

令和元年6月20日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10992

研究課題名(和文) 化学内分泌療法抵抗性前立腺癌におけるステロイドホルモン受容体の役割

研究課題名(英文) The impact of steroid receptors in chemohormone resistant prostate cancer

研究代表者

成田 伸太郎 (Narita, Shintaro)

秋田大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40396552

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)：前立腺癌化学内分泌療法抵抗性の標的分子を探索するため、術前治療の異なる前立腺全摘組織を用いたTissue microarrayを作成し、免疫染色で組織バイオマーカーの探索を行った。結果としてアンドロゲン受容体やHippo経路に関連するYAP1の核内発現高値が化学内分泌治療後の前立腺全摘症例の生化学的再発に関連することを見出した。また抗癌剤耐性前立腺癌細胞株でHippo経路関連遺伝子の発現を見たところ核内YAP1の発現がparental cellに比較し上昇していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで報告されているアンドロゲン受容体発現と前立腺癌化学内分泌療法抵抗性の関係のみならず、近年腫瘍の治療抵抗性やステロイド受容体との関連が示唆されるHippo経路の中心的転写因子の発現が前立腺癌化学内分泌療法抵抗性に関連する可能性を見出した。本分子は術前化学内分泌療法後前立腺全摘を行った症例の組織バイオマーカーとなる可能性のみならず化学内分泌療法抵抗性機序解明の足がかりや新規治療の標的となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We assessed the impact of tissue biomarkers in patient with prostate cancer who underwent surgery after different neoadjuvant setting using tissue microarray analyses. We found that a high nuclear androgen receptor and a high nuclear YAP1 in residual cancer cells had a poor biochemical recurrence-free survival. Furthermore, The nuclear YAP1 expression was markedly higher in docetaxel resistant prostate cancer cells than that in parental cells.

研究分野：泌尿器腫瘍

キーワード：前立腺癌 ステロイド受容体 生化学的再発 化学療法

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は、本邦において男性固形癌の中で罹患率1位となった。内分泌療法が長年にわたり、前立腺癌治療の根幹であるが、再発・転移性前立腺癌はいずれ内分泌療法抵抗性となり進行する(去勢抵抗性前立腺癌)。2008年以降、抗癌剤であるドセタキセルが去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の予後を改善する薬剤として使用されてきた。更に大規模臨床試験の結果を踏まえ、2010年から相次いで新規内分泌療法であるアピラテロンやエンザルタミド、新規抗癌剤であるカバジタキセルが登場し、本邦でも2014年から保険収載の元、使用されている。しかし、これらの治療薬に交叉耐性や副作用が認められ、これらに代わる新規治療薬が待ち望まれる。我々はこれまでも進行前立腺癌のバイオマーカーや治療標的分子探索を目的に研究を行ってきた(Tsuchiya, J Clin Oncol, 2006, Olama, Hum Mol Genet, 2013)。特に高脂肪食・肥満による前立腺癌増殖進展の関連検討から複数の分子が前立腺癌進行に関与することを報告し(Huang, Prostate, 2011, Huang, Endocr Relat Cancer, 2013)、特定の分子がCRPC転移能に関与することを見出した(Huang, Carcinogenesis, 2011)。また、候補遺伝子を標的としたアンチセンスオリゴを用いた新規治療薬の可能性を報告した(Narita, Clin Cancer Res, 2008)。上記のように前立腺癌増殖進展に関与する多数の候補分子をプレクリニカルな研究で同定する一方、臨床研究では再発の可能性の高い限局性前立腺癌を術前より抗癌剤と内分泌の併用療法で治療し、その臨床成績を報告した(Narita S, World J Surg Oncol, 2012)。

アンドロゲン受容体(AR)は核内受容体スーパーファミリーに属するステロイドホルモン受容体で、前立腺癌増殖の主要リガンドであるアンドロゲンの標的受容体であり、以前より内分泌および化学療法抵抗性前立腺癌で高発現することが報告されている(Scher, J Clin Oncol, 2005)。加えて、AR変異、増幅、スプライスバリエーションはCRPCの治療反応に強く関わっていることが報告されており、治療抵抗性におけるARの関与は疑いが無いが、詳細な機序は不明な点も多い。また、近年、CRPCではARに代わりGRが高発現し、前立腺癌増殖に関与するARの標的遺伝子の転写活性を促進することが示された(Arora, Cell, 2013)。

我々は、前述の通り、化学内分分泌併用療法後に前立腺全摘を施行する前向き臨床研究を行い、この組織を元に、術前治療無し(NNA)、術前内分泌療法のみ(NHT)、術前化学内分分泌療法(CHO)の3群の前立腺癌全摘組織70例203コアのTissue microarray(TMA)を作製した。これを用いたpilot研究で、治療歴のない前立腺癌組織や内分泌療法のみ施行した前立腺癌組織に比べ化学療法内分分泌療法施行後の前立腺癌組織では免疫染色で核内、細胞質内GRが高発現することを見出した。さらに核内AR高発現は治療後の生化学的再発に関与することを見出した。これまでも術前化学療法後の前立腺癌組織を用いた免疫染色の報告は存在し、アポトーシスやステロイド代謝が治療抵抗性に関与するとされている(Tzelepi, J Clin Oncol, 2011)が、いずれの報告も化学療法単独治療の組織であったり、前治療なしと化学内分分泌療法後の2群間のみの比較にとどまっており、無治療、内分泌療法のみ、化学内分分泌療法の3群の治療後の関連分子発現変化を比較した報告は未だ無い。また、GR発現が内分泌療法抵抗性のみならず化学療法抵抗性にも関与するという報告も無い。またAR・GRに加えてステロイドホルモン受容体にはプロゲステロン受容体(PR)やエストロゲン受容体(ER)も存在する。これらのステロイドホルモン受容体の癌上皮、間質細胞での発現と前立腺癌増悪への関与が報告されているが、化学内分分泌療法後の発現変化は不明である。

### 研究の目的

以上より我々は前立腺癌の化学・内分泌療法両治療への抵抗性にはステロイドホルモン受容体発現変化が強く関与していると仮説(図3)を立て、臨床検体を用いたTMAと化学内分分泌抵抗性前立腺癌細胞株を用いた発現解析から最も関連の強い候補受容体を絞り込み、機能解析による役割の検討、また候補受容体により修飾をつける下流分子や共役分子の同定、更に癌治療標的としての可能性を臨床検体、動物実験、細胞実験を用いて探索を企画した。化学内分分泌両治療の抵抗性の鍵となる受容体及び共役・下流分子が同定されると、この分子を標的とした治療やこれによる既存の治療との併用療法は難治性前立腺癌克服につながる可能性がある。ステロイド反応性癌におけるこれまで知られていない癌治療抵抗性獲得の分子機序の解明につながる可能性があると考えた。

### 研究の方法

当院で通常診療として前立腺全摘手術を施行した患者さんの組織に加えて、施設による倫理委員会の承認のもと施行された「ハイリスク限局性前立腺がんに対する前立腺全摘術における抗がん剤を用いた術前補助療法: 受付番号1341」臨床研究で採取された前立腺全摘標本を用いて、計70例203コアのTMAを作成した。上記臨床研究の詳細に関しては過去に報告した(Narita, World J Surg Oncol, 2012, Narita, Clin Genitourin Cancer, 2019)。術前治療なし(NNA)が15例、術前内分泌療法(NHT)が11例、術前化学内分分泌療法(CHO)が44例を含むTMAを作成した。術前化学内分分泌療法の詳細は3か月間のLHRHagonist投与の後、ドセタキセルを30mg/m<sup>2</sup>週1回6回をエストラサイト560mg/日と併用投与し、術後約1カ月で前立腺全摘を行った。上記TMAに関して化学内分分泌療法抵抗性に関連すると考えられるステロイド受容体(AR, GR, PR, ER)と最近治療抵抗性やARとの関連が示唆されているHippo経路関連蛋白(YAP1, MOB4A)の免疫染色を行った。negative controlはIgGアイソタイプを使用した。免疫染色のスコアリングは染色強度を4段階[negative (0), weak (1), moderate (2), and strong (3)]、範囲を5段階[0% (0), <25% (1), <50% (2), <75% (3), and 100% (4)]で評価し、immunoreactivityは強度×範囲でスコア化した。各染色スコアと群間比較および術前化学内分分泌療法群に関して、生化学的再発との関連を統計的に検討した。また前立腺癌細胞株22Rv1を長期にドセタキセル含有培地で培養し、ドセタキセル抵抗性細胞株を樹立し、Hippo経路関連タンパク発現を検討した。

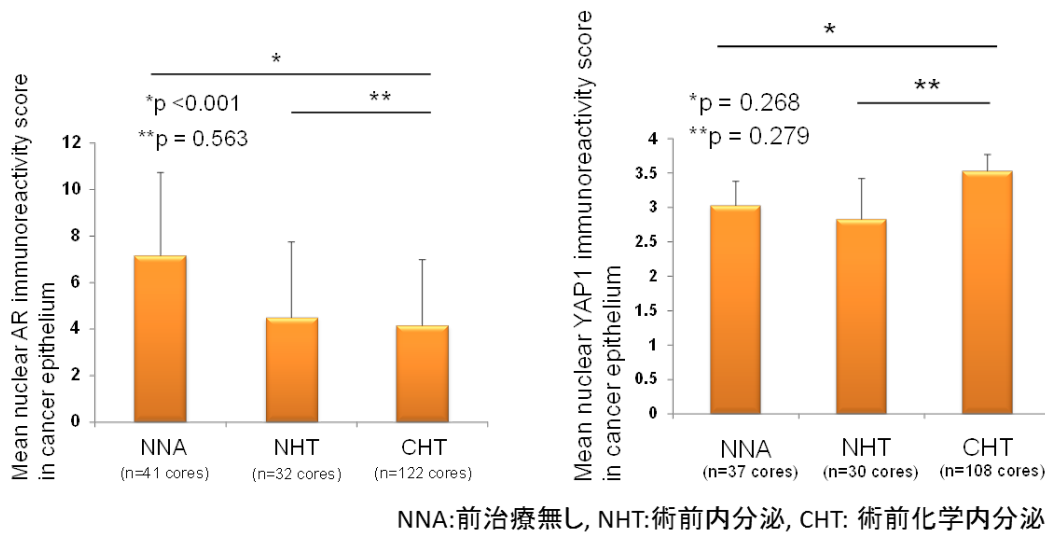
### 4. 研究成果

1) 今回組織研究の対象となったCHO群の症例は全体で44例であった。年齢中央値66歳(53-75才)。治療前血清PSA値は28.15ng/ml(5.3-90.0)であった。19(43.2%)例はcT3以上で、cN1が3(6.8%)例であった。Gleason scoreは31(70.4%)が8以上で、当院で以前に報告したハイリスク因子(治療前PSA値15以上、Gleason score primaryもしくはsecondaryに5を含む、cT3

のいずれかを含む)の数は1個が20例、2個が14例、3個が10例であった。病理学的評価は断端陽性が2(4.5%)例、pT3以上が12(27.3%)例、pN1が8(18.2%)例であった。上記症例と同時期に施行した同等の治療前リスク因子を有する症例を含むNNA群、NHT群症例を含めたTMAを作成し下記のバイオマーカー発現を免疫染色で評価した。

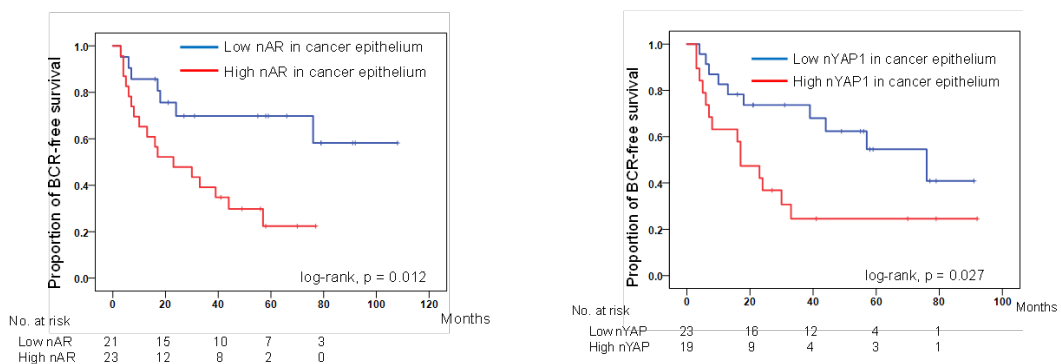
2) 始めに、ステロイド受容体関連およびHippo経路関連の6組織バイオマーカーの発現と術前治療との関連に関してTMAを用いて検討した(図1)。ARおよびGRは残存癌細胞および間質細胞に発現し、各癌細胞内では核および細胞質に発現した。一方ERとPRは主に間質細胞に発現した。Hippo経路関連分子の中でYAPは残存癌細胞の核および細胞質に発現し、MOB4Aは細胞質に発現した。CHT群の核ARのimmunoreactivity scoreはNNA群に比較し有意に低値で(4.16±2.83 vs. 7.17±3.56, p<0.001)、NHTとは統計学的な差を認めなかった(4.16±2.83 vs. 4.50±3.24, p=0.563)。核内GR immunoreactivity scoreはCHT群でNNA群(4.82±3.01 vs. 3.35±2.60, p=0.007)、NHT群(4.82±3.01 vs. 3.38±3.01, p=0.017)より有意に高かった。間質PR immunoreactivity scoreはNNA群(6.76±0.19 vs. 2.85±0.27, p<0.001)、NHT群(6.76±0.19 vs. 3.75±0.37, p<0.001, Fig.3C)より有意に高かった。核内YAPの範囲と強度はNHT群に比較し、CHT群で有意に高かった(1.76±0.08 vs. 1.27±0.21, p=0.035, 1.76±0.08 vs. 1.27±0.21, p=0.034, respectively)。核内YAPの平均immunoreactivity scoreはCHT群で最も高値であったが、NNA群およびNHT群と統計学的な差を認めなかった。全コアの解析で残存癌細胞の核内ARと核内YAPに差を認めなかった。

図1. 術前治療の違いによる前立腺癌組織内ARおよびYAP1発現



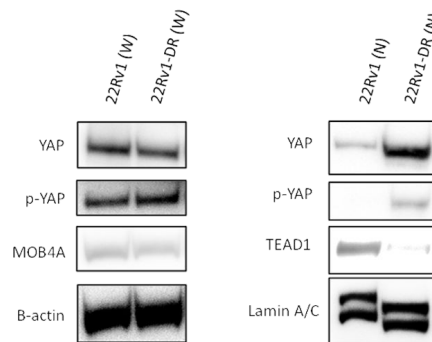
2) 続いてCHT群における6つの組織バイオマーカー発現と生化学的再発の関連を検討した(図2)。単変量解析において、治療前PSA、pT3以上、pN1、核内AR高値、核内YAP高値が有意に生化学的再発に関連した(p=0.035, p=0.006, p<0.001, p=0.001, p=0.017, p=0.033, respectively, Table 2)。また統計学的に有意ではないものの間質のPR発現低値の生化学的再発率は低い傾向にあった(p=0.054)。単変量で有意であった予後因子における多変量解析で治療前PSA、pN1、核内YAP高値がそれぞれ生化学的再発の独立した予後因子であった(各HR=1.03, 95% CI 1.01-1.05, p=0.010; HR=3.94, 95% CI 1.06-14.62, p=0.040; HR=3.32, 95% CI 1.32-8.37, p=0.011)。

図2. 術前化学内分泌療法群における生化学的再発と前立腺癌組織内分子発現



3) 最後にアンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性の性質を併せ持つ前立腺癌細胞株 22Rv1 を長期にドセタキセル 5nM 含有する培養液で培養することによりドセタキセルに抵抗性をもつ 22Rv1-DR 細胞を樹立した。22Rv1-DR は parental 22Rv1 に比較し、ドセタキセル投与後の増殖曲線で IC50 が有意に高値で、cleaved PARP の発現が抑制され、ドセタキセルによるアポトーシス誘導に抵抗性であることを示した。また 22Rv-1 は MDR-1 を強く発現していた。全細胞溶解液では 22Rv-1 細胞株は 22Rv1 と比較し、Hippo 経路関連遺伝子 (YAP1, TAZ, MOB4A) 発現に差を認めなかったが、核分画で YAP1 発現が上昇し、TEAD1 の発現が低下した (図 3)。

図3.ドセタキセル抵抗性前立腺癌細胞株におけるHippo関連分子発現



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 17 件)

1. Narita S, Nara T, Kanda S, Numakura K, Saito M, Inoue T, Satoh S, Nanjo H, Tsuchiya N, Mitsuzuka K, Koie T, Kawamura S, Ohyama C, Tochigi T, Arai Y, Habuchi T. Radical Prostatectomy With and Without Neoadjuvant Chemohormonal Pretreatment for High-Risk Localized Prostate Cancer: A Comparative Propensity Score Matched Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Feb;17(1):e113-e122. 査読有
2. Koizumi A, Narita S, Nara T, Takayama K, Kanda S, Numakura K, Tsuruta H, Maeno A, Huang M, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N, Satoh S, Nanjo H, Habuchi T. Incidence and Location of positive surgical margin among open, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer patients: a single institutional analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;48(8):765-770. 査読有
3. Sato H, Narita S, Tsuchiya N, Koizumi A, Nara T, Kanda S, Numakura K, Tsuruta H, Maeno A, Saito M, Inoue T, Satoh S, Nomura K, Habuchi T. Impact of early changes in serum biomarkers following androgen deprivation therapy on clinical outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BMC Urol*. 2018 May 8;18(1):32. 査読有
4. Huang M, Narita S, Inoue T, Koizumi A, Saito M, Tsuruta H, Numakura K, Satoh S, Nanjo H, Sasaki T, Habuchi T. (2017) Fatty acid binding protein 4 enhances prostate cancer progression by upregulating matrix metalloproteinases and stromal cell cytokine production. *Oncotarget*. 8(67), 111780-111794. 査読有
5. Ito R, Narita S, Huang M, Nara T, Numakura K, Takayama K, Tsuruta H, Maeno A, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N, Satoh S, Habuchi T. (2017) The impact of obesity and adiponectin signaling in patients with renal cell carcinoma: A potential mechanism for the "obesity paradox". *PLoS One*. 12(2), e0171615. 査読有
6. Narita S, Kumazawa T, Tsuchiya N, Mingguo H, Saito M, Inoue T, Tsuruta H, Numakura K, Maeno A, Nanjo H, Satoh S, Habuchi T. (2017) Host-related Risk Factors for Adherent Perinephric Fat in Healthy Individuals Undergoing Laparoscopic Living-donor Nephrectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 27(4), e69-e73. IF 0.986 査読有
7. Takahashi M, Inoue T, Huang M, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Maeno A, Nakamura E, Narita S, Tsuchiya N, Habuchi T. (2017) Inverse relationship between insulin receptor expression and progression in renal cell carcinoma. *Oncol Rep*. 37(5), 2929-2941. 査読有
8. Takayama K, Inoue T, Narita S, Maita S, Huang M, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Maeno A, Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T. (2017) Inhibition of the RANK/RANKL signaling with osteoprotegerin prevents castration-induced acceleration of bone metastasis in castration-insensitive prostate cancer. *Cancer Lett*. 1(397), 103-110. 査読有
9. Huang M, Koizumi A, Narita S, Inoue T, Tsuchiya N, Nakanishi H, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Satoh S, Nanjo H, Sasaki T, Habuchi T. (2016) Diet-induced alteration of fatty acid synthase in prostate cancer progression. *Oncogenesis*, 5, e195. 査読有
10. Nara T, Narita S, Mingguo H, Yoshioka T, Koizumi A, Numakura K, Tsuruta H, Maeno A, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N, Satoh S, Habuchi T. (2016) Altered miRNA expression in high-fat diet-induced prostate cancer progression. *Carcinogenesis*, 37(12), 1129-1137. 査読有
11. Ito R, Narita S, Tsuruta H, Kazuyuki Numakura K, Maeno A, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N, Satoh S, Habuchi T. Outcome of Combination Chemotherapy with Docetaxel, Estramustine Phosphate, and Carboplatin after Docetaxel and Prednisolone Therapy

in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Journal of Cancer Therapy, 2016, 7, 471-479 査読有

12. Narita, S., Koie, T., Yamada, S., Orikasa, K., Matsuo, S., Aoki, H., Ishidoya, S., Hoshi, S., Tsuchiya, N., Ohyama, C., Arai, Y., Habuchi, T. (2016) A prospective multicenter study of intermittent chemotherapy with docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer. Jpn J Clin Oncol, 46(6), 547-553. 査読有
13. 成田伸太郎, 井上高光, 羽瀨友則 (2018) 局所進行がん、少量転移癌がんの治療戦略. Mebio, Vol 35 (2), 49-57 査読無
14. 成田伸太郎, 土谷順彦, 羽瀨友則 (2018) 遺伝子多型を用いた用いた進行前立腺癌の予後・治療反応予測. Prostate Journal, Vol 5 (1), 41-47. 査読無
15. 成田伸太郎, 羽瀨友則 (2017) 膀胱癌の分子生物学, 分子遺伝子学メカニズム. 堀江重郎, 山口雷蔵, 武藤 智, 米瀬淳二, 納谷幸男, 三木 淳 (編), 膀胱癌診療最前線, メジカルビュー社, pp. 8-13. 査読無
16. 井上高光, 成田伸太郎, 羽瀨友則. (2016) 前立腺癌の進展機序に基づく新規治療開発の動向. 日本臨床 新前立腺癌学 増刊号, 74(3), 211-220. 査読無
17. 成田伸太郎, 井上高光, 羽瀨友則. (2016) ハイリスク限局性前立腺癌に対する治療戦略. 日本臨床 新前立腺癌学 増刊号, 74(3), 693-700. 査読無

[学会発表](計 18 件)

1. Narita, S., Tochigi, T., Ohyama, C., Arai, Y., Habuchi, T. (2018) Neoadjuvant chemohormonal therapy followed by radical prostatectomy in patients with high-risk prostate cancer. 2018 East Asia Urologic Oncology Group Symposium, April, Seoul, Korea
2. Huang, M., Narita, S., Koizumi, A., Nara, T., Kanda, S., Numakura, K., Tsuruta, H., Saito, M., Inoue, T., Habuchi, T. (2018) Macrophage inhibitory cytokine-1 stimulates stromal cytokine production in high-fat diet-induced prostate cancer progression. The 113th Annual Meeting of the American Urological Association, May, San Francisco, USA.
3. Narita, S., Tsuchiya, N., Ohyama, C., Arai, Y., Habuchi, T. (2018) Prognostic factors for survivals in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer: multicenter retrospective study in Japan. 1. Asan-Michinoku Urology Symposium, Sep, Seoul
4. Narita, S., Koizumi, A., Nakanishi, H., Takehiko, Sasaki., Habuchi, T. (2018) The expression profile of phosphatidylinositol phosphates in pre-clinical and clinical prostate cancer. Urological Research Society Annual Meeting 2018, Oct, Seoul
5. 成田伸太郎, 大久保鉄平, 三塚浩二, 古家琢也, 畠山真吾, 松田芳教, 小泉淳, 大山力, 荒井陽一, 羽瀨友則. (2018) ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術における断端陽性の検討～多施設共同後向き試験の成績から. 第 106 回日本泌尿器科学会総会, 4 月, 京都.
6. 成田伸太郎, 羽瀨友則. (2018) シンポジウム「High risk 前立腺癌に対する集学的治療(手術療法を中心に)」High- risk 前立腺癌に対する前立腺全摘の neoadjuvant 療法. 第 106 回日本泌尿器科学会総会, 4 月, 京都.
7. Narita, S., Nara, T., Chiba, S., Kanda, S., Numakura, K., Saito, M., Inoue, T., Huang, M., Nanjo, H., Habuchi, T. (2018) Tissue biomarkers in patients with high-risk prostate cancer treated with neoadjuvant chemohormonal therapy. 第 77 回日本癌学会総会, 9 月, 大阪
8. 成田伸太郎, 野村恭子, 畠山真吾, 三塚浩二, 高橋正博, 櫻井俊彦, 佐藤博美, 星宣次, 川村貞文, 石田雅宣, 下田次郎, 川口俊明, 石戸谷滋人, 栃木達夫, 土谷順彦, 大山力, 荒井陽一, 羽瀨友則. (2018) 治療早期の血清マーカー変化による転移性去勢感受性前立腺癌の予後予測. 第 56 回日本癌治療学会学術総会, 10 月, 横浜
9. Narita, S., Nara, T., Huang, M., Numakura, K., Tsuruta, H., Maeno, A., Saito, M., Inoue, T., Satoh, S., Habuchi, T. (2017) Impact of Hippo pathway protein expression in residual cancer after neoadjuvant chemohormonal therapy with docetaxel for high-risk localized prostate cancer. The 112th Annual Meeting of the American Urological Association, May, Boston, USA.
10. Narita, S., Nara, T., Habuchi, T. (2017) MiR-130a modulates high-fat diet-induced prostate cancer progression through the activation of MET. Urological Research Society Annual Meeting 2017, Oct, Quebec
11. 成田伸太郎, 奈良健平, 高山孝一郎, 黄明国, 鶴田大, 沼倉一幸, 前野淳, 齋藤満, 井上高光, 南條博, 羽瀨友則. (2017) ハイリスク前立腺癌に対する術前化学内分泌療法併用前立腺全摘の治療成績と組織バイオマーカーの探索. 第 105 回日本泌尿器科学会総会, 4 月, 鹿児島.
12. 成田伸太郎, 奈良健平, 神田壮平, 鶴田大, 沼倉一幸, 齋藤満, 井上高光, 羽瀨友則, 三塚浩二, 古家琢也, 川村貞文, 栃木達夫, 大山力, 荒井陽一. (2017) ハイリスク前立腺癌に対する術前化学内分泌療法併用前立腺全摘の治療成績～手術単独療法との propensity score-matched analysis. 第 55 回日本癌治療学会学術総会, 10 月, 横浜
13. Narita, S., Koizumi, A., Nara, T., Takayama, K., Numakura, K., Tsuruta, H., Maeno, A., Saito, M., Inoue, T., Satoh, S., Habuchi, T. (2016) A comparison of the incidence and location of positive surgical margin among open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: A single institutional analysis. The 33rd Japan-Korea Urological Congress, September, Hirosaki, Japan
14. Narita, S., Nara, T., Huang, M., Numakura, K., Tsuruta, H., Maeno, A., Saito, M., Inoue, T., Tsuchiya, N., Nanjo, H., Satoh, S., Habuchi, T. (2016) Expression of steroid hormone receptors in residual cancer and stromal cells after neoadjuvant chemohormonal therapy with docetaxel for high-risk localized prostate cancer. The 111th annual meeting of the American Urological Association, May, San Diego, USA.

15. Narita, S., Nara, T., Huang, M., Numakura, K., Tsuruta, H., Maeno, A., Saito, M., Inoue, T., Tsuchiya, N., Nanjo, H., Satoh, S., Habuchi, T. (2016) Reassessment of risk factors for biochemical recurrence in D'Amico intermediate-risk prostate cancer treated by radical prostatectomy. The 111th annual meeting of the American Urological Association, May, San Diego, USA.
16. Narita, S., Nara, T., Huang, M., Numakura, K., Tsuruta, H., Maeno, A., Saito, M., Inoue, T., Tsuchiya, N., Nanjo, H., Satoh, S., Habuchi, T. (2016) Expression of steroid hormone receptors in residual cancer and stromal cells after neoadjuvant chemohormonal therapy with docetaxal for high-risk localized prostate cancer. 31th EAU annual meeting, March, Munich, Germany.
17. 成田伸太郎. (2016) 進行前立腺癌患者に生活で気をつけることがありますかと聞かれたら, フロンティアシンポジウム「進行前立腺癌の unmet needs に答える」. 第 104 回日本泌尿器科学会総会, 仙台.
18. 成田伸太郎. (2016) Stage D2 前立腺癌に対する内分泌療法前および治療早期の予後予測因子の検討. 第 104 回日本泌尿器科学会総会, 仙台.

〔その他〕

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~hinyoki/about/staff/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：井上高光

ローマ字氏名：Inoue Takamitsu

所属研究機関名：秋田大学大学院医学系研究科

部局名：腎泌尿器科学講座

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：60375243

研究分担者氏名：黄明国

ローマ字氏名：Huang Mingguo

所属研究機関名：秋田大学大学院医学系研究科

部局名：腎泌尿器科学講座

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：60448503

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。