

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07350

研究課題名（和文）老年病の発生に関わるアンドロゲン受容体下流遺伝子と細胞特異的エピゲノム制御機構

研究課題名（英文）Androgen-receptor signals and cell specific epigenetic regulatory mechanisms in elderly diseases

研究代表者

高山 賢一（Ken-ichi, Takayama）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・専門副部長

研究者番号：50508075

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では様々な細胞株を用いてアンドロゲン受容体(AR)の新規下流シグナルおよび結合転写因子あるいは核内でのヒストン修飾などのエピゲノム因子との相互作用、細胞内エピゲノム状態を網羅的に検証した。まずゲノムワイドでのAR結合部位を骨芽細胞、神経、筋肉のモデル細胞で同定した。新規AR結合因子は細胞の分化、増殖などに関わりアンドロゲン依存的な組織特異的な働きを媒介している可能性を示唆する結果が得られた。またヒストン修飾のChIP-seqの結果よりスーパーエンハンサー領域を同定し細胞特異的な重要な遺伝子群にAR依存的な機能がかかわることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりアンドロゲン受容体（AR）の作用機構について組織特異的な作用メカニズムの一端を明らかとした。すなわちARは組織特異的な転写因子群の作用を相互作用しあうことによりそのシグナルを制御している。ARは組織特異的なスーパーエンハンサー領域に集積し組織の特異的な分化や増殖を制御していることを総括的に明らかとした。ARの新たな下流シグナルおよび制御機構の同定はフレイル、認知症などの老年病の発症メカニズムに関わる可能性もあり今後の研究によりさらなる発展が見込まれる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we comprehensively investigated downstream signals of the androgen receptor (AR), identified new epigenomic factors, transcription factors interacting with AR and explored histone modifications in the nucleus using various cell lines. First, we identified genome-wide AR-binding sites in osteoblast, neuron, and muscle model cells. Our results suggest that novel AR-binding factors are involved in cell differentiation and proliferation, and may mediate androgen-dependent tissue-specific actions. In addition, the results of ChIP-seq of histone modifications identified super-enhancer regions and indicated that important cell-specific gene clusters are involved in AR-dependent functions.

研究分野：内科、内分泌学、分子生物学

キーワード：アンドロゲン エピゲノム 転写制御 老年病

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦での高齢者人口の増加に伴い健康長寿を伸ばす医療の推進が求められ、特に高齢者男性の健康の増進は社会を支える活力となる。アンドロゲン受容体(AR)は脳、筋肉、脂肪、骨、生殖器など全身の臓器で発現が認められ、遺伝的な異常は先天性の生殖器や脳の発生の異常などの疾患の原因につながる。アンドロゲンの加齢による血中濃度の減少は男性更年期を始め、認知機能の低下、筋力、骨量の低下によるフレイルの発症につながる事が報告されている。一方、動物モデルより AR の機能低下は生活習慣病や加齢に伴う骨粗鬆症などの疾患の発生に寄与する(Yeh S, et al *PNAS* 2002)ことが考えられている。またこれまで AR の機能は前立腺における癌の発生、悪性化のメカニズムにおける研究が盛んであった。AR は核内受容体の一種でありリガンドであるテストステロンなどの男性ホルモンと結合することで核内に移行し DNA の特異的な配列を認識して結合する。AR は転写を活性化するヒストン修飾を介したエピゲノム変化を起こし、プロモーター、エンハンサーによる転写活性を上昇させ標的遺伝子を誘導する。AR をはじめ核内受容体のゲノム上への結合には結合転写因子パートナーが重要であり、FOXA1 (Forkhead box protein A1)は ER(estrogen receptor)、AR と結合し乳癌や前立腺癌において ER/AR のゲノムへの結合を規定する(Lupien M *Cell* 2008)。さらに AR の転写調節には蛋白をコードしない non-coding RNA も重要である (Wang D et al. *Nature* 2011)。また細胞や病気の特性を決める特性を有する細胞特異的なスーパーエンハンサーの形成も注目されている(Hnisz et al. *Cell* 2013)。しかしながらアンドロゲンの組織、細胞特異的な核内作用の差異、エピゲノム制御機構は未知である。AR の分子機構、特に老化、老年病発症における役割は今後の研究課題である。

### 2. 研究の目的

本研究では様々な組織、細胞株を用いて AR の新規下流シグナル、結合転写因子や non-coding RNA あるいは核内でのヒストン修飾などのエピゲノム因子との相互作用、細胞内エピゲノム状態を網羅的に検証することでスーパーエンハンサーの制御機構を探索し組織特異的な未知の AR の転写調節機構を見いだすことを目的とする。また老年病特に認知症、フレイルなどの老化関連疾患において基盤となる AR 作用の解明につながる研究を行うことを目的とする。

特に筋肉、神経、骨芽細胞モデル細胞を用いて AR の下流シグナル、作用機序の変化を既に解析してきた前立腺との比較で検討していく。

### 3. 研究の方法

骨芽細胞モデル(U2OS)、筋肉を形成する横紋筋細胞(RD)、ヒト下肢筋肉より樹立した primary な培養筋細胞(当センターで樹立 Tokyo Medical Lower Extremity Cell: TMLE)、神経のモデル細胞 SH-SY5Y 細胞で AR のシグナルの解析を行う。AR の下流シグナルを解析するため次世代シーケンサーと ChIP(クロマチン免疫沈降)を組み合わせたゲノム中の転写因子結合部位の同定(ChIP-seq)により AR 結合部位を同定する。ジヒドロテストステロン(DHT)による刺激下で AR の ChIP を行い得られた DNA を次世代シーケンサーによる解析を行う。解読された AR の結合領域シーケンスをヒトゲノムにマッピングし、有意に濃縮されるゲノム部位を検出する。

次に AR 結合部位の DNA 配列を解析し、典型的な AR 結合 motif が検出されるかどうか、結合パートナーとなる転写因子の結合配列が濃縮されているかどうかなどを検証していく。また前立腺と骨、筋肉を比較することで各組織特異的な結合転写因子、ゲノムの結合パターンがあるかどうかを検証する。合わせて転写活性化ヒストン H3 アセチル化などのヒストン修飾についても ChIP-seq によるゲノムワイドでの解析を行い ROSE (Ranking of Superenhancers)などのプログラムによりスーパーエンハンサーの同定を行う。

次にトランスクリプトームの解析を行う。そのために細胞のアンドロゲン刺激下もしくは AR の発現抑制や過剰発現を行い、マイクロアレイにより遺伝子発現パターンを解析する。また得られた標的遺伝子群を利用し Pathway の解析などにより AR の機能を解析可能である。また必要なら RNA-seq も検討する。

得られたゲノムワイドなデータの統合解析を行い、各組織特異的な転写産物の発現パターンと転写因子の結合パターン、エピゲノム修飾の全体像を比較する。これにより細胞特異的な AR の標的シグナルや転写因子、エピゲノム因子の結合などの新たな転写制御メカニズムが同定される可能性がある。得られた結果をもとにさらにゲノムワイドでのエピゲノム状態への影響を ChIP-seq を用いて検証する。例えばカギとなる相互作用因子の発現抑制を行った上で AR やヒストン修飾の ChIP-seq を繰り返したときにエンハンサー活性やスーパーエンハンサーにどのような影響が出るか見ることが出来る。

次に遺伝子発現プログラムと細胞内で骨の分化、増殖、筋肉の分化、アポトーシスなどへの表現系への影響をみることで下流シグナルや AR の制御因子の機能解析を行う。骨の分化では ALP 染色、筋肉の分化ではヒトプライマリーな筋肉衛星細胞からの分化系を樹立しており MyoD の発現やミオシン重鎖の発現などを指標に定量化する。これらの解析により細胞の分化、増殖に関わるシグナルの同定を目指す。

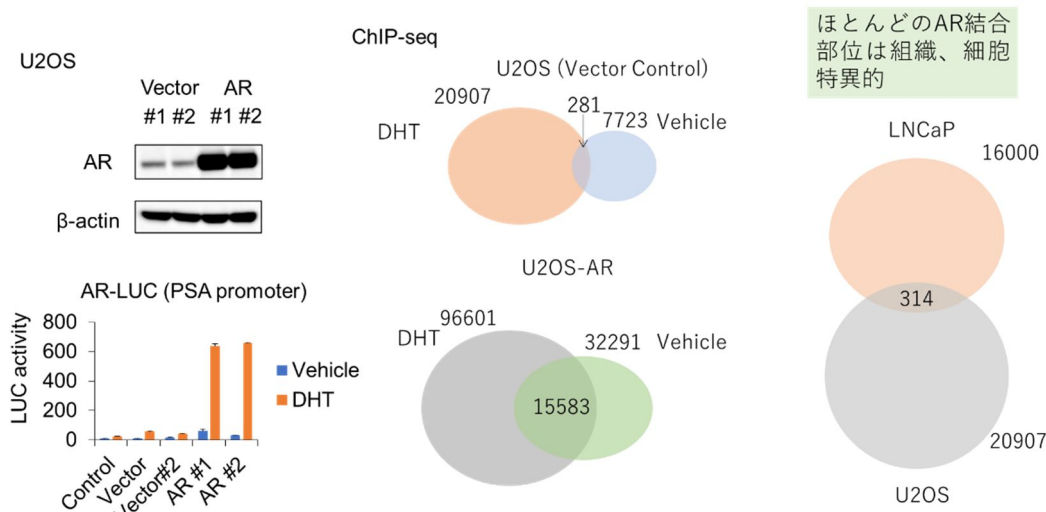
### 4. 研究成果

#### 1) AR 結合部位の同定

ゲノムワイドでの AR 結合部位を U2OS, SH-SY5Y, RD, TMLE の 4 種類で行った。DHT 10 nM 刺激

後細胞を回収し、ChIPを行った。ChIPにより得られたDNAのシーケンスを施行し、ヒトゲノムにmappingした。それにより有意なAR結合部位( $P < 1E^{-4}$ )を同定した。U2OSで20907箇所、SH-SY5Yで2916箇所、RDで20673箇所、TMLEで9953箇所同定した(図1)。結合部位はDHT依存的に結合部位が増加した。またすでに同定していた前立腺がん細胞のAR結合部位と比較した結果が重なるものはわずかであった。これらよりARの結合部位は細胞や組織特異的に起きていることが示唆された。次にヒストン修飾を検証するためにヒストンアセチル化(ACH3K27)、メチル化(K4me1, K4me3)によりChIPを行った。それぞれプロモーター/エンハンサーを示唆するゲノム領域に一致して修飾の重なりがみられた。またAR結合部位との重なりも約半分程度観察され、ARを介してエピゲノムを活性化している機能、ARがPioneer factorによりエピゲノムが活性化された領域に結合することが予想された。またU2OS, SH-SY5YについてはARの安定発現による過剰発現を行った。すると得られるAR結合部位の量が増加した(U2OS-AR 96601箇所 SH-SY5Y-AR 117988箇所)ためARの発現量により結合部位が変化することが確認できた。

図1:骨芽細胞モデルを用いたChIP-seqによる網羅的なAR結合部位の同定



## 2) AR 結合部位周辺モチーフ解析

ChIP-seqのピークの前後50 bpを取り出しどのような転写因子結合モチーフが濃縮しているかHOMERを用いて解析した。その結果、ピークに一致してARの結合モチーフが最も濃縮していることが確認できた。さらに興味深いことに前立腺がん細胞では強く同定されるFOXモチーフは確認されず、骨芽細胞では骨量維持に重要な転写因子FXが筋肉の細胞では筋肉の分化や再生に重要なRXやMXの結合モチーフが強く濃縮された。神経細胞においては神経の分化に重要と報告のあったGXモチーフの濃縮が強く確認された。さらにFX, MX, RXのChIP-seqも同様に施行したところAR結合部位と一致して結合の濃縮がみられFXについてはリガンド依存的にAR結合部位への集積が確認された。

## 3) アンドロゲンによる応答シグナルの解析

マイクロアレイ法を用いたアンドロゲンによる応答シグナルの同定を試みた。細胞にVehicleまたはDHT 10 nMにて24時間刺激を行った。マイクロアレイ(Clariom-S array)による発現シグナルの定量化を行い応答シグナルを同定した。

U2OS細胞では2倍以上の発現上昇を示す遺伝子が125個同定された。また801遺伝子で1.41倍以上の発現上昇を認めた。一方U2OS-AR細胞ではそれぞれ840個、2533個同定されAR応答性のシグナルが増加することが観察された。得られた応答シグナルの機能を解析するためGene Ontology (Go)-term解析およびKEGG-Pathway解析を行った。Go-term解析ではアクチンなどの細胞骨格、骨分化に関わるシグナルの遺伝子群が濃縮していた他細胞接着、細胞分化や血管形成などの遺伝子も濃縮しており新たなARの機能として考えられた。またARとFXが重なる近傍遺伝子ではより強くアンドロゲンによる応答性が認められることが確認された。

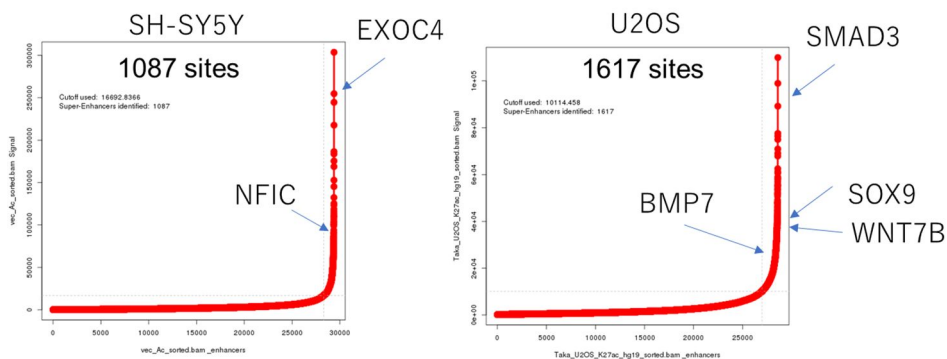
同様にSH-SY5Y細胞では神経分化やシナプスに関係する遺伝子群が濃縮していること、RDやTMLEでは細胞分化、増殖に関わる遺伝子群の同定が確認され新たなAR応答シグナルと考えられた。

## 4) スーパーエンハンサーの同定

ROSE (Ranking of Super Enhancer)を用いて各種細胞におけるSuper-enhancer (SE)を同定した。細胞でのHistone H3K27のアセチル化ChIP-seqデータを使用してエンハンサー領域のランキングを行った。その結果、TMLEでは1653箇所、U2OSでは1617箇所、SH-SY5Yでは1087箇所SEとして同定された(図2)。SH-SY5Yでは神経分化に関わる転写因子などの濃縮、U2OSではTGFシグナルなどの骨分化に重要な遺伝子群が濃縮していた。またSEと重なるAR結合領域も併せて同定することができた。一方でARの過剰発現ではほとんどのSEにARの結合が増えることが

認められ、AR と SE の相関が観察された。これら AR 依存的な SE を同定した結果、U2OS では Notch などの骨分化に重要な新たなシグナルが含まれていた。

図2: 骨芽細胞および神経系細胞におけるSEの同定



##### 5) 新たな結合パートナーの骨芽細胞における役割の解析

さらに AR の新規結合パートナーである FX の機能について U2OS 細胞, MG63 細胞を用いて骨芽細胞における役割を解析した。まず両細胞には FX の発現が強く観察された。一方で AR の蛋白レベルでの発現はアンドロゲン依存的に上昇することが観察された。興味深いことに AR の発現は FX の発現抑制により減少することが観察された。それに応じてアンドロゲン応答性の遺伝子発現上昇が FX の抑制により減少した。これらより FX は AR 結合部位に集積することにより AR の結合、蛋白レベルを促進的に働き AR シグナルを活性化していることが推測された。また骨分化における役割を解析するためアルカリ性ホスファターゼ (ALP) 染色を行った。ALP は骨芽細胞のマーカー酵素として知られており、骨芽細胞分化を示す一つの指標として用いられている。その結果 AR の過剰発現では ALP 染色が有意に増加し FX の発現抑制により増加が抑制されることが認められた。以上の結果より FX は AR のシグナルを亢進し骨分化に関与することが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Obinata Daisuke, Funakoshi Daigo, Takayama Kenichi, Hara Makoto, Niranjana Birunthi, Teng Linda, Lawrence Mitchell G., Taylor Renea A., Risbridger Gail P., Suzuki Yutaka, Takahashi Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 OCT1-target neural gene PFN2 promotes tumor growth in androgen receptor-negative prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6094
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-10099-x	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 該当する
1. 著者名 Ogura Takuya, Azuma Kotaro, Sato Junichiro, Kinowaki Keiichi, Takayama Ken-Ichi, Takeiwa Toshihiko, Kawabata Hidetaka, Inoue Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 OCT1 Is a Poor Prognostic Factor for Breast Cancer Patients and Promotes Cell Proliferation via Inducing NCAPH	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11505 ~ 11505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms222111505	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 Takayama Ken-ichi, Kosaka Takeo, Suzuki Takashi, Hongo Hiroshi, Oya Mototsugu, Fujimura Tetsuya, Suzuki Yutaka, Inoue Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Subtype-specific collaborative transcription factor networks are promoted by OCT4 in the progression of prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3766
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-23974-4	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 Takayama Ken-ichi, Honma Teruki, Suzuki Takashi, Kondoh Yasumitsu, Osada Hiroyuki, Suzuki Yutaka, Yoshida Minoru, Inoue Satoshi	4. 巻 81
2. 論文標題 Targeting Epigenetic and Posttranscriptional Gene Regulation by PSF Impairs Hormone Therapy Refractory Cancer Growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3495 ~ 3508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/0008-5472.CAN-20-3819	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 Sato Kaoru, Takayama Ken-ichi, Hashimoto Makoto, Inoue Satoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Transcriptional and Post-Transcriptional Regulations of Amyloid- Precursor Protein (APP) mRNA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging	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/fragi.2021.721579	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 Obinata D, Lawrence MG, Takayama K, Choo N, Risbridger GP, Takahashi S, Inoue S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Recent Discoveries in the Androgen Receptor Pathway in Castration-Resistant Prostate Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Oncol	6. 最初と最後の頁 581515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.581515.	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 該当する

1. 著者名 Takayama K, Fujimura T, Suzuki Y, Inoue S.	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 Identification of long non-coding RNAs in advanced prostate cancer associated with androgen receptor splicing factors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01120-y.	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 Nagasaki-Maeoka E, Ikeda K, Takayama K, Hirano T, Ishizuka Y, Koshinaga T, Tsukune N, Takayama T, Inoue S, Fujiwara K.	4. 巻 111(8)
2. 論文標題 Polyethylene glycol derivative 9bw suppresses growth of neuroblastoma cells by inhibiting oxidative phosphorylation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2943-2953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14512.	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 Mitobe Yuichi, Iino Kaori, Takayama Ken-ichi, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Aogi Kenjiro, Kawabata Hidetaka, Suzuki Yutaka, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 80
2. 論文標題 PSF Promotes ER-Positive Breast Cancer Progression via Posttranscriptional Regulation of ESR1 and SCFD2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2230 ~ 2242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-3095	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 Yuta, Kimura Naoki, Takayama Ken ichi, Sato Yusuke, Suzuki Takashi, Azuma Kotaro, Fujimura Tetsuya, Ikeda Kazuhiro, Kume Haruki, Inoue Satoshi	4. 巻 111
2. 論文標題 TRIM44 promotes cell proliferation and migration by inhibiting FRK in renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 881 ~ 890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14295	査読の有無 無
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 Iino Kaori, Mitobe Yuichi, Ikeda Kazuhiro, Takayama Ken ichi, Suzuki Takashi, Kawabata Hidetaka, Suzuki Yutaka, Horie Inoue Kuniko, Inoue Satoshi	4. 巻 111
2. 論文標題 RNA binding protein NONO promotes breast cancer proliferation by post transcriptional regulation of SKP2 and E2F8	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 148 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14240	査読の有無 無
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 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大日方大亮, 高山賢一, Mitchell Lawrence, Renea Taylor, Shahneen Sandhu, 船越大, 藤原恭子, Gail Risbridger, 高橋悟, 井上聡
2. 発表標題 多剤耐性去勢抵抗性前立腺癌におけるオクタマー転写因子 (OCT1) による発現調節機構の検討
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 船越大吾, 大日方大亮, 高山賢一, 藤原恭子, 井上 聡, 高橋 悟
2. 発表標題 アルキル化剤を修飾したpyrrole-imidazole (PI)ポリアミドの前立腺癌細胞に対する抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本慎一郎, 高山賢一, 大日方大亮, 高橋 悟, 井上 聡
2. 発表標題 OCT1標的遺伝子は限局性前立腺癌の悪性化に關与する
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 Daisuke Obinata, Ken-ichi Takayama, Daigo Funakoshi, Mitchell Lawrence, Renea Taylor, Shahneen Sandhu, Gail Risbridger, Satoru Takahashi, Satoshi Inoue
2. 発表標題 Identification of OCT1 target genes involved in progression of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer.
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ken-ichi Takayama, Yutaka Suzuki, Satoshi Inoue
2. 発表標題 Subtype-specific collaborative transcription factor networks are promoted by OCT4 in prostate cancer
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 高山賢一、井上聡
2. 発表標題 前立腺がんにおける病期特異的な遺伝子制御を支える相分離を介する転写複合体形成の促進機構
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山賢一
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症関連遺伝子APPの転写制御ならびに転写後の発現制御機構の解析
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高山賢一
2. 発表標題 OCT4 enhances androgen receptor function and its mobility to activate pluripotency-associated signals in prostate cancer.
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 大日方大亮 高山賢一 井上聡 高橋悟
2. 発表標題 The epigenetic regulation of OCT1 in multidrug resistant prostate cancer cells.
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 船越大吾 大日方大亮 藤原恭子 高山賢一 井上聡 高橋悟
2. 発表標題 The efficacy of Pyrrole-imidazole (PI) polyamide combined with cytotoxic agent for inhibition of prostate cancer cell growth.
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 長崎(前岡)瑛里、池田和博、高山賢一、平野隆幸、石塚悦昭、越永従道、築根直哉、高山忠輝、井上聡、藤原恭子
2. 発表標題 ポリエチレングリコール誘導体9bwは酸化的リン酸化を阻害して神経芽腫細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高山賢一
2. 発表標題 Targeting the gene regulation mechanism of RNA-processing factor PSF for hormone therapy resistant cancer treatment
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 小倉拓也、東浩太郎、佐藤順一郎、木脇圭一、高山賢一、竹岩俊彦、川端英孝、井上聡
2. 発表標題 OCT1は乳がん患者の予後不良因子でありNCAPHを誘導し乳がん細胞の増殖を亢進する
3. 学会等名 第30回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高山賢一
2. 発表標題 [老化および老年医学研究助成受賞者講演] 認知症発症メカニズム解明に向けた性ホルモン関連RNA結合蛋白質群が担うシグナル制御機構の解析
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高山賢一
2. 発表標題 前立腺癌におけるアンドロゲン受容体を中心とする転写因子ネットワークと制御機構
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村直樹、高山賢一、山田雄太、久米春喜、藤村哲也、井上 聡
2. 発表標題 Ribonuclease H2 subunit AはR-loop発現を制御し、アンドロゲン受容体発現、前立腺がんの去勢抵抗性獲得に関わる
3. 学会等名 アンドロロジー学会第41回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高山賢一
2. 発表標題 神経由来細胞におけるアンドロゲン受容体による転写制御とそのシグナル解析
3. 学会等名 第29回日本ステロイドホルモン学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 前立腺癌又は乳癌治療用医薬組成物	発明者 井上聡、高山賢一、 長田 裕之、近藤 恭 光	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/015982	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 治療抵抗性前立腺癌の標的遺伝子の機能阻害による癌治療医薬	発明者 井上聡、高山賢一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、TMG-089	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 前立腺がん治療用医薬組成物	発明者 井上聡、高山賢一、 木村直樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2022-186461	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 前立腺癌又は乳癌治療用医薬組成物	発明者 井上聡、高山賢一、 長田 裕之、近藤 恭光	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-165745	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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