

Title	前立腺癌における不均一性と可塑性を標的とした新規バイオマーカー探索と新規治療戦略
Sub Title	Search for biomarkers and novel therapeutic strategies targeting heterogeneity and plasticity in prostate cancer
Author	小坂, 威雄(Kosaka, Takeo) 本郷, 周( Hongō, Hiroshi)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>リキッドバイオプシー (血液循環腫瘍細胞、cfDNA) による去勢抵抗性前立腺癌患者の個別化分子モニタリングのための検体採取方法の確立、リキッドバイオプシー検体と生検検体のNGS解析による統合的解析、抗がん剤耐性ヒトCRPC細胞株のオミックスデータを応用した新規薬剤スクリーニングを実施した。ラベルフリーによるCTCの回収率向上とシングルRNAシーケンス解析に成功、バイオマーカーとしての意義を見出した。転移性前立腺がん患者のcfDNAと同時期に採取した生検検体をNGS解析し共通した遺伝子変異を同定した。カバジタキセル耐性をリプログラミングする新規シーズを同定した。</p> <p>Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is heterogeneous and plastic. The establishment of new treatment strategies for refractory prostate cancer is an urgent task. Establishment of sample collection method for patient-specific molecular monitoring by liquid biopsy (blood circulation tumor cells, cfDNA), Integrated analysis of liquid biopsy specimens and biopsy specimens by NGS analysis, We conducted a new drug screening using omics data of anti-cancer drug resistant human CRPC cell line. We succeeded in improving the recovery rate of CTC by label-free and single RNA sequence analysis, We identified its significance as a biomarker. NGS analysis was performed on biopsy samples taken at the same time as the cfDNA of patients with metastatic prostate cancer to identify common gene mutations. We have identified novel seeds that reprogram cabazitaxel resistance.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2017～2019 課題番号：17K11158 研究分野：前立腺癌
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17K11158seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17K11158seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2017～2019  
 課題番号：17K11158  
 研究課題名(和文) 前立腺癌における不均一性と可塑性を標的とした新規バイオマーカー探索と新規治療戦略  
  
 研究課題名(英文) Search for biomarkers and novel therapeutic strategies targeting heterogeneity and plasticity in prostate cancer  
  
 研究代表者  
 小坂 威雄 (KOSAKA, Takeo)  
  
 慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師  
  
 研究者番号：30445407  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：リキッドバイオプシー(血液循環腫瘍細胞、cfDNA)による去勢抵抗性前立腺癌患者の個別化分子モニタリングのための検体採取方法の確立、リキッドバイオプシー検体と生検検体のNGS解析による統合的解析、抗がん剤耐性ヒトCRPC細胞株のオミックスデータを応用した新規薬剤スクリーニングを実施した。ラベルフリーによるCTCの回収率向上とシングルRNAシーケンス解析に成功、バイオマーカーとしての意義を見出した。転移性前立腺がん患者のcfDNAと同時期に採取した生検検体をNGS解析し共通した遺伝子変異を同定した。カバジタキセル耐性をリプログラミングする新規シードを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
 去勢抵抗性前立腺癌患者における患者個別化分子モニタリングのためのリキッドバイオプシー(血液循環腫瘍細胞、cfDNA)検体採取方法を確立した。リキッドバイオプシー検体と生検検体のNGS解析による統合的解析により、バイオマーカーとしての意義を見出すとともに、不均一性や検体採取の将来的な遺伝子解析のプラットフォームの実用性検証のための予備的データを得た。抗がん剤耐性ヒトCRPC細胞株のオミックスデータを応用した新規薬剤スクリーニングを実施した。カバジタキセル耐性をリプログラミングする新規シードを同定した。難治性を克服し、患者の予後を改善する社会的意義を有する成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is heterogeneous and plastic. The establishment of new treatment strategies for refractory prostate cancer is an urgent task. Establishment of sample collection method for patient-specific molecular monitoring by liquid biopsy (blood circulation tumor cells, cfDNA), Integrated analysis of liquid biopsy specimens and biopsy specimens by NGS analysis, We conducted a new drug screening using omics data of anti-cancer drug resistant human CRPC cell line. We succeeded in improving the recovery rate of CTC by label-free and single RNA sequence analysis, We identified its significance as a biomarker. NGS analysis was performed on biopsy samples taken at the same time as the cfDNA of patients with metastatic prostate cancer to identify common gene mutations. We have identified novel seeds that reprogram cabazitaxel resistance.

研究分野：前立腺癌

キーワード：去勢抵抗性前立腺癌 血液循環腫瘍細胞 cfDNA リキッドバイオプシー 次世代シーケンサー 遺伝子パネル検査 リプログラミング 腫瘍内不均一性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 1. 研究開始当初の背景

本邦において欧米諸国のように前立腺癌の罹患率が、高齢化や検診の普及により急増しており男性の癌罹患率第1位になると推定されている。早期の前立腺癌に対しては、手術・放射線による根治が可能となってきたが、発見時に有転移症例や、手術・放射線療法後の再発に対してはアンドロゲン除去療法 (androgen deprivation therapy: ADT) が選択されるが、いずれ ADT に対して耐性を獲得するようになる。そうした病態を去勢抵抗性前立腺癌 (Castration Resistant Prostate Cancer: CRPC) と定義・表記するが、CRPC は難治性で、予後不良である。前立腺癌は、患者、病巣、病巣と様々な段階において、heterogeneity (不均一性) の存在をその特徴とする。転移・再発がんに対する標準治療であるホルモン療法、化学療法による後天的な選択圧、耐性獲得の変異、がん幹細胞性形質の獲得に加えて、相互依存性シグナル経路の活性化などによる plasticity (可塑性) も加わって、その不均一性は益々複雑化を呈し、CRPC の難治性の要因となる。2008 年にはドセタキセルが、2014 年にはアンドロゲンシグナル経路阻害剤としてエンザルタミド、アピラテロンが、新規抗がん剤としてカバジタキセルが本邦において承認された。日本人に対してどれくらい有効か? どのような患者に、どのタイミングでどの薬剤を選択されるべきか? など未解明の問題が山積しており、病勢のモニタリングや至適な薬剤の選択基準となるようなバイオマーカーの登場が期待されている。

生検や外科切除検体を用いた遺伝子解析は、一部のクローンのスナップショットに過ぎないと考えられるため、ゲノム情報の全体像を反映しているとは言えない。一方、血中に遊離 cf-DNA や血液循環がん細胞 (CTC) は heterogeneity を内包する複数病変に由来しているため、ゲノム情報の全体像に近い情報を含むと考えられる。CTC を検出・回収して少量の細胞から遺伝子の発現解析が試みられ始めている。CTC において様々な検出プラットフォームが報告されてきているが、一般的に使用される CTC 回収システムは上皮性マーカー EpCAM を指標として回収している。しかしながら、がん細胞生物学的に上皮性腫瘍において転移の成立に重要な要因の一つとして考えられる間葉系への形質転換を考慮すると上皮性マーカーの発現は低下することが予測されている。実際、申請者らはヒト CRPC 細胞株における EpCAM の発現の検討において、転移能力の高い細胞株では EpCAM が発現していないことを確認している。これらの知見は、上皮性マーカーにのみ頼る現在主流の CTC 回収システムは不十分で、解析対象となる CTC には難治性の要因となる真の CTC が存在していない可能性が示唆される。

## 2. 研究の目的

本研究では、転移・再発前立腺癌、ホルモン療法・抗がん治療の患者を対象として低侵襲かつリアルタイム liquid biopsy (CTC と cfDNA) での検体回収システムを構築し、がんの不均一性や、薬剤耐性獲得変異のダイナミクスの解明を目的とした。前立腺がんの個別化分子モニタリングのための新規バイオマーカー探索の実施も併せて施行する。また、新規樹立ヒト CRPC 細胞株を対象として相互依存的シグナル経路解析による可塑性を解明し、薬剤耐性前立腺癌における新規治療標的の同定ならびに候補シーズの同定を目的とした。

## 2. 研究の方法

リアルタイム CTC 回収システムの確立とバイオマーカー探索: 今回、流体力学を応用した次世代の新規 CTC 回収システム (Clear Cell FX system, BioMedics) を応用し、予備的検討によりマーカーで選別しない、ラベルフリーによる CTC の回収システムを確立し、解析対象とする。

liquid biopsy システム (cfDNA) の確立: cf-DNA については、その回収効率、微量な DNA からの効率的な増幅、そしてその解析方法、最適化についても妥当性の議論は始まったばかりであり前立腺癌や CRPC における意義付けははじまったばかりである。一般に担がん患者では健康人に比較して、cf-DNA の量が多いとされているが、市販キットを用いた抽出血漿中の cf-DNA は、申請者の予備的検討でも転移性・再発性前立腺がん患者において、非担がん患者に比較して cf-DNA の量が多いことを確認している。この増加した血漿 cf-DNA に含まれるがん由来の変異を次世代デジタル PCR や NGS により検出、解析した。

データ検証と新規薬剤スクリーニングのために、in vitro, in vivo 実験系として、申請者は本研究に先駆けて、新規にヒト前立腺癌細胞株 (LNCAP, C4-2) をアンドロゲン除去下で 6 月から 3 年間に渡り継代培養し、独自にヒト CRPC 細胞株を樹立し、アンドロゲンの依存度の異なる細胞を比較することによる進展プロセスを模倣する実験系を構築した。さらに低濃度のカバジタキセルを半年以上継続的に投与することで、新規にカバジタキセル耐性 CRPC 細胞株樹立にも成功したが、これらを in vitro, in vivo での検証実験系とした。

薬剤耐性遺伝子発現プロファイルを標的とした、迅速に臨床応用可能な既存薬のスクリーニング: 新規ヒト CRPC 細胞株、抗がん剤 (カバジタキセル) 耐性細胞株のオミックスデータを比較し、コネクティブティマップ (CMAP: Broad institute of MIT & Harvard が作成した遺伝子発現のデータベースで、様々な細胞に様々な薬剤を作用させて変化する遺伝子発現を網羅的に解析したもの) から既存薬剤のうち、主成分分析と相関係数を応用し、難治性・抗がん治療耐性遺

伝子プロファイルを薬剤感受性遺伝子プロファイルへと初期化(リプログラミング)し得る候補薬剤をリストアップする。単剤や抗がん剤と併用した際の相加・相乗効果を *in vitro*, *in vivo* で検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) リアルタイム CTC 回収システムの確立とバイオマーカー探索：

血液循環がん細胞 CTC における数的意義と、蛋白抗原の発現解析を昨年度に引き続き実施した。CTC は不均一性を内包する複数病変に由来しているため、ゲノム情報の全体像に近い情報を含むと考えられる。申請者は流体力学を応用した次世代の新規 CTC 回収システムを応用し、マーカーで選別しない、ラベルフリーによる CTC の回収率向上に成功した。抗がん剤投与前後の症例において、早期に CTC が低下する場合に患者の予後が有意に改善することが明らかになり、バイオマーカーとしての意義を見出した(論文投稿中)。ラベルフリーによる CTC におけるシングル解析により RNA の発現解析が一細胞レベルで可能であることが確認できた(論文投稿中)。

(2) リアルタイム cfDNA 検体収集システムの確立；転移性・再発性前立腺がん患者において、cf-DNA を回収し NGS 解析を実施した。同時期に採取した生検検体を用いた NGS 解析をにより、検出された遺伝子変異を統合解析したところ、共通した遺伝子変異を同定することができた。cfDNA においてのみ検出された遺伝子異常を認めた。引き続きマーカー探索を継続していく予定である。

##### (3) 薬剤耐性遺伝子発現プロファイルを標的とした、迅速に臨床応用可能な既存薬のスクリーニング

カバジタキセル耐性患者に対しては、有効な治療法が無く、アンメットメディカルニーズとなっている。シーズ探索のために、提案者らはカバジタキセル耐性 CRPC 細胞株の遺伝子発現解析からカバジタキセル耐性前立腺癌克服薬として有望な候補シーズを導出し、*in vitro*, *in vivo* でスクリーニングを施行したところ、迅速に臨床応用可能である有望な 3 つの既存薬シーズを同定し、特許申請した。引き続きカバジタキセル耐性患者に対する難治性の打開に向けて、詳細なシーズの作用機序の解明および他の薬剤との併用効果の検討を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Kosaka Takeo, Shinojima Toshiaki, Morita Shinya, Oya Mototsugu	4. 巻 109
2. 論文標題 Prognostic significance of grade 3/4 neutropenia in Japanese prostate cancer patients treated with cabazitaxel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1570～1575
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13556	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 Yasumizu Yota, Hongo Hiroshi, Kosaka Takeo, Mikami Shuji, Nishimoto Koshiro, Kikuchi Eiji, Oya Mototsugu	4. 巻 9
2. 論文標題 PKM2 under hypoxic environment causes resistance to mTOR inhibitor in human castration resistant prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 27698-27707
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.25498	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 Hongo Hiroshi, Kosaka Takeo, Oya Mototsugu	4. 巻 109
2. 論文標題 Analysis of cabazitaxel-resistant mechanism in human castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2937～2945
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.13729	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 Kosaka Takeo, Hongo Hiroshi, Watanabe Keitaro, Mizuno Ryuichi, Kikuchi Eiji, Oya Mototsugu	4. 巻 82
2. 論文標題 No significant impact of patient age and prior treatment profile with docetaxel on the efficacy of cabazitaxel in patient with castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1061～1066
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00280-018-3698-1	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 Kosaka T, Hongo H, Miyazaki Y, Nishimoto K, Miyajima A, Oya M.	4. 巻 8(50)
2. 論文標題 Reactive oxygen species induction by cabazitaxel through inhibiting Sestrin-3 in castration resistant prostate cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 87675-87683.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.21147.	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 Kosaka Takeo, Shinojima Toshiaki, Morita Shinya, Oya Mototsugu	4. 巻 109
2. 論文標題 Prognostic significance of grade 3/4 neutropenia in Japanese prostate cancer patients treated with cabazitaxel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1570 ~ 1575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13556	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 Kobayashi H, Kosaka T, Mikami S, Miyazaki Y, Matsumoto K, Kikuchi E, Miyajima A, Kameyama K, Sato Y, Oya M.	4. 巻 9(12)
2. 論文標題 Vasohibin-1 as a novel microenvironmental biomarker for patient risk reclassification in low-risk prostate cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 10203-10210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.23011.	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 Yasumizu Yota, Rajabi Hasan, Jin Caining, Hata Tsuyoshi, Pitroda Sean, Long Mark D., Hagiwara Masayuki, Li Wei, Hu Qiang, Liu Song, Yamashita Nami, Fushimi Atsushi, Kui Ling, Samur Mehmet, Yamamoto Masaaki, Zhang Yan, Zhang Ning, Hong Deli, Maeda Takahiro, Kosaka Takeo, Wong Kwok K., Oya Mototsugu, Kufe Donald	4. 巻 11
2. 論文標題 MUC1-C regulates lineage plasticity driving progression to neuroendocrine prostate cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-019-14219-6	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 Hongo Hiroshi, Kosaka Takeo, Aimon Eriko, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 15
2. 論文標題 Aggressive prostate cancer with somatic loss of the homologous recombination repair gene FANCA: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	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) 10.1186/s13000-019-0916-z	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 Yanai Yoshinori, Kosaka Takeo, Hongo Hiroshi, Matsumoto Kazuhiro, Shinojima Toshiaki, Kikuchi Eiji, Miyajima Akira, Mizuno Ryuichi, Mikami Shuji, Jinzaki Masahiro, Oya Mototsugu	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer combined with magnetic resonance imaging before biopsy in men aged 70?years and older with elevated PSA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	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) 10.3892/mco.2018.1725	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 Shigeta Keisuke, Kosaka Takeo, Hongo Hiroshi, Yanai Yoshinori, Matsumoto Kazuhiro, Morita Shinya, Mizuno Ryuichi, Shinojima Toshiaki, Kikuchi Eiji, Oya Mototsugu	4. 巻 24
2. 論文標題 Castration-resistant prostate cancer patients who had poor response on first androgen deprivation therapy would obtain certain clinical benefit from early docetaxel administration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 546 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-01388-5	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 Kosaka Takeo, Hongo Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 19
2. 論文標題 Complete response with early introduction of cabazitaxel in a patient with multiple lung metastases of castration-resistant prostate cancer following the early detection of metastases using liquid biopsy: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	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) 10.1186/s12885-019-5782-2	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 Niwa Naoya, Tanaka Nobuyuki, Hongo Hiroshi, Miyazaki Yasumasa, Takamatsu Kimiharu, Mizuno Ryuichi, Kikuchi Eiji, Mikami Shuji, Kosaka Takeo, Oya Mototsugu	4. 巻 99
2. 論文標題 TNFAIP2 expression induces epithelial-to-mesenchymal transition and confers platinum resistance in urothelial cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1702 ~ 1713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0285-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 Kosaka Takeo, Hongo Hiroshi, Aimono Eriko, Matsumoto Kazuhiro, Hayashida Tetsu, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 69
2. 論文標題 A first Japanese case of neuroendocrine prostate cancer accompanied by lung and brain metastasis with somatic and germline BRCA2 mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 715 ~ 720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12860	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 Watanabe Keitaro, Kosaka Takeo, Aimono Eriko, Hongo Hiroshi, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 17
2. 論文標題 Japanese Case of Enzalutamide-Resistant Prostate Cancer Harboring a SPOP Mutation With Scattered Allelic Imbalance: Response to Platinum-Based Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e897 ~ e902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2019.06.005	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 Hongo Hiroshi, Kosaka Takeo, Aimono Eriko, Nishihara Hiroshi, Oya Mototsugu	4. 巻 15
2. 論文標題 Aggressive prostate cancer with somatic loss of the homologous recombination repair gene FANCA: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	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) 10.1186/s13000-019-0916-z	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 -



〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小坂威雄
2. 発表標題 Network Medicine to Overcome Drug Resistance in CRPC or NEPC: Drug Efficacy Reprogramming
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小坂威雄、本郷周、大家基嗣
2. 発表標題 前立腺癌のリキッドバイオプシー（血液循環腫瘍細胞：CTC）の現状と課題
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小坂威雄
2. 発表標題 CRPC に対する抗がん化学療法の現況と課題：リアルワールドデータから考察する
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会第4回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosaka T, Hongo H, Yasumizu Y, Miyazaki Y, Kikuchi E, Oya M
2. 発表標題 Roles of topoisomerase inhibitors and cisplatin for CRPC in the post-cabazitaxel setting
3. 学会等名 AUA Annual Meeting San Francisco: 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kosaka T, Hongo H, Mikami S, Matsumoto K, Kikuchi E, Oya M
2. 発表標題 In silico screening using RNA-seq data sets of Neuroendocrine prostate cancer has identified candidate drugs for reprogramming NEPC-specific signatures
3. 学会等名 AUA Annual Meeting San Francisco: 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小坂威雄、大家基嗣
2. 発表標題 前立腺癌におけるLiquid Biopsyの現状と課題
3. 学会等名 第82回日本泌尿器科学会東部総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小坂威雄、篠島利明、森田伸也、大家基嗣
2. 発表標題 有効性と安全性の狭間から見えてきたカバジタキセル使用の実際
3. 学会等名 第82回日本泌尿器科学会東部総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本郷周、小坂威雄、宮崎保匡、菊地栄次、大家基嗣
2. 発表標題 BCL6を標的としたエンザルタミド耐性去勢抵抗性前立腺癌克服戦略
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本郷周、小坂威雄、菊地栄次、宮嶋哲、大家基嗣
2. 発表標題 上皮間葉移行に着目したカバジタキセル耐性去勢抵抗性前立腺癌克服戦略
3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 前立腺がんの予防又は治療剤	発明者 小坂威雄、本郷周、 大家基嗣	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-003169	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 カバジタキセル耐性前立腺がんの予防又は治療剤	発明者 小坂威雄、本郷周、 大家基嗣	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-007668	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 前立腺がんの予防又は治療剤	発明者 小坂威雄、本郷周、 大家基嗣	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/018465	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 前立腺がんの予防又は治療剤	発明者 小坂威雄、本郷周、 大家基嗣	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-091237	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室 <a href="http://www.keio-urology.jp/">http://www.keio-urology.jp/</a>
---

## 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	本郷 周  (Hongo Hiroshi)  (10626675)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教    (32612)	