasteride to tadalafil in benign prostatic hyperplasia patients with lower urinary tract symptoms: A randomized, open label, multicenter study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 522 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13908	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 Okamoto Teppei, Hatakeyama Shingo, Narita Shintaro, Takahashi Masahiro, Sakurai Toshihiko, Kawamura Sadafumi, Hoshi Senji, Ishida Masanori, Kawaguchi Toshiaki, Ishidoya Shigeto, Shimoda Jiro, Sato Hiromi, Mitsuzuka Koji, Tochigi Tatsuo, Tsuchiya Norihiko, Arai Yoichi, Habuchi Tomonori, Ohyama Chikara	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of nutritional status on the prognosis of patients with metastatic hormone-na?ve prostate cancer: a multicenter retrospective cohort study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1827 ~ 1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00345-018-2590-2	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 Kubota Yuka, Hatakeyama Shingo, Narita Ikuyo, Shimada Michiko, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 26
2. 論文標題 Clinical impact of glomerular basement membrane thickness on post donation renal function in living donors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 309 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13850	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 Matsumoto Teppei, Hatakeyama Shingo, Imai Atsushi, Tanaka Toshikazu, Hagiwara Kazuhisa, Konishi Sakae, Okita Kazutaka, Yamamoto Hayato, Tobisawa Yuki, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Nakaji Shigeyuki, Ohyama Chikara	4. 巻 123
2. 論文標題 Relationship between oxidative stress and lower urinary tract symptoms: results from a community health survey in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BJU International	6. 最初と最後の頁 877 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bju.14535	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 Kido Koichi, Hatakeyama Shingo, Imai Atsushi, Yamamoto Hayato, Tobisawa Yuki, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Nakaji Shigeyuki, Ohyama Chikara	4. 巻 5
2. 論文標題 Sleep Disturbance Has a Higher Impact on General and Mental Quality of Life Reduction than Nocturia: Results from the Community Health Survey in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Urology Focus	6. 最初と最後の頁 1120 ~ 1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euf.2018.04.017	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 Momota Masaki, Hatakeyama Shingo, Tokui Noriko, Sato Tendo, Yamamoto Hayato, Tobisawa Yuki, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Koie Takuya, Narita Satoshi, Kawaguchi Toshiaki, Ohyama Chikara	4. 巻 5
2. 論文標題 The Impact of Preoperative Severe Renal Insufficiency on Poor Postsurgical Oncological Prognosis in Patients with Urothelial Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Urology Focus	6. 最初と最後の頁 1066 ~ 1073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euf.2018.03.003	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 Konishi Sakae, Hatakeyama Shingo, Yoneyama Tohru, Yoneyama Takahiro, Hashimoto Yasuhiro, Ohyama Chikara	4. 巻 26
2. 論文標題 Bilateral scrotal mass mimicking testicular cancer: An unusual presentation of sarcoidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14089	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Hatakeyama S, Yoneyama T, Kodama H, Kusaka A, Hosogoe S, Tokui N, Yamamoto H, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Ohyama C
2. 発表標題 Clinical impact of glomerular basement membrane thickness on donor renal function after kidney donation
3. 学会等名 米国泌尿器科会 2018年5月18-21日 サンフランシスコ (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama S, Yoneyama T, Ohyama C
2. 発表標題 Diagnostic potential of aberrant N-Glycosylation of serum immunoglobulins in patients with urothelial carcinoma
3. 学会等名 URS 2018 IN KOREA 2018.10.1-2. 韓国ソウル(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama S, Yamamoto H, Imai A, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Ohyama C
2. 発表標題 The relationship between preoperative stage 3B chronic kidney disease and post-surgical oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma
3. 学会等名 ESMO ASIA 2018年11月22-25日 シンガポール(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama S, Kodama H, Konishi S, Okita K, Yamamoto H, Imai A, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Ohyama C
2. 発表標題 Does neoadjuvant chemotherapy promote chemoresistance after recurrence in patients with muscle-invasive bladder cancer?
3. 学会等名 ESMO ASIA 2018年11月22-25日 シンガポール(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama S, Konishi S, Okita K, Soma O, Matsumoto T, Yoneyama T, Hashimoto Y, Koie T, Ohyama C
2. 発表標題 The gap of frailty value from a community-dwelling population predict oncological outcomes in patients with urological cancers .
3. 学会等名 ESMO ASIA 2018年11月22-25日 シンガポール(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hatakeyama S, Soma O, Yamamoto H, Imai A, Yoneyama T, Hashimoto Y, Ohyama C
2. 発表標題 Impact of frailty on treatment modality selection in patients with muscle-invasive bladder cancer: Radical cystectomy vs bladder preservation therapy
3. 学会等名 EAU 2019 第34回欧州泌尿器学会議 2019年3月15-19日 スペイン(バルセロナ)(国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Hatakeyama S, Imai A, Hamano I, Tanaka T, Yoneyama T, Yamamoto H, Yoneyama T, Hashimoto Y, Nakaji S, Ohyama C
2. 発表標題 Development and validation of the prediction nomogram for a stone episode
3. 学会等名 EAU 2019 第34回欧州泌尿器学会議 2019年3月15-19日 スペイン(バルセロナ)(国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Shingo Hatakeyama*, Tohru Yoneyama, Mihoko Yoneyama, Hayato Yamamoto, Takahiro Yoneyama, Yasuhiro Hashimoto, Shintaro Ishiyama, Minoru Suzuki, and Chikara Ohyama
2. 発表標題 BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY OF BLADDER CANCER BY TUMOR VASCULAR ENDOTHELIAL TARGETING IF7 PEPTIDE-BORON DRUG
3. 学会等名 米国泌尿器科会 2020年5月 ワシントンDC(国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ホウ素中性子捕捉療法用の腫瘍組織を短時間で選択的ないし局所的に標的化できる集積性ボロン10薬剤	発明者 弘前大学	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/024367	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔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	米山 徹 (Yoneyama Tohru) (50587649)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	
研究分担者	石山 新太郎 (Ishiyama Shintaro) (60355021)	弘前大学・理工学研究科・教授 (11101)	
研究分担者	飛澤 悠葵 (Yuki Tobisawa) (70623768)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	
研究分担者	大山 力 (Chikara Ohyama) (80282135)	弘前大学・医学研究科・教授 (11101)	