

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09689

研究課題名(和文) 前立腺癌における免疫細胞 サイトカインネットワークの解明及び治療法の開発

研究課題名(英文) Treatment approach through clarification of the mechanisms of immune cell-cytokine network in prostate cancer

研究代表者

野々村 祝夫 (Nonomura, Norio)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：30263263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌の発生、進展にサイトカインが関与する可能性について、前立腺特異的PTEN knockout(KO)マウスを用いて解析した。このモデルマウスの前立腺においては、自然免疫細胞であるマスト細胞やマクロファージの浸潤を伴った炎症が認められた。また前立腺組織中のIL6発現が増加し、STAT3のリン酸化が亢進していたが、抗IL6レセプター抗体の投与により、これらのシグナルは抑制され、発癌の抑制も認められた。一方、高脂肪食の投与により、前立腺発癌は促進されるが、これは肝でのIGF1産生を促進するshort chain fatty acid(SCFA)をつくる腸内細菌叢によるものであると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食生活の欧米化に伴って、前立腺癌は日本人男性で最も罹患率の高い癌となった。本研究により、前立腺の発癌には、局所における炎症とIL6のシグナル伝達経路の活性化が重要であること、高脂肪食が腸内細菌叢の変化を来し、短鎖脂肪酸(SCFA)の増加とそれに伴うIGF1の産生増加が関わっていることが明らかとなった。このことは、前立腺癌の発生を直接的に局所の炎症を抑制すること、或いは腸内細菌叢へ修飾を加えることで抑制できる可能性を示唆していて、学術的重要性が高い。食生活への介入による腸内細菌叢の変化を介した、前立腺発癌予防の可能性は、超高齢化社会を迎えた我が国において非常に大きな社会的意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：The possibility of induction and development of prostate cancer by cytokines was analyzed by using prostate-specific PTEN knockout mouse model. In the prostate of this model mouse, innate immune cells such as mast cells and macrophages are infiltrated causing inflammation. The expression of IL6 was increased in the prostate leading to STAT3 phosphorylation. Administration of anti-IL6 receptor antibody blocked the activation of this signal transduction and suppressed prostate carcinogenesis. High fat diet promoted prostate carcinogenesis in this model compared to normal diet. We have identified specific gut microbiome which produces short chain fatty acid (SCFA) as one of the metabolites. SCFA promote IGF1 production possibly in the liver.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：前立腺癌 発癌 高脂肪食 サイトカイン 炎症 腸内細菌叢 短鎖脂肪酸

1. 研究開始当初の背景

わが国では食生活の欧米化と高齢化により、男性の癌の中で前立腺癌が最も罹患率の高いがんとなっている。様々な疫学的な研究により、前立腺における局所の炎症が癌を誘発する可能性、脂肪の摂取過多や加工肉の接種過多が前立腺癌の発症リスクを上げる事が示唆されてきた。申請者らのこれまでの研究では、前立腺内の炎症やその後生じる atrophy などが前癌病変となっており、すでに子の段階から遺伝子変異が生じていることを示してきた。申請者らは、脂肪摂取の過多と炎症、サイトカインが密接に関連すると考えたが、これらを直接的に結びつける報告やエビデンスは本研究まで無かった。この仮説を直接的に証明するには、適切な動物実験モデルが必要であったが、申請者らは、すでに報告のあった PTEN の前立腺特異的 knockout(KO)マウスを独自に作成して研究に臨んだ。

2. 研究の目的

前立腺発癌における炎症の重要性、高脂肪食の影響、炎症性サイトカインの役割を明らかにすること、また、これらが相互に関連することを証明することを目的とした。

3. 研究の方法

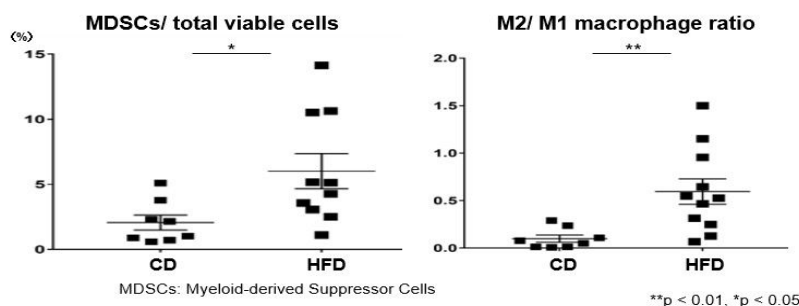
PTEN の前立腺特異的 knockout マウスを用いて、発癌過程における局所の免疫細胞(特に自然免疫細胞)の観察し、組織中のサイトカインを解析すること。このモデルマウスに高脂肪食を摂取させ、発癌促進が認められるかを観察すること。発癌が促進された場合に、抗炎症薬投与やサイトカイン修飾で発癌促進に抑制がかかるかを調べた。組織中でどのような遺伝子発現が増強しているかは網羅的な microarray で解析した。また、食事の影響はおそらく腸内細菌叢の変化を伴っていると考え、高脂肪食摂取によって腸内細菌叢がどのように変化するかを 16SrRNA 遺伝子シーケンス解析によって調べた。具体的には、16SrRNA の 2 か所の可変領域を PCR で増幅、アンプリコンをイルミナ社の MiSeq を用いてシーケンス、QIIME という解析ソフトウェアを用いて腸内細菌叢を同定した。高度肥満を呈する前立腺癌患者の摘除標本を観察し、モデルマウスで観察された現象が同様に認められるかを調べた。我が国では BMI30% を越えるような高度な肥満患者は希なので、高度肥満患者の前立腺組織検体はアラバマ大学における摘除標本を提供頂いた。

4. 研究成果

前立腺特異的な PTEN knockout マウスを用いて、発癌過程における局所の免疫担当細胞の挙動を確認した。このモデルマウスでは、発癌過程で局所の炎症が生じ、特に自然免疫系の細胞浸潤が著明に増加していた。また食事など環境因子の影響を調べるため、前記のマウスモデルを用いて、高脂肪食の影響を解析した。その結果、高脂肪食によって前立腺発癌が促進され、それに伴って局所の炎症所見も増強した。特に高脂肪食を投与したマウス前立腺では、MDSC(myeloid-derived suppressor cell)の増加や M2/M1 マクロファージ比が上昇した(図1)。

図 1

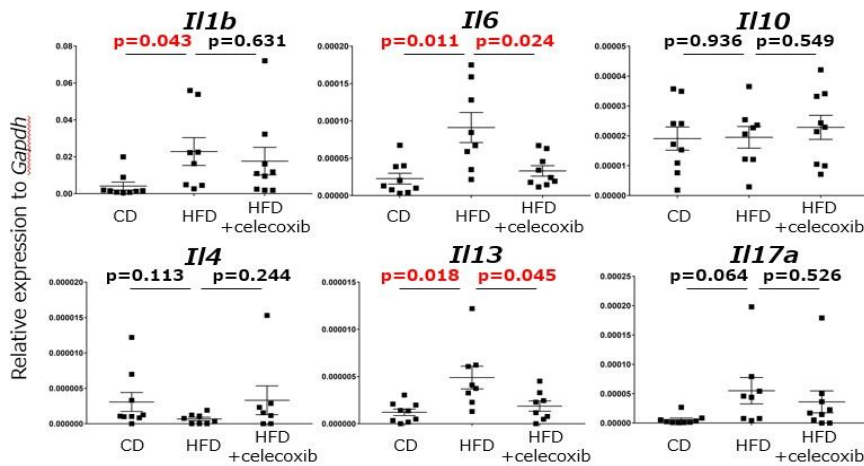
高脂肪食は局所の MDSC と M2/M1 macrophage ratio を増加させる



さらに、組織中の遺伝子発現についてマイクロアレイ解析を行った結果、*Il1b*, *Il6*, *Il13* などのサイトカイン遺伝子の発現増加を認めた (図 2)。

図 2

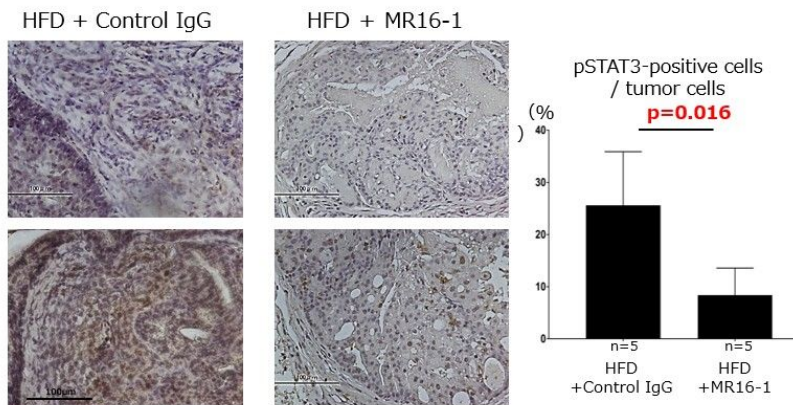
高脂肪食は前立腺癌局所の *Il6* と *Il13* を増加させ、
セレコキシブ投与により抑制される



抗炎症薬であるセレコキシブの同時投与によって、前立腺組織内に浸潤する MDSC や M2/M1 マクロファージ比の低下が認められた。さらに、セレコキシブの投与は、上記サイトカインの発現も抑制した。これらの事は、高脂肪食によって前立腺局所に自然免疫系の炎症細胞浸潤が起こり、これらの細胞によるサイトカインの産生・分泌により発癌過程が促進する事を示唆する。また、高脂肪食によって誘導された MDSC の浸潤は、上記サイトカインの一つである *Il6* のシグナル伝達阻害によって抑制され、前立腺発癌も抑制された (図 3)。

図 3

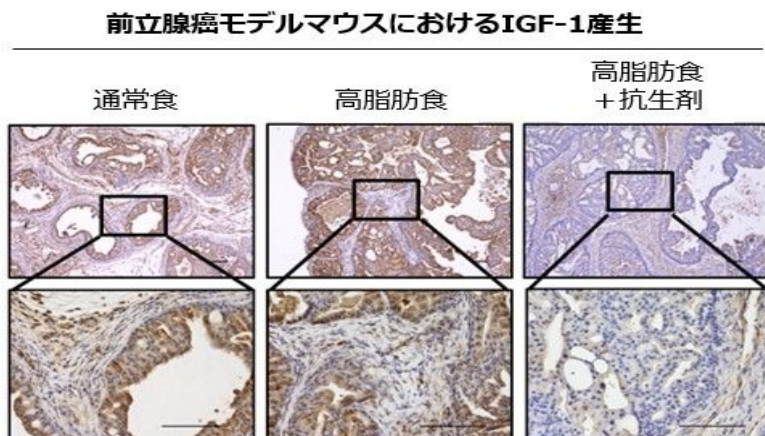
IL6シグナル阻害により高脂肪食投与マウスの
pSTAT3陽性癌細胞を減少させる



これらの現象が実際のヒトで起こっているかどうかを知るために、ヒトの前立腺癌手術標本を用いて、*Il6* のシグナル伝達系の下流に存在する *STAT3* のリン酸化を免疫組織染色にて調べたところ、高度肥満患者の前立腺で有意に *STAT3* のリン酸化が亢進していた。また、肥満患者の前立腺には、マクロファージや MDSC の浸潤が増加していることも確認できた。次に、高脂肪食の摂取によってなぜ炎症が起こるのかを探るために、腸内細菌叢に着目した。PTEN knockout マウスでは高脂肪食投与で前立腺癌の増殖は促進され、その重量は増えるが、抗生剤(アンピシリン、バンコマイシン、メトロニダゾール、ネオマイシンのカクテル)を同時に投与すると、高脂肪食による増殖促進効果が消失し、前立腺癌細胞における Ki-67 index も低下した。さらに cDNA microarray 解析により、*Igf-1* 遺伝子の発現低下している事が明らかとなり、しかも IGF-1 は前立腺癌の増殖に促進的に働くことが知られている。高脂肪食を与えたこのモデルマウスの血中 IGF-1 を測定すると、抗生剤投与によって血中の IGF-1 濃度が有意に低下していた。さらに、免疫組織染色を行うと、高脂肪食投与で前立腺癌細胞における IGF-1 発現は増強するが、抗生剤投与によってこれらは低下していた。即ち、抗生剤投与

によって、全身性の IGF-1 と同時に前立腺局所における IGF-1 産生も低下することが明らかとなった (図 4)。

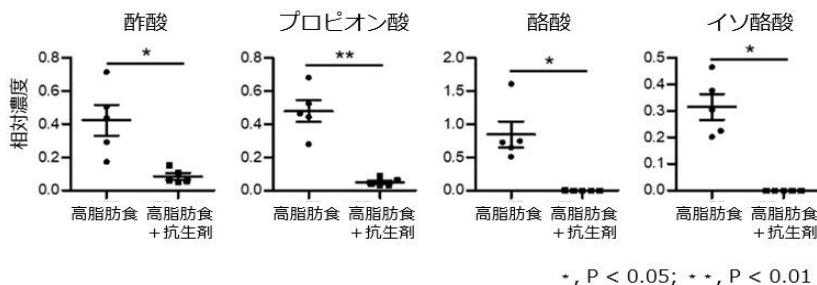
図 4



腸内細菌の中には、代謝産物として short chain fatty acid (SCFA) を産生するものがあることが知られており、申請者らはこのモデルマウスにおける腸内細菌叢と SCFA の関連に着目した。そこでまず、高脂肪食摂取マウスの便中の SCFA を調べたところ、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸などの代表的な SCFA は抗生剤カクテル投与により、ことごとく低下していた (図 5)。

図 5

抗生剤有無別、高脂肪食癌マウス便中短鎖脂肪酸 (SCFA) 濃度

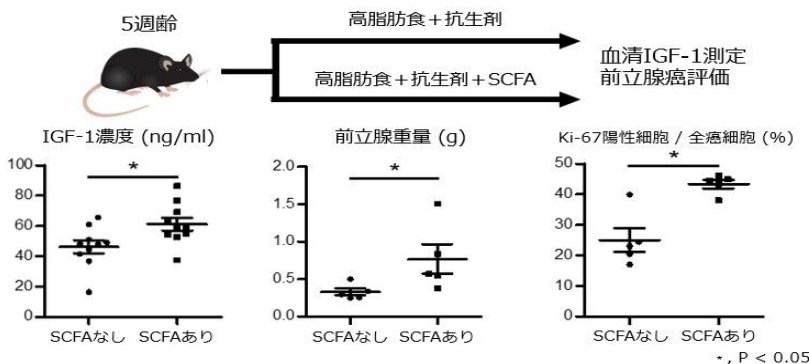


非常に興味深いことに、抗生剤カクテルを投与した高脂肪食摂取マウスに SCFA を投与すると、前立腺の重量、Ki-67 index、さらには前立腺組織中の IGF-1 の増加も来した (図 6)。

図 6

SCFAとIGF-1の関係

高脂肪食 + 抗生剤マウスにSCFAを投与

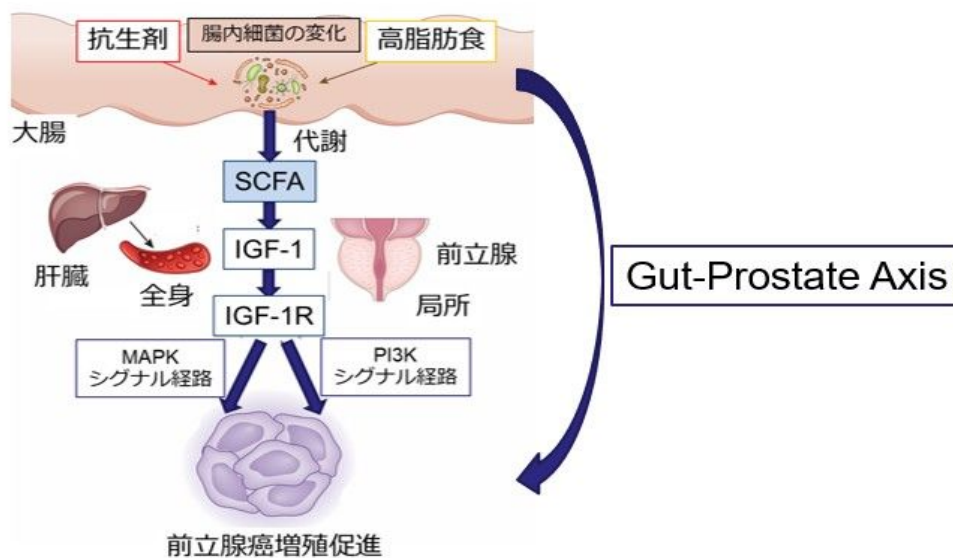


抗生剤投与によって腸内細菌叢に変化が起き、SCFA の産生や IGF-1 の産生に変化が生じた可能

性が示唆された。そこで、腸内細菌叢の解析を 16SrRNA 遺伝子のシーケンスにより行った。門レベルの構成比ではあるが、高脂肪食 + 抗生剤マウスでは特にプロテオバクテリアの比率が増加し、バクテロイデスが減少していて、明らかに異なる構成になっていた。また、主座標解析でも高脂肪食 + 抗生剤では通常食群、通常食 + 抗生剤群、高脂肪食群とは明らかに離れていることがわかった。高脂肪食摂取マウスで増加している多くの菌種の中で、SCFA を産生する菌種として、クロストリディアリス目とリケネラセア工科の 2 種を同定した。クロストリディアリスはフィルミクテス門、リケネラセア工はバクテロデス門に属しており、どちらもヒトの腸内細菌叢でも常在菌として観察される嫌気性菌である。これらは共に SCFA 産生菌で、便中 SCFA 量と正の相関を示すことが報告されており、SCFA による IGF-1 シグナル経路を介した前立腺癌増殖に影響を与えていることが示唆された。

すなわち、申請者らは、高脂肪食摂取前立腺癌モデルマウスを用いて、腸内細菌叢と前立腺癌の関係性の解明を行い、腸内細菌叢代謝産物の短鎖脂肪酸 SCFA が IGF-1 シグナル経路を活性化により、前立腺癌の増殖を促進することを見出し、腸内細菌を介した直接作用による腸、前立腺連関、Gut-prostate axis の存在を証明した (図 7)。

図 7



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15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 Matsushita M, Fujita K, Hatano K, Hayashi T, Kayama H, Motooka D, Hase H, Yamamoto A, Uemura T, Yamamichi G, Tomiyama E, Koh Y, Kato T, Kawashima A, Uemura M, Nojima S, Imamura R, Mubeen A, Netto GJ, Tsujikawa K, Nakamura S, Takeda K, Morii E, Nonomura N.	4. 巻 in press
2. 論文標題 High-fat diet promotes prostate cancer growth through histamine signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.34028.	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 Matsushita M, Fujita K, Motooka D, Hatano K, Hata J, Nishimoto M, Banno E, Takezawa K, Fukuhara S, Kiuchi H, Pan Y, Takao T, Tsujimura A, Yachida S, Nakamura S, Obara W, Uemura H, Nonomura N.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Firmicutes in Gut Microbiota Correlate with Blood Testosterone Levels in Elderly Men	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World J Mens Health.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5534/wjmh.210190.	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 Takezawa K, Fujita K, Matsushita M, Motooka D, Hatano K, Banno E, Shimizu N, Takao T, Takada S, Okada K, Fukuhara S, Kiuchi H, Uemura H, Nakamura S, Kojima Y, Nonomura N.	4. 巻 81
2. 論文標題 The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human gut microbiota is associated with prostate enlargement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Prostate.	6. 最初と最後の頁 1287-1293
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pros.24223.	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 Matsushita M, Fujita K, Motooka D, Hatano K, Fukae S, Kawamura N, Tomiyama E, Hayashi Y, Banno E, Takao T, Takada S, Yachida S, Uemura H, Nakamura S, Nonomura N.	4. 巻 112
2. 論文標題 The gut microbiota associated with high-Gleason prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3125-3135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14998.	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 Matsushita M, Fujita K, Hayashi T, Kayama H, Motooka D, Hase H, Jingushi K, Yamamichi G, Yumiba S, Tomiyama E, Koh Y, Hayashi Y, Nakano K, Wang C, Ishizuya Y, Kato T, Hatano K, Kawashima A, Ujike T, Uemura M, Imamura R, Rodriguez Pena MDC, Gordetsky JB, Netto GJ, Tsujikawa K, Nakamura S, Takeda K, Nonomura N.	4. 巻 81
2. 論文標題 Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Prostate Cancer Growth via IGF1 Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 4014-4026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-4090.	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 Matsushita M, Fujita K, Nonomura N.	4. 巻 21
2. 論文標題 Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1447-1464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041447	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 Ishizuya Y, Uemura M, Narumi R, Tomiyama E, Koh Y, Matsushita M, Nakano K, Hayashi Y, Wang C, Kato T, Hatano K, Kawashima A, Ujike T, Fujita K, Imamura R, Adachi J, Tomonaga T, Nonomura N.	4. 巻 523
2. 論文標題 The role of actinin-4 (ACTN4) in exosomes as a potential novel therapeutic target in castration-resistant prostate cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 588-594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.084	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 K, Kato T, Hatano K, Kawashima A, Ujike T, Uemura M, Imamura R, Okihara K, Ukimura O, Miki T, Nakajima T, Kaneda Y, Nonomura N.	4. 巻 115
2. 論文標題 Intratumoral and s.c. injection of inactivated hemagglutinating virus of Japan envelope (GEN0101) in metastatic castration-resistant prostate cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1692-1698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14366	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 Hatano K, Fujita K, Nonomura N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Application of Anti-Inflammatory Agents in Prostate Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 2680-2706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9082680	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 Koh Y, Kawashima A, Ujike T, Nagahara A, Fujita K, Kiuchi H, Imamura R, Miyagawa Y, Nonomura N, Uemura M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Failure to achieve castrate level of serum testosterone during luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in a patient with prostate cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Drugs.	6. 最初と最後の頁 1099-1102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CAD.0000000000000986	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 K, Hatano K, Tomiyama E, Hayashi Y, Matsushita M, Tsuchiya M, Yoshikawa T, Date M, Miyoshi E, Nonomura N.	4. 巻 148
2. 論文標題 Serum core-type fucosylated prostate-specific antigen index for the detection of high-risk prostate cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 3111-3118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33517	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 Fujita K, Hayashi T, Matsushita M, Uemura M, Nonomura N.	4. 巻 8
2. 論文標題 Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 201-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8020201.	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 Hayashi T, Fujita K, Matsushita M, Nonomura N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Main Inflammatory Cells and Potentials of Anti-Inflammatory Agents in Prostate Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 1153-1168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11081153.	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 Matsushita M, Fujita K, Nonomura N.	4. 巻 21
2. 論文標題 Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1147-1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041447.	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 Hayashi T, Fujita K, Matsushita M, Hayashi Y, Uemura M, Nonomura N.	4. 巻 26
2. 論文標題 Metformin inhibits prostate cancer growth induced by a high-fat diet in Pten-deficient model mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Urol.	6. 最初と最後の頁 307-309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13847	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17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 松下 慎、藤田和利、林 拓自、香山尚子、元岡大祐、長谷拓明、山本顕生、植村俊彦、山道 岳、富山栄輔、洪 陽子、加藤大悟、波多野浩士、河嶋厚成、植村元秀、今村亮一、辻川和丈、中村昇太、竹田 潔、野々村祝夫
2. 発表標題 腸内細菌代謝産物の短鎖脂肪酸による前立腺癌増殖制御メカニズムの解明
3. 学会等名 第31回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazutoshi Fujita, Makoto Matsushita, Eri Banno, Shota Nakamura, Hirotsugu Uemura, and Norio Nonomura
2. 発表標題 Gut microbiome and prostate cancer
3. 学会等名 The East Asia Urological Oncology Society 2021 Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松下 慎、藤田和利、洪 陽子、加藤大悟、波多野浩士、河嶋厚成、氏家 剛、植村元秀、今村亮一、辻川和丈、中村昇太、竹田 潔、野々村祝夫
2. 発表標題 腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸はIGF-1シグナル経路を介して前立腺癌の増殖に関与する
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 松下 慎、藤田和利、林 拓自、香山尚子、元岡大祐、長谷拓明、神宮司健太郎、山本顕生、植村俊彦、山道 岳、富山栄輔、洪 陽子、加藤大悟、波多野浩士、河嶋厚成、植村元秀、今村亮一、辻川和丈、中村昇太、竹田 潔、野々村祝夫
2. 発表標題 腸内細菌による前立腺癌増殖制御メカニズムの解明
3. 学会等名 第36回前立腺シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Matsushita, Kazutoshi Fujita, Hiroaki Hase, Kentaro Jingushi, Akinaru Yamamoto, Toshihiro Uemura, Gaku Yamamichi, Eisuke Tomiyama, Yoko Koh, Taigo Kato, Koji Hatano, Atsunari Kawashima, Motohide Uemura, Kazutake Tsujikawa, Shota Nakamura, Kiyoshi Takeda, Norio Nonomura
2. 発表標題 Gut microbiota-derived short-chain fatty acids are involved in prostate cancer growth via IGF-1 signaling in obese mice
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	Kazutoshi Fujita, Makoto Matsushita, Daisuke Motooka, Koji Hatano, Shota Fukae, Norihiko Kawamura, Eisuke Tomiyama, Yujiro Hayashi, Eri Banno, Tetsuya Takao, Shingo Takada, Shinichi Yachida, Takafumi Minami, Masahiro Nozawa, Kazuhiro Yoshimura, Hirotsugu Uemura, Shota Nakamura, and Norio Nonomura
2. 発表標題	GUT MICROBIOTA PROFILE ASSOCIATED WITH HIGH-GRADE PROSTATE CANCER
3. 学会等名	The 116th AUA annual meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Makoto Matsushita, Kazutoshi Fujita, Takuji Hayashi, et al
2. 発表標題	Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote prostate cancer growth via IGF-1 signaling in obese mice
3. 学会等名	AUA 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	松下 慎、藤田和利、林拓自、香山尚子、元岡大祐、長谷拓明、神宮司健太郎、山道 岳、弓場 覚、富山栄輔、洪 陽子、林裕次郎、加藤大悟、波多野浩士、河嶋厚成、植村元秀、今村亮一、辻川和丈、中村昇太、竹田 潔、野々村祝夫
2. 発表標題	高脂肪食摂取前立腺癌マウスモデルを用いた腸内細菌による代謝産物を介した癌増殖メカニズムの解明
3. 学会等名	日本アンドロロジー学会第41回学術大会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	松下 慎、藤田 和利、弓場 覚、富山 栄輔、洪 陽子、林 裕次郎、中野 剛佑、神宮司 健太郎、加藤 大悟、波多野 浩士、河嶋 厚成、氏家 剛、植村 元秀、辻川 和丈、森井 英一、野々村 祝夫
2. 発表標題	前立腺癌モデルマウスにおいてヒスタミンはH1レセプタを介して高脂肪食による癌の増殖に関与する
3. 学会等名	第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 藤田 和利, 林 裕次郎, 吉川 友康, 山下 謙一郎, 富山 栄輔, 松下 慎, 中野 剛佑, 加藤 大悟, 波多野 浩士, 河嶋 厚成, 氏家 剛, 植村 元秀, 吉村 一宏, 植村 天受, 三善 英知, 野々村 祝夫
2. 発表標題 自動化マイクロキャピラリー電気泳動法による高Gleason前立腺癌診断法のための血中Core型フコシル化PSA測定法の開発
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松下 慎, 藤田和利, 林 拓白, 富山栄輔, 洪 陽子, 石津谷祐, 王 聡, 加藤大悟, 波多野浩士, 河嶋厚成, 氏家 剛, 植村元秀, 野々村祝夫
2. 発表標題 前立腺特異的Ptenノックアウトマウスの前立腺癌組織の網羅的遺伝子発現解析による高脂肪食がもたらす癌増大に關与する遺伝子の探索
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田和利, 吉川友康, 山下謙一郎, 富山栄輔, 松下 慎, 加藤大悟, 波多野浩士, 河嶋厚成, 氏家 剛, 植村元秀, 三好英知, 野々村祝夫
2. 発表標題 マイクロキャピラリー電気泳動免疫蛍光測定装置による血清Core型フコシル化PSA測定法の開発
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 波多野浩士, 加藤大悟, 氏家 剛, 藤田和利, 植村元秀, 野々村祝夫
2. 発表標題 臨床的意義のある前立腺癌の診断における再生検時の前立腺multiparametric MRIの有用性
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松下 慎、藤田和利、林 拓自、富山栄輔、洪 陽子、中野剛佑、林裕次郎、加藤大悟、波多野浩士、河嶋厚成、氏家 剛、福原慎一郎、木内 寛、植村元秀、辻川和丈、野々村祝夫
2. 発表標題 高脂肪食摂取前立腺癌モデルマウスの前立腺組織の網羅的遺伝子発現解析による、高脂肪食が促進する癌増殖メカニズムの解明
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第39回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松下 慎、藤田和利、林 拓自、洪 陽子、中野剛佑、林裕次郎、石津谷祐、加藤大悟、河嶋厚成、氏家 剛、永原 啓、植村元秀、野々村祝夫
2. 発表標題 前立腺癌発症モデルマウスにおける、高脂肪食による 腫瘍増殖に対するメトホルミンの抑制効果の検討
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下 慎、藤田和利、林 拓自、洪 陽子、中野剛佑、林裕次郎、石津谷裕、加藤大悟、河嶋厚成、氏家 剛、永原 啓、福原慎一郎、木内 寛、植村元秀、野々村祝夫
2. 発表標題 前立腺癌自然発症モデルマウスにおいてメトホルミンが高脂肪食による前立腺癌の増殖を抑制する
3. 学会等名 第38回日本アンドロロジー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Matsushita, Kazutoshi Fujita, Takuji Hayashi, Yujiro Hayashi, Kosuke Nakano, Yu Ishizuya, Cong Wang, Taigo Kato, Koji Hatano, Atsunari Kawashima, Takeshi Ujike, Motohide Uemura, Norio Nonomura
2. 発表標題 Metformin inhibits cancer growth induced by high-fat diet in a mouse Pten-deficient prostate cancer model
3. 学会等名 第78回日本癌学
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 前立腺がんを検査する方法	発明者 野々村祝夫	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、K20200150	出願年 2020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	松下 慎 (Matsushita Makoto) (40824785)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究 分担者	藤田 和利 (Fujita Kazutoshi) (50636181)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	

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
---------	---------