

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K11030

研究課題名(和文) 去勢抵抗性前立腺癌の新規薬剤耐性の分子機構の解明とオーダーメイド治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular mechanism of castration-resistant progression of prostate cancer and its application to precision oncology

研究代表者

鈴木 啓悦 (Suzuki, Hiroyoshi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：60301818

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌の治療体系においてホルモン療法は主治療のみならず、補助・併用療法として広く施行されている。ホルモン療法の最大の障害は、癌細胞のホルモン療法抵抗性の獲得による病状の進展である。特に近年、アンドロゲン-アンドロゲン受容体系の重要性が再認識されてきている。このような中で患者ごとに最適な治療方法を選択するためのオーダーメイド・ホルモン療法を提供するために、基礎的研究にて、原因蛋白質の探索を中心に、従来からのバイオマーカーのほか、遺伝子多型などのゲノムマーカーも含めて解析した。臨床的にも進行性前立腺癌に関する分子機能的診断や新規薬剤の臨床試験データの報告を含めて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺癌は、高齢化社会の到来や生活習慣の欧米化もあって、日本においても急増しており、特に発症頻度では男性の悪性腫瘍の上位に位置している。日本の新規前立腺癌患者の約15%程度は転移病期で診断される事から、医学的にも、社会的にも、進行性前立腺癌の病態解明や診断・治療の進歩が急務である。本研究では、進行性前立腺癌の治療体系において、最も重要な選択肢のひとつであるホルモン療法の(去勢)抵抗性の分子生物学的解明と、その治療への応用を目指した、実践的な研究と考える。

研究成果の概要(英文)：In the treatment system for prostate cancer, hormone therapy is widely used not only as the main treatment but also as an adjuvant / combination therapy. The biggest obstacle to hormone therapy is the development of the condition by the acquisition of hormone therapy resistance in cancer cells. Especially in recent years, the importance of the androgen-androgen receptor system has been reaffirmed. Under these circumstances, in order to provide tailor-made hormone therapy for selecting the optimal treatment method for each patient, in basic research, focusing on the search for the causative protein, in addition to conventional biomarkers, We also analyzed genomic markers such as gene polymorphisms. We also reported clinically including the molecular functional diagnosis of advanced prostate cancer and the report of clinical trial data of new drugs.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 去勢抵抗性前立腺癌 ホルモン療法 プロテオミクス アンドロゲン受容体 アピラテロン  
エンサルタミド

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の発症頻度は、欧米で男性の悪性腫瘍患者の上位を占め、我が国においても急増傾向を認めており、その医学的対策が急務である。前立腺癌の治療体系においてホルモン療法は主治療のみならず、補助・併用療法として広く施行されている。ホルモン療法の最大の障害は、癌細胞のホルモン不応性進行による病状の進展である。特に近年、再燃前立腺癌から去勢抵抗性前立腺癌へと用語の変更が行われたが、これは生物学的にみて従来の〈内分泌：Endocrine〉から〈組織内分泌：Intracrine〉へとホルモン療法抵抗性の概念が移行してきた。アンドロゲン-アンドロゲン受容体系の重要性が再認識されてきており、2014年に新規のアンドロゲン-アンドロゲン受容体系へより強力に作用する2剤の新規薬剤(アピラテロン・エンザルタミド)が使用可能となった。このような中で患者ごとに最適な治療方法を選択する指針が必要となってきた。

本研究者の報告を含めて分子生物学的手法を用いた研究によって前立腺癌の発生・進展・転移の各段階において複数の遺伝子が複雑に関与していることが明らかになってきている。最近では従来の臨床病期に腫瘍の遺伝子異常を加味したいわゆる〈TNMG分類〉が提唱されるようになってきた。これは分子生物学の進歩によって、実際にヒトの癌組織や血液での遺伝子異常と患者の予後などとの関係が明らかになってきたことによる。しかしながらこれらの知見が実際の臨床現場に十分還元されていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

前立腺癌の治療法は多岐にわたるが、その治療体系においてホルモン療法は主治療のみならず、補助・併用療法として広く施行されている。ホルモン療法の最大の障害は、癌細胞のホルモン不応性進行による病状の進展である。本研究者は、これまで多数の前立腺癌の臨床・基礎研究において成果を公表している。特に、ホルモン療法に関しては、アンチアンドロゲン交替療法・間欠的ホルモン療法などについて臨床成績のみならず、その分子機序をふくめて報告してきた。上述した通り、2014年に新規のアンドロゲン-アンドロゲン受容体系へより強力に作用する2剤の新規薬剤(アピラテロン・エンザルタミド)が使用可能となった。今後さらにこの分子機構の解明を進めるとともに、より成熟した治療戦略の確立を目指して遺伝子多型やノモグラムを応用したオーダーメイド医療への応用を試みたいと考えている。またホルモン不応性進行の分子機序を解明することができれば、前立腺癌治療の大きな問題点のひとつが解決に向かうこととなる。特に、近年急速に進歩を遂げたプロテオミクス技術やsiRNA法を用いることで、新規薬剤使用前後の患者血清中での去勢抵抗性獲得に直接関与する蛋白を同定して、前立腺癌進展の分子機構を明らかにするのみならず、最終的には分子標的治療のターゲットを絞り込むことにつながる。

本研究者は日本人の前立腺癌における未知および既知の遺伝子異常について多数の報告をしてきており、また米国Johns Hopkins大学やUCLAほかの国内外のグループと共同で研究にあたっている。しかしながら、前立腺癌の発生頻度の相違もあり、米国などで早期癌組織を用いた研究は比較的多く見られるが、ホルモン療法抵抗性癌を含めた転移病期の進行癌を含めて解析し、実際の臨床へ応用可能な実用的な研究は少ないのが現状である。米国では早期癌は泌

泌尿器科医が、進行癌は腫瘍内科医がそれぞれ診ることになっているが、システムの違いで、我が国の泌尿器科医は、全病期の患者の全経過を追えるという利点がある。分子生物学の発展によってもたらされた知見を臨床現場に還元するには、上述したような我が国の泌尿器科医の有利な立場をいかして、個々の患者について最適な治療法を提供するための新規診断法の確立も目標にしたいと考えている。さらに日米の前立腺癌は臨床的・生物学的に異なるという指摘もあり、本研究者はJohns Hopkins大学と日米の前立腺癌の分子生物学的な相違点についての検討も行っており、日本人症例での検討はこの観点からも重要である。

近年泌尿器科の診療において応用される統計プログラムであるノモグラムも日本人独自のものであることがわかってきている。これは単に病理学をふくめた診療レベルに起因するものでなく、前立腺癌の発症・進展の分子機構によるものであると推測されている。本研究者は、臨床面でも日本人症例に関するノモグラムを多数例での患者データより作成しており、統計学的なデータ解析の技術なども持ち合わせている。これらの統計手法と、遺伝子多型の解析、さらには新規バイオマーカーを含めた多面的な統計モデルを作成して、オーダーメイド治療の最適化に向けて臨床応用することを目的とした。

### 3．研究の方法

本研究では、前立腺癌治療の大きな障害であるホルモン抵抗性獲得の分子機構について複数の経路についての解明を目指した。具体的には後述するように、以下の(1)から(4)の4点を中心に解析した。また、研究成果のところで述べるように、基礎的知見に基づき、臨床での研究についても進めていった。

- (1) Proteomics技術を用いた、新規薬剤(アピラテロン・エンザルタミド)使用前後において発現増強する血清蛋白の同定とその機能解析： 去勢抵抗性進行過程において発現増強する血清蛋白を同定することで、新規のバイオマーカーの開発を目指した。
- (2) 新規薬剤使用前後での去勢抵抗性前立腺癌患者の血清中の各種アンドロゲン・サイトカイン濃度の測定： 新規薬剤使用前後での去勢抵抗性前立腺癌患者の血清中の各種アンドロゲン濃度の測定を行った。治療前の血清テストステロン値はホルモン療法の予後予測因子となりうることは既に報告されているが、さらに最近では各種治療前のアンドロゲン濃度などの複数のマーカーや臨床因子との相関も検討した。
- (3) 新規薬剤使用前後での去勢抵抗性前立腺癌組織中のアンドロゲン受容体異常の検索とその機能についての解析： 去勢抵抗性前立腺癌組織でのアンドロゲン受容体異常(変異・増幅・各種サイトカインとのクロストークなど)や複数の遺伝子異常について検索し、実際の臨床経過や予後との相関を検討した。
- (4) 新規薬剤への反応性や予後についての遺伝子多型の解析と統計モデルの作成： 上記の(1)から(3)の成果を発展させて、特にオーダーメイドな治療選択への応用を実際の臨床現場でおこなえるように、遺伝子多型の解析をふくめて、統計モデル(ノモグラム)の作成を試みた。去勢抵抗性前立腺癌患者において、複数の遺伝子多型からホルモン療法の治療反応性を予測して、治療手順の最適化を構築する試みを行った。

### 4．研究成果

- (1) 前立腺癌の機能的診断としてのアミノ酸トランスポーターである NMK36 (*trans*-1-Amino-

3-[18F] fluorocyclobutanecarboxylic acid)の有効性を、ハイリスク M0 前立腺癌と、遠隔転移を有する M1 前立腺癌の両群において、臨床研究として局所巣および転移病巣での画像診断としての有効性と安全性を報告した。さらに最近注目されているマルチパラメトリック MRI における前立腺癌の検出の有効性と、さらに人工知能 (AI) システム (Deep Learning) を用いた診断について、システム開発を行っている。

- (2) 転移性前立腺癌患者における新規ホルモン薬 (酢酸アピラテロン、エンザルタミド、アパルタミド) や新規タキサン系抗がん剤 (カバジタキセル) について、複数の基礎的および臨床的論文を公表した。具体的には、酢酸アピラテロンの LATITUDE 試験、エンザルタミドの ARCHES 試験、アパルタミドの TITAN 試験などである。この他にも、多くの前臨床のデータを踏まえた臨床試験のデータについて報告した。
- (3) 隔年にスイスで開催される国際的な進行性前立腺癌のコンセンサス会議である Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) において日本代表の Consensus panel voting member として発表・討論ほかに参加し、その結果は英文学会レポートとして掲載され、非常に高い引用をされているとともに、日本をはじめとする各国の前立腺癌診療ガイドラインに引用されている。
- (4) 前立腺癌のホルモン療法の影の部分である有害事象に関して、特に動脈硬化や心血管イベントの増大とそれが惹起されやすい患者群の同定と、同時にバイオマーカー検索を行い、複数の論文として報告した。特に LDL コレステロールと HDL コレステロールの比率が、ホルモン療法における動脈硬化や心血管イベントの増悪因子を選択できる可能性を見出した。
- (5) 前立腺癌の去勢抵抗性進行に重要な遺伝子として DNA 修復遺伝子群 (BRCA など) の重要性を基礎的および臨床的に確認した。さらにこれらの遺伝子異常を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者におけるプラチナ製剤による化学療法の奏効率を確認するとともに、将来のオーダーメイド医療への発展のための PARP 阻害剤の臨床使用に関しても研究を進めた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Gillesen Silke, Attard Gerhardt, Beer Tomasz M., Suzuki H, et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Urology	6. 最初と最後の頁 508 ~ 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eururo.2020.01.012	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 該当する
1. 著者名 Gillesen S., Omlin A., Attard G., Suzuki H, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Oncology	6. 最初と最後の頁 e3 ~ e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/annonc/mdw180	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 該当する
1. 著者名 Suzuki Hiroyoshi, Uemura Hiroji, Mizokami Atsushi, Hayashi Narihiko, Miyoshi Yasuhide, Nagamori Satoshi, Enomoto Yutaka, Akaza Hideyuki, Asato Takayuki, Kitagawa Tadayuki, Suzuki Kazuhiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Phase I trial of TAK 385 in hormone treatment naive Japanese patients with nonmetastatic prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 5891 ~ 5902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2442	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 Suzuki Hiroyoshi, Jinnouchi Seishi, Kaji Yasushi, Kishida Takeshi, Kinoshita Hidefumi, Yamaguchi Seiji, Tobe Toyofusa, Okamura Takehiko, Kawakita Mutsushi, Furukawa Junya, Otaka Akiharu, Kakehi Yoshiyuki	4. 巻 49
2. 論文標題 Diagnostic performance of 18F-fluciclovine PET/CT for regional lymph node metastases in patients with primary prostate cancer: a multicenter phase II clinical trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 803 ~ 811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz072	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 Fukasawa Satoshi, Suzuki Hiroyoshi, Kawaguchi Kazushiro, Noguchi Hidehisa, Enjo Kentaro, Tran Namphuong, Todd Mary, Fizazi Karim, Matsubara Nobuaki	4. 巻 48
2. 論文標題 Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-na?ve prostate cancer: a subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1012 ~ 1021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy129	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 Kato Seiji, Kamijima Shuichi, Inaoka Tsutomu, Kamiya Naoto, Sasai Daisuke, Terada Hitoshi, Hiruta Nobuyuki, Suzuki Hiroyoshi	4. 巻 52
2. 論文標題 Quantitative evaluation of the relative apparent diffusion coefficient values on multiparametric magnetic resonance imaging to predict higher Gleason score prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 180 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21681805.2018.1481143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Heinrich Daniel, Bruland ?yvind, Guise Theresa A, Suzuki Hiroyoshi, Sartor Oliver	4. 巻 14
2. 論文標題 Alkaline phosphatase in metastatic castration-resistant prostate cancer: reassessment of an older biomarker	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Future Oncology	6. 最初と最後の頁 2543 ~ 2556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/fon-2018-0087	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 該当する

1. 著者名 Utsumi Takanobu, Oka Ryo, Endo Takumi, Yano Masashi, Kamijima Shuichi, Kamiya Naoto, Suzuki Hiroyoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Worsening of the low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with prostate cancer after androgen deprivation therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian Journal of Andrology	6. 最初と最後の頁 634 ~ 634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/aja.aja_33_18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Smith Matthew R., Saad Fred, Chowdhury Simon, Oudard St?phane, Hadaschik Boris A., Graff Julie N., Olmos David, Mainwaring Paul N., Lee Ji Youl, Uemura Hiroji, Lopez-Gitlitz Angela, Trudel G?ralyn C., Espina Byron M., Shu Youyi, Park Youn C., Rackoff Wayne R., Yu Margaret K., Small Eric J.	4. 巻 378
2. 論文標題 Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1408 ~ 1418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1715546	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 該当する

1. 著者名 Matsubara Nobuaki, Yamada Yoko, Tabata Ken-ichi, Satoh Takefumi, Kamiya Naoto, Suzuki Hiroyoshi, Kawahara Takashi, Uemura Hiroji, Yano Akihiro, Kawakami Satoru, Otsuka Masafumi, Fukasawa Satoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naive Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 142 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2017.09.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoneda Kei, Utsumi Takanobu, Somoto Takatoshi, Wakai Ken, Oka Ryo, Endo Takumi, Yano Masashi, Kamiya Naoto, Hiruta Nobuyuki, Suzuki Hiroyoshi	4. 巻 48
2. 論文標題 External validation of two web-based postoperative nomograms predicting the probability of early biochemical recurrence after radical prostatectomy: a retrospective cohort study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 195 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyx174	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Nobuaki, Yamada Yoko, Tabata Ken-ichi, Satoh Takefumi, Kamiya Naoto, Suzuki Hiroyoshi, Kawahara Takashi, Uemura Hiroji, Yano Akihiro, Kawakami Satoru, Otsuka Masafumi, Fukasawa Satoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naive Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 142 - 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2017.09.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasuya Goro, Ishikawa Hitoshi, Tsuji Hiroshi, Haruyama Yasuo, Kobashi Gen, Ebner Daniel K., Akakura Koichiro, Suzuki Hiroyoshi, Ichikawa Tomohiko, Shimazaki Jun, Makishima Hirokazu, Nomiya Takuma, Kamada Tadashi, Tsujii Hirohiko, the Working Group for Genitourinary Tumors	4. 巻 108
2. 論文標題 Cancer-specific mortality of high-risk prostate cancer after carbon-ion radiotherapy plus long-term androgen deprivation therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2422 ~ 2429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13402	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Nobuaki, Yamada Yoko, Tabata Ken-ichi, Satoh Takefumi, Kamiya Naoto, Suzuki Hiroyoshi, Kawahara Takashi, Uemura Hiroji, Yano Akihiro, Kawakami Satoru, Otsuka Masafumi, Fukasawa Satoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Comparison of Sequential Treatment With Androgen Receptor-Targeted Agent Followed by Another Androgen Receptor-Targeted Agent Versus Androgen Receptor-Targeted Agent Followed by Docetaxel in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 e1073 ~ e1080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2017.07.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gillesen Silke, Attard Gerhard, Beer Tomasz M., Sternberg Cora N., Suzuki Hiroyoshi, Sweeney Christopher, Sydes Matthew R., Tannock Ian, Tombal Bertrand, Valdagni Riccardo, Wiegel Thomas, Omlin Aurelius, et al.	4. 巻 73
2. 論文標題 Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Urology	6. 最初と最後の頁 178 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eururo.2017.06.002	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 該当する

1. 著者名 Ueda Yujiro, Matsubara Nobuaki, Tabata Ken-Ichi, Satoh Takefumi, Kamiya Naoto, Suzuki Hiroyoshi, Kawahara Takashi, Uemura Hiroji	4. 巻 15
2. 論文標題 Prostate-Specific Antigen Flare Phenomenon Induced by Abiraterone Acetate in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Genitourinary Cancer	6. 最初と最後の頁 320 ~ 325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2016.07.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oka R, Utsumi T, Endo T, Yano M, Kamijima S, Kamiya N, Shirai K, Suzuki H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Effect of androgen deprivation therapy on arterial stiffness and serum lipid profile changes in patients with prostate cancer: a prospective study of initial 6-month follow-up.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 389-396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-015-0891-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasuya G, Ishikawa H, Tsuji H, Nomiya T, Makishima H, Kamada T, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, Haruyama Y, Kobashi G, Tsujii H; Working Group for Genitourinary Tumors	4. 巻 122
2. 論文標題 Significant impact of biochemical recurrence on overall mortality in patients with high-risk prostate cancer after carbon-ion radiotherapy combined with androgen deprivation therapy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer	6. 最初と最後の頁 3225-3231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncr.30050	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 Ueda Y, Matsubara N, Tabata KI, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, Kawahara T, Uemura H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Prostate-Specific Antigen Flare Phenomenon Induced by Abiraterone Acetate in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clin Genitourin Cancer	6. 最初と最後の頁 320-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clgc.2016.07.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Y, Matsubara N, Tabata KI, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, Kawahara T, Uemura H, Yano A, Kawakami S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Abiraterone acetate after progression with enzalutamide in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-center retrospective analysis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BMC Res Notes	6. 最初と最後の頁 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13104-016-2279-9	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 鈴木啓悦	4. 巻 145
2. 論文標題 去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) 治療の最新事情.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 1637-1641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木啓悦, 内海孝信, 遠藤匠, 矢野仁, 上島修一, 神谷直人	4. 巻 3
2. 論文標題 前立腺癌の骨転移: Bone-dominant diseaseを考える	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Prostate Journal	6. 最初と最後の頁 143-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷直人, 鈴木啓悦	4. 巻 67
2. 論文標題 各ステージにおける薬物治療戦略: コンセンサスとコントラパシー 転移性前立腺癌	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 薬局	6. 最初と最後の頁 34-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西見大輔, 神谷直人, 上島修一, 矢野仁, 遠藤匠, 内海孝信, 李芳菁, 岡了, 若井健, 宋本尚俊, 加藤精二, 米田慧, 高波眞佐治, 野村武史, 鈴木啓悦	4. 巻 29
2. 論文標題 前立腺癌骨転移症例における顎骨壊死 (ONJ) の臨床的検討	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 泌尿器外科	6. 最初と最後の頁 1331-1333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Hirotugu, Arai Gaku, Uemura Hiroji, Suzuki Hiroyoshi, Iijima Kazuyoshi, Nishimura Kazuo, Fujii Koji, Hatayama Tomoyoshi, Aoyama Junya, Deprince Kris, Lopez Gitlitz Angela, McCarthy Sharon, Larsen Julie S, Li Jinhui, Chi Kim N	4. 巻 28
2. 論文標題 Apalutamide for metastatic, castration sensitive prostate cancer in the Japanese population: A subgroup analysis of the randomized, double blind, placebo controlled phase 3 TITAN study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 280 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14447	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 該当する
1. 著者名 Schmid Sabine, Omlin Aurelius, Higano Celestia, Ledet Elisa, Beer Tomasz M., Bergman Andries M., Pezaro Carmel, Suzuki Hiroyoshi, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Activity of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Prostate Cancer With and Without DNA Repair Gene Aberrations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e2021692 ~ 1692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2020.21692	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 該当する
1. 著者名 Suzuki Hiroyoshi, Shin Toshitaka, Fukasawa Satoshi, Hashine Katsuyoshi, Kitani Sumiko, Ohtake Noriyuki, Shibayama Kazuhiro, Tran Namphuong, Mundle Suneel, Fizazi Karim, Matsubara Nobuaki	4. 巻 50
2. 論文標題 Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naive prostate cancer: final subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 810 ~ 820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa030	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 該当する

〔学会発表〕 計32件（うち招待講演 30件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 Oligometsとは何か？進行性前立腺癌における集学的治療を考える
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第38回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 進行性前立腺癌のMens' Bone Healthを考える
3. 学会等名 第630回日本泌尿器科学会東京地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 進行性前立腺癌における化学療法の実状と展望
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 mHNPcの標準治療を考える
3. 学会等名 第69回日本泌尿器科学会中部総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 進行性前立腺癌に対する局所治療を考える：APCCCからのフィードバック
3. 学会等名 第32回日本内視鏡外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki H
2. 発表標題 Consensus Panel-Discussion and votes on consensus questions
3. 学会等名 Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 日本における進行性前立腺癌治療のパラダイムシフト
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 鈴木啓悦
2. 発表標題 進行性前立腺癌アップデート2018
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 鈴木啓悦
2. 発表標題 進行性前立腺癌診断の新展開：診断が変わると治療も変わる！
3. 学会等名 第70回西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 鈴木啓悦
2. 発表標題 Oligometsを考えると前立腺癌診療が変わる!?
3. 学会等名 第34回前立腺シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 APCCC2017を踏まえた前立腺癌薬物療法の新展開
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 鈴木啓悦
2. 発表標題 進行性前立腺癌に対するシーケンシャル療法：新規AR標的治療薬によって前立腺癌治療がどう変わるか？
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyoshi Suzuki
2. 発表標題 Treatment strategies for metastatic castration sensitive prostate cancer (mCSPC)
3. 学会等名 The 17th International Prostate Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyoshi Suzuki
2. 発表標題 Multidisciplinary approach to advanced prostate cancer : How to stratify and treat them?
3. 学会等名 11th International Symposium on Focal Therapy and Imaging in Prostate and Kidney Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 前立腺癌のMen's Bone Health ~骨粗鬆症から骨転移治療まで~
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 日本における進行性前立腺癌治療のパラダイムシフト
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦, 加藤精二, 宋本尚俊, 米田慧, 若井健, 岡了, 李芳菁, 内海孝信, 遠藤匠, 西見大輔, 矢野仁, 上島修一, 高波眞佐治, 神谷直人
2. 発表標題 進行性前立腺癌治療のパラダイムシフト：CSPCからCRPCまでの流れは大きく変わる
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第36回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 前立腺癌ガイドラインはどう変わったか？～薬物療法を中心に～
3. 学会等名 第63回埼玉県泌尿器科医会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦, 杉崎裕香, 島田悠希, 米田慧, 加藤精二, 宋本尚俊, 若井健, 李芳菁, 岡了, 遠藤匠, 西見大輔, 上島修一, 矢野仁, 神谷直人, 高波眞佐治
2. 発表標題 進行性前立腺癌治療の最新動向～St.Gallen APCCC 2017 からのフィードバック～
3. 学会等名 第44回尿路悪性腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌の骨転移マネジメント
3. 学会等名 第209回宮崎県泌尿器科医会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 CRPCに対する骨転移マネジメントUPDATE
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 神谷直人, 加藤精二, 米田慧, 宋本尚俊, 岡了, 李芳菁, 遠藤匠, 矢野仁, 上島修一, 西見大輔, 高波眞佐治, 鈴木啓悦
2. 発表標題 「CRPCの薬剤選択：わたしはこう考える」CRPC骨転移症例に対する個別化医療.
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦, 加藤精二, 若井健, 李芳菁, 岡了, 西見大輔, 遠藤匠, 矢野仁, 上島修一, 神谷直人
2. 発表標題 「各種臓器がんの骨転移に対する最新治療戦略」前立腺癌の骨転移治療戦略
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 前立腺癌の骨マネジメント：Men's Bone Healthを考える
3. 学会等名 第96回日本泌尿器科学会山梨地方会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 APCCC2017からみた進行性前立腺癌の個別化診療：OligometsからHigh Volumeまで
3. 学会等名 第5回泌尿器画像診断・治療技術研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷直人, 島田悠希, 杉崎裕香, 米田慧, 宋本尚俊, 若井健, 岡了, 李芳菁, 遠藤匠, 矢野仁, 上島修一, 西見大輔, 高波真左治, 鈴木啓悦
2. 発表標題 骨代謝マーカーを利用した去勢抵抗性前立腺癌骨転移症例に対する集学的治療
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suzuki H
2. 発表標題 Pharmacokinetics and tolerance of prostate cancer drugs in Japan and other Asian countries
3. 学会等名 Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2017（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suzuki H
2. 発表標題 APCCC in Japan
3. 学会等名 International Session of Taiwan Urological Association Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 前立腺癌におけるMen's Bone Healthを考える
3. 学会等名 第35回日本アンドロロジー学会学術大会（教育セミナー）（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 AR target治療薬時代の進行性前立腺癌に対する治療戦略
3. 学会等名 第2回日本泌尿器腫瘍学会学術集会（基調講演）（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木啓悦
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌の骨転移マネジメント
3. 学会等名 第68回西日本泌尿器科学会総会（教育セミナー）（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木啓悦，内海孝信，遠藤匠，加藤精二，宋本尚俊，若井健，岡了，矢野仁，上島修一，神谷直人
2. 発表標題 Abiraterone acetate as first-line treatment for CRPC
3. 学会等名 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

## 〔図書〕 計3件

1. 著者名 市川智彦、鈴木啓悦編集	4. 発行年 2019年
2. 出版社 MEDICAL VIEW	5. 総ページ数 396
3. 書名 第4版 前立腺癌のすべて	

1. 著者名 関戸哲利、中島耕一、永尾光一、鈴木啓悦、高波眞佐治、穴戸清一郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 519
3. 書名 泌尿器科グリーンノート	

1. 著者名 鈴木 啓悦	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 243
3. 書名 Q&Aでスッキリわかる前立腺癌	

## 〔産業財産権〕

## 〔その他〕

<p>東邦大学医療センター佐倉病院泌尿器科  <a href="https://www.lab.toho-u.ac.jp/med/sakura/urology/">https://www.lab.toho-u.ac.jp/med/sakura/urology/</a></p> <p>東邦大学医学部泌尿器科学講座（佐倉）  <a href="https://www.toho-u.ac.jp/med/lab/rinsyo/urology3.html">https://www.toho-u.ac.jp/med/lab/rinsyo/urology3.html</a></p> <p>東邦大学教育・研究データベース【泌尿器科学講座（佐倉）】  <a href="https://gyoseki.toho-u.ac.jp/thuhp/KgApp?kozac=220131003">https://gyoseki.toho-u.ac.jp/thuhp/KgApp?kozac=220131003</a></p>
--

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------