

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：33916  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2015～2019  
 課題番号：15K10611  
 研究課題名(和文) 再燃前立腺癌への挑戦～脂肪幹細胞ナノDDS技術を駆使した新規テラーメイド療法～  
  
 研究課題名(英文) Novel strategy for castration-resistant prostate cancer using adipose-derived stromal cell  
  
 研究代表者  
 高原 健 (Kiyoshi, Takahara)  
  
 藤田医科大学・医学部・准教授  
  
 研究者番号：90418939  
 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)：【目的】前立腺癌増殖における脂肪幹細胞の影響を、細胞実験と動物モデルで検討した。  
 【方法】細胞実験、動物実験において、脂肪幹細胞を用いることにより、前立腺癌細胞増殖抑制効果を検討した。  
 【結果】脂肪幹細胞はいずれの前立腺癌細胞増殖を抑制し、アポトーシスを亢進させることが示された。  
 【結語】脂肪幹細胞は、アポトーシスを誘導し、ホルモン依存性・非依存性前立腺癌の発育を抑制させることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
 体性間葉系幹細胞(脂肪幹細胞)を用いた自家細胞移植による組織治療は、胚性幹(ES)細胞移植や他家臓器移植治療とは異なり、倫理面や拒絶反応などの問題が回避でき、また、簡便に行える治療法として、広く普及させることができる点が意義深く、前立腺癌の新規治療法の一つとなり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Mesenchymal stem cells (MSCs) have generated a great deal of interest in the field of regenerative medicine. Adipose-derived stromal cell (AdSC) are known to exhibit extensive proliferation potential and can undergo multilineage differentiation, sharing similar characteristics to bone marrow-derived MSC. We assessed the degree to which AdSC affect the proliferation of prostate cancer (PCa) cell (LNCaP, PC3, and PC3M-luc2) (control: NHDF). Both in vitro and in vivo experiments exhibited the inhibitory effect of AdSC on PCa cell proliferation inducing apoptosis and PCa growth. Since autologous AdSC can be easily isolated from adipose tissue without any ethical concerns, we suggest that therapy with these cells could be a novel approach for patients with PCa.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 脂肪幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

手術療法、放射線療法、薬物療法の進歩は著しいが、進行性前立腺癌、特に去勢抵抗性前立腺癌に対しては確立した治療法は存在しない。

### 2. 研究の目的

前立腺癌増殖における脂肪幹細胞の影響を、細胞実験と動物モデルで検討した。

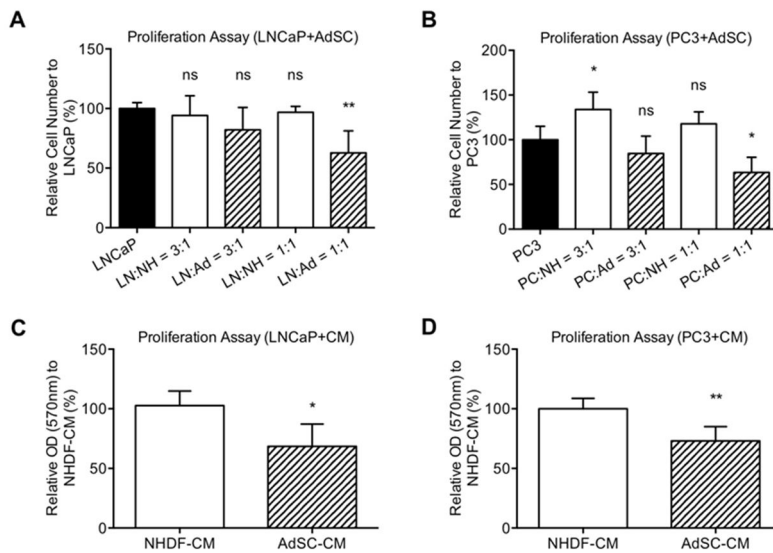
### 3. 研究の方法

細胞実験、動物実験において、脂肪幹細胞を用いることにより、前立腺癌細胞増殖抑制効果を検討した。

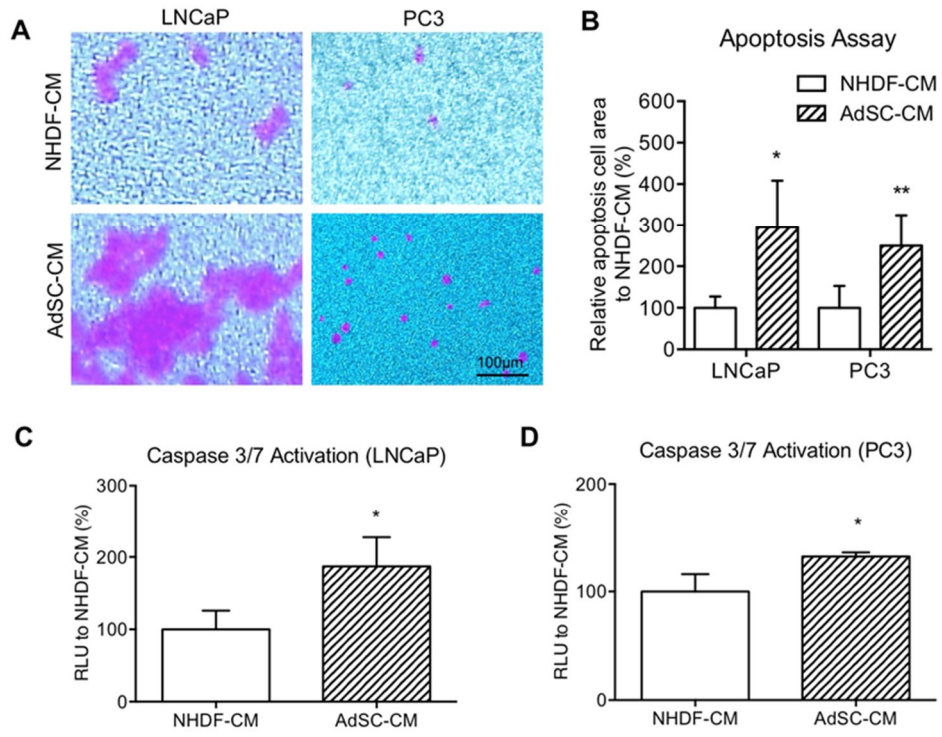
### 4. 研究成果

脂肪幹細胞はいずれの前立腺癌細胞増殖を抑制し、アポトーシスを亢進させることが示された。脂肪幹細胞は、アポトーシスを誘導し、ホルモン依存性・非依存性前立腺癌の発育を抑制させることが示された。

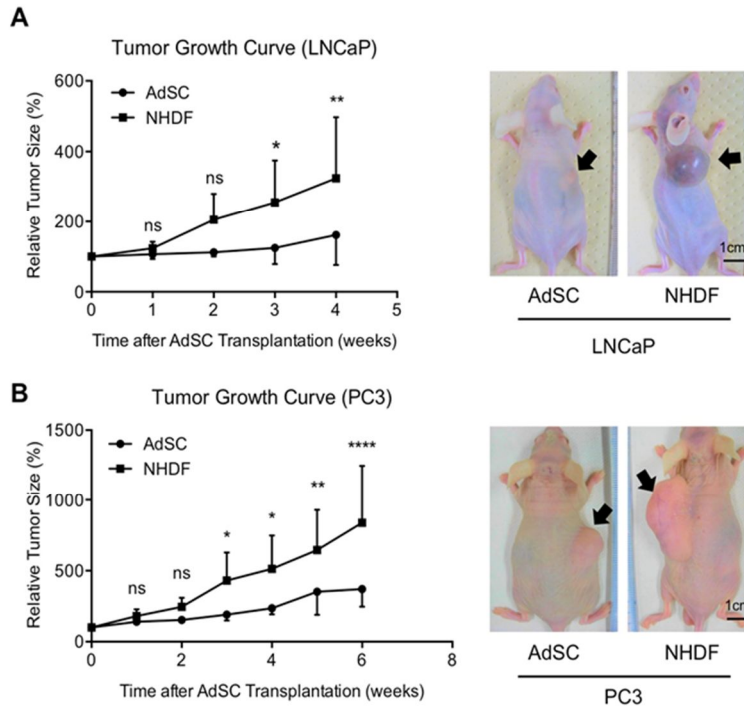
Figure 1.



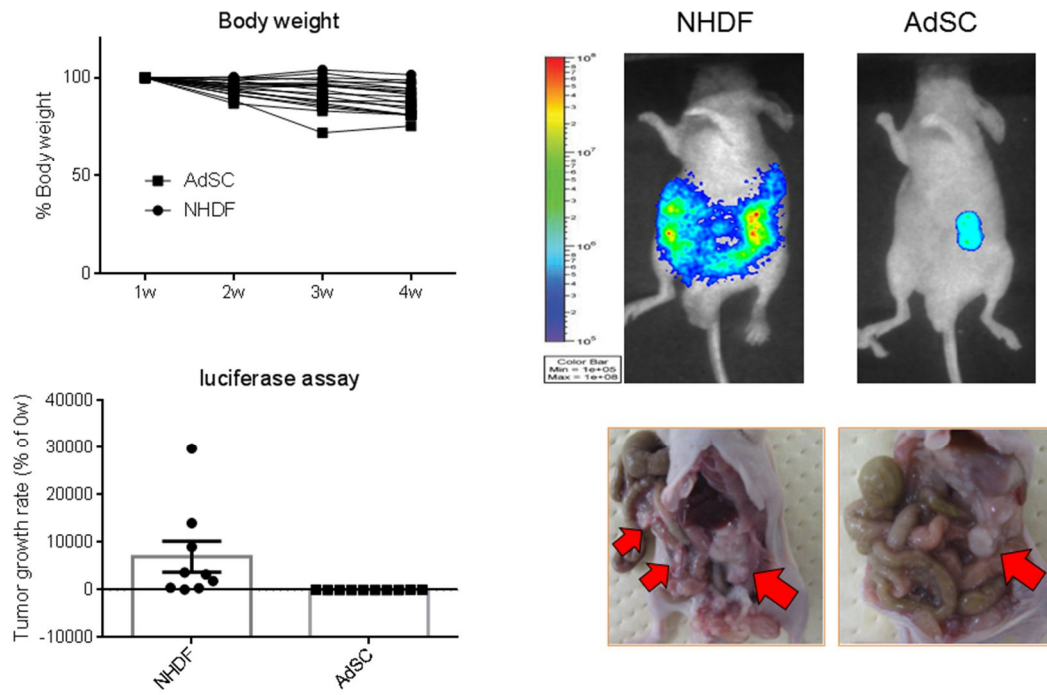
**Figure 2.**



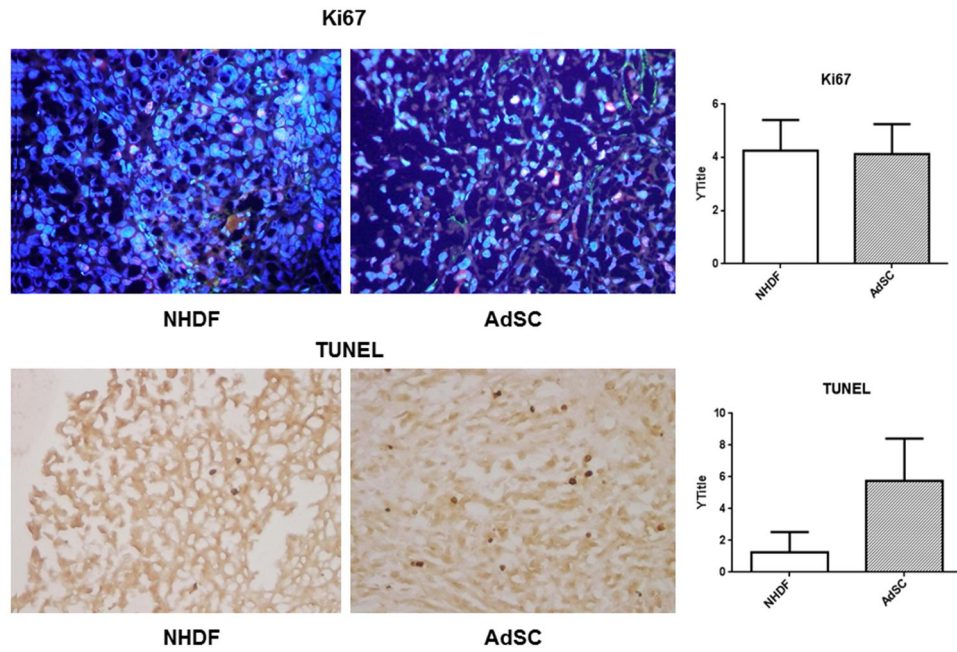
**Figure 3.**



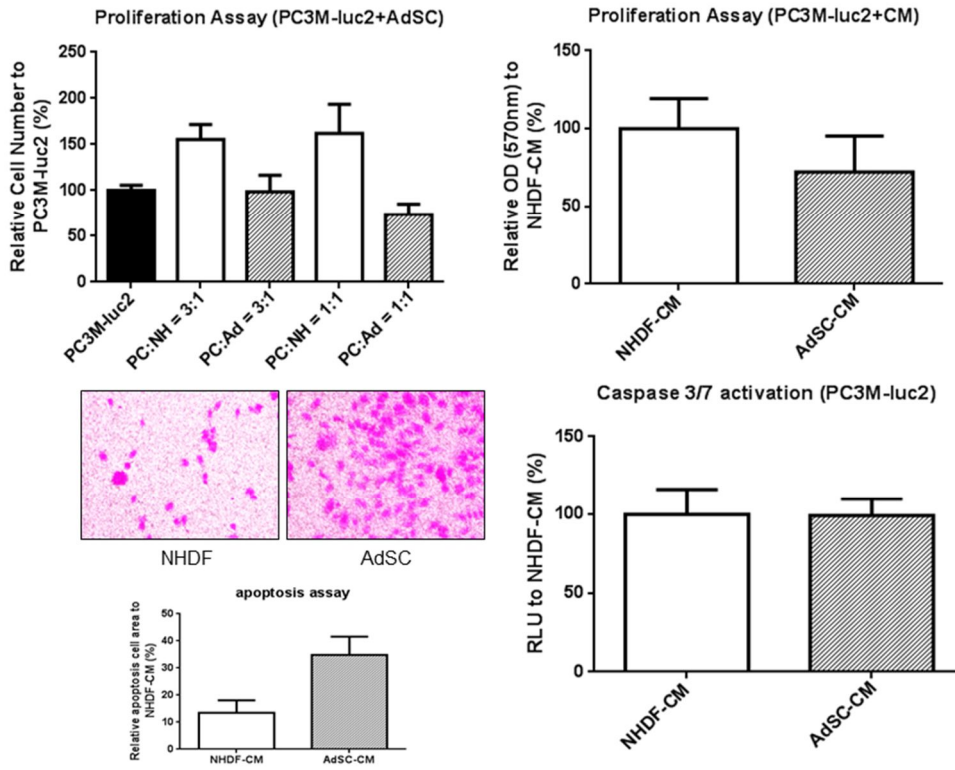
**Figure 1.**



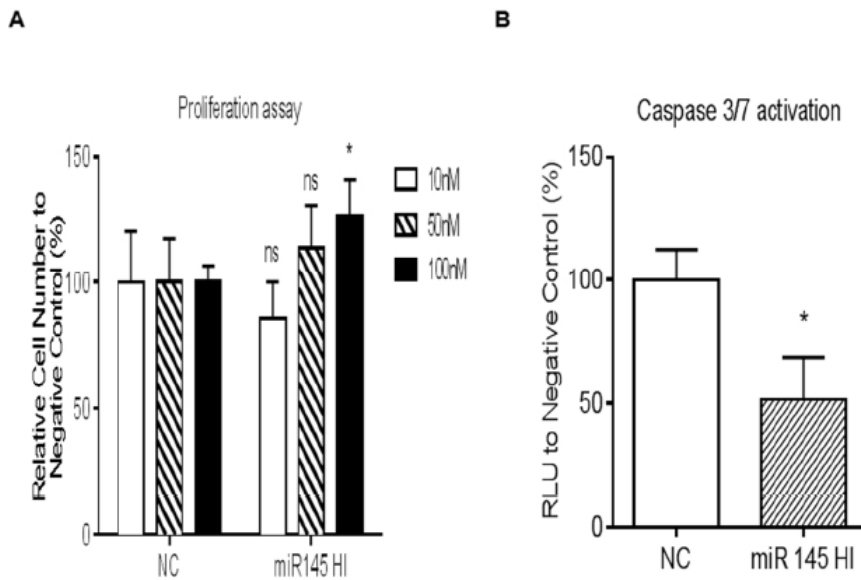
**Figure 2.**



**Figure 3.**



**Figure 6.**



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Inamoto Teruo, Uehara Hirofumi, Akao Yukihiko, Ibuki Naokazu, Komura Kazumasa, Takahara Kiyoshi, Takai Tomoaki, Uchimoto Taizo, Saito Kenkichi, Tada Naoki, Yoshikawa Yuki, Minami Koichiro, Hirano Hajime, Nomi Hayahito, Kato Ryuji, Hayashi Tetsuya, Azuma Haruhito	4. 巻 2018
2. 論文標題 A Panel of MicroRNA Signature as a Tool for Predicting Survival of Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Disease Markers	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/5468672	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 平野 一、松永知久、前之園 良一、能見勇人、吉川勇希、辻野拓也、内本泰三、齋藤賢吉、高井朋聡、反田 直希、枝川 右、高原 健、稲元輝生、木山 賢、松村英樹、中倉兵庫、芦田 明、東 治人。	4. 巻 5 1
2. 論文標題 Mycophenolate mofetil (MMF)の後発薬変更により著しく血中濃度が低下した2症例	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 移植	6. 最初と最後の頁 228-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 平野 一、松永知久、前之園良一、能見勇人、辻野拓也、吉川勇希、反田 直希、内本泰三、上原博史、高原 健、稲元輝生、東 治人。	4. 巻 4
2. 論文標題 当院におけるミコフェノール酸モフェチル (MMF)後発薬の使用経験	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本臨床腎移植学会雑誌	6. 最初と最後の頁 251-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takahara K, li M, Inamoto T, Nakagawa T, Ibuki N, Yoshikawa Y, Tsujino T, Uchimoto T, Saito K, Takai T, Tada N, Minami K, Uehara H, Komura K, Hirano H, Nomi H, Kiyama S, Asahi M, Azuma H.	4. 巻 2 5
2. 論文標題 microRNA-145 Mediates the Inhibitory Effect of Adipose Tissue-Derived Stromal Cells on Prostate Cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Stem Cells Dev	6. 最初と最後の頁 1290-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1089/scd.2016.0093.	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 Tomoaki Takai, Yuki Yoshikawa, Teruo Inamoto, Koichiro Minami, Kohei Taniguchi, Nobuhiko Sugito, Yuki Kuranaga, Haruka Shinohara, Minami Kumazaki, Takuya Tsujino, Kiyoshi Takahara, Yuko Ito, Yukihiro Akao, Haruhito Azuma.	4. 巻 18
2. 論文標題 A Novel Combination RNAi toward Warburg Effect by Replacement with miR-145 and Silencing of PTBP1 Induces Apoptotic Cell Death in Bladder Cancer Cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 Online Journal
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.3390/ijms18010179	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 Takai T, Inamoto T, Komura K, Yoshikawa Y, Uchimoto T, Saito K, Tanda N, Kouno J, Minami K, Uehara H, Takahara K, Hirano H, Nomi H, Kiyama S, Azuma H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Feasibility of Photodynamic Diagnosis for Challenging TURBT Cases Including Muscle Invasive Bladder Cancer, BCG Failure or 2nd-TUR	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Asian Pac J Cancer Prev.	6. 最初と最後の頁 2297-2301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Inamoto T, Taniguchi K, Takahara K, Iwatsuki A, Takai T, Komura K, Yoshikawa Y, Uchimoto T, Saito K, Tanda N, Kouno J, Minami K, Uehara H, Hirano H, Nomi H, Kiyama S, Akao Y, Azuma H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Intravesical administration of exogenous microRNA-145 as a therapy for mouse orthotopic human bladder cancer xenograft.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 21628-21635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takahara K, Inamoto T, Minami K, Yoshikawa Y, Takai T, Ibuki N, Hirano H, Nomi H, Kawabata S, Kiyama S, Miyatake S, Kuroiwa T, Suzuki M, Kirihata M, Azuma H.	4. 巻 10
2. 論文標題 The Anti-Proliferative Effect of Boron Neutron Capture Therapy in Prostate Cancer Xenograft Model	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0136981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0136981	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 能見 勇人、高原 健、南 幸一郎、前之園 良一、松永 知久、吉川 勇希、辻野 拓也、平野 一、 稲元 輝生、山本 員久、辻 求、木山 賢、東 治人。	4. 巻 106
2. 論文標題 テガフル・ウラシル配合剤の低用量内服が奏巧した進行膀胱神経内分泌癌（小細胞癌）の1例	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Jpn.J.Urol	6. 最初と最後の頁 269-273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 辻野 拓也、稲元 輝生、松永 知久、内本 泰三、齋藤 賢吉、高井 朋聡、南 幸一郎、高原 健、 能見 勇人、東 治人。	4. 巻 61
2. 論文標題 特発性上腰ヘルニアの1例	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 泌尿器科紀要	6. 最初と最後の頁 449-453
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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19件（うち招待講演 0件／うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Kiyoshi Takahara, Atsuhiko Yoshizawa, Masanobu Saruta, Shuhei Tomozawa, Masaru Hikichi, Kosuke Fukaya, Manabu Ichino, Naohiko Fukami, Hitomi Sasaki, Mamoru Kusaka, Ryoichi Shiroki
2. 発表標題 Conversion of prostate cancer from hormone independency to dependency due to AMACR or E74-like factor inhibition
3. 学会等名 The 35th Korea-Japan Urological Congress
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高原 健、吉澤篤彦、猿田真庸、引地克、深谷孝介、市野 学、深見直彦、佐々木ひと美、日下守、白木良一
2. 発表標題 再燃前立腺癌におけるAR依存性ホルモン感受性再獲得因子の検討
3. 学会等名 第68回日本泌尿器科学会中部総会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 稲元 輝生、谷口 高平、高原 健、岩附綾子、高井朋聡、小村和正、吉川勇希、内本泰三、齋藤賢吉、反田直希、光野絢子、南幸一郎、上原 博史、平野一、能見勇人、木山 賢、赤尾 幸博 、東 治人.
2. 発表標題 癌発育制御型microRNAの総量回復によるヒト膀胱癌マウス異種同所移植モデル治療
3. 学会等名 第104回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高原 健.
2. 発表標題 転移症例の中にも前立腺全摘除術によりベネフィットを受ける患者はいるか？
3. 学会等名 第104回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高原 健、稲元輝生、南幸一郎、吉川勇希、高井朋聡、平野 一、能見勇人、木山 賢、鈴木 実、切畑 光統、東 治人.
2. 発表標題 前立腺癌に対する硼素中性子捕捉療法 (BNCT) の制癌効果 -脂肪幹細胞ナノDDS技術を駆使した新規テーラーメイド療法を目指して-
3. 学会等名 第104回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Teruo Inamoto, Kiyoshi Takahara, Hideyasu Matsuyama, Kiyohide Fujimoto, Hiroaki Shiina, Shigeru Sakano, Kazuhiro Naga, Makito Miyake, Yoshihiro Tatsumi, Hiroaki Yasumoto, Haruhito Azuma.
2. 発表標題 Location of the tumor in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) impacts on the presence of concomitant urothelial carcinoma of the bladder: a multi-institutional database study.
3. 学会等名 AUA 2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名	Teruo Inamoto, Kohei Taniguchi, Kiyoshi Takahara, Ayako Iwatsuki, Tomoaki Takai, Yuki Yoshikawa, Taizo Uchimoto, Kenkichi Saito, Naoki Tanda, Junko Kouno, Koichiro Minami, Hirofumi Uehara, Hajime Hirano, Hayahito Nomi, Satoshi Kiyama, Yukihiro Akao, Haruhito Azuma.
2. 発表標題	Intravesical instillation of exogenous microRNA-145 as a therapy for mouse orthotopic human bladder cancer xenograft.
3. 学会等名	AUA 2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2016年

1. 発表者名	Teruo Inamoto, Kiyoshi Takahara, Haruhito Azuma.
2. 発表標題	Current and future bladder sparing options for muscle invasive bladder cancer
3. 学会等名	14th Urological Association of Asia Congress 2016 (UAA) (国際学会)
4. 発表年	2016年

1. 発表者名	Teruo Inamoto, Kiyoshi Takahara, Haruhito Azuma.
2. 発表標題	Potential new therapies for bladder cancer in the future, inspirations from the lab
3. 学会等名	14th Urological Association of Asia Congress 2016 (UAA) (国際学会)
4. 発表年	2016年

1. 発表者名	稲元 輝生、伊夫貴直和、高原 健、小林大介、市橋淳、谷口俊理、堤岳之、辻野拓也、松永 知久、吉川 勇希、齋藤 賢吉、内本 泰三、反田 直希、平野 一、能見 勇人、東 治人。
2. 発表標題	膀胱癌組織のマイクロRNAアレイから特定した、マイクロRNA群を用いた膀胱癌患者の生存予測の試み
3. 学会等名	第26回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 T. Inamoto, K. Takahara, N. Ibuki, T. Takai, T. Uchimoto, K. Saito, N. Tanda, Y. Yoshikawa, K. Minami, H. Hirano, H. Nomi, H. Azuma, K. Yamamoto, T. Shinbo, K. Yamamoto, Y. Narumi.
2. 発表標題 Perioperative chemotherapy and advanced disease - increasing experience and new aspects.
3. 学会等名 The 32nd Annual EAU Congress2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Inamoto, K. Takahara, N. Ibuki, T. Takai, T. Uchimoto, K. Saito, N. Tanda, Y. Yoshikawa, K. Minami, H. Hirano, H. Nomi, H. Azuma.
2. 発表標題 Modern tools and new evidence in staging of urothelial carcinomas.
3. 学会等名 The 32nd Annual EAU Congress2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高原 健、稲元 輝生、南 幸一郎、内本 泰三、齋藤 賢吉、高井 朋聡、反田 直希、平野 一、能見 勇人、木山 賢、東 治人。
2. 発表標題 ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術 (RALP) の初期経験 ~ アシスタントポート
3. 学会等名 第103回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 高原 健、稲元輝生、辻野 拓也、松永 知久、吉川 勇希、内本泰三、齋藤賢吉、高井朋聡、反田直希、平野 一、能見勇人、木山賢、東 治人。
2. 発表標題 脂肪幹細胞由来miR-145による前立腺癌細胞増殖抑制効果の検討
3. 学会等名 第65回日本泌尿器科学会中部総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 高原 健, 稲元 輝生、高井 朋聡、齋藤 賢吉、内本 泰三、反田 直希、平野 一、能見 勇人、木山 賢、東 治人.
2. 発表標題 当科におけるロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術 (RALP) の初期経験
3. 学会等名 第29回日本泌尿器内視鏡学会総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 高原 健, 稲元輝生、辻野 拓也、松永 知久、吉川 勇希、内本泰三、齋藤賢吉、高井朋聡、反田直希、南幸一郎、平野 一、能見勇人、木山 賢、東 治人.
2. 発表標題 ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術 (RALP) の導入初期経験における検討
3. 学会等名 第28回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 高原 健, 稲元 輝生、幸 一郎、吉川 勇希、高井 朋聡、平野 一、能見 勇人、木山 賢、鈴木 実、切畑光統、東 治人.
2. 発表標題 前立腺癌に対する硼素中性子捕捉療法 (BNCT) の制癌効果
3. 学会等名 京都大学原子炉実験所 第50回学術講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高原 健, 稲元輝生、南 幸一郎、辻野拓也、松永知久、吉川勇希、内本泰三、齋藤賢吉、高井朋聡、反田直希、平野 一、能見勇人、木山 賢、鈴木 実、切畑 光統、東 治人.
2. 発表標題 前立腺癌に対する抗腫瘍効果 ~ 癌選択的な標的粒子線治療 硼素中性子捕捉療法 (BNCT) を用いて ~
3. 学会等名 第25回日本泌尿器分子・細胞研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 K.Takahara,T.Inamoto , N.Ibuki , T.Uchimoto , K.Saito , T.Takai , N.Tanda , H.Hirano , H. Nomi , S.Kiyama, H. Azuma
2. 発表標題 MicroRNA-145 mediates the inhibitory effect of adipose-derived stem cells on androgen-independent prostate
3. 学会等名 European Association of Urology (EAU16) (国際学会)
4. 発表年 2016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
--	---------------------------	-----------------------	----