

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する
標準的治療法の確立に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 内藤 誠二

平成20（2008）年 3月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究 内藤誠二	1
II. 分担研究報告	
1. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究 塚本 泰司	3
2. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究 小川 修	4
3. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究 堀江 重郎	5
4. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究 市川 智彦	6
5. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究 羽瀨 友則	7
6. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討 野々村 克也	8
7. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討 大家 基嗣	9
8. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討 藤澤 正人	10
9. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討 額川 晋	11
10. 早期前立腺癌に対する根治術後のQOL解析と新たなbiomarkerの研究 荒井 陽一	12
11. 早期前立腺癌に対する根治術後のQOL解析と新たなbiomarkerの研究 中川 昌之	13
12. 早期前立腺癌に対する新規治療法の開発に関する研究 平尾 佳彦	14
13. 早期前立腺癌に対する根治術後の排尿、性功能に関する研究 武田正之	15
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	16
IV. 研究成果の刊行物・別刷	18

I 総括研究報告書

主任研究者 内藤誠二

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究要旨

「早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究」（phase III 試験）を継続している。

主任研究者氏名： 内藤誠二
所属機関名、職名：九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野、教授

アメンバーによる縮小班会議の定期的開催、説明パンフレットの作成、配布、カルテ用シール等の配布などの対策を行った結果、H19年3月からH20年3月19日までの約1年間で43例の登録があり、登録数は急増している。H19年9月の班会議の際に行った詳細な候補患者数に関する調査では、出席した25施設において、PSA上昇直線から1年以内に登録可能なPSA値である0.4ng/mlに到達しそうな患者が90名存在することが明らかとなった。これらの患者を確実にrecruitすることで登録が推進されるものと期待される

A. 研究目的

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後のPSA再発患者に対して、内分泌療法前に放射線療法を行うことの臨床的有用性を、内分泌療法単独とのランダム化比較試験により評価し、標準的治療法の確立を目指す。Primary endpointは抗アンドロゲン剤（ピカルタミド）のTime-to-Treatment Failure (TTF)とし、secondary endpointはプロトコール治療のTTF、全生存期間、臨床的無再発生存期間、放射線、抗アンドロゲン剤、LH-RHアナログの有害事象、QOLとした。

B. 研究方法

登録時に適格患者は以下のA群（内分泌療法群）かB群（放射線療法群）にランダム割付される。治療開始後、臨床再発またはPSA再発を認めた場合、または有害事象や患者拒否により治療継続が困難となった場合、Time to treatment failure (TTF)と判断する。A群では抗アンドロゲン剤による治療とその後のTTFに対するLH-RHアナログ治療をもってプロトコール治療とし、B群では前立腺床に対する64.8Gyの外照射、その後TTFを生じたらA群と同様の治療をもってプロトコール治療とする。登録期間は4年、追跡期間は登録終了後5年とし、総研究期間は9年とする。

C. 研究結果

1) 当研究はJapan Clinical Oncology Group (JCOG) にプロトコール審査及び、データマネージメントを依頼し研究を行なっている。H20年3月17日現在、97名の登録が得られているが、重篤な有害事象は認めていない。放射線治療の品質管理も良好である。2) 本研究は、H14-効果（がん）-030およびH17-がん臨床-003として採択され、H16年5月からの4年間に各群100名を目標に患者登録を開始した。登録症例数が予定を下回っていたことが問題であったが、全施設での適格患者の調査、参加施設の入れ替え、患者への説明医の固定、コ

D. 考察

登録患者数が当初の予定を下回っているが、H19年度は登録数が急増しており、さらなる登録推進のための工夫、努力を積極的に行って、試験の円滑な進行を図りたい。また、登録数が100例を超えた段階で中間解析を行う予定である。

E. 結論

H19年3月19日現在までに97名の患者登録を行い、プロトコール治療を実施中であるが、両群ともに治療による重篤な有害事象は認めていない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Usami M, Akaza H, Arai Y, Hirano Y, Kagawa S, Kanetake H, Naito S, Sumiyoshi Y, Takimoto Y, Terai A, Yoshida H, Ohashi Y: Bicalutamide 80mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Prostate Cancer Prostatic Dis 10: 1-8, 2007.
2. Hinotsu S, Akaza H, Usami M, Ogawa O, Kagawa S, Kitamura T, Tsukamoto T, Naito

- S, Namiki M, Hirao Y, Murai M, Yamanaka H; Japan Study Group of Prostate Cancer (J-CaP). Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP. *Jpn J Clin Oncol* 37:775-781, 2007.
3. Nagata Y, Sonoda T, Mori M, Miyanaga N, Okumura K, Goto K, Naito S, Fujimoto K, Hirao Y, Takahashi A, Tsukamoto T, Akaza H. Dietary isoflavones may protect against prostate cancer in Japanese men. *J Nutr* 137:1974-1979, 2007.
4. Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, Ishigami K, Naito S, Honda H. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging* 27:132-139, 2008.
2. 学会発表 なし。
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。

II-1 分担研究報告書

分担研究者 塚本 泰司

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

研究要旨

前立腺癌における HLA class I の down-regulation は広く認められるが、histone deacetylase (HDAC) 阻害薬でこれを改善することが可能であった。前立腺癌の免疫療法には免疫学的なアプローチと HDAC 阻害薬の併用が必要である。

分担研究者氏名： 塚本泰司
所属機関名、職名：札幌医科大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

がん細胞における HLA class I の発現低下は細胞障害性 T リンパ球からの免疫逃避をもたらす。本研究では前立腺癌における HLA class I の発現低下の頻度とその発現増強の機序を検討した。

B. 研究方法

前立腺癌 491 例の標本（根治的摘除、生検）を、mAb EMR 8-5 (HLA class I heavy chain に対する)、および mAb EMR-B6 (beta2- microglobulin: beta2-MG) で免疫染色した。染色の結果を他の臨床病理学的所見と比較検討した。実験的に HLA class I の発現低下が改善可能か否か検討した。

C. 研究結果

HLA class I の発現は 74.2% で抑制されていた。陽性率はわずかに 26.7% であった。これは、beta2-MG の発現抑制、臨床病期とも相関した。ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDAC-1) により HLA class I の発現低下が改善した。

D. 考察

前立腺癌での HLA class I を介した免疫療法を考える場合には、今回の結果のように 70% の症例で HLA class I の発現が down-regulation されていることから、何らかの方法でこの発現を up-regulation する必要がある。この機序は beta2-MG のヒストン脱アセチル化によるエピジェネティックな発現障害と考えらるので、HDAC-1 の併用が免疫療法には必要であると考えられた。

E. 結論

前立腺癌に対するワクチン療法などの特異的免疫療法では、HDAC-1 などを用いた免疫効果増強作用を用いる必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kitamura H, Torigoe T, Asanuma H, Honma I, Sato N, Tsukamoto T. Down-regulation of HLA class I antigen in prostate cancer tissues and up-regulation by histone deacetylase inhibition. J Urol 178: 692-696, 2007.

2. Suzuki K, Nakamura K, Kato K, Hamada H, Tsukamoto T. Exploration of target molecules for prostate cancer gene therapy. Prostate 67: 1163-1173, 2007.

3. Hirobe M, Takahashi A, Hisasue S, Kitamura H, Kunishima Y, Masumori N, Iwasawa A, Fujimori K, Hasegawa T, Tsukamoto T. Bone scanning-who needs it among patients with newly diagnosed prostate cancer. Jpn J Clin Oncol 37:788-792, 2007.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

II-2 分担研究報告書

分担研究者 小川 修

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子・蛋白解析研究

研究要旨

前立腺癌のホルモン不応性獲得機序に関する基礎的検討を行った。

分担研究者氏名： 小川 修

所属機関名、職名：京都大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

前立腺癌のホルモン不応性獲得には様々な機序が報告されており結論は得られていない。独自に作成した実験モデルを用いて、その機序の解明を目指す。

B. 研究方法

LNCaP を長期間アンドロゲン除去下で培養することにより樹立した、アンドロゲン非依存性LNCaP (AILNCaP) を用いて、主にその細胞内伝達シグナル活性化について、また、新規樹立したアンドロゲン依存性前立腺癌 Xenograft (KUCaP) を用いて、主にそのアンドロゲンレセプター (AR) の変異について、さらに、臨床検体を用いて作成した組織マイクロアレイを用いた免疫染色により、臨床における前立腺癌の悪性度と相関する因子の検討を行う。

C. 研究結果

AILNCaP を用いた研究では、細胞増殖に関与することが知られている PKC ζ が LNCaP 細胞ではアンドロゲン除去に伴いその発現および活性が低下する一方、AILNCaP 細胞ではアンドロゲン除去下でも恒常的にその発現と活性が維持されており、PKC ζ の活性化がアンドロゲン非依存性への変異メカニズムの一因であることを示した (論文発表 1)。KUCaP を用いた研究では、KUCaP は AR の codon741 に点変異 (W \rightarrow C) を有するため、抗アンドロゲン剤ピカルタミドが agonist として作用することを示し、AR 変異が抗アンドロゲン剤に対する耐性機序であることを示した (論文発表 1)。組織マイクロアレイを用いた検討では、Akt の活性化が前立腺癌の悪性度と相関することを示した (論文発表 2)。

D. 考察

AILNCaP においては、S6K シグナルの活性化も見られ、PKC ζ との関連を含めてホルモン不応性前立腺癌に対する治療標的となる可能性がある。また、KUCaP を用いた研究から、AR の変異が、臨床で見られる antiandrogen withdrawal syndrome の原因であることが証明された。組織マイクロアレイは一度に多数の症例の蛋白質の発現解析が可能であ

り、臨床癌がホルモン療法抵抗性となるかどうかの予測に応用できる可能性が示唆された。

E. 結論

PKC ζ の活性化、AR の変異が、前立腺癌のホルモン不応性獲得機序の1つであることを示した。また、Akt の活性化は前立腺癌の悪性度と相関し、ホルモン不応性獲得と関連する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue T, Kobayashi T, Terada N, Shimizu Y, Kamoto T, Ogawa O, Nakamura E. The roles of androgen-dependent and -independent activation of signal transduction pathways for cell proliferation of prostate cancer cells. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2: 689-704, 2007.

2. Shimizu Y, Segawa T, Inoue T, Shiraishi T, Yoshida T, Toda Y, Yamada T, Kinukawa N, Terada N, Kobayashi T, Kinoshita H, Kamoto T, Nakamura E, Ogawa O. Increased Akt and phosphorylated Akt expression associated with malignant biological features of prostate cancer in Japanese men. *BJU int* 100: 685-690, 2007.

2. 学会発表

1. 前立腺癌における S6 kinase シグナルの制御機構 小林恭、中村英二郎、寺田直樹、清水洋祐、井上貴博、賀本俊行、小川修 第95回泌尿器科学会総会

2. 新規アンドロゲン依存性前立腺癌 xenograft を用いたアンドロゲン非依存性獲得の機序に関する検討 寺田直樹、清水洋祐、吉田徹、小林恭、神波大己、高橋毅、清川岳彦、中村英二郎、賀本俊行、小川修 第95回泌尿器科学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-3 分担研究報告書

分担研究者 堀江 重郎

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子、蛋白解析研究

研究要旨

前立腺癌の発癌予防と DNA damage signaling pathway の関与について基礎的検討を行った。

分担研究者氏名： 堀江 重郎
所属機関名、職名：帝京大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

慢性炎症は前立腺癌を含む多くの癌の発症に重要な役割を担っている。我々は、抗炎症作用を持つ大豆イソフラボン・クルクミン含有サプリメントの DNA damage signaling pathway を介した発癌抑制効果について基礎的検討を行った。

B. 研究方法

前立腺癌細胞株 LNCaP を用いて、大豆イソフラボン、クルクミンの PSA 産生ならびに DNA-damage signaling pathways における生物学的関与について検討した。

C. 研究結果

LNCaP 細胞の培養液に種々の濃度のイソフラボンとクルクミンを投与するとその増殖は抑制され、イソフラボンとクルクミンの相乗効果がみられた。ELISA 法、Western blotting 法による検討では、イソフラボンとクルクミンの投与により、LNCaP 細胞の分泌する PSA 量は低下した。アンドロゲン受容体の発現も低下しており、PSA の産生低下はアンドロゲンシグナルを介する可能性が示唆された。大豆イソフラボンとクルクミンによる DNA-damage signaling pathways の効果を検討すると、濃度依存的に ATM、Chk2、H2AX、P53 のリン酸化が誘導されていた。

D. 考察

大豆イソフラボンとクルクミンエキスの併用は細胞周期チェックポイントに関与する蛋白を相乗的に活性化し、前立腺癌予防につながるかもしれない。

E. 結論

大豆イソフラボンとクルクミンサプリメントは、PSA 産生を減少させ、DNA-damage signaling pathways を介した発癌抑制効果が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Muto S, Yasuda M, Kamiyama Y, Ide H, Horie

S. Testosterone decreased urinary-frequency in nNOS-deficient mice. *Int J Androl* 31:67-70, 2007

2. Ide H, Hatake K, Terado Y, Tsukino H, Okegawa T, Nutahata K, Higashihara E, Horie S. Serum level of macrophage colony-stimulating factor is increased in prostate cancer patients with bone metastasis. *Human cell* 21:1-6, 2008

3. Ide H, Nakagawa T, Terado Y, Kamiyama Y, Yasuda S, Muto M, Horie S. DNA Damage Response in Prostate Cancer Cells after High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Treatment. *Anticancer Res* in press, 2008

4. Ide H, Nakagawa T, Terado Y, Kamiyama Y, Muto S, Horie S. Tyk2 expression and its signaling enhances the invasiveness of prostate cancer cells. *Biol. Biophys. Res. Com.* in press, 2008

2. 学会発表

1. Y. Kamiyama, H. Ide, K. Saito, M. Yasuda, S. Muto, H. Okada, H. Horie: The effects of soy isoflavone and curcumin on the serum PSA level of the biopsy-negative men. AACR annual meeting, 2007

2. 芦沢好夫、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、井手久満、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎：大豆イソフラボンとクルクミンを主とする食品（サプリメント）の生検陰性患者のPSA値に対する効果。第94回日本泌尿器科学会総会 2007年

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-4 分担研究報告書

分担研究者 市川 智彦

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子・蛋白解析研究

研究要旨

前立腺癌の進展に関連する染色体異常について、手術標本において CGH 解析を行うことにより基礎的検討を行った。

分担研究者氏名： 市川智彦
所属機関名、職名：千葉大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

前立腺癌の発生や進展には多くの遺伝子異常や染色体の欠失・増幅に関連していることが示されている。PCR-LOH法や染色体CGH法(comparative genomic hybridization 法)により、染色体の微小な欠失や増幅について多くの報告がされているが、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション法(LCM法)を用いて得られた癌組織についてのCGH解析は、手技が煩雑であることから報告例は限られている。我が国の前立腺癌においてもCGH解析の結果は報告されているが、LCM法を用いて得られた癌組織については報告がないので、これを解析し癌の進展との関連について検討した。

B. 研究方法

前立腺癌に対する手術で得られた前立腺組織30症例(T2:10例、T3:20例)からLCM法を用いて均一な癌組織を採取し、DNAを抽出した。抽出したDNAを増幅した後、染色体CGH法を用いて、欠失あるいは増幅している染色体の領域を解析した。

C. 研究結果

30例において高頻度にみられた欠失の領域は、2q23-24、4q26-28、6q14-22、8p12-22、13q21-31であり、増幅の領域は1p32-36、6p21、17q21-22であった。8p12-22と13q21-31の欠失はpT3においてより高頻度にみられた。また、8p12-22の欠失は生化学的再発に関連し、13q21-31の欠失はGleason score 7以上においてより多く認められた。

D. 考察

過去における、PCR-LOH法や染色体CGH法の報告においても、8p12-22と13q21-31の欠失は前立腺癌の進展に関連することが示されている。LCM

法により得られた組織を解析しても同様の結果が得られたことより、今回用いた方法は、再現性があり前立腺癌の進展に関連する異常を検出するために有用であることが示された。今後は、array CGH法を用いてさらに精度の高め、欠失や増幅の領域を遺伝子レベルで解析していく予定である。また、前立腺癌は多中心性に発生していることが多いので、同一症例から複数箇所癌組織を抽出してCGH解析を行うことにより、前立腺癌の発生に関連する異常についてもさらに解析していく予定である。

E. 結論

8p12-22と13q21-31の欠失は前立腺癌の進展に関連していることが示された。

F. その他

その他、内分泌療法を行った前立腺癌患者についてQOL調査を行い、アンドロゲン除去に伴う自覚症状の変化などについて臨床的解析を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato T, Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, Ueda T, Ichikawa T. Effect of androgen deprivation therapy on quality of life in Japanese men with prostate cancer. *Int J Urol* 14:416-421, 2007.
2. Fukasawa S, Kino M, Kobayashi M, Suzuki H, Komiya A, Imamoto T, Hirokawa Y, Shiraishi T, Takiguchi M, Ishida H, Shindo T, Seki N, Ichikawa T. Genetic changes in pT2 and pT3 prostate cancer detected by comparative genomic hybridization. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, in press, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録

II-5 分担研究報告書

分担研究者 羽瀨 友則

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子・蛋白解析研究

研究要旨

血管内皮増殖因子（VEGF）遺伝子多型と前立腺癌の発症と進展ならびに予後との関連性についての研究を行った。

分担研究者氏名： 羽瀨友則

所属機関名、職名：秋田大学泌尿器科 教授

A. 研究目的 VEGF は血管新生因子の一つであり、多くの悪性腫瘍で血管増生を介して腫瘍の発育に深く関わっている。本遺伝子には幾つかの遺伝子多型が報告されているが、なかでもプロモーター領域に存在する C-460T 多型は癌の発生との関連が報告されている。我々は前立腺癌患者における本多型とその発症・進展ならびに予後との関連、さらに前立腺摘除標本における血管密度（MVD）と VEGF 発現量との関連について検討した

B. 研究方法 前立腺癌患者 270 例と正常対照 252 例を対象として末梢血より抽出した DNA から PCR-RFLP 法を用いて遺伝子型解析を行った。続いて、1986 年から 2003 年の間に、当院において根治的前立腺摘除術を施行された 94 例ならびに初診時に臨床病期 D2 と診断された 96 例を対象として、遺伝子型と予後との関係を検討した。さらに、前立腺摘出標本から、免疫組織染色法を用いて MVD と VEGF タンパクの発現を定量し、VEGF 多型と腫瘍領域の MVD ならびに VEGF 発現量との関連性を検討した。

C. 研究結果 VEGF C-460T 多型の遺伝子型頻度は前立腺癌患者と正常対照との間に有意差を認めず、本多型と前立腺癌患者の病期ならびに悪性度との間にも関連は認められなかった。根治的前立腺摘除術を施行された限局性前立腺癌患者の PSA 非再発生存率は C アレルを有する患者群で有意に低かった（ $P=0.033$, log-rank test）。臨床病理学的因子を含めた多変量解析においても C アレルの存在は、病理学的進展度、Gleason スコアと共に、独立した予後不良因子であった（ $P=0.011$ ）。初診時遠隔転移を有する患者の予後を比較した検討では、TT 遺伝子型を有する患者群は C アレルを有する患者群と比較して有意に癌特異的生存率が低かった（ $P=0.036$ ）。病理学的悪性度や生化学的予後マーカーを含む多変量解析モデルにおいても、TT 遺伝子型は、悪性度、Hb、ALP と共に、独立した予後不良因子で

あった（ $P=0.006$ ）。VEGF C-460T 多型と摘出標本の腫瘍血管密度または VEGF 発現との間には関連を認めなかった

D. 考察 本多型における C アレルは、VEGF 蛋白の発現亢進に関与しているとされることから、術後 PSA 再発においては、内在的な高 VEGF 環境を介した危険因子となりうる。一方、転移性前立腺癌の生命予後においては、治療に対する高反応性から、むしろ良好な予後を予測する指標となりうる。

E. 結論 VEGF C-460T 多型は前立腺癌の発症や進展との関連は認められないものの、限局性前立腺癌術後の PSA 再発ならびに初診時遠隔転移を有する前立腺癌患者の予後を規定する因子である可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukuda H, Tsuchiya N, Narita S, Kumazawa T, Horikawa Y, Inoue T, Saito M, Yuasa T, Matsuura S, Satoh S, Ogawa O, Habuchi T. Clinical implication of vascular endothelial growth factor T-460C polymorphism in the risk and progression of prostate cancer. *Oncol Rep*, 18: 1155-1163, 2007.

2. 学会発表

1. Tsuchiya N, Fukuda H, Narita S, Kumazawa T, Horikawa Y, Inoue T, Saito M, Yuasa T, Matsuura S, Satoh S, Ogawa O, Habuchi T. Clinical implication of vascular endothelial growth factor T-460C polymorphism in the risk and progression of prostate cancer. 2007; Annual meeting of American Urological Association.

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

II-6 分担研究報告書

分担研究者 野々村 克也

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

研究要旨

期前立腺癌に対する前立腺全摘除術の合併症として、ソケイヘルニア発生は稀なものでないことが明らかになった。

分担研究者氏名： 野々村 克也
所属機関名、職名：北海道大学泌尿器科教授

A. 研究目的

前立腺全摘除術は早期前立腺癌に対する標準的根治的治療法と考えられている。本手術の合併症として尿失禁や勃起障害は広く知られているが、近年術後ソケイヘルニアの発生が報告されてきている。今回、当科において前立腺全摘除術が実施された患者においてソケイヘルニアの発生につき検討した。

B. 研究方法

対象は前立腺全摘除術施行例 96 例（開放 53 例、鏡視下 43 例）、鏡視下骨盤内リンパ郭清施行例 74 例である。これら症例におけるソケイヘルニアの発生頻度、発生に関わるリスク因子を解析した。

C. 研究結果

ソケイヘルニアの発生頻度は、開放前立腺全摘除術例で 17%、鏡視下全摘除術で 14%、鏡視下骨盤内リンパ郭清で 1.4%であった。多変量解析の結果、前立腺全摘除術の実施はソケイヘルニア発生の有意なリスク因子であった。

D. 考察

ソケイヘルニアの発生自体は予後に関わる合併症ではないが、新たな医療資源を要する問題である。この点を考え、今後手術法の検討等に

より、ソケイヘルニアの発生を抑える努力が必要である。

E. 結論

今回の検討から、前立腺全摘除術施行例においてソケイヘルニア発生は稀な合併症ではないことが明らかになった。

F. その他

その他、内分泌療法を行った前立腺癌患者についてQOL調査を行い、アンドロゲン除去に伴う自覚症状の変化などについて臨床的解析を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Suzuki S, Kawarada Y, Nonomura K. Postoperative inguinal hernia after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology:326-329, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-7 分担研究報告書

分担研究者 大家 基嗣

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

研究要旨

限局性前立腺癌において、PSA 関連マーカー、臨床病期、生検病理所見などを用いて病理学的病期の予測を行った。

分担研究者氏名： 大家 基嗣

所属機関名、職名：慶應義塾大学医学部泌尿器科教授

A. 研究目的

根治的前立腺摘除術が施行された症例において、生検 Gleason score、PSA velocity (PSAV) や PSA density (PSAD) などの PSA 関連マーカー、endorectal MRI を含めた臨床病期と病理学的病期との関連性について検討した。

B. 研究方法

PSA が 6 ヶ月以上の間隔で複数回測定され、術前補助内分泌療法が施行されなかった 92 例を対象とした。年齢は平均 66.1 ± 5.8 歳 (50 ~ 74 歳) で、術前 PSAV や PSAD を算出し、生検病理などともに病理学的病期との関連性を検討した。

C. 研究結果

pT2 は 60 例であり pT3 は 32 例であった。pT3 における PSA、PSAV、PSAD、生検 Gleason score はそれぞれ 11.80 ± 1.35 ng/ml、 3.50 ± 0.67 ng/ml/year、 0.427 ± 0.060 、 6.31 ± 0.22 であり、pT2 のそれら 8.57 ± 0.47 ng/ml、 0.97 ± 0.23 ng/ml/year、 0.245 ± 0.016 、 5.70 ± 0.14 に比べ有意に高値を示した。Receiver Operating Characteristic (ROC) 分析の曲線下面積は PSA 0.618、PSAV 0.720、PSAD 0.676、生検 Gleason score 0.625 であった。また臨床病期ならびに生検の Gleason score と病理学的病期の間に関連性相関関係が認められた。Logistic 回帰分析を用いた多変量解析では pT3 の予測において PSA velocity、臨床病期、生検の Gleason score が有意な独立因子であった。

D. 考察・結論

根治的前立腺摘除術が施行された症例において PSAV は臨床病期、生検の Gleason score とともに病理学的病期の予測に重要な因子であることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakashima J, Tanimoto A, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Clinical implications of tumor size and local extent of primary prostatic lesions in prostate cancer patients with metastases: value of endorectal mri in patients with metastases Urology 70:86-90, 2007.

2. Nishimoto K, Nakashima J, Hashiguchi A, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Prediction of Extraprostatic Cancer by Prostate Specific Antigen Velocity, Endorectal MRI, and Biopsy Gleason Score in Clinically Localized Prostate Cancer Int J Urol (in press).

3. Nakashima J, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Simple stratification of survival using bone scan and serum c-reactive protein in prostate cancer patients with metastases. Urol Int (in press).

4. Ozu C, Nakashima J, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Prediction of bone metastases by tartrate-resistant acid phosphatase, an osteoclastic marker, combined with alkaline phosphatase and prostate specific antigen in patients with prostate cancer. Int J Urol (in press)

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-8 分担研究報告書

分担研究者 藤澤 正人

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術の oncological outcome を明らかにする。

分担研究者氏名： 藤澤正人
所属機関名、職名：神戸大学大学院
腎泌尿器科学 教授

A. 研究目的

限局性前立腺癌に対する低侵襲根治的療法として、欧米では 1997 年頃より腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術(LRP)が開始された。2000 年には本邦にも導入され、神戸大学においても 2000 年 4 月より、本術式を開始した。LRP では、従来の恥骨後式根治的前立腺全摘除術(RRP)と比較し、拡大した明視野が得られ、これをスタッフ全員で共有できることが可能となった。また、気腹を行なうことにより、術中出血量が RRP と比較し有意に減少するようになった。しかし、癌制御の観点からは、LRP が RRP に比し優位であることを証明した報告はない。今年度は、我々の施設における LRP を retrospective に検討し、その oncological outcome を明らかにした。

B. 研究方法、対象

2000 年 4 月から 2005 年 10 月までに当科で施行した LRP146 例中、リンパ節転移を有した 2 例、術前内分泌療法を施行した 8 例を除く、136 例を検討対象にした。平均年齢は 67.1 歳、術前平均 PSA 値は 11.1ng/ml、臨床病期は T1c / T2a / T2b / T2c / T3a / T3b がそれぞれ 47 / 32 / 26 / 22 / 8 / 1 例であった。生検時 Gleason は 6 以下 / 7 / 8-10 がそれぞれ 68 / 58 / 10 例であった。術式は Guillonneau らの方法に準じた経腹膜アプローチで行なった。

C. 研究結果

全体の断端陽性率は 36.8%、3 年生物学的非再発生存率は 72.6%であった。pT2a-b / pT2c / pT3a / pT3b における断端陽性率はそれぞれ 10 / 28 / 77 / 54%、pT2 / pT3a / pT3b の 3 年生物学的非再発生存率はそれぞれ 92 / 67 / 45%であった。症例を重ねるにつれ、前立腺腹側および背側の断端陽性率は低下する傾向にあったが、尖部および底部における陽性率はほぼ一定であった。多変量

解析の結果、生物学的再発の予知因子は術前 PSA 値、被膜浸潤、断端陽性、精嚢浸潤の 4 項目であった。

D. 考察

今回の結果は、断端陽性率や生物学的非再発生存率に関し、これまでの LRP や RRP における成績を上回るものではなかった。特に T3a 症例において断端陽性率が高く、また、尖部や底部では、陽性率が改善する傾向を認めなかった。しかし、今回検討した症例は未だ learning curve の途中と考えられ、今後手術手技の向上がさらに求められる。

E. 結論

今回の LRP における oncological outcome の検討では、これまでの報告を上回る結果は得られなかったが、さらに症例を集積し LRP の癌制御に関する有用性を評価する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hara I, Kawabata G, Tanaka K, Kanomata N, Miyake H, Takenaka A, Fujisawa M. Oncological outcome of laparoscopic prostatectomy. Int J Urol 14: 515-520, 2007.

2. Furukawa J, Miyake H, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Persistent expression of Aurora-A after neoadjuvant hormonal therapy as a predictor of a poor clinical outcome in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. BJU int 100: 310-314, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-9 分担研究報告書

分担研究者 颯川 晋

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

研究要旨

前立腺摘除術標本における新規組織マーカーSND1の発現解析を行った。

分担研究者氏名： 颯川 晋

所属機関名、職名：東京慈恵会医科大学泌尿器科、
教授

A. 研究目的

前立腺癌のプロテオミクスで発見した新規組織マーカーSND1は、そもそもEB virusの転写活性増強因子として同定された。最近、細胞増殖因子であるc-Mybとの結合能が示され翻訳活性化への関与も示唆されている。さらに、癌抑制因子であるAPCを阻害することで大腸癌発癌にも関与しているとの報告もある。しかし未だ不明な点も多く、特に前立腺癌との関連に関する報告はない。本研究では、前立腺癌におけるSND1の発現を解析するとともにその機能について検討を加えた。

B. 研究方法

SND1の抗体を作成し、前立腺全摘標本の免疫組織染色により発現を解析した。既存の前立腺癌組織マーカーであるAMACRと比較して臨床的な有用性を検討した。mRNAの発現はin situ hybridizationで確認した。前立腺癌細胞PC3のSND1 mRNAをノックダウンしてその増殖に与える影響を検討した。

C. 研究結果

SND1とAMACRの前立腺癌に対する感度と特異度はほぼ同等であった。しかし、AMACRと異なりSND1はGleason gradeが高い細胞ほど高発現を示していた。mRNAも癌細胞に高発現していることを確認し、そのノックダウンによりPC3の増殖は有意に抑制された。

D. 考察・結論

SND1の発現強度を解析することで、前立腺癌の悪性度や予後を予測することが可能となる可能

性がある。また、その発現を制御する新たな治療法の開発が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi N, Urashima M, Kuruma H, Arai Y, Kuwao S, Iwamura M, Egawa S. The maximum tumour length in biopsy cores as a predictor of outcome after radical prostatectomy. *BJU Int* 101:175-80, 2008.

2. Matsumoto K, Irie A, Satoh T, Ishii J, Iwabuchi K, Iwamura M, Egawa S, Baba S. Expression of S100A2 and S100A4 predicts for disease progression and patient survival in bladder cancer. *Urology* 70:602-607, 2007.

3. Miki J, Furusato B, Li H, Gu Y, Takahashi H, Egawa S, Sesterhenn IA, McLeod DG, Srivastava S, Rhim JS. Identification of putative stem cell markers, CD133 and CXCR4, in hTERT-immortalized primary nonmalignant and malignant tumor-derived human prostate epithelial cell lines and in prostate cancer specimens. *Cancer Res.* 67:3153-3161, 2007.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-10 分担研究報告書

分担研究者 荒井 陽一

早期前立腺癌に対する根治術後のQOL解析と新たなbiomarkerの研究

研究要旨

前立腺全摘術後の QOL 変化の解析と新しい biomarker の研究を行った。

分担研究者氏名： 荒井陽一
所属機関名、職名：東北大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

1. 前立腺全摘術後の QOL 変化についての解析。
2. 新しい biomarker の研究

B. 研究方法 1. 疾患特異的 QOL 変化の解析は、UCLA-PCI を用いて術前および術後定期的に行った。2. モノクローナル抗体 RM2 が認識する血清蛋白に対して 2 次元電気泳動、mass spectrometry 解析を行った。

C. 研究結果

1. 片側神経切除例に対する腓腹神経移植術により、術後 3 年まで性機能が回復すること、回復の程度は両側海綿体神経温存に匹敵することを示した。
2. モノクローナル抗体 RM2 が認識する血清蛋白はハプトグロビンベータ鎖であり、その認識には糖鎖が関与していることを明らかにした。一桁の PSA 値を有する男性において、この糖蛋白の前立腺癌と良性前立腺疾患との鑑別における AUC は 0.89 と比較的高かった。

D. 考察および E. 結論

1. 腓腹神経移植術は、海綿体神経を切除せざるを得ない症例において性機能を回復させることが示唆された。
2. モノクローナル抗体 RM2 が認識する血清中のハプトグロビンベータ鎖は PSA とともに使用することにより早期前立腺癌検出に役立つ可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Namiki S, Saito S, Tochigi T, Ioritani N, Terai A, Arai Y: Impact of salvage therapy for biochemical recurrence on health-related quality of life following radical prostatectomy. *Int J Urol* 14: 186-191, 2007.

2. Ishidoya S, Endoh M, Nakagawa H, Saito S, Arai Y: Novel anatomical findings of the prostatic gland and the surrounding capsular structures in the normal prostate. *Tohoku J Exp Med* 212: 55-62, 2007.

3. Namiki S, Saito S, Nakagawa H, Sanada T, Yamada A, Arai Y: Impact of unilateral sural nerve graft on recovery of potency and continence following radical prostatectomy: 3-year longitudinal study. *J Urol* 178: 212-216, 2007.

4. Namiki S, Saito S, Tochigi T, Numata I, Ioritani N, Arai Y: Psychological distress in Japanese men with localized prostate cancer. *Int J Urol* 14: 924-929, 2007.

5. Namiki S, Kwan L, Kagawa-Singer M, Saito S, Terai A, Satoh T, Baba S, Arai Y, Litwin MS: Sexual function reported by Japanese and American men. *J Urol* 179: 245-249, 2007.

6. Fujimura T, Shinohara Y, Tissot B, Pang P-C, Kurogochi M, Saito S, Arai Y, Sadilek M, Murayama K, Dell A, Nishimura S, Hakomori S: Glycosylation status of haptoglobin in sera of patients with prostate cancer, vs. benign prostate disease or normal subjects. *Int J Cancer* 122, 39-49, 2008.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願 1 件
2. 実用新案登録 なし

II-11 分担研究報告書

分担研究者 中川 昌之

早期前立腺癌に対する根治術後のQOLの解析と新たなbiomarkerの開発に関する研究

研究要旨

前立腺癌における biomarker の開発に関する基礎的・臨床的検討を行った。

分担研究者氏名： 中川 昌之
所属機関名、職名：鹿兒島大学泌尿器科 教授

A.研究目的 ①前立腺癌（PC）では *GSTP1* をはじめ種々の遺伝子のプロモーター領域のメチル化が知られている。我々はPCにおける遺伝子メチル化の、診断および病期予測マーカーとしての有用性を検討した。②種々の癌で発現亢進している膜型メタロプロテアーゼ ADAM-10 について、そのPCにおける生物学・臨床的意義を検討した。

B.研究方法 ①PCおよび前立腺肥大症（BPH）患者の手術標本を用いて *RASSF1A* および *MT1G* のメチル化をメチル化特異的PCR法等により解析した。また、前立腺マッサージ後の尿検体（VB3）を用いて、*GSTP1* のメチル化について解析した。②培養 PC 細胞（LNCap）を用いて ADAM-10 の発現と細胞内局在を、DHT 存在下と非存在下で免疫学的手法を用いて調べた。また、si-ADAM-10 導入 LNCaP 細胞の増殖能を検討した。さらに、前立腺針生検標本を用いて臨床検体での ADAM-10 の発現を免疫組織染色法で調べた。

C.研究結果 ① *RASSF1A* および *MT1G* のメチル化は、PC ではそれぞれ、74.0%、20.9%、BPH ではそれぞれ、18.5%、63.8%であった。また、VB3 を用いた *GSTP1* 遺伝子メチル化解析では、PC の検出感度 21.7%、特異度 96.7%であった。②ADAM-10 の発現は dihydrotestosterone (DHT) 添加により LNCap の全細胞分画では変化なかったが、核分画での発現が相対的に増加した。ADAM-10 (-) LNCaP 細胞の増殖能は対照に比べて低下し、DHT 添加でその差はさらに拡大した。臨床検体での ADAM-10 の発現は BPH が細胞膜優位であったのに対し、PC では核が優位であった。ADAM-10 の核への集積は高細胞異型群、局所進行癌、PSA 高値群で有意に強かった。

D.考察 ①PC において癌抑制遺伝子である

RASSF1A は有意に高メチル化、解毒系の *MT1G* だが、感度の向上が今後の課題である。②PC において、ADAM-10 は DHT 存在下で核へ集積、AR と結合して細胞増殖に関与していると考えられる。

E.結論 ① *RASSF1A* のメチル化亢進、*MT1G* の低メチル化は、PC のマーカーとなりうる。VB3 検体を用いた *GSTP1* のメチル化解析は、特異度に優れた PC の診断法としての可能性がある。② ADAM-10 は PC の診断および悪性度のマーカーとなりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawamoto K, Okino ST, Place RF, Urakami S, Hirata H, Kikuno N, Kawakami T, Tanaka Y, Pookot D, Chen Z, Majid S, Enokida H, Nakagawa M, Dahiya R: Epigenetic modifications of *RASSF1A* gene through chromatin remodeling in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13: 2541-8, 2007.
2. Arima T, Enokida H, Kubo H, Kagara I, Matsuda R, Toki K, Nishimura H, Chiyomaru T, Tatarano S, Idesako T, Nishiyama K, Nakagawa M: Nuclear translocation of ADAM-10 contributes to the pathogenesis and progression of human prostate cancer. *Cancer Sci* 98: 1720-1726, 2007.

2. 学会発表

1. 榎田英樹, 山形仁明, 西山賢龍, 新村研二, 中川昌之: 前立腺マッサージ後の尿中DNAメチル化測定による前立腺癌の診断. 第95回日本泌尿器科学会総会, 神戸, 2007.4.17.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-12 分担研究報告書

分担研究者 平尾佳彦

早期前立腺癌に対する新規治療法の開発に関する研究

研究要旨

限局性前立腺癌に対する I-125 密封小線源療法 of 排尿機能に及ぼす影響に関する研究を行った。

分担研究者氏名： 平尾佳彦
所属機関名・職名： 奈良県立医科大学泌尿器科
教授

を確認した。本治療後には、副作用である排尿障害に対する治療を考慮する必要がある。

A. 研究目的

限局性前立腺癌に対する根治的治療として、手術治療および放射線治療が広く行われている。放射線治療には外部照射と組織内照射があり、本邦においては 2003 年より I-125 密封小線源治療（小線源治療）が開始された。しかし、小線源治療後には一過性に排尿障害をみることが多く、治療後の排尿状態の変化を把握しておく必要がある。

B. 研究方法

小線源治療後 1 年を経過した 110 例について、治療前、治療後 1、3、6 および 12 カ月の各時点における IPSS（国際前立腺症状スコア）の調査と最大尿流量率（Q max）、1 回排尿量（VV）および残尿量（PVR）の尿流動体検査を実施した。

C. 研究結果

自覚所見である IPSS の各項目スコア、合計スコア、QOL スコアは、いずれも治療後 1 カ月から 6 カ月の間において有意に上昇し、3 カ月目で最も高くなっていたが、12 カ月目には治療前レベルに回復していた。一方、他覚的所見である Q max および VV は治療後 1 カ月から 6 カ月の間において有意に低下し、3 カ月目に最も低くなっていたが、12 カ月目には治療前レベルに回復していた。PVR は治療後 3 カ月から 6 カ月の間において有意に増加し、治療後 12 カ月目には治療前レベルに回復していた。

D. 考察

自覚的所見である IPSS の経時的変化における一過性の悪化は、諸家の報告と同様の結果であった。また、他覚的所見である尿流動体検査の経時的変化も、IPSS と同様に一過性の悪化を示し、自覚的所見の変化を客観的に裏付けるものであった。

E. 結論

限局性前立腺癌に対する小線源治療では、術後半年間に一過性の排尿状態の悪化がみられること

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka N, Fujimoto K, ¹Kondo H, Chihara Y, Torimoto M, Hirao Y, Saito I. Prostatic volume and volume-adjusted prostate-specific antigen as predictive parameters for T1c prostate cancer Acta Urol Jpn 53: 459-465, 2007.
2. Tanaka N, Fujimoto K, Chihara Y, Torimoto M, Hirao Y, Konishi N, Saito I. Prostatic volume and volume-adjusted prostate-specific antigen as predictive parameters for prostate cancer patients with intermediate PSA levels. Pros Cancer Pros Dis 10: 274-278, 2007.
3. Tanaka N, Fujimoto K, Hirao Y, Shimizu K, Tsujimoto S, Samma S. Endocrine response to a single injection of goserelin 3.6 mg or leuprolide 3.75 mg in men with prostate cancer. J Reproduct System, 53: 289-293, 2007.

2. 学会発表

1. 低線量率小線源治療後の ICIQ-SF および IPSS の経時的変化についての検討. 田中宣道、平尾佳彦 他 第42回日本癌治療学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-13 分担研究報告書

分担研究者 武田正之

早期前立腺癌に対する根治術後の排尿、性功能に関する研究

研究要旨

長期術前内分泌療法後pT0症例のPSA再発について検討を加えた。

分担研究者氏名： 武田正之
所属機関名、職名：山梨大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

根治的前立腺摘除におけるpT0症例の頻度は0.07-4.2%と報告されている。また、長期術前内分泌療法後pT0症例はcT1-3癌の16%に、cT1-2癌の29%に認められる。本研究では長期術前内分泌療法後の病理学的に確認された腫瘍消失がPSA非再発に寄与するかどうか検討を加えた。

B. 研究方法

2001年から2006年間のcT1-2NOMO前立腺全摘症例194例についてretrospective chart analysisを施行した。

C. 研究結果

観察期間は1年から6年。術前内分泌療法はLH-RH analogue + 非ステロイド性抗男性ホルモン剤 (bicalutamide or flutamide)、非ステロイド性抗男性ホルモン剤単独または非ステロイド性抗男性ホルモン剤単独 (clormadinone) で行われた。pT0症例数：内分泌療法施行 (NET+群)；30/94例 v. s. 内分泌療法非施行 (NET-群)；1/100例 (P<0.001)、長期内分泌療法施行 (半年以上、PNET+群)；26/67例 v. s. 短期内分泌療法施行 (半年未満、PNET-群)；4/27例 (P<0.05)。PSA再発例：51例、うちPNET+pT0；3/26例、PNET-pT0；1/4例 (すべてcT1c)、PNET+群 v. s. PNET-群；N.S.、NET+群 v. s. NET-群；N.S.、PNET+群 v. s. NET-群；N.S.

D. 考察、結論

長期術前内分泌療法後pT0症例はPSA再発に関して良好な予後を有するとはいえない。より大きな

長期前向き研究によって評価される必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 滝花義男、土田孝之、座光寺秀典、小室三津夫、古谷泰久、野村照久、深澤瑞也、荒木勇雄、田邊信明、武田正之；Free/Total PSA比と前立腺針生検または前立腺全摘標本における病理学的検査との関連性について。泌尿器外科18(8), 1045-1047 (2005)

2. 学会発表

1 Takashi Yamagishi, Hidenori Zakohji, Mizuya Fukazawa, Teruhisa Nomura, Takayuki Tsuchida, Yoshio Takihana, Isao Araki, Masayuki Takeda. High Incidence of Non-detected Tumor (pT0) After Neoadjuvant Endocrine Treatment and Radical Prostatectomy Was Not Correlated With Lower Incidence of PSA Recurrence in Localized Prostatic Carcinoma in Yamanashi, Japan. The annual meeting of AUA, (Orland, Florida), 2008.

2. 川口 真琴、野村 照久、高木 孝治、石川 覚之、中込 宙史、間庭 章光、三神 裕紀、澤田 智史、土田 孝之、深澤 瑞也、滝花 義男、荒木 勇雄、武田 正之。ミニマム創内視鏡下前立腺全摘除術-逆行性アプローチと両行性アプローチの比較検討。第95回日本泌尿器科学会総会、神戸、2007年

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

III 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Usami M, Akaza H, Arai Y, et al.	Bicalutamide 80mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients	Prostate Cancer Prostatic Dis	10	1-8	2007
Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al.	Japan Study Group of Prostate Cancer (J-CaP). Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CaP	Jpn J Clin Oncol	37	775-81	2007
Nagata Y, Sonoda T, Mori M, et al.	Dietary isoflavones may protect against prostate cancer in Japanese men	J Nutr	137	1974-1979	2007
Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, et al.	Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: correlation with stepwise histopathology	J Magn Reson Imaging	27	132-139	2007
Kitamura H, Torigoe T, Asanuma H, et al.	Down-regulation of HLA class 1 antigen in prostate cancer tissues and up-regulation by histone deacetylase inhibition	J Urol	178	692-696	2007
Suzuki K, Nakamura K, Kato K, et al.	Exploration of target molecules for prostate cancer gene therapy	Prostate	67	1163-1173	2007
Shimizu Y, Segawa T, Inoue T, et al.	Increased Akt and phosphorylated Akt expression associated with malignant biological features of prostate cancer in Japanese men	BJUint	100	685-690	2007
Muto S, Yasuda M, Kamiyama Y, et al.	Testosterone decreased urinary-frequency in nNOS-deficient mice.	Int J And	31	67-70	2007
Ide H, Nakagawa T, Terado Y, et al.	Tyk2 expression and its signaling enhances the invasiveness of prostate cancer cells	Biol Biophys Res Com		In press	2007

Kato T, Komiya A, Suzuki H, et al.	Effect of androgen deprivation therapy on quality of life in Japanese men with prostate cancer	Int J Urol	14	416-421	2007
Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, et al.	Postoperative inguinal hernia after radical prostatectomy for prostate cancer	Urology	69	326-9	2007
Nakashima J, Tanimoto A, Kikuchi E, et al.	Clinical implications of tumor size and local extent of primary prostatic lesions in prostate cancer patients with metastases: value of endorectal mri in patients with metastases	Urology	70	86-90	2007
Furukawa J, Miyake H, Takenaka A, et al.	Persistent expression of Aurora-A after neoadjuvant hormonal therapy as a predictor of a poor clinical outcome in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer	BJU int	100	310-314	2007
Matsumoto K, Irie A, Satoh T, et al.	Expression of S100A2 and S100A4 predicts for disease progression and patient survival in bladder cancer	Urology	70	602-607	2007
Namiki S, Saito S, Nakagawa H, et al.	Impact of unilateral sural nerve graft on recovery of potency and continence following radical prostatectomy: 3-year longitudinal study	J Urol	178	212-216	2007
Namiki S, Kwan L, Kagawa-Singer M, et al.	Sexual function reported by Japanese and American men	J Urol	179	245-249	2007
Fujimura T, Shinohara Y, Tissot B, et al.	Glycosylation status of haptoglobin in sera of patients with prostate cancer, vs. benign prostate disease or normal subjects	Int J Cancer	122	39-49	2008
Kawamoto K, Okino ST, Place RF, et al.	Epigenetic modifications of <i>RASSF1A</i> gene through chromatin remodeling in prostate cancer	Clin Cancer Res	13	2541-2548	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷