

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462408

研究課題名(和文) 前立腺癌間質パネルから紐解くリガンド非依存的なアンドロゲン受容体活性化分子機構

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of ligand-independent androgen receptor activation in development and progression of prostate cancer

研究代表者

杉村 芳樹 (Sugimura, Yoshiki)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90179151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：癌関連線維芽細胞CAFsはアンドロゲン受容体AR活性化因子を産生・分泌することにより前立腺癌細胞の増殖や悪性化をサポートし、去勢抵抗性前立腺癌CRPCへの進展に関わる極めて重要な細胞群である。癌患者由来線維芽細胞pcPrFsとの共培養により、アンドロゲン低感受性E9細胞におけるPSA産生が増加した。また、E9細胞とpcPrF M5の混合移植群では、去勢下でも経時的に血中PSA値が上昇した。CRPCへの進展にはOutlaw pathwayに関わるCAFsの性質だけでなく、CAFsからのパラクライン刺激を受容する癌細胞側のARシグナルが活性化するか否かが重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Tumor stroma surrounding prostate cancer (PCa) cells is enriched in fibroblasts secreting androgen receptor (AR)-activating factors. Thus, fibroblast-dependent AR activation in PCa cells under androgen deprivation therapy (ADT) may play an important role in progression of castration-resistant prostate cancer (CRPC). In this study, we investigated the role of fibroblasts in AR activation of PCa cells differing in androgen sensitivity. In the condition of co-cultures with fibroblasts, PSA production was directly increased in E9 cells but not in F10 and AIDL cells. In E9 cells + pcPrF-M5 group, tumor growth became diminished post ADT but serum PSA was gradually increased even post ADT. Here our results have demonstrated that fibroblast-dependent AR activation under ADT showed diverse effects in PCa cells differing in androgen sensitivity. In a certain androgen-low-sensitive PCa cells, fibroblast-dependent AR activation may progress to CRPC.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 癌関連線維芽細胞 アンドロゲン受容体 前立腺特異抗原 前立腺癌間質標的療法

1. 研究開始当初の背景

進行性前立腺癌患者に対して、外科的去勢術もしくは間脳下垂体に作用して男性ホルモン分泌を抑える黄体化ホルモン放出ホルモン(LH-RH)アゴニストが広く使用される。さらに、去勢や LH-RH アゴニストによっても除去できない副腎性アンドロゲンの働きを抑えるために抗アンドロゲン剤を併用することもある(完全アンドロゲン除去療法)。このように、進行性前立腺癌に対しては体内からアンドロゲンを除去する治療法が積極的に行われ、約80%の患者で制癌作用を示す。しかし、3～5年後にはその半数以上の患者に再び癌の増殖がみられる去勢抵抗性前立腺癌(castration-resistant prostate cancer: CRPC)となり、癌化学療法や放射線治療にも抵抗性を示し、癌死に至ることが臨床上の大きな課題である。

血中前立腺癌マーカーである前立腺特異抗原(prostate-specific antigen: PSA)は前立腺組織に特異的に発現しているタンパク質であり、未治療の前立腺癌において80～90%の高い陽性率を示す。また、前立腺癌の局所進展や転移と深い関わりを持っていることから前立腺癌の早期発見に役立つとともに、抗男性ホルモン(アンドロゲン)治療や手術療法の治療効果判定あるいはCRPCに対する経過観察にたいへん役立つ。

生化学的に、PSAは前立腺の腺上皮細胞にアンドロゲンが作用し、アンドロゲン受容体(androgen receptor: AR)の働きを介して産生・分泌される。健康人の前立腺においてPSAは腺上皮細胞から腺腔内へと分泌されるので、血中にPSAが入り込むことはない。しかし、腺上皮細胞の一部に癌細胞が発生・増殖し、浸潤性を獲得すると基底膜を越えて腺管周囲の間質層へと浸潤する。これら間質層へ浸潤した癌細胞が産生・分泌するPSAが血管に入り込むため、癌患者では血中PSA値が高くなる。つまり、血中で検出されるPSAというのは「間質層へ浸潤した癌細胞に体内アンドロゲンが作用し、リガンド依存的にARを活性化させて産生・分泌されるタンパク質」という理解が重要である。

進行性前立腺癌患者に対して抗男性ホルモン(アンドロゲン)治療を行うと、間質層へ浸潤した癌細胞からのARの活性化に依存したPSA産生が減少・消失する。つまり「血中PSA値は低下するのが当然」である。このとき、癌細胞の増殖が低下したり、もしくは細胞死へ向かっているか否かを病理組織学的に知ることは難しい。一方、CRPCの定義(前立腺癌取り扱い規約2011)にある「外科的去勢および薬物による去勢状態で、かつ血清テ

ストステロン値が50 ng/dL未満であるにも関わらずPSA値が上昇する」という状態(PSA再燃)では、体内アンドロゲンが低値であっても間質層で生き残った癌細胞からPSAが産生・分泌されていることとなる。この点について、アンドロゲン以外にARを活性化し、PSAを産生するOutlaw pathwayに関わる因子としてIGF-1, KGF/FGF-7, EGF, IL-6が注目されている(Kim J. and Coetzee G.A., J. Cell. Biochem., 93: 233-241, 2004)。

近年、我々は前立腺癌組織を構築する種々の細胞群のうち、癌細胞周囲に存在する癌関連線維芽細胞 carcinoma-associated fibroblasts (CAFs)が前述の細胞増殖因子IGF-I, KGF/FGF-7, EGFを豊富に産生していることを報告した(Ishii K *et al.*, J. Cell. Biochem., 112: 3604-3611, 2011)。また、IL-6についても同様にCAFsが豊富に産生すること、さらに興味深い点はIL-6の産生は癌細胞では認められないものの、IL-6受容体は癌細胞にしか発現していない。つまり、CAFsから産生されたIL-6は癌細胞にしか作用しない、という一方向性のパラクライン因子であることを見出した(論文執筆中)。

我々は先の論文において、CAFsは元々、前立腺組織に存在する正常な線維芽細胞が間質層へと浸潤してきた癌細胞と接触することでCAFsへと分化誘導されることを報告した。つまり、ホルモン治療後に起こるPSA再燃では、間質層へと浸潤してきた癌細胞は自らが作り出したCAFs由来の細胞増殖因子やサイトカインの作用を受けることで、リガンド非依存的にARが活性化されている可能性が考えられた(癌細胞—CAFsのパラクライン・ループ)。

2. 研究の目的

前立腺癌の治療において、内分泌治療に抵抗性を有するCRPCの出現が大きな問題である。我々はホルモン治療後でもリガンド非依存的にARを活性化させるOutlaw pathwayに癌細胞周囲のCAFsが関わると推定した。これまでの癌治療では、癌細胞自身を死滅させる薬剤や治療法の開発、さらに血管新生阻害剤のような癌の微小環境を標的とした概念もある。これら多様な制癌戦略が提唱されている中で、我々が提案する「癌間質を標的としてCRPCの増殖を抑制する」という発想が臨床応用できるか否かを検証する必要性は大きい。本研究課題では、ホルモン治療後でもリガンド非依存的にARを活性化させるCAFs由来因子を同定し、それらCAFs由来因子を治療標的にしたCRPCに対する新規治療戦略(前立腺癌間質標的療法)の可能性および有用性を科学的に証明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 細胞株

アンドロゲン低感受性 E9 細胞および F10 細胞は、アンドロゲン感受性 LNCaP を限外希釈することにより単離し、アンドロゲン不応性 AIDL 細胞は、LNCaP を血清中ホルモン除去下で培養することにより樹立した (Onishi T *et al.*, BBA., 1538: 218-227, 2001) (Iguchi K *et al.*, J. Androl., 28: 670-678, 2007) (Iguchi K *et al.*, Oncol. Rep., 28: 2009-2015, 2012)。生化学的特性として合成アンドロゲン R1881 に対する反応性を比較し、E9 細胞および F10 細胞はアンドロゲン低感受性、AIDL 細胞はアンドロゲン不応性であることを確認した。

正常ヒト前立腺ストローマ細胞 PrSC を Lonza 社から購入し、ストローマ細胞培地キットにて継代維持した。PCR による遺伝子発現解析の結果から、PrSC は線維芽細胞ないし筋線維芽細胞の性質を有することを確認した (Ishii K *et al.*, J. Cell. Biochem., 112: 3604-3611, 2011)。

複数の前立腺癌患者の組織から初代培養して得られる線維芽細胞 (pcPrFs) を独自の CAFs パネルとして収集した。線維芽細胞の初代培養は延べ 27 例の前立腺癌患者から施行し、*in vitro* 細胞培養系にて増殖し、実験に用いることが可能となった線維芽細胞は 18 検体、つまり初代培養の成功率は 66.6%であった。

(2) *in vitro* 共培養実験

予めセルカルチャーインサートのカップ内に PrSC もしくは pcPrFs を、6 穴プレートに E9, F10, AIDL 細胞を播種し、3 日目から共培養を行った。開始から 7 日目に培養上清を回収し、癌細胞数を計測した。さらに、同じ実験系にてタンパク抽出も行い、ウェスタンブロット法による AR や PSA の発現量、癌細胞内シグナル伝達経路の活性状態についても検討した。

(3) *in vitro* 細胞増殖試験

癌細胞株 (E9 細胞: 5,000 cells/well、F10 細胞: 4,000 cells/well、AIDL 細胞: 6,000 cells/well) を 96 穴プレートに播種し、24 時間後から各種細胞増殖因子およびサイトカイン (終濃度: 10 μ M) で 3 日間、処理した。生細胞の割合は Cell Counting kit-8 (同仁化学研究所) を用いて評価した。

(4) *in vivo* 腫瘍形成実験

I 型コラーゲン中にて E9 細胞単独もしくは E9 細胞と pcPrF-M5 を混合し、雄ヌードマウス (8~10 週齢) の腎被膜下へ移植した。移植から 2 週間後にホストマウスを去勢し、1 週間ごとに血中 PSA 値を測定した。移植か

ら 5 週間後にホストマウスを屠殺し、腫瘍重量や体積を測定した。さらにホルマリン固定後に病理組織学的解析を施行した。

4. 研究成果

(1) 癌患者由来線維芽細胞の性状解析

初代培養した癌患者由来線維芽細胞 pcPrFs の性状で特に注目したのは、IGF-1, KGF/FGF-7, EGF および IL-6 といったリガンド非依存的に AR を活性化することが推察されている因子である。性状解析の結果から、pcPrFs における IGF-1, KGF/FGF-7, EGF mRNA 発現量および分泌 IL-6 タンパク質量は細胞毎に大きく異なっている、つまり pcPrFs は極めて不均一な性状を有していることが判明した。特に興味深い点は、pcPrFs は AR を発現しておらず、*in vitro* 培養実験系においてアンドロゲンで処理しても細胞増殖率が変化することはなかった。つまり、去勢下でも前立腺組織中の線維芽細胞は生き残ることができ、リガンド非依存的に AR を活性化する細胞増殖因子もしくはサイトカインを産生・分泌し続けることで前立腺癌細胞の悪性・進展に関わる重要な細胞群である、と推察された。

(2) ヒト前立腺癌細胞株と癌患者由来線維芽細胞との *in vitro* 共培養実験

CAFs パネルに含まれる線維芽細胞の性状は極めて不均一であるため、癌細胞に対するパラクライン作用も細胞毎に異なると考えた。つまり、リガンド非依存的な AR の活性化は癌細胞と共培養する線維芽細胞の性状に強く依存すると考えたのである。そこで、線維芽細胞としての性状が大きく異なる 3 例、pcPrF-M5, pcPrF-M6, pcPrF-M7 を pcPrFs の代表例としてピックアップし、さらに比較対象として市販されている正常ヒト前立腺間質細胞 PrSC を用いた。*in vitro* 共培養実験では、アンドロゲン低感受性 E9 細胞は PrSC を除く、pcPrFs (pcPrF-M5, pcPrF-M6, pcPrF-M7) との共培養で、リガンド非依存的な AR の活性化が確認された。しかし、アンドロゲン低感受性 F10 細胞は何れの pcPrFs との共培養でもリガンド非依存的な AR の活性化は認められなかった。アンドロゲン不応性 AIDL 細胞については AR 遺伝子に変異があるため、何れの pcPrFs との共培養でもリガンド非依存的に AR が活性化されることはなかった。特に興味深かった点は、AIDL 細胞では pcPrF-M5 および pcPrF-M6 との共培養で AR タンパク質の発現量が顕著に低下したことである。次に、E9, F10, AIDL 細胞を用いて各種細胞増殖因子およびサイトカインへの反応性を検討したところ、E9 細胞は EGF, FGF-2, FGF-7, FGF-10, IL-6 処理により細胞増殖が有意に上昇した。AIDL

細胞は EGF, IGF-1, VEGF, IL-6 処理により細胞増殖が有意に上昇した。一方、F10 細胞は FGF-10, HGF, IGF-1, TGFβ1 処理で細胞増殖が有意に低下した。

以上の結果より、線維芽細胞との共培養で癌細胞に生じる、リガンド非依存的な AR の活性化は癌細胞の性質にも依存している可能性が示唆された。さらに、線維芽細胞の性状が不均一であるため、癌細胞が有するアンドロゲン感受性の差異にも増して、リガンド非依存的な AR の活性化は線維芽細胞の性状 (リガンド非依存的に AR を活性化する細胞増殖因子もしくはサイトカインを産生・分泌し続けるか否か) に強く依存していると考えられた。

(3) ヒト前立腺癌細胞株と癌患者由来線維芽細胞との *in vivo* 共移植実験

E9 細胞単独移植群および pcPrF-M5 との混合移植群の腫瘍増殖は去勢により停止したものの、去勢前に比べて顕著に縮小することはなかった。血中 PSA 値は両群ともに検出限界以下に低下することはなく、特に pcPrF-M5 との混合移植群では去勢下でも経時的に血中 PSA 値が上昇することを確認した。腫瘍内 E9 細胞は間質の有無に関わらず、去勢から 3 週間経っても AR および PSA を発現していた。また、神経内分泌マーカーである NSE 発現 E9 細胞数は去勢後に増加することを見出した。腫瘍内微小血管数は間質の有無に関わらず、去勢による影響を受けなかった。

以上の結果より、CRPC への進展には癌細胞が有するアンドロゲン感受性の強さと、リガンド非依存的な AR の活性化に関わる線維芽細胞との相互作用が重要な役割を担う可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

- 1) Iwamoto Y, Ishii K, Kanda H, Kato M, Miki M, Kajiwarra S, Arima K, Shiraishi T, Sugimura Y. Combination treatment with naftopidil increases the efficacy of radiotherapy in PC-3 human prostate cancer cells. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (in press) 2017. (査読あり) DOI: 10.1007/s00432-017-2367-9
- 2) Miyoshi Y, Uemura H, Umamoto S, Sakamaki K, Taguri M, Suzuki K, Shibata Y, Masumori N, Ichikawa T, Mizokami A, Sugimura Y, Nonomura N, Sakai H, Honma S, Harada M, Kubota Y. Low serum dehydroepiandrosterone examined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry correlates with poor prognosis in

hormone-naïve prostate cancer. *Prostate*, 76: 376-382, 2016. (査読あり) DOI: 10.1002/pros.23129

- 3) Sasaki T, Ishii K, Iwamoto Y, Kato M, Miki M, Kanda H, Arima K, Shiraishi T, Sugimura Y. Fibroblasts prolong serum prostate-specific antigen decline after androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Laboratory Investigations*, 96: 338-349, 2016. (査読あり) DOI: 10.1038/labinvest.2015.136
- 4) Ishii K and Sugimura Y. Identification of a new pharmacological activity of the phenylpiperazine derivative naftopidil: tubulin-binding drug. *Journal of Chemical Biology*, 8: 5-9, 2015. (査読あり) DOI: 10.1007/s12154-014-0122-0
- 5) Omori A, Miyagawa S, Ogino Y, Harada M, Ishii K, Sugimura Y, Ogino H, Nakagata N, Yamada G. Essential roles of epithelial bone morphogenetic protein signaling during prostatic development. *Endocrinology*, 155: 2534-2544, 2014. (査読あり) DOI: 10.1210/en.2013-2054
- 6) Hayashi A, Hirokawa YS, Kagaya M, Fujiwara M, Yoneda M, Kanayama K, Uchida K, Ishii K, Shiraishi T. Inflammatory suppressive effect of prolonged TGFβ-exposed prostate cancer cells on macrophage differentiated cells via down regulation of prostaglandin E₂. *Oncology Letters*, 8: 1513-1518, 2014. (査読あり) DOI: 10.3892/ol.2014.2402
- 7) Miyoshi Y, Uemura H, Umamoto S, Sakamaki K, Morita S, Suzuki K, Shibata Y, Masumori N, Ichikawa T, Mizokami A, Sugimura Y, Nonomura N, Sakai H, Honma S, Harada M, Kubota Y. High testosterone levels in prostate tissue obtained by needle biopsy correlate with poor-prognosis factors in prostate cancer patients. *BMC Cancer*, 14: 717, 2014. (査読あり) DOI: 10.1186/1471-2407-14-717

[学会発表](計 28 件)

- 1) 第75回 日本癌学会学術総会(平成28年10月6 - 8日) パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市): 前立腺癌微小環境における間質性細胞間相互作用の異常活性化: 石井 健一、加藤 学、有馬 公伸、溝上 敦、白石 泰三、杉村 芳樹
- 2) 111st American Urological Association Annual Meeting(平成28年5月6 - 10日) San Diego (USA): The exploration of the order in the heterogeneity of prostate cancer-associated stroma environment: Kato M, Sasaki T, Ishii K, Miki M, Nishikawa K, Arima K, Shiraishi T, Bhowmick NA, Sugimura Y
- 3) 111st American Urological Association Annual Meeting(平成28年5月6 - 10日)

- San Diego (USA) : Fibroblasts prolong serum prostate-specific antigen decline after androgen deprivation therapy in prostate cancer : **Sasaki T, Ishii K, Miki M, Kanda H, Arima K, Shiraiishi T, Sugimura Y**
- 4) 111st American Urological Association Annual Meeting(平成28年5月6-10日) San Diego (USA) : A new insight of cell-cell interactions in tumor stroma of prostate cancer : **Ishii K, Sasaki T, Miki M, Kato M, Kanda H, Arima K, Shiraiishi T, Sugimura Y**
 - 5) 第104回 日本泌尿器科学会総会(平成28年4月23日-25日)仙台国際センター(宮城県・仙台市) : 前立腺癌関連線維芽細胞の自律的増殖機構 : **石井 健一朗, 佐々木 豪, 三木 学, 加藤 学, 神田 英輝, 有馬 公伸, 溝上 敦, 白石 泰三, 杉村 芳樹**
 - 6) 第104回 日本泌尿器科学会総会(平成28年4月23日-25日)仙台国際センター(宮城県・仙台市) : 細胞表面タンパクによる前立腺癌間質細胞の不均一性の検討 : **加藤 学, 三木 学, 石井 健一朗, 加藤 桃子, 梶原 進也, 吉川 昌希, 矢崎 順二, 吉尾 裕子, 長谷川 嘉弘, 神田 英輝, 金井 優博, 有馬 公伸, 杉村 芳樹, Neil A Bhowmick**
 - 7) 第104回 日本泌尿器科学会総会(平成28年4月23日-25日)仙台国際センター(宮城県・仙台市) : 前立腺癌骨転移に対するリソホスファチジン酸(LPA)受容体拮抗薬の影響 : **三木 学, 神田 英輝, 石井 健一朗, 佐々木 豪, 加藤 学, 有馬 公伸, 白石 泰三, 杉村 芳樹**
 - 8) 第104回 日本泌尿器科学会総会(平成28年4月23日-25日)仙台国際センター(宮城県・仙台市) : 既存医薬品のオフターゲット効果を活用した去勢抵抗性前立腺癌治療への新規アプローチ : **松岡 いづみ, 石井 健一朗, 佐々木 豪, 三木 学, 加藤 学, 神田 英輝, 有馬 公伸, 白石 泰三, 杉村 芳樹**
 - 9) 第25回 泌尿器科分子・細胞研究会(平成28年2月26-27日)ATCコンベンションルーム(大阪府・大阪市) : 癌微小環境を標的にした既存医薬品のドラッグ・リポジショニングによる前立腺癌治療戦略 : **石井 健一朗, 三木 学, 佐々木 豪, 加藤 学, 神田 英輝, 有馬 公伸, 井口 和弘, 溝上 敦, 白石 泰三, 杉村 芳樹**
 - 10) 第25回 泌尿器科分子・細胞研究会(平成28年2月26-27日)ATCコンベンションルーム(大阪府・大阪市) : 前立腺癌骨転移に対するリソホスファチジン酸(LPA)受容体拮抗薬の影響 : **三木 学, 神田 英輝, 石井 健一朗, 佐々木 豪, 加藤 学, 有馬 公伸, 白石 泰三, 杉村 芳樹**
 - 11) 第31回 前立腺シンポジウム(平成27年12月12-13日)東京コンファレンスセンター(東京都・品川区) : 前立腺癌微小環境における細胞間相互作用 : **石井 健一朗, 杉村 芳樹**
 - 12) 2015 Annual Fall Meeting of the Society for Basic Urologic Research (SBUR) (平成27年11月12-15日)Fort Lauderdale (USA) : A new insight of cell-cell interactions in tumor stroma of prostate cancer : **Ishii K, Sasaki T, Miki M, Kato M, Kanda H, Arima K, Mizokami A, Shiraiishi T, Sugimura Y**
 - 13) 2015 Annual Fall Meeting of the Society for Basic Urologic Research (SBUR) (平成27年11月12-15日)Fort Lauderdale (USA) : Fibroblasts prolong serum prostate specific antigen decline after androgen deprivation therapy in prostate cancer : **Sasaki T, Ishii K, Miki M, Kato M, Kanda H, Arima K, Shiraiishi T, Sugimura Y**
 - 14) 2015 Annual Fall Meeting of the Society for Basic Urologic Research (SBUR) (平成27年11月12-15日)Fort Lauderdale (USA) : Effect of LPA receptor 1 antagonist on bone metastatic prostate cancer : **Miki M, Kanda H, Ishii K, Sasaki T, Arima K, Shiraiishi T, Sugimura Y**
 - 15) 第74回 日本癌学会総会学術総会(平成27年10月8-10日)名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市) : 前立腺癌間質における細胞間相互作用 : **石井 健一朗, 佐々木 豪, 白石 泰三, 杉村 芳樹**
 - 16) 第103回 日本泌尿器科学会総会(平成27年4月18日-21日)ANAクラウンプラザホテル金沢(石川県・金沢市) : 線維芽細胞に作用する既存医薬品のドラッグ・リポジショニングによる前立腺癌治療戦略 : **石井 健一朗, 佐々木 豪, 三木 学, 神田 英輝, 有馬 公伸, 白石 泰三, 杉村 芳樹**
 - 17) 第103回 日本泌尿器科学会総会(平成27年4月18日-21日)ANAクラウンプラザホテル金沢(石川県・金沢市) : 前立腺癌微小環境の不均一性に基づくアンドロゲン除去療法後の血中PSA動態 : **佐々木 豪, 石井 健一朗, 三木 学, 神田 英輝, 有馬 公伸, 白石 泰三, 杉村 芳樹**
 - 18) 第103回 日本泌尿器科学会総会(平成27年4月18日-21日)ANAクラウンプラザホテル金沢(石川県・金沢市) : LPA受容体(LPAR)1拮抗薬の有効性を念頭に、前立腺癌間質を含む各細胞株におけるLPAR発現の検討 : **三木 学, 神田 英輝, 佐々木 豪, 石井 健一朗, 有**

- 馬 公伸、杉村 芳樹
- 19) 第 24 回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成 27 年 2 月 27 - 28 日) JP タワー ホール&カンファレンス (東京都・千代田区): 前立腺癌進展における IL-6 の多様な生理作用: 石井 健一朗、佐々木 豪、三木 学、井口 和弘、溝上 敦、神田 英輝、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 20) 第 24 回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成 27 年 2 月 27 - 28 日) JP タワー ホール&カンファレンス (東京都・千代田区): 前立腺癌間質に規定される ADT 後の血中 PSA 動態: 佐々木 豪、石井 健一朗、三木 学、神田 英輝、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 21) 第 24 回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成 27 年 2 月 27 - 28 日) JP タワー ホール&カンファレンス (東京都・千代田区): 前立腺癌への LPA 受容体拮抗薬の有効性: 三木 学、神田 英輝、石井 健一朗、佐々木 豪、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 22) 2014 Annual Fall Meeting of the Society for Basic Urologic Research (SBUR) (平成 26 年 11 月 13 - 16 日) Dallas (USA): Fibroblasts in prostate cancer microenvironment prescribe serum prostate-specific antigen kinetics after hormone therapy: Sasaki T, Ishii K, Kanda H, Yamada Y, Arima K, Shiraishi T, Sugimura Y
- 23) 第 73 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 26 年 9 月 25 - 27 日) パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市): 前立腺癌微小環境を形成する線維芽細胞は内分泌療法後の血中 PSA 動態を規定する: 佐々木 豪、石井 健一朗、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 24) 第 4 回 前立腺生物学シンポジウム 伊勢志摩 2014 (平成 26 年 6 月 26 日 - 27 日) 鳥羽国際ホテル (三重県・鳥羽市): 前立腺のバイオロジー: 発生・分化・増殖: 石井 健一朗、杉村 芳樹
- 25) 第 4 回 前立腺生物学シンポジウム 伊勢志摩 2014 (平成 26 年 6 月 26 日 - 27 日) 鳥羽国際ホテル (三重県・鳥羽市): 前立腺癌微小環境を形成する線維芽細胞は内分泌療法後の血中 PSA 動態を規定する: 佐々木 豪、石井 健一朗、神田 英輝、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 26) 第 4 回 前立腺生物学シンポジウム 伊勢志摩 2014 (平成 26 年 6 月 26 日 - 27 日) 鳥羽国際ホテル (三重県・鳥羽市): ナフトピジルによる腫瘍細胞の増殖抑制効果: 神田 英輝、石井 健一朗、堀 靖英、岩本 陽一、佐々木 豪、有馬 公伸、

- 白石 泰三、杉村 芳樹
- 27) 109th American Urological Association Annual Meeting (平成 26 年 5 月 16 - 21 日) Orland (USA): Fibroblasts in prostate cancer microenvironment prescribe serum prostate-specific antigen kinetics after hormone therapy: Sasaki T, Ishii K, Kanda H, Yamada Y, Arima K, Shiraishi T, Sugimura Y
- 28) 第 102 回 日本泌尿器科学会総会 (平成 26 年 4 月 24 日 - 27 日) 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市): アンドロゲン除去療法後の血中 PSA 動態に対するヒト前立腺間質細胞の影響: 佐々木 豪、石井 健一朗、加藤 学、神田 英輝、山田 泰司、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹

[図書](計 0 件)

[産業財産権]
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉村 芳樹 (Sugimura, Yoshiki)
三重大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 90179151

(2) 研究分担者

神田 英輝 (Kanda, Hideki)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 10397507

佐々木 豪 (Sasaki, Takeshi)
三重大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 20644941
削除: 平成 28 年 3 月 17 日

白石 泰三 (Shiraishi, Taizo)
三重大学・医学系研究科・客員教授
研究者番号: 30162762

石井 健一朗 (Ishii, Kenichiro)
三重大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 90397513

加藤 学 (Kato, Manabu)
三重大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 60626117
追加: 平成 28 年 3 月 17 日