

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11165

研究課題名(和文) 前立腺癌マウスモデルを用いたnon-coding RNAバイオマーカの探索研究

研究課題名(英文) Noncoding RNA expression profiling in mouse PTEN-deficient prostate cancer as a potential biomarker

研究代表者

デベラスコ マルコ (DE VELASCO, Marco)

近畿大学・医学部・助教

研究者番号：20449838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：これまでに、我々が開発した前立腺癌マウスモデルを用いた研究において、抗腫瘍効果の検討を行ってきたが、さらに新たな治療法探索を進める為、ncRNAに着目し、新たなバイオマーカ候補を探索したトランスクリプトーム解析を行い、各遺伝子発現について検討したところ、増幅が顕著であるRNA processingに着目した。増幅している遺伝子について検討を加えたところ、wild typeに対して特異的に増幅している候補分子NEAT1をncRNAスクリーニングで同定した。NEAT1をターゲットにした治療の抗腫瘍効果について検討し、AACRおよびJCAにて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が開発した前立腺癌マウスモデルは、ヒト前立腺癌の自然史と同様の発生・進展を示し、CRPCモデルにおいてもAR発現プロファイルが酷似していることから、様々な前臨床試験での検証を可能にきてただけでなく、分子レベルの基礎研究を飛躍的に転換させるものである。今回の新たなアプローチで同定される新規標的分子をスピーディーに検証できる意義は大きく、知的財産等につながることであれば医学的に極めて重要なメリットとなるであろう。

研究成果の概要(英文)：We previously showed that androgen withdrawal led to increased alternatively spliced products in our originally established mouse prostate tumors. Here, we perform gene expression analysis this mouse prostate cancer model to identify candidate mRNA processing genes implicated in the progression to castration-resistant disease. Affymetrix GeneChip mouse transcriptome assay to perform comparative analysis of the transcriptomes of normal prostate tissue and PTEN-deficient castration-naïve, castration-sensitive prostate cancers. Clustering analysis revealed genes enriched with the functions involved in mRNA splicing and processing in mice with prostate tumors. Of these, we focused on NEAT1 (encoding nuclear paraspeckle assembly transcript 1) and investigated anti-tumor effects using our mouse prostate cancer model. A part of the data was reported at JCA and AACR meetings.

研究分野：泌尿器腫瘍学

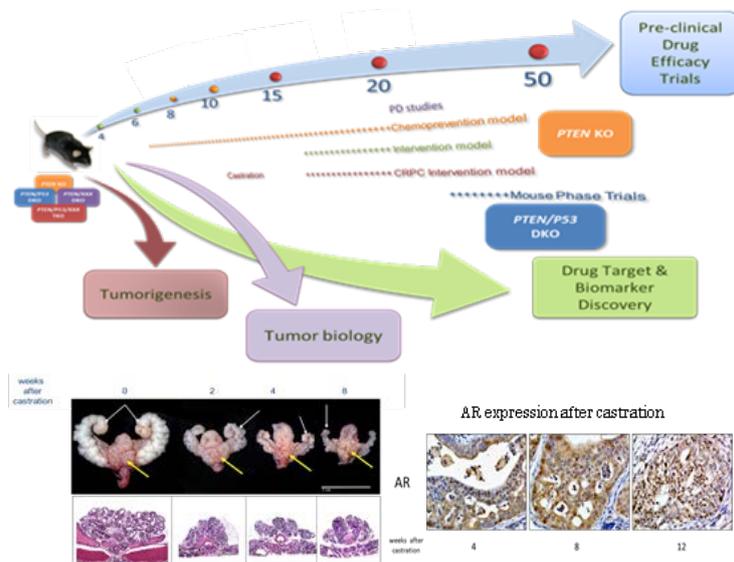
キーワード：前立腺癌 ノンコーディングRNA バイオマーカ 遺伝子改変マウスモデル

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1)近年、PSA 検査の普及や前立腺癌の全国的な啓発活動により、早期前立腺癌の診断頻度は増加傾向にあり、手術・放射線療法によって治癒可能な前立腺癌が多くなってきている。しかし局所進行性あるいは転移性前立腺癌も少なくなく、初期治療として内分泌療法が著効するが、いずれ生命を脅かす去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)になり、新規アンドロゲン剤やタキサン系抗がん剤による化学療法を中心とした集学的治療を行うが予後は不良である。近年の分子生物学的研究により、前立腺癌の発癌・進展の過程に関与する分子や遺伝子異常が解明されてきたが、去勢抵抗性獲得の機序はいまだ不明である。予後や治療予測因子としてリン酸化 Akt などの Molecular Marker が提唱され臨床的に用いられるようになり、的確な画像診断は言うまでもなく、切除標本や生検標本、また患者血清などから得られる分子生物学的な情報が適切な治療方針の決定に大きく寄与することは明らかである。このような状況を鑑みると、必要となるのが進行性前立腺癌に対する個別化治療のオプションであるが、残念なことに内分泌療法と化学療法のごく限られた治療オプションしかないのが現状である。その最大の原因は *in vivo* の実験系で検証するシステムが確立されていないことが挙げられる。すなわち、ヌードマウスを使った xenograft モデルによる治療研究は可能であるが、immune competent な syngeneic tumor モデルがなく、xenograft モデルでは治療効果を示すがヒトでは同様の効果がなく、治療実験においては syngeneic モデルの確立が重要と思われる。

(2)我々はこれまでリン酸化 Akt に着目しその regulator である PTEN 癌抑制伝子を中心に検討を重ねてきた。PTEN の不活化により恒常的に活性化されたリン酸化 Akt の発現は high grade や high stage の前立腺癌に多く認められ前立腺癌進展に PTEN 遺伝子の変異が重要とされている。さらに Cre-LoxP のシステムによる conditional gene targeting 法では、特定の遺伝子を臓器特異的に欠落させその遺伝子の癌化に関わる責任の度合いを知るのに適している。そこで *PTEN flox/PSA-Cre* の系を用いマウス前立腺組織のみにおいて PTEN を特異的に欠損させ、dysplasia, PIN, high grade PIN, carcinoma, metastasis といった多段階発癌モデルを確立した。この遺伝子改変マウスモデルは PTEN homo deletion マウスにおいて 8 週齢で PIN が発生し、10~12 週で 50%以上に前立腺癌が認められ、15 週齢で 100%のマウスが発癌し徐々に増殖・進展していく。また成熟後の早期 (8~10 週齢) に去勢術を施行すると一端前立腺は縮小するものの去勢後 8 週で再び増殖に転じる。細胞核のアンドロゲン受容体 (AR) の発現を見ると、去勢後 4 週では AR の発現は認めないが 8 週よりテストステロン欠如下においても再び AR の発現が認められ 12 週では AR の強発現とともに腫瘍の増殖が認められ CRPC へと移行する。このように我々はヒト前立腺癌の自然史に酷似した前立腺癌発生マウスモデルを開発し、CRPC マウスモデルと共に実用化した (図参照)。



これらのマウスモデルは Intervention の治療研究だけでなく Chemoprevention や Regression 治療モデルとしても有効であり、我々は、これらのモデルを用いた各種治療実験を施行するとともに、Tissue Microarray や DNA Microarray を用いた発現プロファイル解析も行い、分子マーカーの同定を行ってきた。すなわち、H23-24 年度において抗アンドロゲン薬・各種分子標的薬の単剤および併用療法にて Chemoprevention および Intervention 療法としての有効性について検討した。

我々が開発した *PTEN flox/PSA-Cre* GEM マウスモデルは、ヌードマウスによるヒト前立腺癌モデルし

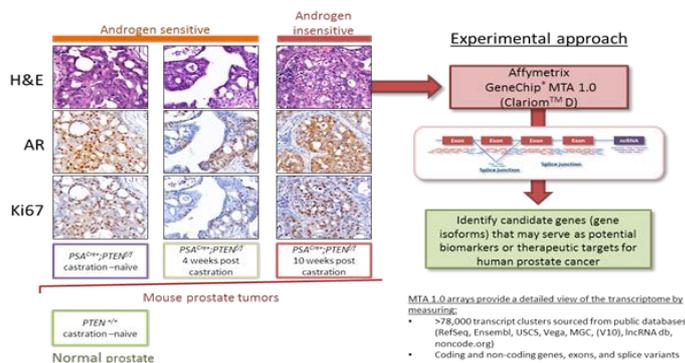
か無かった現況を飛躍的に転換させるものであり、chemoprevention, Intervention, Regression など治療効果の検証を pre-clinical に施行可能とした。また、転移モデルとして PTEN/p53 ダブルノックアウト (DKO)マウスを開発した(H26-28 年度文科省科学研究費基盤 C)。この DKO マウスモデルは治療効果を生存率で評価可能とすることで、ヒトで行われている第 3 相試験に相当するものであり、医学的に極めて重要な有用なモデルと思われる。

## 2. 研究の目的

前立腺癌において正常な生物学的機能を司る Key 遺伝子の Alternative splicing は高率に認められ、その結果、種々の Phenotype ができていくことになる。癌細胞により発現が変化している RNA は、癌のバイオマーカーや抗癌剤における標的分子になりうるが、実際に臨床に応用されているものは、まだまだ少ないのが現状である。現在は特に、20 から 30 塩基程の miRNA や siRNA 研究が主流であるが、近年の大規模なヒトゲノム解析 (研究) により、RNA にはタンパク質を作製する情報を持たないノンコーディング RNA (ncRNA) が発見された。以前は特に何も作用しないものとして置かれていたが、ncRNA の中でも、200 塩基以上の長鎖非コード RNA 分子 (LncRNA) は、短鎖と異なり、分子ごとに異なったメカニズムで機能していることが分かり、細胞増殖やアポトーシス、発生や進展に関与し、細胞のエピジェネティック機構においても、重要な役割を担い、機能破綻による神経疾病や癌等、様々な原因になりうる事が報告されてきた。最近の報告では、LncRNA は胃癌、肺癌、乳癌、そして前立腺癌においても、関係していることが分かってきた。この様に LncRNA は疾患の新規マーカーや腫瘍生物学の未知の部分を開明する手がかりとなる可能性があり、癌研究において重要な分子となってきた。これまでに我々は、治療研究において腫瘍の縮小や組織学変化をみる抗腫瘍効果の検討も多く行ってきたが、さらに新たな治療法探索を進める為、ノンコーディング RNA (ncRNA) に着目し、本研究では上記のマウスモデルから新たな治療ターゲット・バイオマーカー候補を探索することを目的とした。

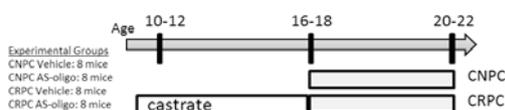
## 3. 研究の方法

(1)我々の開発したコンディショナル PTEN ノックアウト (KO) マウス前立腺癌モデルにおいて、PTEN-Wt タイプ、Castration-naïve (CNPC)、Castration-resistant (CRPC) の 3 群の前立腺組織から、Affymetrix 社 GeneChip MTA1.0(Clarion TM D)を用いて Whole transcriptome analysis を行い、クラスターHeatmap から、Affymetrix pathway/network analysis を経て mRNA に focus する。



Aberant RNA splicing の Enrichr 上位ランクから Alternative splicing events と各 Phenotype について検討する。具体的には、各 Phenotype (Wt, CNPC, CRPC) における whole transcriptome 解析を Affymetrix 社 GeneChip MTA1.0(Clarion TM D)を用いて行う (左図)。

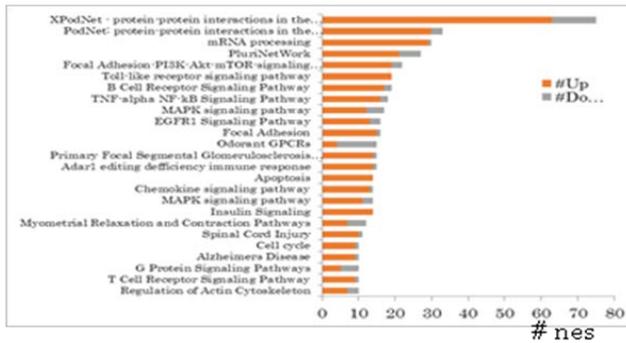
(2)続いて、non-coding RNA について、upregulation/downregulation とともにトップランキングリストから、



前立腺癌治療のターゲットあるいはバイオマーカーの候補となる gene を選定し、各 phenotype における発現解析を行い、アンチセンスオリゴによる治療実験を行った (図参照)。

#### 4. 研究成果

##### (1) Affymetrix pathway/network analysis

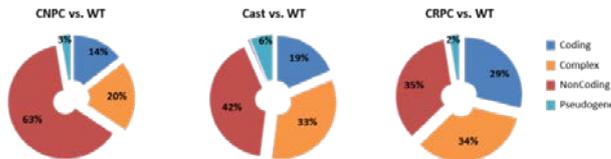


これまでにマウスモデルで行った結果から、各種 pathway (MAPK, PI3k-Akt, EGFR 等) の遺伝子発現について検討し、upregulation が顕著である RNA processing (図の上から 3 番目) に着目した。次に aberrant splicing event 数およびその position と各 phenotype との相関について検討し、CNPC と CRPC の予後 (OS, DFS など) における alternative splicing との相関

について検討する。その結果から、バイオマーカーや治療の標的分子として有用と思われる分子の同定を行った。

##### (2) non-coding RNA におけるバイオマーカーおよび治療ターゲットの探索

Wild type と CNPC/CRPC phenotype における non-coding RNA の分布について調べたところ、下図のごとく Wild type に対して CNPC において 63% と最も多く、CNPC において upregulation および downregulation している gene のトップ 10 について検討を加えてみたところ、下の表となり、この中から亢進している遺伝子について、前立腺癌の増殖進展などに関して検討することとした。なお、特許の関係上、詳細については公表できない。具体的には、われわれの GEM マウス前立腺癌 (CNPC/CRPC) を用いて、qRT-PCR を行い前立腺癌の進展度 (早期から晩期) と mRNA 発現について検討した。



##### List of top upregulated and downregulated ncRNA transcripts in mouse castration-naïve PTEN-deficient tumors

Rank	ID	Affymetrix Transcript Cluster	Fold Change	p-value	Gene name	Gene description	Location	Strand	Size (BP)
1	TC0100000744	mm.1	75.9	0.0287	Csprs	component of Sp100-rs	chr1	+	1596
2	TC1900000986	mm.1	72.9	0.0021	Neat1	nuclear paraspeckle assembly transcript 1	chr19	-	20996
3	TC0100000730	mm.1	72.7	0.0264		ESTs	chr1	+	34
4	TC0100000739	mm.1	72.7	0.0264		ESTs	chr1	+	34
5	TC0100000748	mm.1	72.7	0.0264		ESTs	chr1	+	34
6	TC0100000753	mm.1	72.7	0.0264		ESTs	chr1	+	34
7	TC0100002706	mm.1	72.7	0.0264		ESTs	chr1	-	34
8	TC0500003459	mm.1	72.7	0.0264		ESTs	chr5	-	34
9	TC1_GL456211		72.7	0.0264		ESTs	chr1	+	34
10	random00000012	mm.1	72.7	0.0264		ESTs	chr1	-	34
1	TC0800000135	mm.1	-111.8	0.0101	Gm24698	predicted gene, 24698	chr8	+	129
2	TC0100000825	mm.1	-63.0	0.0106	Gm25395	predicted gene, 25395	chr1	+	271
3	TC1800000483	mm.1	-42.7	0.0121		ESTs	chr18	+	20402
4	TC0400001396	mm.1	-33.5	0.0222	Gm25788	predicted gene, 25788	chr4	+	130
5	TSUnmapped								
6	00000177	mm.1	-31.5	0.0199	Snora73a	small nucleolar RNA, H/ACA box 73a	chr4	-	0
7	TC0400003669	mm.1	-30.9	0.0188	Snora73b	small nucleolar RNA, H/ACA box 73b	chr4	-	204
8	TC000176	mm.1	-29.5	0.0144	Snora73b	small nucleolar RNA, H/ACA box 73b	chr15	-	0
9	TC1500002060	mm.1	-29.0	0.0027		ESTs	chr15	-	2184
10	TC1300001923	mm.1	-25.6	0.0181	Gm24620	predicted gene, 24620	chr13	-	129
11	TC0400001284	mm.1	-25.0	0.0374	Gm23287	predicted gene, 23287	chr4	+	115

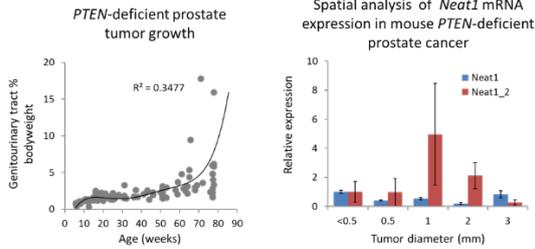
Up regulation している gene (左記上段) の 2 番目の NEAT1 (encoding nuclear paraspeckle assembly transcript 1) に注目し、NEAT1 の特性と前立腺癌との関係について調べた。Neat1 には 2 つの isoform があり、短いものと長いものに分けられる ( 3.7 kb polyadenylated isoform - **Neat1\_1**: a non-polyadenylated long isoform 21.7 kb **Neat1\_2** )。Neat1\_2 はパ

ラスペックル (Paraspeckle : 核内構造体で遺伝子発現制御にかかわっている) 形成にはなくてはならない ncRNA であることが産総研から報告されている。最近の報告では、Neat1 は癌化・発癌過程に関与しているのではないかと考えられている。そこで我々は、前立腺癌に関して調べてみることにした。

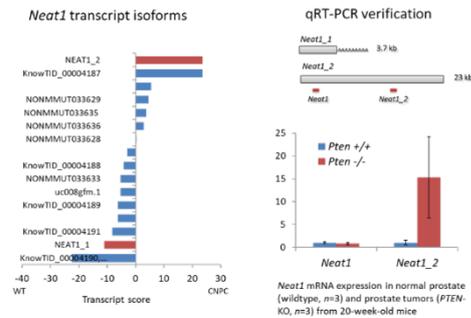
##### (3) マウス前立腺癌モデルにおける Neat1

我々が開発したマウス前立腺癌と Neat1 について、腫瘍サイズ Neat1 の発現について検討したところ、下図のような結果であった。すなわち Neat1 全体の発現は腫瘍サイズにはリンクしていないものの、Neat1\_2 は癌発生初期に特異的に強発現することが分かった。

## Prostate tumorigenesis and *Neat1*

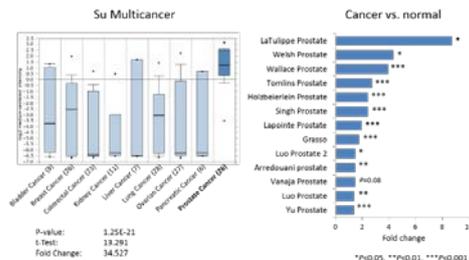


### *Neat1* expression in mouse prostate tumors



また、左記

の如く、転写スコアが去勢感受性前立腺癌マウスにおいて *Neat1\_2* が増幅しており、前立腺組織においても 15 倍以上の増幅が見られた。



### (4) *Neat1* とヒト前立腺癌について

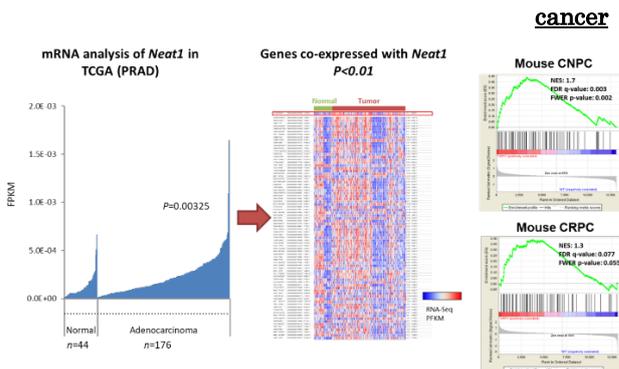
次にヒト前立腺癌と *Neat1* mRNA 発現について遺伝子発現アレイにて調べてみたところ、2-9 倍程度の増幅があると報告されていた (左図)。

続いて、我々のマウス前立腺がんシステムにおける

*Neat1* 発現とヒト前立腺癌における *Neat1* 発現について

その相関性を IncRNAtor にて検討したところ、クロモゾーム構成が違うにもかかわらず、CNPC および CRPC ともに反映されていると考えられた (下図)。

### Enrichment profiles in mouse prostate tumors of genes co-expressed with *Neat1* in human prostate



### Functional analysis and visualization of *Neat1* performed using IncRNAtor

*Neat1\_2* antisense oligonucleotide による in vivo 研究に関しては、最適なアンチセンスオリゴヌクレオチドの作成が難しく、実行に至っていない。

以上の結果から、我々の同定した *Neat1* はヒト前立腺癌における lncRNA バイオマーカー候補としての可能性が示唆された。加えて、我々が開発した *PTEN* ノックアウト前立腺癌マウスモデルは、前立腺癌に対する治療ターゲットやバイオマーカーとして有望視される ncRNA 候補分子の Screening や Characterization の前臨床ツールとして有用であることが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hatanaka Yuji, de Velasco Marco A., Oki Takashi, Shimizu Nobutaka, Nozawa Masahiro, Yoshimura Kazuhiro, Yoshikawa Kazuhiro, Nishio Kazuto, Uemura Hirotsugu	4. 巻 79
2. 論文標題 HOXA10 expression profiling in prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 554 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.23761	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 Takao Akiko, Yoshikawa Kazuhiro, Karnan Sivasundaram, Ota Akinobu, Uemura Hirotsugu, De Velasco Marco, Kura Yurie, Suzuki Susumu, Ueda Ryuzo, Nishino Tokiko, Hosokawa Yoshitaka	4. 巻 40
2. 論文標題 Generation of PTEN <sup>knockout</sup> (-/-) murine prostate cancer cells using the CRISPR/Cas9 system and comprehensive gene expression profiling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 2455-2466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2018.6683	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 De Velasco Marco A., Kura Yurie, Sakai Kazuko, Hatanaka Yuji, Davies Barry R., Campbell Hayley, Klein Stephanie, Kim Youngsoo, MacLeod A. Robert, Sugimoto Koichi, Yoshikawa Kazuhiro, Nishio Kazuto, Uemura Hirotsugu	4. 巻 4
2. 論文標題 Targeting castration-resistant prostate cancer with androgen receptor antisense oligonucleotide therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e122688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.122688	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 De Velasco Marco A., Uemura Hirotsugu	4. 巻 28
2. 論文標題 Prostate cancer immunotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Opinion in Urology	6. 最初と最後の頁 15 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MOU.0000000000000462	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 De Velasco Marco A, Yan Lu, Yurie Kura, Toshiyuki China, Yasuyuki Inoue, Akinori Nakayama, Hiroshi Okada, Shigeo Horie, Hirotsugu Uemura and Hisamitsu Ide.	4. 巻 -
2. 論文標題 Chemopreventive effects of nanoparticle curcumin in a mouse model of Pten-deficient prostate cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Cell	6. 最初と最後の頁 s13577020003377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-020-00337-7	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29件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 倉 由史恵 (近大)、デベラスコ・マルコ (近大、近大ゲノム)、森 康範、清水 信貴、大關 孝之 (近大)、坂井 和子 (近大ゲノム)、野澤 昌弘、吉村 一宏 (近大)、吉川 和宏 (愛知医大)、西尾 和人 (近大ゲノム)、植村 天受 (近大)
2. 発表標題 Pimキナ-ゼ阻害薬は去勢抵抗性マウス前立腺癌モデルにおいて腫瘍増殖を抑制し生存期間を延長する
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野澤 昌弘 (近大)、デベラスコ・マルコ (近大、近大ゲノム)、倉 由史恵、清水 信貴、森 康範、吉村 一宏 (近大)、坂井 和子 (近大ゲノム)、吉川 和宏 (愛知医大)、西尾 和人 (近大ゲノム)、植村 天受 (近大)
2. 発表標題 Ptenノックアウトマウス前立腺癌モデルにおけるマルチキナ-ゼ阻害薬TAS/115の有効性についての検討
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 デベラスコ・マルコ (近大、近大ゲノム)、倉 由史恵、森 康範、清水 信貴、大關 孝之 (近大)、坂井 和子 (近大ゲノム)、野澤 昌弘、吉村 一宏 (近大)、吉川 和宏 (愛知医大)、西尾 和人 (近大ゲノム)、植村 天受 (近大)
2. 発表標題 免疫療法開発における遺伝子改変マウス前立腺癌モデルの有用性について
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植村 天受 (近大)、デベラスコ・マルコ (近大、近大ゲノム)
2. 発表標題 前立腺癌における遺伝子改変マウスモデル：ヒトからマウスへ - マウスからヒトへ
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 信貴 (近大)、デベラスコ・マルコ (近大、近大ゲノム)、倉 由吏恵、大關 孝之、森 康範、野澤 昌弘、吉村 一宏、(近大)、坂井 和子 (近大ゲノム)、吉川 和宏 (愛知医大)、西尾 和人 (近大ゲノム)、植村 天受 (近大)
2. 発表標題 ptenノックアウトマウス前立腺癌モデルを用いたアピラテロンによる抗腫瘍免疫効果に関する検討
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本 士 (近大)、デベラスコ・マルコ (近大、近大ゲノム)、倉 由吏恵 (近大)、坂井 和子 (近大ゲノム)、清水 信貴 (近大)、森 康範、野澤 昌弘、吉村 一宏、(近大)、吉川 和宏 (愛知医大)、西尾 和人 (近大ゲノム)、植村 天受 (近大)
2. 発表標題 前立腺癌患者の予後不良に関わる遺伝子絆の同定
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 康範 (近大)、デベラスコ・マルコ (近大、近大ゲノム)、倉 由吏恵 (近大)、大關 孝之、清水 信貴、野澤 昌弘、吉村 一宏、(近大)、坂井 和子 (近大ゲノム)、吉川 和宏 (愛知医大)、西尾 和人 (近大ゲノム)、植村 天受 (近大)
2. 発表標題 遺伝子改変Pten ノックアウトマウス前立腺癌モデルにおけるApalutamideの有効性についての検討
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Marco A. De Velasco, Yurie Kura, Naomi Anod, Noriko Sako, Masahiro Nozawa, Kazuhiro Yoshimura, Kazuko Sakai, Kazuhiro Yoshikawa, Kazuto Nishio, Hirotsugu Uemura
2. 発表標題 Apalutamide reworks the immune composition of prostate tumors.
3. 学会等名 AACR2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasunori Mori, Marco A. De Velasco, Yurie Kura, Eri Banno, Naomi Anod, Noriko Sako, Masahiro Nozawa, Kazuhiro Yoshimura, Kazuko Sakai, Kazuhiro Yoshikawa, Kazuto Nishio, Hirotsugu Uemura
2. 発表標題 Dietary isoflavone decreases prostate cancer progression and improves survival in conditional Pten/Trp53-deficient mice.
3. 学会等名 AACR2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Marco A. De Velasco, Yurie Kura, Naomi Anod, Noriko Sako, Kazuhiro Yoshimura, Kazuko Sakai, Yasunori Mori, Barry R. Davies, Masahiro Nozawa, Kazuhiro Yoshikawa, Kazuto Nishio, Hirotsugu Uemura
2. 発表標題 A real-time PCR-based approach to quantitatively assess tumor immune profiles and immune responses.
3. 学会等名 AACR2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 デベラスコ マルコ、倉 由史恵、坂井和子、杉本公一、野澤昌弘、吉村一宏、吉川和宏、西尾和人、植村天受
2. 発表標題 P T E N ノックアウト前立腺癌マウスモデルにおける腫瘍免疫の包括的分析
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水信貴、デベラスコ マルコ、倉 由史恵、坂井和子、杉本公一、野澤昌弘、吉村一宏、吉川和宏、西尾和人、植村天受
2. 発表標題 遺伝子改変前立腺癌マウスモデルにおけるPD-L1免疫チェックポイント阻害薬について
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 倉 由史恵、デベラスコ マルコ、杉本公一、坂井和子、野澤昌弘、吉村一宏、吉川和宏、西尾和人、植村天受
2. 発表標題 AKTおよびPimキナーゼをターゲットにした治療戦略はPTEN欠出前立腺癌前臨床動物モデルにおいて治療効果改善を示す
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植村天受、倉 由史恵、杉本公一、森 康範、野澤昌弘、吉村一宏、吉川和宏、西尾和人、デベラスコ マルコ
2. 発表標題 遺伝子改変マウス前立腺癌モデルを用いた新規化合物の包括的前臨床評価について
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森 康範、デベラスコ マルコ、畑中祐二、倉 由史恵、杉本公一、野澤昌弘、吉村一宏、吉川和宏、西尾和人、植村天受
2. 発表標題 ヒト前立腺癌におけるSTAT3について
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 デベラスコ マルコ、倉 由史恵、杉本公一、清水信貴、森康範、南高文、野澤昌弘、能勢和宏、吉村一宏、西尾和人、植村天受
2. 発表標題 P T E Nノックアウト前立腺癌マウスモデルにおける腫瘍免疫の包括的分析
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植村天受、倉由史恵、杉本公一、清水信貴、森康範、南高文、野澤昌弘、能勢和宏、吉村一宏、西尾和人、デベラスコマルコ
2. 発表標題 遺伝子改変前立腺癌マウスモデルを用いた新規化合物の包括的前臨床評価について
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南高文、野澤昌弘、能勢和宏、吉村一宏、西尾和人、デベラスコマルコ、植村天受
2. 発表標題 遺伝子改変前立腺癌マウスモデルにおけるPDL1免疫チェックポイント阻害薬について
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本公一、吉村一宏、野澤昌弘、南高文、森康範、倉由史恵、吉川和宏、坂井和子、西尾和人、デベラスコマルコ、植村天受
2. 発表標題 アンドロゲンレセプター-を標的とした次世代アンチセンスオリゴヌクレオチドとA K T阻害薬併用療法の治療効果の検討
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koichi Sugimoto, Marco A. DeVelasco, Yurie Kura, Kazuko Sakai, Masahiro Nozawa, Kazuhiro Yoshimura, Kazuhiro Yoshikawa, Kazuto Nishio and Hirotsugu Uemura
2. 発表標題 Influence of abiraterone therapy on antitumor immunity in genetically engineered mouse prostate cancer models
3. 学会等名 AACR2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉由吏恵、デベラスコマルコ、植村天受
2. 発表標題 前立腺癌における遺伝子改変マウスモデル：新たな発見と発展のツールとして
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 植村天受、倉由吏恵、坂井和子、藤田至彦、野澤昌弘、西尾和人、デベラスコマルコ
2. 発表標題 前立腺特異的Pten ノックアウトマウスにおける様々なアンチアンドロゲン療法による腫瘍免疫反応について
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植村天受、倉由吏恵、杉本公一、清水信貴、森康範、南高文、野澤昌弘、能勢和宏、吉村一宏、西尾和人、デベラスコマルコ
2. 発表標題 リアルタイムPCRを用いた腫瘍免疫プロファイルと免疫反応性の評価について
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 植村天受、デベラスコマルコ
2. 発表標題 アンドロゲン受容体標的治療は前立腺癌の腫瘍微小免疫環境を変化させる
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 Marco A.DeVelasco,Yurie Kura,Naomi Ando,Kazuko Sakai,Barry R.Davies,Youngsoo Kim,A Robert Macleod,Masahiro Nozawa,Kazuhiro Yoshimura,Kazuhiro Yoshikawa,Kazuto Nishio and Hirotsugu Uemura
2. 発表標題 Treatment-dependent effects of androgen receptor signaling suppression on immune modulation in mouse Pten-deficient prostate cancer
3. 学会等名 AACR2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Marco A.DeVelasco,Yurie Kura,Naomi Ando,Noriko Sato,Barry R.Davies,Masahiro Nozawa,Kazuhiro Yoshimura,Kazuhiro Yoshikawa,Kazuto Nishio and Hirotsugu Uemura
2. 発表標題 Targeting PIM and AKT kinases impairs tumor growth and improves overall survival in a murine model of advanced castration-resistant prostate cancer
3. 学会等名 AACR2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 デベラスコマルコ、倉由史恵、清水信貴、森康範、南高文、野澤昌弘、吉村一宏、植村天受
2. 発表標題 前立腺特異的PTENノックアウトマウスモデルを用いたマルチチロシンキナーゼ阻害薬であるTAS-115の検討
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 デベラスコマルコ、倉由吏恵、坂井和子、藤田至彦、西尾和人、植村天受
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌における分子標的薬と次世代アンチセンスオリゴの併用効果について
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 デベラスコマルコ、倉由吏恵、森康範、清水信貴、大關孝之、坂井和子、野澤昌弘、吉村一宏、吉川和宏、西尾和人、植村天受
2. 発表標題 腫瘍免疫環境プロファイルと抗腫瘍免疫反応
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	植村 天受  (UEMURA Hirotsugu)  (90213397)	近畿大学・医学部・教授    (34419)	