

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462475

研究課題名(和文)細胞競合により制御される前立腺癌間質リモデリングの解明

研究課題名(英文)A new insight of cell-cell interactions in tumor stroma of prostate cancer

研究代表者

石井 健一郎 (Ishii, Kenichiro)

三重大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90397513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：CAFは増殖因子やサイトカインの産生などを介し、癌の進展を様々な側面から促進させる。そのため、我々は癌細胞の増殖抑制に加えて、CAFの働きを阻止することができれば、より効率的に癌の進展を抑制することが可能になると考えている。本検討により、CAFは癌細胞と同様に正常な線維芽細胞を活性化し、CAF様の性状を誘導することが明らかとなった。さらにCAFによるパラクライン作用は極めて不均一であることが明らかとなり、これは前立腺癌間質が不均一であることを意味する、すなわち臨床的にも前立腺の組織構造を考慮した前立腺癌治療の必要性を強く示唆するものであった。

研究成果の概要(英文)：Carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) are activated fibroblasts that support the proliferation and invasion of adjacent cancer cells. In the tumor microenvironment, CAFs communicate not only with cancer cells but also surrounding stromal cells. In this study, we performed in vitro co-culture experiments using commercially available normal human prostate stromal cells PrSC and primary cultures of human prostate fibroblasts (pcPrFs) derived from prostate cancer patients. In PrSC, protein productions of TGF β 1, IL-6, and VEGF were significantly increased by co-culturing with pcPrFs. Similarly, those of IL-6 and VEGF in pcPrFs were significantly increased by co-culturing with PrSC. In PrSC, mRNA expressions of growth factor were significantly increased by co-culturing with pcPrFs. Those of growth factor in pcPrFs were significantly increased by co-culturing with PrSC. Here our results demonstrated that interactions between PrSC and pcPrFs showed quite heterogeneous.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 間質リモデリング 細胞競合 線維芽細胞 平滑筋細胞 癌関連線維芽細胞

1. 研究開始当初の背景

癌の増殖能や浸潤・転移能は遺伝子・分子異常によって一義的に決定されるものではなく、癌細胞のおかれた微小環境、特に癌間質との相互作用が重要な役割を担う。癌間質は線維芽細胞や炎症細胞、腫瘍内血管、さらに細胞外マトリックス (ECM) を含む不均一な集合体である。癌間質を構成する active な線維芽細胞は量的にもっとも主体となる細胞であり、癌関連線維芽細胞 carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) と称される。CAFs は増殖因子やケモカインの産生、ECM の構築、腫瘍内血管新生などを介し、癌の進展を様々な側面から促進させる。近年、CAFs の病理形態像の検討より、癌間質量や線維芽細胞増殖性の高さが患者予後と強く関連し、CAFs の存在様式は癌悪性度と強く関連していることが数多く報告されている。そのため、我々は癌細胞の増殖抑制に加えて、CAFs の働きを阻止することができれば、より効率的に癌の進展を抑制することが可能になると考えている。

正常前立腺は豊富な平滑筋細胞層に取り囲まれているのに対し、癌周囲では平滑筋細胞が減少もしくは消失し、代わりに CAFs が優位な状態になる、すなわち癌間質リモデリングというダイナミックな組織構築の変化が起きている。前立腺組織に CAFs が発生するメカニズムには諸説あるが、我々は腺管を逸脱し、間質層へと浸潤した癌細胞が周囲の線維芽細胞の性状を変化させ、CAFs 様の分化を獲得させる経路に着目している。この点について我々は、市販されているヒト前立腺線維芽細胞 PrSC をヒト前立腺癌培養細胞株と *in vitro* で共培養すると、個々の癌細胞株が有する生化学的特性を反映した CAFs 様分化を獲得することを報告した (Ishii *et al.*, *Journal of Cellular Biochemistry*, 2011)。このとき、PrSC における CAFs 様分化の誘導に癌細胞が産生・分泌する TGF β 1 の関与を考えたが、PrSC が産生・分泌する TGF β 1 量が癌細胞よりも 10 倍近く多かったため、癌細胞由来 TGF β 1 が PrSC に CAFs 様分化を誘導する主因子とは断定できなかった。

癌周囲に出現する CAFs は線維芽細胞が癌細胞と接触することで作り出される。しかし、実際の癌組織では、CAFs は癌周囲に限局しているのではなく、癌から離れた場所にも存在する。つまり、癌細胞による CAFs の発生が CAFs 周囲の平滑筋細胞を退縮・消失させ、間質全体が CAFs に置き換わっていく (癌間質リモデリング) と考えられる。そこで、我々は癌間質リモデリングが自律的に拡大していくメカニズムとして、CAFs と平滑筋細胞の間で生じる細胞競合という現象に着目した。個体の中で近接する細胞同士は常に互いの「適応度」を競合しており、適応能力で勝る細胞 (winner) が劣る細胞 (loser) を積極的に排除して、その場を占有する。つまり、細

胞競合は正常発生過程や成体の恒常性維持のみならず、細胞間コミュニケーションを介した様々な病態の発症や悪性化にも関与する。細胞競合における「勝敗」を決めるのは単なる増殖速度の違いではなく、さまざまな要素によって総合的に規定される細胞の適応度の違いである。この点について、細胞膜タンパク質や分泌因子を介した細胞間コミュニケーションが細胞の winner/loser を規定していると考えられるが、具体的な因子の特定には至っていない。

癌間質リモデリングについて考えるとき、増殖性の異なった細胞集団が接する境界領域の研究は重要となる。癌の病態から考えると、CAFs の増生過程では CAFs が winner であり、平滑筋細胞が loser である。現在のところ、CAFs と平滑筋細胞の境界で何が起きているのかは不明であるものの、CAFs と平滑筋細胞が互いの差異を認識し、それぞれの細胞内シグナル伝達に影響を与えていることは容易に推察される。そこで、本研究課題では癌を含む前立腺組織で観察される癌間質リモデリングの自律的な拡大を、CAFs と平滑筋細胞の間で生じる細胞競合という現象で説明し、さらに CAFs—癌細胞の相互反応を不活性化させることが去勢抵抗性前立腺癌の増殖を抑制する、という発想が臨床応用できるか否かを検証できると期待された。

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去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) の出現が大きな問題である。現在、様々な化学療法が試されるものの確立された治療法はなく、できる限り癌の進行を押さえ込む努力をするに過ぎない。これまでに我々は、CRPC への進展には癌間質を構成する CAFs からの増殖因子やサイトカインがアンドロゲン非依存的な増殖を促進させるなど、癌細胞を取り巻く微小環境が重要な役割を担うことを報告している (Ishii *et al.*, *Endocrine-Related Cancer*, 2009)。このような背景から、我々はホルモン依存性喪失ヒト前立腺癌細胞の腫瘍形成における CAFs の役割を解明し、CAFs を標的とした CRPC の克服に向けた新たな治療ストラテジーの探索を継続して行っている。本研究課題では CAFs の増生を主体とした癌間質リモデリングを規定する細胞競合関連因子を同定し、癌間質リモデリングの抑制により CAFs—癌細胞の相互反応を不活性化させることで CRPC に対する新規治療戦略へと発展させることを目的とした。

3. 研究の方法

細胞株

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～筋線維芽細胞の性質を有することを確認した。ヒト前立腺腫瘍由来癌関連線維芽細胞PCaSC-8, pcPrF-M5, pcPrF-M6, pcPrF-M7は摘出手術標本から初代培養することにより作製した。

*in vitro*共培養実験

予めFalconセルカルチャーインサート内にPrSCを、6穴プレートにLNCaP, E9, AIDLを播種し、翌日から共培養を行った。開始から5日目にPrSCの培養上清を回収し、Falconセルカルチャーインサート内の細胞数を計測した。培養上清中のIL-6, VEGF, TGFβ1タンパク質量はELISA法により測定した。また、mRNAを抽出し、TaqManプローブを用いたリアルタイムPCRにより遺伝子発現解析も施行した

4. 研究成果

平成25年度

まず、ヒト前立腺癌間質に特異的な遺伝子発現解析を行う予備検討として、PAXgene Tissue Systemという新規組織固定法の導入を試みた。PAXgene Tissue Systemは、ホルマリン固定と同様の病理組織学的な解析が可能だけでなく、質の良いRNAやmiRNAも抽出できることが大きな特徴である。今回、膀胱全摘の男性患者から摘出した前立腺組織をPAXgene Tissue Systemにて固定し、Laser Capture Microdissection (LCM)を用いて間質層を回収し、専用のキットを用いてRNAを抽出後にcDNAを作製し、リアルタイムPCRにて標的遺伝子の増幅を検討した。その結果、PAXgene Tissue Systemにて固定された前立腺組織標本から効率良く遺伝子発現解析できることを確認した。

次に、ヒト前立腺癌間質における細胞競合の*in vitro*再現系の構築を行う予備検討として、市販されている正常ヒト前立腺間質細胞PrSCとPrSMC、および摘出手術材料より初代培養法にて単離したヒト前立腺癌関連線維芽細胞PCaSC-8の性状解析を行った。その結果、細胞増殖速度はPrSC>PCaSC-8>PrSMCの順に速く、VEGF産生量はPCaSC-8>PrSC>>>PrSMCの順で高かった。また、IL-6およびTGFβ1産生量はPCaSC-8>PrSMC>PrSCの順で高いことを確認した。

平成 26 年度

本年度はヒト前立腺癌間質における細胞競合の*in vitro*再現系の構築を行った。実験には市販されている正常ヒト前立腺間質細胞PrSCとPrSMC、および摘出手術材料より初代培養にて単離したヒト前立腺癌関連線維芽細胞PCaSC-8を用いた。Falconセルカルチャーインサートを用いた*in vitro*共培養実験では、1) PrSC vs. PCaSC-8、2) PrSMC vs. PCaSC-8、3) PrSC vs. PrSMCの組み合わせで3日間の共培養を行った後に、それぞれの線維芽細胞における細胞増殖率および分泌タンパク質量の変化を比較検討した。

その結果、PrSCはPCaSC-8との共培養により細胞増殖率、IL-6産生量、VEGF産生量が増加した。一方、PrSMCはPCaSC-8との共培養により細胞増殖率およびIL-6産生量が増加したものの、VEGF産生量に差は認められなかった。同培養条件下においてPCaSC-8はPrSCとの共培養によりIL-6産生量およびVEGF産生量が増加した。なお、細胞増殖率に明らかな差は認められなかった。

以上の結果より、PCaSC-8は癌細胞と同様にPrSCとPrSMCに癌間質様の性状を誘導することが明らかとなった。つまり、PCaSC-8がwinner、PrSC/PrSMCがloserとなり癌間質が自律的に増殖していく可能性が示唆された。

平成 27 年度

本年度は、複数の前立腺癌患者の組織から初代培養して得られた線維芽細胞を活用して、ヒト前立腺癌間質で生じる細胞競合を模した*in vitro*共培養実験系における線維芽細胞同士の相互作用を検討した。実験には市販されている正常ヒト前立腺間質細胞PrSCとPrSMC、および摘出手術材料より初代培養にて単離したヒト前立腺癌患者由来線維芽細胞PCaSC-8, pcPrF-M5, pcPrF-M6, pcPrF-M7を用いた。

Falconセルカルチャーインサートを用いた共培養実験において、PCaSC-8はPrSCの細胞増殖率を有意に促進させたが、pcPrF-M6とpcPrF-M7はPrSCの細胞増殖率を有意に抑制した。PrSCからのTGFβ1産生量はpcPrF-M6およびpcPrF-M7との共培養群で有意に増加した。IL-6産生量は全ての共培養群で有意に増加した。その中でもpcPrF-M6と共培養したPrSCからのIL-6産生量は4倍以上に増加した。VEGF産生量はPrSMCを除き、癌患者由来の線維芽細胞との共培養群で有意に増加した。pcPrF-M6との共培養群でPrSCにおけるCOL1A1 mRNA量は有意に発現上昇した。一方、pcPrF-M5, pcPrF-M7との共培養群ではCOL1A1, TNC mRNA量が有意に発現低下した。ACTA2 mRNA量はPCaSC-8, pcPrF-M6, pcPrF-M7との共培養群で有意に発現上昇した。EGF mRNA量はpcPrF-M5,

pcPrF-M6 との共培養群で有意に発現上昇した。*FGF2* mRNA 量は PCaSC-8, pcPrF-M5 との共培養群で有意に発現上昇した。pcPrF-M5, pcPrF-M7 との共培養群では *FGF7*, *IGF1* mRNA 量が有意に発現上昇した。*HGF* mRNA 量は全ての共培養群で有意に発現上昇した。

以上、我々の検討結果より、CAFsは癌細胞と同様に正常な線維芽細胞を活性化し、CAFs様の性状を誘導することが明らかとなった。さらにCAFsによるパラクライン作用は極めて不均一であることが明らかとなり、これは前立腺癌間質が不均一であることを意味する、すなわち臨床的にも前立腺の組織構造を考慮した前立腺癌治療の必要性を強く示唆するものであった。

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) 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. (査読有り) DOI: 10.1038/labinvest.2015.136
- 2) 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. (査読有り) DOI: 10.1007/s12154-014-0122-0
- 3) 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. (査読有り) DOI: 10.1210/en.2013-2054
- 4) 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. (査読有り) DOI: 10.3892/ol.2014.2402
- 5) Kato M, Ishii K, Iwamoto Y, Sasaki T, Kanda H, Yamada Y, Arima K, Shiraishi T, Sugimura Y. Activation of FGF2-FGFR signaling in the castrated mouse prostate stimulates the proliferation of basal epithelial cells. *Biology of Reproduction*, 89: 81, 2013. (査読有り) DOI: 10.1095/biolreprod.112.107516

- 6) Iwamoto Y, Ishii K, Sasaki T, Kato M, Kanda H, Yamada Y, Arima K, Shiraishi T, Sugimura Y. Oral naftopidil suppresses human renal cell carcinoma by inducing G1 cell cycle arrest in tumor and vascular endothelial cells. *Cancer Prevention Research*, 6: 1000-1006, 2013. (査読有り) DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0095
- 7) Nishikawa K, Soga N, Ishii K, Kato M, Iwamoto Y, Hori Y, Etoh M, Ohkawara T, Yamada T, Uchida K, Kise H, Arima K, Narita M, Shiraishi T, Sugimura Y. Manserin as a novel histochemical neuroendocrine marker in prostate cancer. *Urologic Oncology*, 31: 787-795, 2013. (査読有り) DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.06.010

[学会発表] (計 31 件)

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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・品川 (東京都・港区)
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
- 4) 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
Kenichiro Ishii, Takeshi Sasaki, Manabu Miki, Manabu Kato, Hideki Kanda, Kiminobu Arima, Atsushi Mizokami, Taizo Shiraishi, Yoshiki Sugimura
- 5) 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
Takeshi Sasaki, Kenichiro Ishii, Manabu Miki, Manabu Kato, Hideki Kanda, Kiminobu Arima, Taizo Shiraishi, Yoshiki Sugimura

- 6) 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
Manabu Miki, Hideki Kanda, **Kenichiro Ishii**, Takeshi Sasaki, Kiminobu Arima, **Taizo Shiraiishi, Yoshiki Sugimura**
- 7) 第 74 回 日本癌学会学術総会 (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**
- 8) 第 104 回 日本病理学会総会 (平成 27 年 4 月 30-5 月 2 日) 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)
前立腺癌微小環境における間質性 IL-6 の血管新生への関わり
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**
- 9) 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**
- 10) 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)
若年性前立腺癌の網羅的遺伝子変異解析
石井 健一朗、金山 和樹、**広川 佳史**、**白石 泰三**
- 11) 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**
- 12) 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 拮抗薬の有用性を念頭に、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**
- 13) 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**
- 14) 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**
- 15) 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**
- 16) 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
Takeshi Sasaki, **Kenichiro Ishii**, Hideki Kanda, Yasushi Yamada, Kiminobu Arima, **Taizo Shiraiishi, Yoshiki Sugimura**
- 17) 第 73 回 日本癌学会学術総会 (平成 26 年 9 月 25-27 日) パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
若年性前立腺癌の網羅的遺伝子多型解析
石井 健一朗、金山 和樹、**広川 佳史**、**白石 泰三**
- 18) 第 73 回 日本癌学会学術総会 (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**
- 19) 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**
- 20) 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**
- 21) 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
- 22) 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
Takeshi Sasaki, Kenichiro Ishii, Hideki Kanda, Yasushi Yamada, Kiminobu Arima, Taizo Shiraiishi, Yoshiki Sugimura
- 23) 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
- 24) 第 29 回 前立腺シンポジウム(平成 25 年 12 月 14-15 日)東京コンファレンスセンター・品川(東京都・港区)
前立腺癌に対するドラッグ・リポジショニング研究
石井 健一朗、岩本 陽一、佐々木 豪、神田 英輝、白石 泰三、杉村 芳樹
- 25) 10th World Congress on Urological Research(平成 25 年 11 月 21-24 日)Nashville (USA)
Stromal Interleukin-6 Acts As Paracrine Angiogenic Cytokine In Prostate Cancer Microenvironment
Kenichiro Ishii, Takeshi Sasaki, Manabu Kato, Yoichi Iwamoto, Kazuhiro Iguchi, Atsushi Mizokami, Kiminobu Arima, Taizo Shiraiishi, Yoshiki Sugimura
- 26) 10th World Congress on Urological Research(平成 25 年 11 月 21-24 日)Nashville (USA)
Stroma-derived interleukin-6 affects on PSA kinetics in LNCaP human prostate cancer xenograft model by recombining with fibroblasts
Takeshi Sasaki, Kenichiro Ishii, Manabu Kato, Yoichi Iwamoto, Hdeki Kanda, Yasushi Yamada, Kiminobu Arima, Taizo Shiraiishi, Yoshiki Sugimura
- 27) 第 72 回 日本癌学会学術総会(平成 25 年 10 月 3-5 日)パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
前立腺癌の PSA 動態に対するアンドロゲン非依存的な間質の影響
佐々木 豪、石井 健一朗、山田 泰司、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 28) 第 72 回 日本癌学会学術総会(平成 25 年 10 月 3-5 日)パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
前立腺がんにおける神経内分泌物質 Manserin の作用

- 曾我 倫久人、石井 健一朗、林 宣男、杉村 芳樹
- 29) 第 32 回 日本アンドロロジー学会学術大会(平成 25 年 7 月 26-27 日)グランキューブ大阪(大阪府・大阪市)
前立腺癌進展における細胞間相互作用
石井 健一朗、加藤 学、佐々木 豪、白石 泰三、杉村 芳樹
- 30) 第 101 回 日本泌尿器科学会総会(平成 25 年 4 月 25 日-28 日)ロイトン札幌(北海道・札幌市)
癌関連線維芽細胞を標的とした去勢抵抗性前立腺癌に対する新規治療法の確立に向けた基礎的研究
石井 健一朗、佐々木 豪、溝上 敦、岩本 陽一、加藤 学、有馬 公伸、白石 泰三、並木 幹夫、杉村 芳樹
- 31) 第 101 回 日本泌尿器科学会総会(平成 25 年 4 月 25 日-28 日)ロイトン札幌(北海道・札幌市)
前立腺癌細胞に対するインターロイキン-6 の多様な薬理作用
石井 健一朗、佐々木 豪、井口 和弘、岩本 陽一、加藤 学、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

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

(2) 研究分担者

白石 泰三 (Shiraiishi, Taizo)
三重大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：30162762

広川 佳史 (Hirokawa, Yoshifumi)
三重大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：30322738

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

(3) 連携研究者