

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03813

研究課題名(和文) アンドロゲン受容体ならびにエピゲノム修飾を標的とした去勢抵抗性前立腺癌の克服

研究課題名(英文) Overcoming castration-resistant prostate cancer targeting androgen receptor and epigenome modifications

研究代表者

市川 智彦 (Ichikawa, Tomohiko)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：20241953

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)と密接に関連するアンドロゲン受容体(AR)ならびにそのスプライスバリエントAR-V7についてエピゲノム修飾ならびにスーパーエンハンサーの解析を行った。AR/AR-V7の標的の活性化がCRPCの増殖に寄与することを明らかとした。CRPCの進展に関連するL型アミノ酸トランスポーター3(LAT3)ならびにLAT1とヘテロ二量体複合体を形成する4F2細胞表面抗原重鎖(4F2hc)について解析を進めた。LAT3が前立腺癌の進展に重要な役割を果たしている可能性を明らかにした。さらに、LAT1がCRPCならびに他の尿路悪性腫瘍に対しても治療ターゲットになる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)と密接に関連するARならびにそのスプライスバリエントAR-V7の解析を進めることによりCRPCの機序に迫ることができたことは、学術的意義の高い大きな研究成果の一つである。また、前立腺癌の進展に関連するLAT1ならびにLAT3についても解析を進め、これらが前立腺癌の進展に重要な役割を果たしていることを明らかにしたこと、特にLAT1がCRPCだけでなく他の尿路悪性腫瘍の治療ターゲットになる可能性を示したことは、学術的意義だけでなく、癌の克服という社会的意義のある成果である。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the epigenomic modifications and super-enhancers of the androgen receptor (AR) and its splice variant AR-V7, which are closely associated with castration-resistant prostate cancer (CRPC). We found that the activation of AR/AR-V7 targets contributes to the proliferation of CRPC. We analyzed L-type amino acid transporter 3 (LAT3), which is involved in the development of CRPC, and 4F2 cell surface antigen heavy chain (4F2hc), which forms a heterodimeric complex with LAT1. We clarified the possibility that LAT3 plays an important role in the progression of prostate cancer. Furthermore, we showed that LAT1 may be a therapeutic target for CRPC and other urinary tract malignancies.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 去勢抵抗性前立腺癌 アンドロゲン受容体 スプライスバリエント スーパーエンハンサー
L型アミノ酸トランスポーター3 L型アミノ酸トランスポーター1 4F2細胞表面抗原重鎖

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は骨に転移するような進行癌であっても、初期治療としてアンドロゲン除去療法 (ADT) が有効である。しかし、その多くはいずれ ADT 無効となり、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) となる。CRPC に対する新規治療薬が臨床応用されているが、その効果にも限界がある。本研究代表者はマイクロ RNA に着目して CRPC と密接に関係するアンドロゲン受容体 (AR) を標的とする分子経路について解析してきた。AR はクロマチンと結合することで転写が活性化するが、その際 FOXA1 がクロマチンを開くことが知られている。しかし、FOXA1/AR/クロマチン間におけるヒストン修飾の変化や共役因子の機能などについては、不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究ではマスター転写因子である AR を中心に据え、CRPC におけるエピジェネティックな分子機構の同定ならびに新規治療法を確立することにより CRPC の克服を目指すことを目的に以下の点を明らかにする。

- (1) CRPC と密接に関連する AR ならびにそのスプライスバリエント AR-V7 についてエピゲノム修飾ならびにスーパーエンハンサーの解析を行い、CRPC の機序を明らかとする。
- (2) CRPC の進展に関連する分子経路を同定し、CRPC を克服する革新的治療法の確立を目指す。

3. 研究の方法

前立腺癌細胞株や千葉大学医学部附属病院泌尿器科において針生検または全摘除術により採取された前立腺組織 (癌部・非癌部)、患者血清などを用いて以下の解析を行う。

- (1) NGS を用いた網羅的解析: LNCaP、LNCaP95 細胞株を用いて各種転写因子ならびにヒストン修飾に対するクロマチン免疫沈降 (ChIP) をを行い、NGS を用いた網羅的解析 (ChIP-seq) を行う。低酸素下での網羅的解析も同様に行う。また、遺伝子発現レベルは RNA を抽出し、NGS を用いて網羅的解析 (RNA-Seq) を行う。
- (2) 情報解析: (1) で行う ChIP-seq ならびに RNA-seq のデータを統合し、アンドロゲン刺激前後での FOXA1/AR の標的領域とヒストン修飾の変化を全ゲノム的に観察し、CRPC に関連する FOXA1/AR 標的遺伝子群と近傍の特異的なヒストン修飾変化を抽出する。低酸素下の条件においても同様に行う。抽出された遺伝子群に対して gene ontology (GO) 解析、pathway 解析、gene set enrichment analysis (GSEA) などの *in silico* 解析を行う。上記変化を認めた領域に対する motif 解析を行い、同領域に共役的に作用する転写因子を同定する。
- (3) 病理学的解析や機能解析による候補遺伝子の絞り込み: (2) で同定した標的遺伝子や共役的転写因子の候補について、免疫染色などの病理組織学的解析を行い、臨床検体における発現との整合性を確認する。shRNA によるノックダウンや強制発現モデルを作成し、各種機能解析 (増殖・遊走・浸潤能など) を行う。

4. 研究成果

(1) AR/AR-V7 の解析:
LNCaP (PC 細胞) と LNCaP95 (LNCaP 由来の AR-V7 発現 CRPC 細胞) を比較することによりエピゲノムおよびトランスクリプトーム解析を実施した。AR-V7 ノックダウンによって最も抑制された遺伝子は NUP210 と SLC3A2 であった。NUP210 と SLC3A2 (= 4F2 細胞表面抗原重鎖、4F2hc) は、CRPC 組織で有意に発現が亢進しており、それらのノックダウンにより、アポトーシスと増殖停止を介して LNCaP95 の細胞増殖が有意に抑制された。これらの結果から、AR-V7 は、AR/AR-V7 の共通した標的と AR-V7 に特異的な標的の両方を活性化することにより、CRPC の増殖に寄与することを明らかとした。これらの結果について、Transl Oncol に論文発表した。

(2) DNA のメチル化とヒストン修飾の解析:
ヒストンの脱アセチル化は前立腺癌においても癌の発生に関連する異常なスーパーエンハンサー形成や遺伝子の活性化を引き起こす可能性がある。DNA のメチル化とヒストン修飾に焦点を当て、前立腺癌の発生と進展におけるエピジェネティックな変化の概要についてまとめ、Int J Urol に総説論文として発表した。

(3) アミノ酸トランスポーターに関する解析 :

去勢抵抗性前立腺癌の進展に関連する、L 型アミノ酸トランスポーター3 (LAT3)、ならびに LAT1 とヘテロ二量体複合体を形成する 4F2 細胞表面抗原重鎖 (4F2hc) について解析を進めた。前立腺癌における LAT3 の発現、機能、および下流のターゲットを解析したところ、LAT3 はアンドロゲン受容体を発現する前立腺癌細胞で高度に発現し、抗アンドロゲン薬であるビカルタミド処理によって減少した。LAT3 のノックダウンは、細胞の増殖、遊走、浸潤、および p70S6K と 4EBP-1 のリン酸化を阻害した。臨床検体においても LAT3 が前立腺癌の進行に重要な役割を果たしている可能性を明らかにし、Cancer Sci 誌に発表した。

(4) 4F2hc に関する解析 :

前立腺癌における 4F2hc の解析では、去勢抵抗性前立腺癌の細胞モデルである C4-2 細胞を si4F2hc で処理すると、細胞増殖、遊走および浸潤能力が抑制された。RNA seq によって、4F2hc の癌への影響の鍵は SKP2 であることを示した。多変量解析では、4F2hc の高発現が前立腺癌の進行に強く関連しており、新規マーカーおよび治療標的となる可能性を明らかとし、Sci Rep 誌に発表した。

(5) LAT1 と 4F2hc ならびに治療ターゲットとしての可能性に関する解析 :

泌尿器系腫瘍における LAT1-4F2hc 複合体の関与に関する論文をレビューし、泌尿器癌の診断および治療標的としての LAT1-4F2hc 複合体の重要性を示す結果を得た。選択的 LAT1 阻害剤である JPH203 は、さまざまな腫瘍細胞の増殖に対して優れた阻害効果を示しており、LAT1 標的療法薬の潜在的有用性について考察し Cancers 誌に総説論文として発表した。

(6) LAT1 と 4F2hc ならびに治療ターゲットとしての可能性に関する解析 :

ホルモン感受性前立腺癌 (HSPC) では、アンドロゲン受容体 (AR) を介した L 型アミノ酸輸送体 3 (LAT3) の亢進が確認されている。LAT1 は、前立腺癌における去勢抵抗性の獲得に寄与することが示唆されており、LAT1 は抗アンドロゲンやタキサンとはまったく異なる治療標的として期待されている。本研究による一連の成果により、LAT1 は CRPC ならびに他の尿路悪性腫瘍に対しても治療ターゲットになる可能性があることを示し、J Pharmacol Sci 誌に発表した (図)。

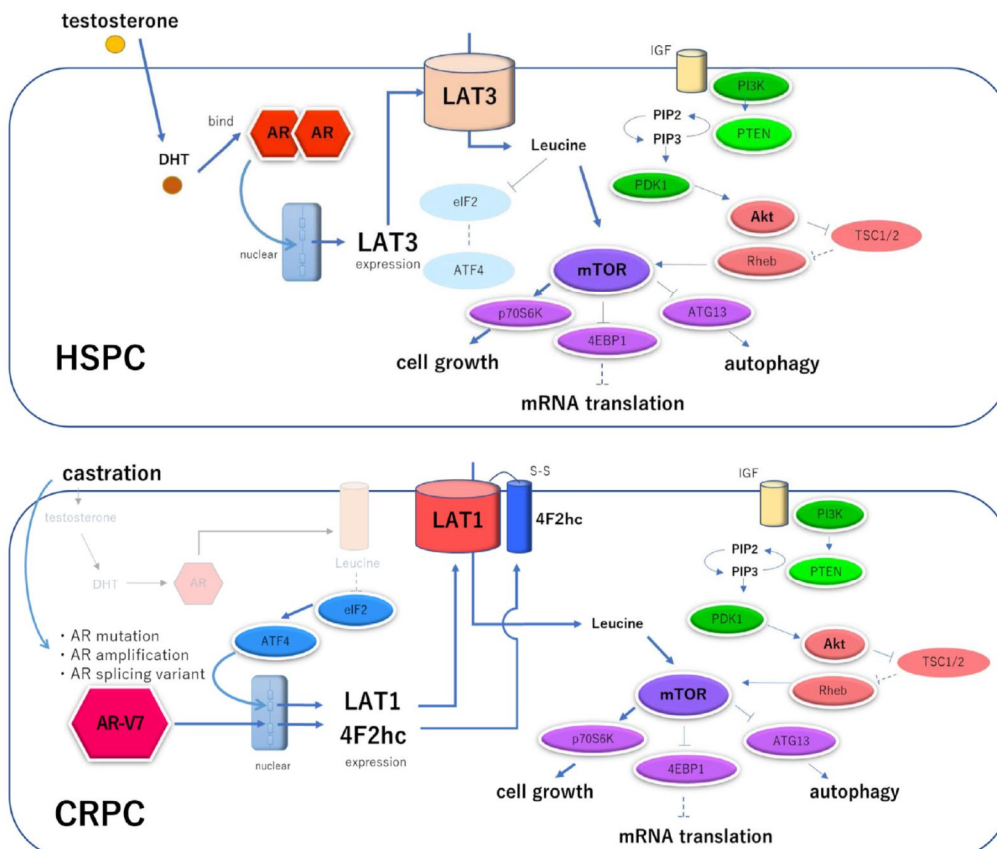


図 アミノ酸トランスポーターと前立腺癌の関係 (J Pharmacol Sci 150:251-258, 2022)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kamada Shuhei, Namekawa Takeshi, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Kagawa Makoto, Takeshita Hideki, Yano Akihiro, Okamoto Koji, Ichikawa Tomohiko, Horie-Inoue Kuniko, Kawakami Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Functional inhibition of cancer stemness-related protein DPP4 rescues tyrosine kinase inhibitor resistance in renal cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3899 ~ 3913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01822-5	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 Rii Junryo, Sakamoto Shinichi, Sugiura Masahiro, Kanesaka Manato, Fujimoto Ayumu, Yamada Yasutaka, Maimaiti Maihulan, Ando Keisuke, Wakai Ken, Xu Minhui, Imamura Yusuke, Shindo Norihisa, Hirota Toru, Kaneda Atsushi, Kanai Yoshikatsu, Ikehara Yuzuru, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 112
2. 論文標題 Functional analysis of LAT3 in prostate cancer: Its downstream target and relationship with androgen receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3871 ~ 3883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14991	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 Maimaiti Maihulan, Sakamoto Shinichi, Sugiura Masahiro, Kanesaka Manato, Fujimoto Ayumi, Matsusaka Keisuke, Xu Minhui, Ando Keisuke, Saito Shinpei, Wakai Ken, Imamura Yusuke, Nakayama Keiichi, Kanai Yoshikatsu, Kaneda Atsushi, Ikehara Yuzuru, Ikeda Jun-Ichiro, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 11
2. 論文標題 The heavy chain of 4F2 antigen promote prostate cancer progression via SKP-2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90748-9	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 Nakajima Kenichi, Mizokami Atsushi, Matsuyama Hideyasu, Ichikawa Tomohiko, Kaneko Go, Takahashi Satoru, Shiina Hiroaki, Horikoshi Hiroyuki, Hashine Katsuyoshi, Sugiyama Yutaka, Miyao Takeshi, Kamiyama Manabu, Harada Kenichi, Ito Akito, PROSTAT BSI Investigators	4. 巻 28
2. 論文標題 Prognosis of patients with prostate cancer and bone metastasis from the Japanese Prostatic Cancer Registry of Standard Hormonal and Chemotherapy Using Bone Scan Index cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 955 ~ 963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14614	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 Kamada Shuhei, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Sato Wataru, Kitayama Sachi, Kawakami Satoru, Ichikawa Tomohiko, Horie Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinicopathological and Preclinical Patient-Derived Model Studies Define High Expression of NRN1 as a Diagnostic and Therapeutic Target for Clear Cell Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.758503	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 Zhao Xue, Sakamoto Shinichi, Maimaiti Maihulan, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Contribution of LAT1-4F2hc in Urological Cancers via Toll-like Receptor and Other Vital Pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 229 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14010229	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 Kanesaka Manato, Sakamoto Shinichi, Yamada Yasutaka, Rii Junryo, Maimaiti Maihulan, Sazuka Tomokazu, Imamura Yusuke, Komiya Akira, Akakura Koichiro, Ikehara Yuzuru, Nakatsu Hiroomi, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Revision of CHARTED and LATITUDE criteria among Japanese de novo metastatic prostate cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Prostate International	6. 最初と最後の頁 208 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prn.2021.06.001	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 MIZOKAMI ATSUSHI, NISHIMOTO KOSHIRO, MATSUYAMA HIDEYASU, ICHIKAWA TOMOHIKO, TAKAHASHI SATORU, SHIINA HIROAKI, HASHINE KATSUYOSHI, SUGIYAMA YUTAKA, KAMIYAMA MANABU, ENOKIDA HIDEKI, NAKAJIMA KENICHI	4. 巻 42
2. 論文標題 Efficacy of New Therapies for Relapse After Docetaxel Treatment of Bone Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in Clinical Practice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1465 ~ 1475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15617	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 Yasutaka, Nohata Nijiro, Uchida Akifumi, Kato Mayuko, Arai Takayuki, Moriya Shogo, Mizuno Keiko, Kojima Satoko, Yamazaki Kazuto, Naya Yukio, Ichikawa Tomohiko, Seki Naohiko	4. 巻 111
2. 論文標題 Replisome genes regulation by antitumor miR 101 5p in clear cell renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1392 ~ 1406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14327	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 Yamada Yasutaka, Sakamoto Shinichi, Rii Junryo, Yamamoto Satoshi, Kamada Shuhei, Imamura Yusuke, Nakamura Kazuyoshi, Komiya Akira, Nakatsu Hiroomi, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 80
2. 論文標題 How many bone metastases may be defined as high volume metastatic prostate cancer in Asians: A retrospective multicenter cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 432 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.23958	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 Yasutaka, Sakamoto Shinichi, Rii Junryo, Yamamoto Satoshi, Kamada Shuhei, Imamura Yusuke, Nakamura Kazuyoshi, Komiya Akira, Nakatsu Hiroomi, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 80
2. 論文標題 Prognostic value of an inflammatory index for patients with metastatic castration resistant prostate cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 559 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.23969	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 Rii Junryo, Sakamoto Shinichi, Yamada Yasutaka, Takeshita Nobushige, Yamamoto Satoshi, Sazuka Tomokazu, Imamura Yusuke, Nakamura Kazuyoshi, Komiya Akira, Komaru Atsushi, Fukasawa Satoshi, Nakatsu Hiroomi, Akakura Koichiro, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 80
2. 論文標題 Prognostic factors influencing overall survival in de novo oligometastatic prostate cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 850 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.24016	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 Namekawa Takeshi, Kitayama Sachi, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Suzuki Takashi, Okamoto Koji, Ichikawa Tomohiko, Yano Akihiro, Kawakami Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 489
2. 論文標題 HIF1 inhibitor 2-methoxyestradiol decreases NRN1 expression and represses in vivo and in vitro growth of patient-derived testicular germ cell tumor spheroids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 79 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.05.040	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 Tohi Y, Kato T, Matsumoto R, Shinohara N, Shiga K, Yokomizo A, Nakamura M, Kume H, Mitsuzuka K, Sasaki H, Egawa S, Matsumura M, Hashine K, Inokuchi J, Eto M, Baba H, Ichikawa T, Kinoshita H, Matsuda T, Kakehi Y, Sugimoto M.	4. 巻 25
2. 論文標題 The impact of complications after initial prostate biopsy on repeat protocol biopsy acceptance rate. Results from the Prostate Cancer Research International: Active Surveillance JAPAN study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2107 ~ 2114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01761-3	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 Tamura Takaaki, Yoshioka Yusuke, Sakamoto Shinichi, Ichikawa Tomohiko, Ochiya Takahiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Extracellular Vesicles in Bone Metastasis: Key Players in the Tumor Microenvironment and Promising Therapeutic Targets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6680 ~ 6680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21186680	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 Sugiura Masahiro, Sato Hiroaki, Okabe Atsushi, Fukuyo Masaki, Mano Yasunobu, Shinohara Ken-ichi, Rahmutulla Bahityar, Higuchi Kosuke, Maimaiti Maihulan, Kanesaka Manato, Imamura Yusuke, Furihata Tomomi, Sakamoto Shinichi, Komiya Akira, Anzai Naohiko, Kanai Yoshikatsu, Luo Jun, Ichikawa Tomohiko, Kaneda Atsushi	4. 巻 14
2. 論文標題 Identification of AR-V7 downstream genes commonly targeted by AR/AR-V7 and specifically targeted by AR-V7 in castration resistant prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 100915 ~ 100915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.100915	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 Sugiura Masahiro, Sato Hiroaki, Kanesaka Manato, Imamura Yusuke, Sakamoto Shinichi, Ichikawa Tomohiko, Kaneda Atsushi	4. 巻 28
2. 論文標題 Epigenetic modifications in prostate cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 140 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14406	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 Okada Reona, Goto Yusuke, Yamada Yasutaka, Kato Mayuko, Asai Shunichi, Moriya Shogo, Ichikawa Tomohiko, Seki Naohiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Regulation of Oncogenic Targets by the Tumor-Suppressive miR-139 Duplex (miR-139-5p and miR-139-3p) in Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 599 ~ 599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8120599	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 Ando Keisuke, Sakamoto Shinichi, Saito Shinpei, Maimaiti Maihulan, Imamura Yusuke, Sazuka Tomokazu, Sato Nobuo, Komiya Akira, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Prognostic Value of High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Score in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Who Received Docetaxel	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 773 ~ 773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13040773	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 Utsumi Takanobu, Suzuki Hiroyoshi, Ishikawa Hitoshi, Hiroshima Yuichi, Wakatsuki Masaru, Harada Masaoki, Ichikawa Tomohiko, Akakura Koichiro, Tsuji Hiroshi	4. 巻 52
2. 論文標題 External validation of the Candiolo nomogram for high-risk prostate cancer patients treated with carbon ion radiotherapy plus androgen deprivation therapy: a retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 950 ~ 953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac066	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 KAMIJIMA TAIKI, YAEGASHI HIROSHI, MIZOKAMI ATSUSHI, NAKAJIMA KENICHI, MATSUYAMA HIDEYASU, ICHIKAWA TOMOHIKO, NISHIMOTO KOSHIRO, TAKAHASHI SATORU, SHIINA HIROAKI, HORIKOSHI HIROYUKI, HASHINE KATSUYOSHI, SUGIYAMA YUTAKA, MIYAO TAKESHI, KAMIYAMA MANABU, HARADA KENICHI, ITO AKITO, ENOKIDA HIDEKI	4. 巻 42
2. 論文標題 Efficacy of Androgen Receptor-targeted Drugs After Prostate Cancer Recurrence With Bone Metastases: PROSTAT-BSI Sub-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3099 ~ 3108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15798	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 Tamura Takaaki, Yoshioka Yusuke, Sakamoto Shinichi, Ichikawa Tomohiko, Ochiya Takahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Extracellular vesicles in bone homeostasis: key roles of physiological and pathological conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-022-01362-2	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 Hiroshima Yuichi, Ishikawa Hitoshi, Iwai Yuma, Wakatsuki Masaru, Utsumi Takanobu, Suzuki Hiroyoshi, Akakura Koichiro, Harada Masaoki, Sakurai Hideyuki, Ichikawa Tomohiko, Tsuji Hiroshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Safety and Efficacy of Carbon-Ion Radiotherapy for Elderly Patients with High-Risk Prostate Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4015 ~ 4015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14164015	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 Koshiro Nishimoto, Nakajima Kenichi, Oyama Masafumi, Kaneko Go, Takahashi Satoru, Matsuyama Hideyasu, Shiina Hiroaki, Ichikawa Tomohiko, Horikoshi Hiroyuki, Hashine Katsuyoshi, Sugiyama Yutaka, Miyao Takeshi, Kamiyama Manabu, Harada Kenichi, Ito Akito, Mizokami Atsushi, PROSTAT BSI Investigators	4. 巻 29
2. 論文標題 Predictive factors for the effectiveness of novel androgen receptor axis targeted agents in patients with metastatic prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1477 ~ 1487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.15022	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 Pae Sangjon, Sakamoto Shinichi, Zhao Xue, Saito Shinpei, Tamura Takaaki, Imamura Yusuke, Sazuka Tomokazu, Reien Yoshie, Hirayama Yuri, Hashimoto Hirofumi, Kanai Yoshikatsu, Ichikawa Tomohiko, Anzai Naohiko	4. 巻 150
2. 論文標題 Targeting L-type amino acid transporter 1 in urological malignancy: Current status and future perspective	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 251 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.10.002	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 Baba Haruki, Sakamoto Shinichi, Zhao Xue, Yamada Yasutaka, Rii Junryo, Fujimoto Ayumi, Kanesaka Manato, Takeuchi Nobuyoshi, Sazuka Tomokazu, Imamura Yusuke, Akakura Koichiro, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Tumor Location and a Tumor Volume over 2.8 cc Predict the Prognosis for Japanese Localized Prostate Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5823 ~ 5823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14235823	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 Takeshita Nobushige, Sakamoto Shinichi, Kitaguchi Daichi, Takeshita Nobuyoshi, Yajima Shugo, Koike Tatsuki, Ishikawa Yuto, Matsuzaki Hiroki, Mori Kensaku, Masuda Hitoshi, Ichikawa Tomohiko, Ito Masaaki	4. 巻 173
2. 論文標題 Deep Learning-Based Seminal Vesicle and Vas Deferens Recognition in the Posterior Approach of Robot-Assisted Radical Prostatectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Urology	6. 最初と最後の頁 98 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urology.2022.12.006	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 Takeshita Nobushige, Sakamoto Shinichi, Yamada Yasutaka, Sazuka Tomokazu, Imamura Yusuke, Komiya Akira, Akakura Koichiro, Sato Nobuo, Nakatsu Hiroomi, Kato Takuma, Sugimoto Mikio, Tsuzuki Toyonori, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 83
2. 論文標題 Detection of intraductal carcinoma in prostate cancer patients with small tumor volume	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 580 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pros.24492	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 Zhao Xue, Sakamoto Shinichi, Wei Jiaying, Pae Sangjon, Saito Shinpei, Sazuka Tomokazu, Imamura Yusuke, Anzai Naohiko, Ichikawa Tomohiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Contribution of the L-Type Amino Acid Transporter Family in the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6178 ~ 6178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24076178	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 金坂 学斗、佐藤 広明、星居 孝之、岡部 篤史、福世 真樹、縄井 パハテヤリ・ラヒムトラ、坂本 信一、小宮 颯、市川 智彦、金田 篤志
2. 発表標題 去勢抵抗性獲得後のエピゲノム変化に由来する前立腺癌の代謝シフトについて
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金岡 尚志、岡部 篤史、金坂 学斗、星居 孝之、福世 真樹、縄井 パハテヤリ・ラヒムトラ、坂本 信一、小宮 颯、市川 智彦、金田 篤志
2. 発表標題 前立腺癌における去勢抵抗性獲得とクロマチン高次構造の変化との関係について
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梨井 隼菱、坂本 信一、杉浦 正洋、金坂 学斗、若井 健、金田 篤志、池原 譲、安西 尚彦、金井 好克、市川 智彦
2. 発表標題 前立腺癌細胞におけるアミノ酸トランスポーターLAT3の機能解析及び下流シグナルの同定
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金坂学斗、佐藤広明、杉浦正洋、星居孝之、岡部篤史、福世真樹、坂本信一、小宮 顕、市川智彦、金田篤志
2. 発表標題 前立腺癌における去勢抵抗性獲得後の低酸素応答の変化
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤広明、金坂学斗、杉浦正洋、福世真樹、岡部篤史、星居孝之、坂本信一、小宮 顕、市川智彦、金田篤志
2. 発表標題 前立腺腫瘍におけるオープンクロマチンとスーパーエンハンサーのランドスケープ解明
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村 貴明、木暮 暁子、吉岡 祐亮、坂本 信一、市川 智彦、落谷 孝広
2. 発表標題 前立腺がん細胞に教育された破骨細胞由来細胞外小胞の骨形成への影響
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金坂 学斗, 星居 孝之, 岡部 篤史, 佐藤 広明, 福世 真樹, 縄井 パハテヤリラヒムトラ, 金岡 尚志, 坂本 信一, 市川 智彦, 金田 篤志
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌におけるFOXA1を介したエピジェネティックな糖代謝変化機構の同定
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金岡 尚志, 金坂 学斗, 岡部 篤史, 星居 孝之, 福世 真樹, 縄井 パハテヤリラヒムトラ, 坂本 信一, 市川 智彦, 金田 篤志
2. 発表標題 前立腺がん去勢抵抗性を獲得時に起こるクロマチン構造変化の網羅的解析
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梨井 隼菱, 坂本 信一, 溝上 敦, 安西 尚彦, 金井 好克, 市川 智彦
2. 発表標題 アミノ酸トランスポーターLAT1はカバジタキセル耐性前立腺癌においてCDK1とCDK2を介して細胞増殖に寄与する
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本 信一, 齋藤 心平, 安藤 敬介, 梨井 隼菱, 徐 旻恵, 金井 好克, 安西 尚彦, 市川 智彦
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌におけるアミノ酸トランスポーターLAT1選択的阻害薬JPH203の効果
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学
<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/urology/>

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	金田 篤志 (Kaneda Atsushi) (10313024)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	坂本 信一 (Sakamoto Shinichi) (70422235)	千葉大学・医学部附属病院・准教授 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------