

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 16 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592039

研究課題名（和文）癌間質による前立腺癌幹細胞ニッチ形成機構の解明：癌間質標的療法へ向けた基礎的研究

研究課題名（英文）Regulation for niche formation of cancer stem cells by carcinoma-associated fibroblasts in prostate tumor

研究代表者

有馬 公伸（Arima, Kiminobu）

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：10175995

研究成果の概要（和文）：腫瘍微小環境において、癌間質を構成する主要な成分：癌関連線維芽細胞（CAFs）は癌幹細胞ニッチの形成に重要な役割を担う。初期癌の増殖過程において CAFs がどのように作り出されるかを知るために、我々は *in vitro* においてヒト前立腺癌細胞と共培養した正常ヒト前立腺間質細胞 PrSC の生化学的特性を調べた。その結果、癌細胞との共培養で PrSC が活性化されること、さらに PrSC が獲得した CAFs 様の性質は不均一であることを見出した。これらのことから、腫瘍の中で発生する CAFs が隣接する癌細胞の生化学的特性に強く依存していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：In the tumor microenvironment, carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) are considered to play a critical role in the niche formation of cancer stem cells. To understand how CAFs are generated during primary cancer progression, we investigated the biochemical characteristics of normal human prostate stromal cells (PrSC) co-cultured with human prostate cancer (PCa) cells *in vitro*. Our results have demonstrated that normal fibroblasts co-cultured with cancer cells become activated and exhibit biochemical characteristics of CAFs in a heterogenous manner. Finally, we suggest that heterogenous induction of CAFs-like differentiation might be strongly dependent on biochemical characteristics of adjacent cancer cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：前立腺癌幹細胞、癌間質、線維芽細胞、初代培養、共培養、TGFβ1

## 1. 研究開始当初の背景

癌の治療において、外科的手術や放射線、抗癌剤の投与により癌の消滅が確認された後、数年経ってから再発するケースは少なく

ない。近年、癌が再発するメカニズムとして、癌幹細胞仮説が注目されている。癌幹細胞は、身体のような組織や臓器を構成する細胞の元となる幹細胞と同様の性質を有し、ごく僅かな数が存在するだけで癌細胞を増やして

いく。本仮説では、治療によって大部分の癌細胞を除いたとしても、ごく僅かな癌幹細胞が生き残っていれば癌の再発が起こりうると考えている。よって、癌幹細胞もしくは癌幹細胞の微小環境を標的として、癌幹細胞の除去あるいは癌幹細胞の性質を変えることができれば、癌の再発防止や浸潤・転移を含む悪性化を阻止することが可能となる、他に類を見ない治療法の開発につながると期待された。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、癌幹細胞ニッチを形成する候補細胞群として癌間質に着目し、癌間質の由来や細胞生物学的特性を明確にすることで、前立腺癌幹細胞の自己複製能や未分化性維持に働く鍵因子の同定を目的とした。

## 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。

アンドロゲン低感受性 E9 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。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 はアンドロゲン低感受性、AIDL はアンドロゲン不応性であることを確認した。

ヒト前立腺腫瘍由来癌関連線維芽細胞 PCaSC-8, PCaSC-9 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

予めトランスウェルチャンバーのカップ内に 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、トランスウェルチャンバー内の細胞数を計測した。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。

### *in vivo* 腫瘍形成実験

I 型コラーゲン中にて、E9 と PrSC もしくは PCaSC-8 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。

## 4. 研究成果

2009 年度は、市販の正常ヒト前立腺ストローマ細胞 PrSC (Lonza 社) を出発材料として、TGFβにより分化誘導した TGFβ-treated PrSC と、アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌細胞株 LNCaP と共培養した LNCaP-treated PrSC の性状を比較した。

まず、TGFβ-treated PrSC の細胞増殖は TGFβ の濃度依存的に低下したが、癌細胞と 3 日間、チャンバー内で共培養した LNCaP-treated PrSC の細胞増殖は有意に増加した。次に、TGFβ-treated PrSC では、コラーゲン、テネイシン C、αSMA mRNA の発現上昇を認めた。一方、LNCaP-treated PrSC ではコラーゲン、テネイシン C mRNA のみが発現上昇しており、αSMA mRNA の発現量に差は認められなかった。さらに、良性ヒト前立腺上皮細胞由来 TA2 を用いたマトリゲル内での 3 次元培養では、LNCaP-treated PrSC の培養上清を添加することで、TA2 細胞の過増殖と EMT 様の *dysmorphic structure* を形成した。

これまで癌間質を構成する主要な細胞は、発生過程や傷の修復過程に出現するテネイシン C 陽性の筋線維芽細胞と考えられてきた。しかし、本検討において、LNCaP との共培養で PrSC が獲得した CAFs 様の性状は、TGFβ により分化誘導した筋線維芽細胞様の PrSC と完全に一致しなかった。つまり、癌細胞からの刺激を受けた LNCaP-treated PrSC は正常な分化誘導で作られる筋線維芽細胞とは似て異なるもの、ということが判明した。

2010 年度は、ヒト前立腺腫瘍から初代培養し得られた癌関連線維芽細胞 PCaSC-8 および PCaSC-9 の性状を、PrSC と比較検討した。

まず、PCaSC-8 および PCaSC-9 について、間質細胞としての分化マーカーや細胞増殖因子の mRNA 発現を PrSC と比較したところ、テネイシン C (TN-C), αSMA, EGF, FGF-7, IGF-I mRNA が有意に高発現していた。さらに、PCaSC-8 および PCaSC-9 では、PrSC に比較してサイトカイン TGFβ と血管新生促進物質 VEGF の産生量が有意に高かった。*in vivo* 腫瘍形成実験では、PCaSC-8 は PrSC よりもヒト前立腺癌細胞 E9 の細胞増殖率 (Ki-67 index) を有意に上昇させた。

以上の検討から、PCaSC-8 および PCaSC-9 は癌関連線維芽細胞としての特性を有していると考えられた。

2011 年度は、PrSC から癌関連線維芽細胞を人工的に作り出すことを目的とし、ヒト前立腺

癌由来培養細胞株（アンドロゲン感受性 LNCaP から単離したアンドロゲン低感受性の亜株 E9 と、ホルモン除去下で培養し、ホルモン不応性を獲得した AIDL）との共培養を施行した。

その結果、PrSC における ACTA2 と IGF1 mRNA 発現は LNCaP, E9, AIDL すべての共培養群で発現上昇した。また、COL1A1 と TNC mRNA 発現は LNCaP, E9 との共培養群でのみ発現上昇した。さらに、PrSC における VEGF 産生は LNCaP, E9 との共培養群でのみ増加した。一方、TGFβ1 産生は E9 との共培養群でのみ増加した。共培養に用いた PrSC および各癌細胞株からの TGFβ1 産生は、PrSC からの産生量に比較して LNCaP では 1/17.8 量、E9 では 1/13.3 量、AIDL では 1/6.2 量と、いずれの癌細胞株も PrSC に比較して TGFβ1 産生が有意に低かった。癌細胞株の中では AIDL が最も多く TGFβ1 を産生していた（E9 の約 2 倍）。

E9 と共培養した PrSC において、PCaSC-8 および PCaSC-9 の性状に近似した変化が確認された。癌細胞が産生し、周囲の線維芽細胞に CAFs 様の分化を誘導する候補因子として TGFβ1 に着目したが、E9 からの TGFβ1 産生が特異的に高いという結果ではなかったため、PrSC に CAFs 様の分化を誘導する因子が TGFβ1 以外に存在する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 11 件）

- 1) 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, Shiraiishi T, Sugimura Y. Manserin as a novel histochemical neuroendocrine marker in prostate cancer. *Urologic Oncology* (in press) (査読有り)
- 2) Iguchi K, Fukami K, Ishii K, Otsuka T, Usui S, Sugimura Y, Hirano K. Low androgen sensitivity is associated with low levels of Akt phosphorylation in LNCaP-E9 cells. *Journal of Andrology* (in press) (査読有り)
- 3) Ishii K, Mizokami A, Tsunoda T, Iguchi K, Kato M, Hori Y, Arima K, Namiki M, Sugimura Y. Heterogeneous induction of carcinoma-associated fibroblast-like differentiation in normal human prostatic fibroblasts by co-culturing with prostate cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112: 3604-3611, 2011. (査読有り)
- 4) Arase S, Ishii K, Igarashi K, Aisaki K, Yoshio Y, Matsushima A, Shimohigashi Y, Arima K, Kanno J, Sugimura Y. Endocrine

disrupter bisphenol A increases *in situ* estrogen production in mouse urogenital sinus. *Biology of Reproduction*, 84: 734-742, 2011. (査読有り)

- 5) Hori Y, Ishii K, Kanda H, Iwamoto Y, Nishikawa K, Soga N, Kise H, Arima K, Sugimura Y. Naftopidil, a subtype selective alpha1-adrenoceptor antagonist, suppresses human prostate tumor growth by altering interactions between tumor cells and stroma. *Cancer Prevention Research*, 4: 87-96, 2011. (査読有り)
- 6) Otsuka T, Iguchi K, Fukami K, Ishii K, Usui S, Sugimura Y, Hirano K. Androgen receptor W741C and T877A mutations in AIDL cells, an androgen independent subline of prostate cancer LNCaP cells. *Tumor Biology*, 32: 1097-1102, 2011. (査読有り)
- 7) Imamura T, Ishii K, Kanda H, Arase S, Yoshio Y, Hori Y, Soga N, Kise H, Arima K, Sugimura Y. Structural changes in alpha1-adrenoceptor antagonist-treated human prostatic stroma. *Clinical and Experimental Medicine*, 10: 99-106, 2010. (査読有り)
- 8) Tanaka ST, Ishii K, DeMarco RT, Pope JC 4<sup>th</sup>, Brock JW 3<sup>rd</sup>, Hayward SW. Endodermal origin of bladder trigone inferred from mesenchymal-epithelial interactions. *Journal of Urology*, 183: 386-391, 2010. (査読有り)
- 9) Yoshio Y, Ishii K, Arase S, Hori Y, Nishikawa K, Soga N, Kise H, Arima K, Sugimura Y. Effect of transforming growth factor alpha overexpression on urogenital organ development in mouse. *Differentiation*, 80: 82-88, 2010. (査読有り)
- 10) Ishii K, Imamura T, Iguchi K, Arase S, Yoshio Y, Arima K, Hirano K, Sugimura Y. Evidence that androgen-independent stromal growth factor signals promote androgen-insensitive prostate cancer cell growth *in vivo*. *Endocrine-Related Cancer*, 16: 415-428, 2009. (査読有り)
- 11) Li X, Wang Y, Sharif-Afshar AR, Uwamariya C, Yi A, Ishii K, Hayward SW, Matusik RJ, Bhowmick NA. Adult urothelial transdifferentiation to prostate epithelia is mediated by paracrine TGF-beta signaling. *Differentiation*, 77: 95-102, 2009. (査読有り)

〔学会発表〕（計 41 件）

- 1) 第 21 回 泌尿器科分子・細胞研究会（平成 24 年 2 月 10-11 日・札幌市）  
癌間質由来インターロイキン-6 による前立腺癌-間質のパラクライン・ループ活性化機構  
石井 健一朗、岩本 陽一、加藤 学、井口 和弘、溝上 敦、有馬 公伸、白石 泰

- 三、杉村 芳樹
- 2) 第 21 回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成 24 年 2 月 10-11 日・札幌市)  
ヒト前立腺癌移植モデルにおける  $\alpha$  1 アドレナリン受容体遮断薬が放射線感受性に与える影響  
岩本 陽一、神田 英輝、石井 健一朗、加藤 学、堀 靖英、山田 泰司、有馬 公伸、杉村 芳樹
- 3) 第 21 回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成 24 年 2 月 10-11 日・札幌市)  
去勢後の前立腺間質リモデリングによる FGF2 発現上昇が基底上皮-間質相互作用に及ぼす影響  
加藤 学、石井 健一朗、岩本 陽一、堀 靖英、山田 泰司、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 4) 第 1 回 テネインフォーラム (平成 23 年 11 月 5 日・津市)  
テネイン C 欠損マウス前立腺における二核細胞の出現  
石井 健一朗
- 5) International Society for Oncological Biomarkers and Tumor Biology 2011 (平成 23 年 10 月 15 日-10 月 19 日・Italy, Firenze)  
Prostate cancer LNCaP-F10 cells are resistant against cell death induced by low pH and low nutrition culture condition  
Kazuhiro Iguchi, Yuri Hayakawa, Kenichiro Ishii, Kaoru Matsumoto, Shigeyuki Usui, Yoshiki Sugimura, Kazuyuki Hirano
- 6) 第 70 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 23 年 10 月 3-5 日・名古屋市)  
前立腺癌-間質相互作用を標的にした新規治療戦略  
石井 健一朗、堀 靖英、杉村 芳樹
- 7) 第 70 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 23 年 10 月 3-5 日・名古屋市)  
TGF- $\beta$  の長期刺激が前立腺癌細胞株に及ぼす影響と THP-1 分化マクロファージ様細胞に対する作用  
広川 佳史、石井 健一朗、米田 操、今井 裕、白石 泰三
- 8) 第 70 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 23 年 10 月 3-5 日・名古屋市)  
低栄養・低 pH 耐性前立腺癌細胞 LNCaP-F10 細胞の性状解析  
早川 友里、井口 和弘、石井 健一朗、松本 芳、臼井 茂之、杉村 芳樹、平野 和行
- 9) 9<sup>th</sup> World Congress on Urological Research (平成 23 年 9 月 15 日-9 月 17 日・Austria, Innsbruck)  
Heterogeneous induction of carcinoma-associated fibroblast-like differentiation in normal human prostatic fibroblasts by co-culturing with prostate cancer cells  
Kenichiro Ishii, Atsushi Mizokami, Toshiyuki Tsunoda, Kazuhiro Iguchi, Manabu Kato, Yasuhide Hori, Kiminobu Arima, Mikio Namiki, Yoshiki Sugimura
- 10) 9<sup>th</sup> World Congress on Urological Research (平成 23 年 9 月 15 日-9 月 17 日・Austria, Innsbruck)  
Mechanisms of prostatic structure maintenance by actions of androgen  
Manabu Kato, Kenichiro Ishii, Yoichi Iwamoto, Yasuhide Hori, Yasushi Yamada, Kiminobu Arima, Taizo Shiraiishi, Yoshiki Sugimura
- 11) 第 30 回 日本アンドロロジー学会学術大会 (平成 23 年 7 月 22-23 日・東京)  
動物モデルと前立腺増殖機構  
石井 健一朗、加藤 学、杉村 芳樹
- 12) 第 30 回 日本アンドロロジー学会学術大会 (平成 23 年 7 月 22-23 日・東京)  
アンドロゲン依存的な前立腺組織構築の維持機構  
加藤 学、石井 健一朗、岩本 陽一、堀 靖英、山田 泰司、曾我 倫久人、有馬 公伸、白石 泰三、杉村 芳樹
- 13) 第 57 回 日本薬学会東海支部総会・大会 (平成 23 年 7 月 9 日・名古屋市)  
前立腺癌細胞株 LNCaP 細胞の亜株のアンドロゲン応答性変化機序  
大塚 崇史、井口 和弘、深見 和宏、石井 健一朗、臼井 茂之、杉村 芳樹、平野 和行
- 14) 第 99 回 日本泌尿器科学会総会 (平成 23 年 4 月 21 日-24 日・名古屋市)  
ヒト前立腺癌細胞および間質細胞に対するフェニルピペラジン誘導体の細胞周期阻害作用  
石井 健一朗、堀 靖英、岩本 陽一、西川 晃平、加藤 学、神田 英輝、有馬 公伸、杉村 芳樹
- 15) 第 99 回 日本泌尿器科学会総会 (平成 23 年 4 月 21 日-24 日・名古屋市)  
前立腺癌組織における新規神経内分泌物質 Manserin 発現の検討  
西川 晃平、曾我 倫久人、岩本 陽一、堀 靖英、石井 健一朗、木瀬 英明、有馬 公伸、杉村 芳樹
- 16) 第 20 回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成 23 年 3 月 11-12 日・津市)  
ヒト前立腺癌間質モデルの作製と発生

- メカニズムの解析  
**石井 健一朗**、溝上 敦、西川 晃平、岩本 陽一、加藤 学、**曾我 倫久人**、木瀬 英明、**有馬 公伸**、並木 幹夫、杉村 芳樹
- 17) 第 20 回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成 23 年 3 月 11-12 日・津市)  
 前立腺癌組織における新規神経内分泌物質 Manserin 発現の検討  
 西川 晃平、**曾我 倫久人**、加藤 学、岩本 陽一、**石井 健一朗**、山田 泰司、**有馬 公伸**、杉村 芳樹
- 18) 第 26 回 前立腺シンポジウム (平成 22 年 12 月 11-12 日・品川)  
 胎生期ビスフェノール A 曝露による前立腺の異常増殖機構  
**石井 健一朗**、荒瀬 栄樹、吉尾 裕子、杉村 芳樹
- 19) 第 69 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 22 年 9 月 22-24 日・大阪市)  
 Heterogeneity of carcinoma-associated fibroblast-like differentiation in normal human prostatic fibroblasts  
**石井 健一朗**、堀 靖英、溝上 敦、山田 泰司、**有馬 公伸**、並木 幹夫、杉村 芳樹
- 20) 第 69 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 22 年 9 月 22-24 日・大阪市)  
 Phenylpiperazine derivatives induce G1 cell cycle arrest in human prostate cancer cells and stromal cells  
 堀 靖英、**石井 健一朗**、山田 泰司、**有馬 公伸**、杉村 芳樹
- 21) 第 69 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 22 年 9 月 22-24 日・大阪市)  
 Experimental approach targeting tumor-stromal interactions in prostate cancer microenvironment  
 杉村 芳樹、**石井 健一朗**
- 22) 38<sup>th</sup> Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM) (平成 22 年 9 月 3-8 日・Munich)  
 Characterization of androgen-low sensitive LNCaP subline, LNCaP-E9 cells  
 Kazuhiro Iguchi, Kazuhiro Fukami, **Kenichiro Ishii**, Shigeyuki Usui, Yoshiki Sugimura, Kazuyuki Hirano
- 23) 第 3 回 前立腺生物学シンポジウム (平成 22 年 6 月 17-18 日・鳥羽市)  
 胎生期ビスフェノール A 曝露による前立腺の異常増殖機構  
**石井 健一朗**
- 24) The 2010 American Urological Association (AUA) Annual Meeting (平成 22 年 5 月 28 日-6 月 3 日・San Francisco)  
 Biological effects of fetal exposure to bisphenol A on urogenital sinus  
**Kenichiro Ishii**, Shigeki Arase, Yuko Yoshio, Katsuhide Igarashi, Kenichi Aisaki, Yasuhide Hori, Kohei Nishikawa, **Norihito Soga**, Hideaki Kise, **Kiminobu Arima**, Jun Kanno, Yoshiki Sugimura
- 25) The 2010 American Urological Association (AUA) Annual Meeting (平成 22 年 5 月 28 日-6 月 3 日・San Francisco)  
 Unique growth-inhibitory effects of subtype selective  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonists on human prostate cancer cells  
 Yasuhide Hori, **Kenichiro Ishii**, Hideki Kanda, Kohei Nishikawa, Yuko Yoshio, **Norihito Soga**, Hideaki Kise, **Kiminobu Arima**, Yoshiki Sugimura
- 26) 第 98 回 日本泌尿器科学会総会 (平成 22 年 4 月 26 日-30 日・盛岡市)  
 前立腺基底上皮細胞の生物学的特性: 増殖因子と性ホルモンの影響  
 吉尾 裕子、**石井 健一朗**、堀 靖英、西川 晃平、**曾我 倫久人**、木瀬 英明、**有馬 公伸**、杉村 芳樹
- 27) 第 98 回 日本泌尿器科学会総会 (平成 22 年 4 月 26 日-30 日・盛岡市)  
 $\alpha$ 1a アドレナリン受容体選択性遮断薬 Silodosin による癌微小環境を標的とした前立腺癌増殖抑制メカニズム  
 堀 靖英、**石井 健一朗**、神田 英輝、西川 晃平、吉尾 裕子、**曾我 倫久人**、木瀬 英明、**有馬 公伸**、杉村 芳樹
- 28) 第 19 回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成 22 年 2 月 19-20 日・神戸市)  
 エストロゲン様化学物質誘導性マウス前立腺基底上皮細胞の異常増殖における EGFR リガンドの作用  
 吉尾 裕子、**石井 健一朗**、堀 靖英、西川 晃平、**曾我 倫久人**、木瀬 英明、**有馬 公伸**、杉村 芳樹
- 29) 第 19 回 泌尿器科分子・細胞研究会 (平成 22 年 2 月 19-20 日・神戸市)  
 サブタイプ選択性  $\alpha$ 1 アドレナリン受容体遮断薬による受容体非依存的な前立腺癌増殖抑制作用  
 堀 靖英、**石井 健一朗**、神田 英輝、西川 晃平、吉尾 裕子、**曾我 倫久人**、木瀬 英明、**有馬 公伸**、杉村 芳樹
- 30) 第 10 回 AKUA (Asahi Kasei Pharma Urological Academy) (平成 22 年 2 月 12 日・大阪市)  
 Role of stromal tenascin-C in mouse prostatic development and epithelial cell differentiation  
**石井 健一朗**

- 31) 第 25 回 前立腺シンポジウム (平成 21 年 12 月 12-13 日・品川)  
前立腺間質、正常上皮および癌間質間のネットワーク構成の比較—前立腺癌ファイールドエフェクトの解析—  
角田俊之、石井 健一朗、杉村 芳樹、内藤 誠二
- 32) 19th Annual Fall Meeting of the Society for Basic Urologic Research (SBUR) (平成 21 年 11 月 5 日—8 日・New Orleans)  
Biological effects of fetal exposure to bisphenol A on urogenital sinus  
Kenichiro Ishii, Shigeki Arase, Katsuhide Igarashi, Kenichi Aisaki, Yuko Yoshio, Yasuhide Hori, Kohei Nishikawa, Norihito Soga, Hideaki Kise, Kiminobu Arima, Jun Kanno, Yoshiki Sugimura
- 33) 第 68 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 21 年 10 月 1 日-10 月 3 日・横浜市)  
Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of normal human prostatic fibroblasts  
石井 健一朗、角田 俊之、堀 靖英、山田 泰司、有馬 公伸、杉村 芳樹
- 34) 第 68 回 日本癌学会総会学術総会 (平成 21 年 10 月 1 日-10 月 3 日・横浜市)  
Unique growth-inhibitory effects of subtype selective alpha1-adrenoceptor antagonists on human prostate cancer cells  
堀 靖英、石井 健一朗、山田 泰司、有馬 公伸、杉村 芳樹
- 35) 第 4 回 Basic Urology Research Seminar (平成 21 年 8 月 22 日・浅草)  
癌間質を標的にした再燃前立腺癌に対する新規治療戦略  
石井 健一朗
- 36) 第 28 回 日本アンドロロジー学会学術大会 (平成 21 年 7 月 3-4 日・富山市)  
ホルモン依存性喪失ヒト前立腺癌細胞モデルを用いた再燃前立腺癌の増殖メカニズム解析  
石井 健一朗、井口 和弘、深見 和宏、吉尾 裕子、堀 靖英、西川 晃平、曾我 倫久人、木瀬 英明、有馬 公伸、平野 和行、杉村 芳樹
- 37) The 2009 American Urological Association (AUA) Annual Meeting (平成 21 年 4 月 25-30 日・Chicago)  
Stromal tenascin-C signal regulates mouse prostatic development and epithelial cell differentiation  
Kenichiro Ishii, Kyoko Imanaka-Yoshida, Tetsuya Imamura, Shigeki Arase, Yuko Yoshio, Yasuhide Hori, Kiminobu Arima, Toshimichi Yoshida, Yoshiki Sugimura
- 38) The 2009 American Urological Association

(AUA) Annual Meeting (平成 21 年 4 月 25-30 日・Chicago)

A new therapeutic strategy for targeting tumor stroma in hormone-refractory prostate cancer cell growth under androgen ablation therapy

Kenichiro Ishii, Tetsuya Imamura, Kazuhiro Iguchi, Shigeki Arase, Yuko Yoshio, Yasuhide Hori, Kiminobu Arima, Kazuyuki Hirano, Yoshiki Sugimura

- 39) 第 97 回 日本泌尿器科学会総会 (平成 21 年 4 月 16 日—19 日・岡山市)

TGF $\alpha$ 過発現マウス前立腺の病理組織学的解析

石井 健一朗、吉尾 裕子、荒瀬 栄樹、今村 哲也、堀 靖英、有馬 公伸、杉村 芳樹

- 40) 第 97 回 日本泌尿器科学会総会 (平成 21 年 4 月 16 日—19 日・岡山市)

マウスゼノグラフトモデルを用いた前立腺肥大症組織に対する各種薬剤の影響評価

今村 哲也、石井 健一朗、荒瀬 栄樹、吉尾 裕子、堀 靖英、曾我 倫久人、木瀬 英明、有馬 公伸、杉村 芳樹

- 41) 第 97 回 日本泌尿器科学会総会 (平成 21 年 4 月 16 日—19 日・岡山市)

ビスフェノール A 経胎盤曝露によりマウス泌尿生殖洞で発現変動する性分化関連遺伝子群の同定

荒瀬 栄樹、石井 健一朗、五十嵐 勝秀、相崎 健一、小倉 友二、今村 哲也、吉尾 裕子、有馬 公伸、菅野 純、杉村 芳樹

[その他]

三重大学大学院医学系研究科

腎泌尿器外科学

<http://www.medic.mie-u.ac.jp/urology/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

有馬 公伸 (Arima, Kiminobu)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：10175995

### (2) 研究分担者

曾我 倫久人 (Soga, Norihito)

三重大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：60332714

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