

The potential of chemokines as treatment target/biomarker in prostate cancer metastasis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/44214

【総説】

第12回 金沢大学十全医学賞受賞論文

論文 前立腺癌の浸潤・転移におけるケモカインの役割の解明と治療およびバイオマーカーへの応用

The potential of chemokines as treatment target/biomarker in prostate cancer metastasis

泉 浩二 (いずみ こうじ)

「がん」は日本人の死因第1位であり、年々罹患者数は増加している。中でも加齢や生活環境の欧米化が一因と考えられている前立腺癌の罹患数は右肩上がり増加しており、2015年には男性の癌罹患数第1位となると見込まれている*。現在、進行前立腺癌に対してはandrogenとその受容体androgen receptor (AR) を標的としたandrogen除去療法 (androgen-deprivation therapy: ADT) が標準的な治療と位置付けられている。しかし、ADTによりしばらくは病勢がコントロールされるが、大多数の症例がADTの効かない状態、すなわち去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) となり、治療が難しい病態となる。CRPCに対する根本的な治療は存在せず、どのようなメカニズムでCRPCという病態が引き起こされ、癌細胞が浸潤・転移するのかということの解明することが、有効な治療法の開発に直結すると考えられる。我々はARとケモカインを介したCRPCにおける癌進展メカニズムの解明に焦点をあて研究を行っているが、本論文では特にchemokine (CC motif) ligand 2 (CCL2) の前立腺癌増悪における役割についての基礎的な研究成果と臨床応用の可能性について報告する。

*国立研究開発法人国立がん研究センター

I. CRPCにおけるandrogen/ARシグナルの意義

CRPCとなった後もandrogen/ARシグナルは前立腺癌のさらなる増悪におも重要な役割を果たしていると考えられており、そのメカニズムについては様々な報告がなされている。ADTとして行われる黄体形成ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone; LH-RH) アゴニストまたはアンタゴニストによって抑制がかかるのは精巣由来のandrogenであるが、我々は高々5%ほどの副腎性androgenが前立腺癌再燃を引き起こす可能性があることを明らかにした^{1,2)}。さらに、前立腺癌の転移の80%が骨に生じることから、骨での癌微小環境に着目し、dehydroepiandrosteroneからより活性の高いandrogenであるdehydrotestosteroneへの生合成に骨由来の間質細胞が関与し、前立腺癌の骨転移の増悪に寄与していることも明らかにした³⁾。これらのメカニズムは前立腺癌細胞のandrogenに対する感受性の亢進、すなわちhypersensitivityの状態が前提として考えられているが、このほかにもCRPCにおいてandrogen/ARシグナルが前立腺癌の増悪に寄与するメカニズムがいくつか報告

されている (図1)。

一方でandrogen/ARシグナルに関しては、癌細胞の増殖には促進的に働いているものの、癌細胞の浸潤・転移には抑制的に働いていることが報告されている。NiuらはARの発現のないヒト前立腺癌細胞株PC-3にARを強制発現させたところ、浸潤・転移能が抑えられることを報告した。さらに前立腺上皮のARをノックアウトしたTRAMPマウス (前立腺癌が自然発生するマウスモデル) では、癌の浸潤・転移能が高まることも報告した⁴⁾。このandrogen/ARシグナルに関する二つの相反する機能は相互排他的なものではなく、同一患者においてもモザイク状に細胞群を形成しているものと考えている。実際、前立腺癌の診断や予後予測において現在最も有用なバイオマーカーと考えられているprostate-specific antigen (PSA) はARによって誘導されるが、PSAが極めて低いにもかかわらず、前立腺癌の悪性度を示す病理組織学的分類であるGleason gradeが非常に高い症例も存在する。ADTによってandrogen/ARシグナルを遮断した状態では多くの前立腺癌細胞は死滅もしくは活性が抑制されるが、androgen高感受性となった癌細胞は引き続きandrogen/ARシグナルを介して増殖していく。一方で、

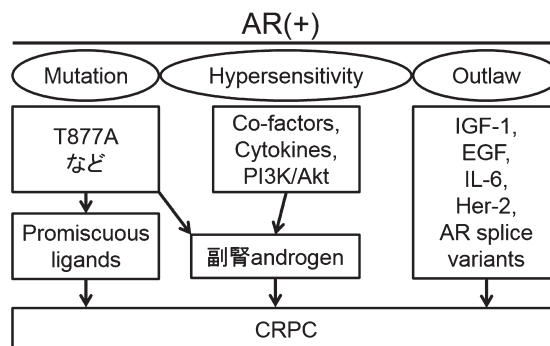


図1 ARを介したCRPCの機序 (文献1より転載・改編)

AR遺伝子のmutationによって抗androgen剤がligandとして機能するようになることが報告されている。LigandによらずARが活性化されるような状態、とくに最近ではAR splice variantにより恒常的にARが活性化されることがCRPCの主な機序である可能性が報告されている。Hypersensitivityについては、ARの遺伝子増幅や、co-factorの活性の変化などにより微量のandrogenでも強くARシグナルが活性化されることが報告されている。

androgen/ARシグナルが遮断されることで増殖能は抑制されるが浸潤・転移能の高い癌細胞も出現する。近年注目される癌細胞の不均一性という観点からすると、これらの異なるARの機能を持つ細胞群が同一個体内に同時に存在することは癌進展に好都合な環境であり、一つのターゲットでは完治できない臨床の状況をよく説明している。

II. Androgen/ARシグナル抑制下で転移能獲得のカギとなるCCL2

実験的に前立腺癌のandrogen/ARシグナルを抑制した場合、転移能が亢進するかどうかを明らかにした研究はこれまではなかった。ヒト前立腺癌細胞C4-2のARをノックダウン (siAR) し増殖能や遊走能をコントロール (scramble: scr) と比較したところ、増殖は抑制されたが、遊走能は亢進した。サイトカインアレイで両細胞の培養上清のサイトカイン濃度を調べたところ、アレイに搭載されている36種のサイトカインの中で唯一CCL2の濃度だけがC4-2 siARにおいて亢進していた (図2A)。さらにELISAで定量すると、C4-2 siARにおいてはC4-2 scrと比べ約8倍のCCL2濃度の上昇が認められた (図2B)。これらの結果は、前立腺癌のARをノックダウンすることによってC4-2からCCL2が分泌されること、つまりARがCCL2を抑制していることを示唆している。CCL2はARの発現のないPC-3を用いた実験においては、前立腺癌の増悪をもたらすことが報告されていたため⁹⁾、我々は遊走能を亢進させる因子はこのCCL2ではないかと考えた。C4-2 siARをCCL2の中和抗体とともに培養すると、亢進した遊走能が抑えられたため、C4-2自身が分泌したCCL2がautocrine作用でC4-2の遊走能を亢進させていたことが明らかとなった (図2C)。CCL2の分泌亢進はさらにsignal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)の活性化をもたらす、matrix metalloproteinase 9 (MMP9)やsnailの産生を亢進させ、上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) を誘導していることが明らかとなった。CCL2の中和抗体はSTAT3の活性を抑制し、MMP9とsnailの発現レベルも減少させた (図2D)。

次に*in vivo*において前立腺癌のARの役割を検証するためにマウス前立腺癌細胞株TRAMP-C1をヌードマウスの前立腺に正所性に移植した。TRAMP-C1 siAR接種マウスではTRAMP-C1 scr接種マウスと比べ形成された腫瘍は小さかったが、遠隔転移を有する数が有意に増加した (図3A)。CCL2の特異的受容体CCR2のアンタゴニストがCCL2の中和抗体と同様にCCL2による遊走能亢進の効果を抑える効果があることを確認した上で (図3B)、CCR2のアンタゴニストをTRAMP-C1 siAR接種マウスに投与すると遠隔転移は抑制された (図3A)。TRAMP-C1 siARにより形成された腫瘍の免疫染色ではCCL2, STAT3, MMP9, snailの発現のほか、マクロファージで陽性となるF4/80が有意に亢進しており、これらはCCR2アンタゴニスト投与で抑制された (図3C)。

同一の前立腺癌患者の診断時とCRPCとなった後との前立腺生検標本の免疫組織染色を比較したところ、CRPC後では診断時よりもARの発現は抑制されており、CCL2の発現が高い傾向にあった (図3D)。

III. 腫瘍随伴性マクロファージとCCL2

近年、腫瘍随伴性マクロファージ (tumor-associated macrophages: TAM) が前立腺癌細胞と協調的に癌細胞生存に有利な癌微小環境を作り出していることが明らかになってきた。また、創傷治癒過程において、マクロファージのandrogen/ARシグナルを遮断することで癌の微小環境に類似した免疫抑制環境を誘導することも報告されている⁶⁾。CCL2は別名macrophage chemotactic protein-1 (MCP-1) と呼ばれ、マクロファージの強力な走化因子で

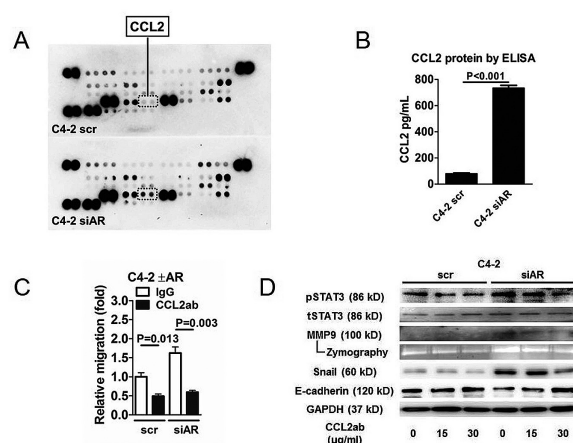


図2 前立腺癌細胞株C4-2におけるARの抑制 (siAR) によるCCL2の分泌亢進 (文献7より転載・改編)

A. 培養上清を用いてサイトカインアレイを行い、サイトカインの変化を調べた。B. ELISAにてARの抑制の有無によるCCL2の分泌変化を定量した。C. ARの抑制による遊走能 (migration) の変化およびCCL2の中和抗体 (CCL2ab) を加えることによる遊走能の変化を調べた。D. ARの抑制とCCL2abの添加によるEMT関連蛋白の変化をウェスタンブロットで調べた。

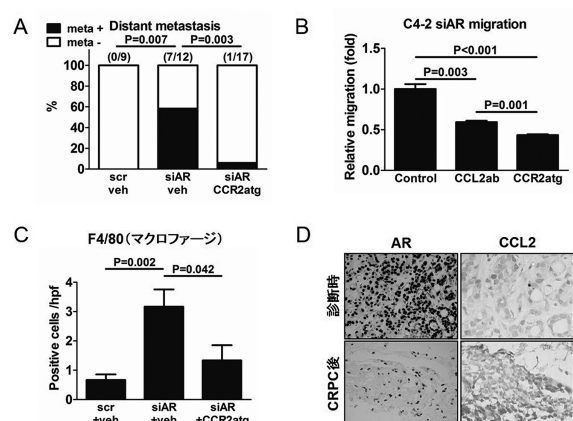


図3 マウスモデルとヒト組織でのCCL2の意義 (文献7より転載・改編)

A. マウス前立腺癌細胞株 (TRAMP-C1 scrおよびsiAR) をヌードマウスの前立腺に正所性に移植し、siAR群についてはCCR2アンタゴニスト (CCR2atg) 腹腔内投与群を設定し、転移の有無を評価した。B. C4-2を用いてCCR2atgがCCL2abと同様に遊走能を抑制することを確認した。C. TRAMP-C1により形成された腫瘍でF4/80染色 (マクロファージの免疫染色) を行いマクロファージの浸潤数を比較した。D. 同一のヒト前立腺癌患者組織の診断時とCRPC後の前立腺癌組織のARとCCL2の免疫染色を行い比較した。

もある。ADTを行っている状態での癌微小環境内において、CCL2を大量に分泌するようになる前立腺癌細胞がTAMとどのような相互作用を及ぼしているかを明らかにするために、前立腺癌細胞株とヒトマクロファージ様細胞株THP-1を用いて実験を行った。C4-2 siARは予想通りTHP-1の癌細胞へ向かう遊走を亢進させた(図4A)。興味深いことに、THP-1 siARとC4-2 siARは協調的に互いの細胞からのCCL2の分泌を亢進させた(図4B)。

マクロファージARの役割を*in vivo*で検証するためにマクロファージ特異的にARをノックアウト (macrophage AR specific knockout: MARKO) させたTRAMPマウス(MARKO/TRAMP)を作製した(図4C)。約30週齢において、MARKO/TRAMPマウスはwild type TRAMPマウスと比べ有意に遠隔転移が多く認められた(図4D)。さらに、MARKO/TRAMPマウスの前立腺癌組織の免疫染色ではマクロファージの浸潤数(F4/80)、CCL2、STAT3、MMP9、snailいずれも発現が亢進していた。ADTを施行すると癌細胞とTAMからそれぞれのCCL2の分泌が相乗的に亢進しそれぞれが引き付け合い、転移・浸潤傾向が促進されるという一種の悪循環が存在する可能性が示された(図5)⁷⁾。

2014年に新規抗androgen剤であるenzalutamideがCRPCに対する治療薬として本邦でも保険適応が認められた。第Ⅲ相試験においてはプラセボ群と比較しenzalutamide群で有意に生存期間の延長が認められたものの⁸⁾、根治を望むことはできず前立腺癌細胞はいずれ耐性を獲得する。我々はこの耐性獲得機序にもCCL2およびTAMが寄与していることを明らかにした。enzalutamideは前立腺癌細胞のandrogen/ARシグナルを抑制し、続いて内因性のSTAT3インヒビターであるprotein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3) が抑制されることでSTAT3の活性化をもたらす。最終的にはCCL2の分泌を亢進させTAMをリクルートすることで前立腺癌細胞の転移能を亢進させる⁹⁾。

非常に興味深いことに、マクロファージとケモカインが前立腺癌の発癌段階においても重要な役割を果たしていることを示す結果も得ている。ヒト前立腺上皮細胞株RWPE-1をヌードマウス皮下に移植しても腫瘍は形成されなかったが、THP-1とともに長期間培養したのちにヌードマウスに移植したところ腫瘍が形成された。THP-1との長期間の培養によりCCL4の分泌が亢進し、さらにp53/PTENの発現低下が生じるためであり、実際CCL4の中和抗体によってこれら一連の変化が抑制されることも確認できた¹⁰⁾。

IV. Androgen/ARシグナルの状態に依存しないCCL2の作用

ヒト組織マイクロアレイを用いた免疫組織染色では、前立腺癌組織では正常前立腺組織と比べ有意にCCL2の発現とマクロファージ (CD68) の浸潤数が亢進していた(図6A, B)。前立腺癌組織間の比較でもCCL2陽性組織はCCL2陰性組織と比べマクロファージの浸潤数が有意に多かった(図6C)。また、CCL2陽性前立腺癌患者はCCL2陰性患者と比較し有意に生存期間が短縮していた。

これらの結果はADTを施行していない患者においてもそもそもCCL2が高いと再発リスクや生命予後が悪い可能性を示している。転移能が高いような高悪性度の癌が

CCL2を分泌するのではないかと考え、我々はC4-2から特に遊走能の高い細胞をより分けるため、遊走能試験で遊走した細胞 (C4-2 mig) だけを集め(図6D)、ももとのC4-2の細胞集団 (C4-2 prt) と比較を行った。C4-2 migではC4-2 prtと比較し、EMT傾向と遊走能亢進が認められると同時に(図6E, F)、CCL2の有意な分泌亢進が認められた(図6G)¹¹⁾。

これらの結果は浸潤・転移能の高い前立腺癌細胞がCCL2をより分泌していることを示唆している。

V. バイオマーカーとしてのCCL2の意義

現在、PSAは前立腺癌の最も有用なバイオマーカーと考えられている。CRPCとなった後でもandrogen/ARシ

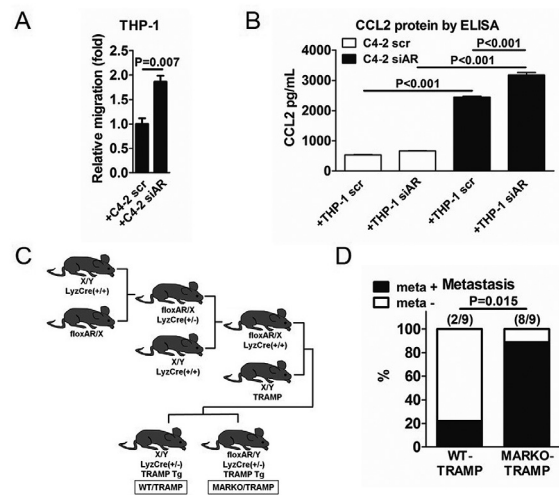


図4 マクロファージARの役割 (文献7より転載・改題)

A. 前立腺癌細胞のARを抑制することによるマクロファージ様細胞 (THP-1) の癌細胞側への移動の変化を調べた。B. ARの抑制の有無によるC4-2とTHP-1の共培養時の培養上清中のCCL2の分泌変化をELISAにて調べた。C. LyzCreおよびfloxARマウスを掛け合わせマクロファージ特異的ARノックアウト (macrophage AR specific knockout: MARKO) マウスを作製したのち、さらにTRAMPマウスと掛け合わせMARKO/TRAMPマウスを作製した。D. 約30週齢における、MARKO/TRAMPマウスとwild type TRAMPマウスにおける遠隔転移の有無を比較した。

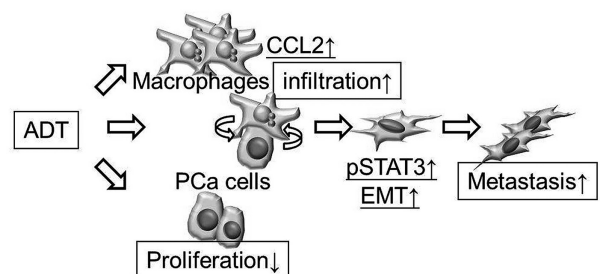


図5 ADTによる前立腺癌細胞の転移促進機構

ADTによって多くの前立腺癌細胞 (PCa) は死滅あるいは増殖能が低下するが、生き残った細胞には分泌亢進したCCL2のautocrine作用によってEMTが引き起こされる。この時、CCL2はマクロファージを腫瘍内へ引き込み、マクロファージと前立腺癌細胞との間の相互作用によりさらにCCL2が分泌されるため、一連のサイクルが加速していく。最終的にはEMTを生じた前立腺癌細胞の一部が遊走・浸潤し遠隔転移を引き起こす。

ゲナルが前立腺癌の増悪に重要な役割を果たしているため、androgen/ARシグナルの下流であるPSAは前立腺癌の病勢を反映する。一方で我々が示したandrogen/ARシグナルを抑制することで浸潤・転移が促進される機序が働いている場合、あるいはCCL2がandrogen/ARシグナルの活性とは関係なく前立腺癌の浸潤・転移を促進している場合は、理論上PSAは前立腺癌の病勢を反映しない。実際、PSAが100ng/mL以上の症例ではPSAそのものは予後を予測できないことを明らかにした(図7A)¹²⁾。また、PSAが非常に低い値で前立腺癌が発見された場合も、逆に病勢が進行していることが多いことを明らかにした(図7B)¹³⁾。さらには、骨転移を有する前立腺癌患者に骨転移治療のための骨修飾薬の一つであるゾレドロン酸を投与した場合、その後の短期間でのPSAの変化は予後を予測する指標にならないことも示した¹⁴⁾。

このようにPSAのウィークポイントが明らかになる中で、新たなバイオマーカーとして血清CCL2が有用かどうかを前立腺癌患者255名の診断時の血清を用いて検討した。血清CCL2が高いと生存期間が短く(図7C)、CRPCとなるまでの期間が有意に短縮した(図7D)。Tsaurらも6種類のケモカインについて前立腺癌の血清バイオマーカーとしての有用性を検討したパイロットスタディーにおいて、我々の結果と同様にCCL2のみが診断のためのバイオマーカーとして有用であったと報告している¹⁵⁾。我々の実験結果からはPSAとCCL2が互いに弱点を補完し合う可能性が示唆されたため、これら二つの血清バイオマーカーを組み合わせる場合に、より有用性の高いバイオマーカーとなると考えた。そこでPSAが100ng/mL以上かつCCL2が320pg/mL以上を満たす場合をpoor risk、PSAが100ng/mL以上かつCCL2が320pg/mL以上どちらかを満たす場合をintermediate risk、PSAが100ng/mL未満かつCCL2が320pg/mL未満を満たす場合をgood riskとする新たな予後予測分類を考案した。この予後予測分

類によりはっきりと異なる「生存期間」および「CRPCとなるまでの期間」を示す3群に分けることが可能であった(図7E, F)¹¹⁾。これらの結果はPSAやCCL2単独で行った予後予測による分類の結果よりも明瞭にリスク分けができていた。

おわりに

一連の研究においては、*in vitro*, *in vivo*, そしてヒト組織で一貫してARシグナルの抑制が前立腺癌細胞とTAMからのCCL2分泌を誘導し、癌細胞にEMT, ひいては浸潤・転移をもたらすことを示した。CCL2はADT施行中にCRPCとなった前立腺癌患者に対する治療ターゲットとなると考えられるだけではなく、もともとCCL2が高い場合にはCRPCとなる以前でも治療ターゲットとなる可能性がある。現在CCL2をブロックする有効な治療薬は承認されておらず、特異的にCCL2をブロックする薬剤の開発を期待したい。また、CCL2のバイオマーカーとしての有用性についてはより多くのデータで検証する必要があると考えている。前立腺癌については発癌から増殖・浸潤・転移に至るまでにCCL2以外にも多くのケモカインが関連しており、今後はその詳細な分子機構の全貌を解明し、新たな治療法の開発に繋げていきたい。

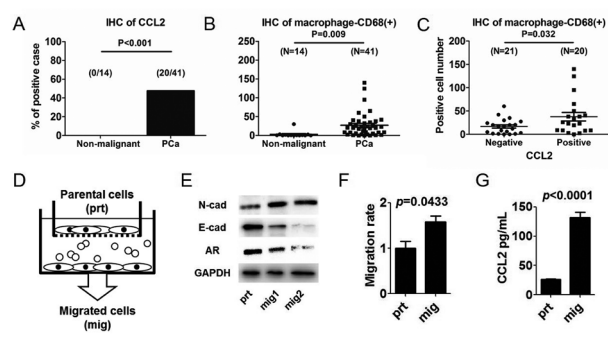


図6 転移能とCCL2(文献7および11より転載・改編)
A. 組織マイクロアレイを用いてヒト前立腺癌とヒト非癌前立腺組織でのCCL2の発現の比較を行った。B. 同様に組織内へ浸潤しているCD68陽性マクロファージ数の比較を行った。C. CCL2陰性と陽性の前立腺癌組織におけるCD68陽性マクロファージ数の比較を行った。D. 8μmの小孔を有する上槽トランスウェルにC4-2細胞(prt)を置き、遊走し小孔を通り抜け下槽に接着したC4-2細胞(mig)を回収した。E. prtとmig(1および2は別に採取)のEMTマーカーおよびARの蛋白発現をウェスタンブロットで検討した。F. prtとmigの遊走能を比較した。G. prtとmigのCCL2の分泌量をELISAにて比較した。

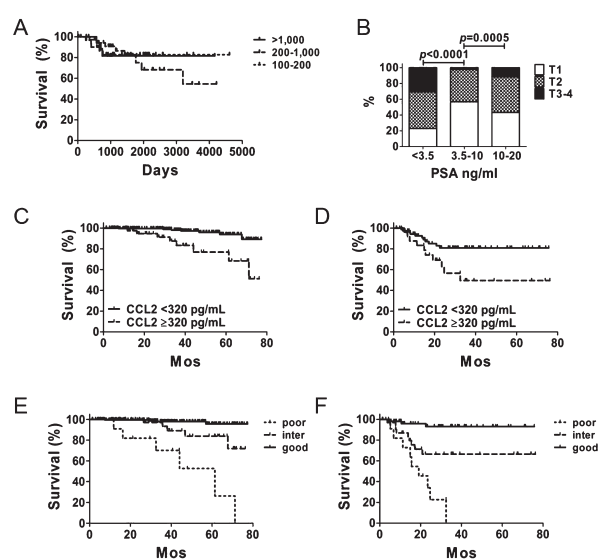


図7 前立腺癌のバイオマーカーとしてのCCL2の役割(文献11, 12および13より転載・改編)
A. 診断時血清PSA値が100 ng/mL以上の前立腺癌患者90人を100-200 ng/mL, 200-1,000 ng/mL, 1,000 ng/mL以上の3群に分けた場合の前立腺癌特異的生存曲線を示す($p=0.7742$)。B. 診断時血清PSA値が20 ng/mL以下の前立腺癌患者406人を3.5 ng/mL以下, 3.5-10 ng/mL, 10-20 ng/mLの3群に分けた場合のT stageの分布を示す。C. 前立腺癌患者255人を診断時血清CCL2値320 pg/mLで2群に分けた場合の全生存曲線を示す($p=0.0008$)。D. 同様にADTを施行した患者102人についての無CRPC(CRPCとなるまでの期間)生存曲線を示す($p=0.0196$)。E. 前立腺癌患者255人を診断時血清CCL2値320 pg/mL以上と診断時血清PSA値が100 ng/mL以上の二つを満たすものをpoor risk群、一つ満たすものをintermediate risk群、一つも満たさないものをgood risk群と分類した場合の全生存曲線を示す($p<0.0001$)。F. 同様にADTを施行した患者102人についての各risk群の無CRPC生存曲線を示す($p<0.0001$)。

謝 辞

平成 27 年度 (第 12 回) 金沢大学十全医学会賞受賞にあたり、会長の太田哲生先生をはじめ、本賞の選考委員の先生方、運営されている関係者の皆様により御礼申し上げます。一連の研究を行うにあたり、臨床・基礎の様々な局面でご支援を賜りました金沢大学集学的治療学 (泌尿器科) 並木幹夫教授、大学院時代から前立腺癌の基礎研究をご指導くださいました溝上敦准教授、腫瘍学に興味を持つきっかけを作ってくださいました金沢大学がん高度先進治療センター (腫瘍内科) の矢野聖二教授、AR についてのあらゆることを教えてくださった Rochester 大学の Chawnsang Chang 教授、腫瘍免疫学や動物実験を基本から丁寧にご指導くださった National Health Research Institutes in Taiwan の Wen-Jye Lin 先生には深く感謝いたします。また、多大なるご協力をいただきました金沢大学泌尿器科および腫瘍内科の皆様および Chang 教授のラボの同僚の皆様にも心より感謝いたします。

文 献

- 1) Mizokami A, Koh E, Fujita H, Maeda Y, Egawa M, Koshida K, Honma S, Keller ET, Namiki M. The adrenal androgen androstenediol is present in prostate cancer tissue after androgen deprivation therapy and activates mutated androgen receptor. *Cancer Res* 64: 765-771, 2004
- 2) Narimoto K, Mizokami A, Izumi K, Mihara S, Sawada K, Sugata T, Shimamura M, Miyazaki K, Nishino A, Namiki M. Adrenal androgen levels as predictors of outcome in castration-resistant prostate cancer patients treated with combined androgen blockade using flutamide as a second-line anti-androgen. *Int J Urol* 17: 337-345, 2010
- 3) Mizokami A, Koh E, Izumi K, Narimoto K, Takeda M, Honma S, Dai J, Keller ET, Namiki M. Prostate cancer stromal cells and Incap cells coordinately activate the androgen receptor through synthesis of testosterone and dihydrotestosterone from dehydroepiandrosterone. *Endocr Relat Cancer* 16: 1139-1155, 2009
- 4) Niu Y, Altuwajiri S, Lai KP, Wu CT, Ricke WA, Messing EM, Yao J, Yeh S, Chang C. Androgen receptor is a tumor suppressor and proliferator in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 12182-12187, 2008
- 5) Loberg RD, Day LL, Harwood J, Ying C, St John LN, Giles R, Neeley CK, Pienta KJ. CCL2 is a potent regulator of prostate cancer cell migration and proliferation. *Neoplasia* 8: 578-586, 2006
- 6) Lai JJ, Lai KP, Chuang KH, Chang P, Yu IC, Lin WJ, Chang C. Monocyte/macrophage androgen receptor suppresses cutaneous wound healing in mice by enhancing local TNF-alpha expression. *J Clin Invest* 119: 3739-3751, 2009
- 7) Izumi K, Fang LY, Mizokami A, Namiki M, Li L, Lin WJ, Chang C. Targeting the androgen receptor with sirna promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage

recruitment *via* CCL2/CCR2-induced STAT3 activation. *EMBO Mol Med* 5: 1383-1401, 2013

8) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371: 424-433, 2014

9) Lin TH, Izumi K, Lee SO, Lin WJ, Yeh S, Chang C. Anti-androgen receptor ASC-J9 versus anti-androgens MDV3100 (enzalutamide) or casodex (bicalutamide) leads to opposite effects on prostate cancer metastasis *via* differential modulation of macrophage infiltration and STAT3-CCL2 signaling. *Cell Death Dis* 4: e764, 2013

10) Fang LY, Izumi K, Lai KP, Liang L, Li L, Miyamoto H, Lin WJ, Chang C. Infiltrating macrophages promote prostate tumorigenesis *via* modulating androgen receptor-mediated CCL4-STAT3 signaling. *Cancer Res* 73: 5633-5646, 2013

11) Izumi K, Mizokami A, Lin HP, Ho HM, Iwamoto H, Maolake A, Natsagdorji A, Kitagawa Y, Kadono Y, Miyamoto H, Huang CK, Namiki M, Lin WJ. Serum chemokine (CC motif) ligand 2 level as a diagnostic, predictive, and prognostic biomarker for prostate cancer. *Oncotarget*. In press.

12) Izumi K, Lin WJ, Miyamoto H, Huang CK, Maolake A, Kitagawa Y, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, Namiki M. Outcomes and predictive factors of prostate cancer patients with extremely high prostate-specific antigen level. *J Cancer Res Clin Oncol* 140: 1413-1419, 2014

13) Izumi K, Ikeda H, Maolake A, Machioka K, Nohara T, Narimoto K, Ueno S, Kadono Y, Kitagawa Y, Konaka H, Mizokami A, Namiki M. The relationship between prostate-specific antigen and tnm classification or gleason score in prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. *Prostate* 75: 1034-1042, 2015

14) Izumi K, Mizokami A, Itai S, Shima T, Shigehara K, Miwa S, Maeda Y, Konaka H, Koh E, Namiki M. Increases in bone turnover marker levels at an early phase after starting zoledronic acid predicts skeletal-related events in patients with prostate cancer with bone metastasis. *BJU Int* 109: 394-400, 2012

15) Tsaor I, Noack A, Makarevic J, Oppermann E, Waaga-Gasser AM, Gasser M, Borgmann H, Huesch T, Gust KM, Reiter M, Schilling D, Bartsch G, Haferkamp A, Blaheta RA. CCL2 chemokine as a potential biomarker for prostate cancer: A pilot study. *Cancer Res Treat* 47: 306-312, 2015



Profile

略歴 2001年3月 金沢大学医学部医学科卒業
 2001年4月 金沢大学泌尿器科入局
 2008年7月 金沢大学がん研究所腫瘍内科研修 (2009年3月まで)
 2010年3月 金沢大学大学院医学系研究科卒業
 2010年10月 George Whipple Lab for Cancer Research, University of Rochester, Rochester, NY, research associate
 2012年10月 金沢大学泌尿器科 (国際がん治療学特任助教)
 今後の抱負: 今後も金沢大学並びに十全医学会のさらなる発展のために命懸けで貢献していきたいと思っています。