

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11504

研究課題名(和文) TAK-1を標的とした骨破壊抑制と骨形成誘導活性を併せ持った新規抗腫瘍療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel anti-myeloma agents with potent bone anabolic actions

研究代表者

寺町 順平 (TERAMACHI, Jumpei)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・講師

研究者番号：20515986

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)：多発性骨髄腫は、骨吸収の亢進と骨形成の抑制が相まって広範な骨破壊性病変を呈する。我々はTAK1が骨髄腫細胞において活性化していることを見出し、TAK1の阻害が腫瘍細胞の細胞死を誘導することを見出した。TAK1のリン酸化は骨髄腫細胞との共培養により骨髄間質細胞にも誘導され、VCAM1を介した腫瘍細胞との接着やIL-6、RANKLの発現を誘導した。TAK1阻害は破骨細胞形成を抑制する一方、抑制された骨芽細胞分化を回復した。骨髄腫モデルマウスにおいて、TAK1阻害は腫瘍の伸展に加え、骨病変形成も抑制した。TAK1阻害は腫瘍細胞のみならず骨髄微小環境を標的とする治療薬の候補となりうると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、現在も尚重大な臨床課題として残されている腫瘍細胞と骨髄微小環境との細胞間相互作用がもたらす薬剤耐性を克服し、骨破壊性悪性腫瘍における骨形成の回復・骨再生という患者QOLの改善に向けた新規治療法の開発に繋がる点に特色と意義がある。TAK1は骨髄腫だけでなく他の種々の悪性腫瘍においても標的分子となりうることが考えられ、TAK1を標的とした治療法の開発は癌全般の新規治療法の開発にも波及することが期待できる。TAK1の抑制は直接的に破骨細胞分化を抑制し、骨芽細胞分化を惹起させるため腫瘍性骨喪失のみならず炎症性骨喪失、薬剤性骨喪失に対する新規骨形成療法の開発への新たな道を拓くことが予想される。

研究成果の概要(英文)：Multiple myeloma (MM) has a unique propensity to develop and expand almost exclusively in the bone marrow and generates destructive bone disease. We demonstrate that TGF- β -activated kinase-1 (TAK1) is constitutively overexpressed and phosphorylated in MM cells, and that TAK1 inhibition induce apoptosis in MM cells. TAK1 phosphorylation was also induced along with upregulation of VCAM-1 in bone marrow stromal cells (BMSCs) in cocultures with MM cells, which facilitated MM cell-BMSC adhesion while inducing IL-6 production and receptor RANKL expression by BMSCs. Furthermore, TAK1 inhibition suppressed osteoclastogenesis, and restored osteoblastic differentiation suppressed by MM. Treatment with the TAK1 inhibitor suppressed MM growth and prevented bone destruction and loss in mouse MM models. Therefore, TAK1 inhibition may be a therapeutic option targeting not only MM cells but also the skewed bone marrow microenvironment in MM.

研究分野：骨代謝

キーワード：骨髄腫 骨病変 破骨細胞 骨芽細胞 TAK1

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景・着想に至った経緯

口腔癌や多発性骨髄腫など悪性腫瘍による骨転移・浸潤は骨破壊を来し患者の審美性や機能性に多大な障害を生じ、QOL だけでなく予後を悪化させる。

我々は、骨髄内で行うしとりわけ広範な骨破壊病変を来す多発性骨髄腫を対象に、これまでに骨髄腫骨髄微小環境と骨髄腫細胞との相互作用がもたらす薬剤耐性と骨破壊の機序を解明するために多面的な解析を行い、骨髄腫細胞が破骨細胞形成を促進し、このようにして誘導された破骨細胞が骨破壊と腫瘍増殖をもたらす、さらに骨髄腫細胞が骨芽細胞分化を強力に抑制し骨喪失を来すことを報告した。その研究過程で、我々は骨髄腫骨髄微小環境の構成細胞である破骨細胞と骨髄間質細胞のいずれの共存によっても骨髄腫細胞で大きく発現が亢進する因子として、腫瘍の発生や細胞の代謝などに関連のある PIM2 キナーゼを同定し、PIM 阻害薬が骨髄腫細胞に著明な細胞死を誘導することを報告した。さらに興味深いことに、骨髄腫細胞との共存により骨髄間質細胞側にも PIM2 が発現誘導され、PIM2 の発現亢進が骨芽細胞分化を阻害し骨形成を抑制するだけでなく、未分化な骨髄間質細胞を蓄積させ腫瘍進展を促進させていることを見出し、PIM2 阻害薬は、骨髄腫細胞と共に骨髄腫骨髄微小環境を標的にした、これまでに開発されることのなかった骨形成誘導作用を併せ持つ画期的な抗腫瘍薬の候補になることを示した。さらにこの研究を発展すべく、PIM2 の発現誘導に関わる上流因子を探索したところセリンスレオニンキナーゼである TGF- β -activated kinase 1 (TAK1)を見出した。TAK1 を阻害すると骨髄腫細胞の PIM2 発現の誘導はほぼ消失することより、PIM2 の発現や PIM2 を介する各種作用は TAK1 により制御されていると考えられた。しかしながら、TAK1 の骨髄腫の腫瘍増殖や骨形成の抑制に及ぼす影響に関しては国内外で我々以外では全く検討がないことから、TAK1 を標的とし骨再生と抗腫瘍作用を発揮する治療法を開発しようという本研究課題の着想に至った。

2. 研究の目的

TAK1 の骨髄腫の腫瘍の進展・治療抵抗性と骨破壊・喪失における役割を分子生物学的に明らかにするとともに、トランスレーショナルリサーチとして TAK1 を標的とすることにより、新規の機序で腫瘍抑制を図りつつ、骨吸収抑制のみならず骨喪失部に直接作用で骨再生を誘導できるこれまでに開発されることのなかった画期的な治療法を開発し、動物モデルで実証する。さらに、TAK1 の阻害により誘導した骨再生環境が腫瘍抑制に働くという仮説のもと、骨形成環境が生み出す腫瘍排他的ニッチを実証する。

3. 研究の方法

(1) TAK1 の骨芽細胞分化における分子生物学的役割の解明

骨髄腫細胞の共存および骨髄腫における骨芽細胞分化抑制因子として報告されている因子 (DKK-1, sFRP-2, sclerostin, TNF- α , activinA, TGF- β , IL-7 など)の添加による、単離骨髄間質細胞や前骨芽細胞株 MC3T3-E1 における TAK1 の発現の変化を RT-PCR 法およびウエスタンブロットリング法を用いて解析した。骨芽細胞分化培養系を用い、TAK1 遺伝子のノックダウン、TAK1 阻害薬の添加が、Runx2, Osterix, DLX5 や ATF4 など骨芽細胞分化に必須の転写因子の発現・活性化に及ぼす影響をウエスタンブロットリング法にて解析した。TAK1 阻害薬の BMP 経路に及ぼす影響をウエスタンブロットリング法にて解析した。

(2) TAK1 の破骨細胞分化における分子生物学的役割の解明

単離マウス骨髄細胞や破骨細胞への分化誘導能を有する細胞株 RAW264.7 細胞を用い、破骨細胞分化における TAK1 の発現と、TAK1 阻害薬の破骨細胞分化やその主要なシグナル経路に及ぼす影響を c-fos, RANK, MMP9, カテプシン K などの遺伝子発現、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ染色を指標に評価した。

(3) 骨髄腫の腫瘍進展・薬剤耐性における TAK1 の分子生物学的役割の解明と TAK1 の阻害の抗腫瘍効果の検討

各種骨髄腫細胞株に TAK1 阻害薬添加あるいは TAK1 特異的 siRNA を導入し、アポトーシス誘導活性を AnnexinV-propidium iodine の二重染色ならびにカスパーゼカスケードの活性化で評価した。また、骨髄間質細胞の共培養を行い、腫瘍細胞を回収・生細胞数を評価し、TAK1 阻害薬の間接的な骨髄腫細胞に対する生存抑制活性を検討した。

(4) TAK1 阻害薬の骨髄腫動物モデルでの抗腫瘍作用と骨病変進展防止・骨再生作用の検討

骨髄腫モデルは、マウスの脛骨内にマウス骨髄腫株 5TGM1 を移植したモデルを用い、腫瘍の生着を確認後、TAK1 阻害薬を 20 mg/kg 週 3 回腹腔内投与した。経時的に IVIS を用いて腫瘍範囲の大きさの変化、腫瘍マーカー (血中 M 蛋白) を測定した。最後に μ CT、病理組織、骨形態計測を行い、TAK1 阻害薬の抗腫瘍活性と骨再生活性を検証した。

4. 研究成果

TAK1 の発現およびリン酸化を検討したところ、正常末梢血球には TAK1 はほとんど発現・リン酸化しておらず、多くの骨髄腫細胞株や CD138 陽性骨髄腫患者細胞に構成的に高発現しており、そのリン酸化も亢進していた。さらに骨髄腫細胞における TAK1 の役割を検討するために、骨髄腫細胞に TAK1 阻害薬を処理すると、用量依存的に骨髄腫細胞株に細胞死を誘導した。LLZ1640-2 は骨髄腫細胞において TNF- α による NF- κ B、p38MAPK、ERK の活性化や IL-6 による STAT3

の活性化などを抑制したことから、TAK1 は骨髄腫細胞の増殖や生存に重要なシグナルの枢軸的な媒介因子として作用していることが考えられた。また、骨髄腫細胞は VLA4 を介して骨髄間質細胞の VCAM-1 と接着しているが、この接着は骨髄腫細胞の生存・増殖を促進させ治療抵抗性の獲得に重要な役割を演じている。そこで、骨髄間質細胞の VCAM-1 発現における TAK1 の役割を検討したところ、TAK1 阻害により骨髄腫細胞および TNF- α により誘導される骨髄間質細胞の VCAM-1 の発現誘導が抑制され、骨髄腫細胞と骨髄間質細胞との接着も抑制された。また、骨髄間質細胞から産生される IL-6 は骨髄腫細胞の生存・増殖に重要な役割を担っているが、TAK1 の阻害により骨髄間質細胞からの IL-6 の産生も顕著に抑制された。骨髄間質細胞からの VCAM-1 の発現や IL-6 の産生誘導はそれぞれ NF- κ B および p38 MAPK 依存性であり、TAK1 阻害は骨髄間質細胞におけるそれらの経路を顕著に抑制し、骨髄間質細胞を介した腫瘍増殖を顕著に抑制した。

骨髄腫での破骨細胞形成における TAK1 の役割について検討を行ったところ、TAK1 は、無刺激の破骨前駆細胞においては発現が低い、骨髄腫細胞培養上清や骨髄腫骨病変にて過剰産生されている RANKL や TNF- α により発現誘導され、そのリン酸化も亢進していることが明らかとなった。また、TAK1 阻害は骨髄腫培養上清や RANKL により誘導される破骨細胞形成を抑制し、破骨細胞形成に重要な NF- κ B 経路や MAP キナーゼ経路も顕著に抑制した。また、骨髄腫細胞との共培養における骨髄間質細胞からの RANKL 産生も TAK1 阻害により抑制され、TAK1 阻害は直接的に破骨細胞分化を抑制するだけでなく、骨髄間質細胞の RANKL 発現を介した破骨細胞形成も抑制することが明らかとなった。

また、骨髄腫では骨髄腫細胞との相互作用により骨髄間質細胞からの骨芽細胞分化が抑制されているが、骨髄腫細胞培養上清や骨髄腫において骨芽細胞分化抑制因子として過剰産生されていることが報告されている IL-3、IL-7、TNF- α 、TGF- β や activin A は、いずれも骨髄間質細胞に TAK1 のリン酸化を誘導した。さらに、TAK1 阻害は骨髄腫培養上清やこれらの抑制因子による骨芽細胞分化の抑制を解除し、石灰化結節の形成を惹起させた。TAK1 阻害による骨髄腫骨形成抑制解除メカニズムをさらに検討するため、骨形成抑制因子である TNF- α および TGF- β 、骨形成促進因子である BMP のシグナル経路における TAK1 の役割について検討をしたところ、前骨芽細胞株である MC3T3-E1 細胞において TNF- α による NF- κ B および MAPK の活性化や、TGF- β による Smad2/3 のリン酸化は TAK1 阻害により抑制された。一方、BMP-2 による Smad1/5 のリン酸化は TAK1 阻害により増強した。また、Smad1/5 のリン酸化抑制因子である Smad6 の発現が TAK1 阻害剤前処理により低下したことから、TAK1 阻害により骨形成促進性の BMP-2 シグナルが増強し、骨形成抑制性の TGF- β および TNF- α シグナルが減弱することが示された。TAK1 阻害による骨髄腫の病変形成に対する治療効果を脛骨内骨髄腫移植によるマウス骨髄腫モデルを用いて検討を行った。その結果、腫瘍進展が顕著に抑制され、それに伴い血中 M タンパク濃度の増加も抑制された。さらに、骨病変の解析を行ったところ骨髄腫により誘導される骨病変形成は LLZ の投与により回復し、骨髄腫により低下した各種骨パラメータも回復した。

以上の結果は、欧文誌に投稿し、令和 2 年 4 月に受理された。

Teramachi J, et al., *Haematologica*. In press

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Teramachi Jumpei, Tenshin Hirofumi, Hiasa Masahiro, Oda Asuka, Bat-Erdene Ariunzaya, Harada Takeshi, Nakamura Shingen, Ashtar Mohannad, Shimizu So, Iwasa Masami, Sogabe Kimiko, Oura Masahiro, Fujii Shiro, Kagawa Kumiko, Miki Hirokazu, Endo Itsuro, Haneji Tatsuji, Matsumoto Toshio, Abe Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 TAK1 is a pivotal therapeutic target for tumor progression and bone destruction in myeloma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	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) 10.3324/haematol.2019.234476	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 Ashtar M, Tenshin H, Teramachi J, Bat-Erdene A, Hiasa M, Oda A, Tanimoto K, Shimizu S, Higa Y, Harada T, Oura M, Sogabe K, Nakamura S, Fujii S, Sumitani R, Miki H, Udaka K, Takahashi M, Kagawa K, Endo I, Tanaka E, Matsumoto T, Abe M.	4. 巻 12
2. 論文標題 The Roles of ROS Generation in RANKL-Induced Osteoclastogenesis: Suppressive Effects of Febuxostat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 929 ~ 929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12040929	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 Miyagawa Kazuaki, Ohata Yasuhisa, Delgado-Calle Jesus, Teramachi Jumpei, Zhou Hua, Dempster David D., Subler Mark A., Windle Jolene J., Chirgwin John M., Roodman G. David, Kurihara Noriyoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Osteoclast-derived IGF1 is required for pagetic lesion formation in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	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) 10.1172/jci.insight.133113	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 該当する
1. 著者名 Dong Bingzi, Endo Itsuro, Ohnishi Yukiyo, Mitsui Yukari, Kurahashi Kiyoe, Kanai Mai, Hiasa Masahiro, Teramachi Jumpei, Tenshin Hirofumi, Fukumoto Seiji, Abe Masahiro, Matsumoto Toshio	4. 巻 3
2. 論文標題 Persistent Activation of Calcium-Sensing Receptor Suppresses Bone Turnover, Increases Microcracks, and Decreases Bone Strength	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JBMR Plus	6. 最初と最後の頁 e10182 ~ e10182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm4.10182	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 Iwasa Masami, Harada Takeshi, Oda Asuka, Bat-Erdene Ariunzaya, Teramachi Jumpei, Tenshin Hirofumi, Ashtar Mohannad, Oura Masahiro, Sogabe Kimiko, Udaka Kengo, Fujii Shiro, Nakamura Shingen, Miki Hirokazu, Kagawa Kumiko, Ozaki Shuji, Abe Masahiro	4. 巻 10
2. 論文標題 PD-L1 upregulation in myeloma cells by panobinostat in combination with interferon-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1903 ~ 1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26726	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 Bat Erdene Ariunzaya, Nakamura Shingen, Oda Asuka, Iwasa Masami, Teramachi Jumpei, Ashtar Mohannad, Harada Takeshi, Miki Hirokazu, Tenshin Hirofumi, Hiasa Masahiro, Fujii Shiro, Sogabe Kimiko, Oura Masahiro, Udaka Kengo, Kagawa Kumiko, Yoshida Sumiko, Aihara Ken ichi, Kurahashi Kiyoe, Endo Itsuro, Abe Masahiro	4. 巻 185
2. 論文標題 Class 1HDACandHDAC6 inhibition inversely regulatesCD38 induction in myeloma cells via interferon andATRA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 969 ~ 974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15673	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 Yoshida Kaya, Teramachi Jumpei, Uchibe Kenta, Ikegame Mika, Qiu Lihong, Yang Di, Okamura Hirohiko	4. 巻 470
2. 論文標題 Reduction of protein phosphatase 2A C promotes in vivo bone formation and adipocyte differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 251 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2017.11.005	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 Fujii S, Nakamura S, Oda A, Miki H, Tenshin H, Teramachi J, Hiasa M, Bat-Erdene A, Maeda Y, Oura M, Takahashi M, Iwasa M, Endo I, Yoshida S, Aihara K, Kurahashi K, Harada T, Kagawa K, Nakao M, Sano S, Abe M	4. 巻 180
2. 論文標題 Unique anti-myeloma activity by thiazolidine-2,4-dione compounds with Pim inhibiting activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 246 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15033	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 Miki H, Nakamura S, Oda A, Tenshin H, Teramachi J, Hiasa M, Bat-Erdene A, Maeda Y, Oura M, Takahashi M, Iwasa M, Harada T, Fujii S, Kurahashi K, Yoshida S, Kagawa K, Endo I, Aihara K, Ikuo M, Itoh K, Hayashi K, Nakamura M, Abe M	4. 巻 9
2. 論文標題 Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by hyperthermia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 10307 ~ 10316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.23121	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 Fujii S, Nakamura S, Oda A, Miki H, Tenshin H, Teramachi J, Hiasa M, Bat-Erdene A, Maeda Y, Oura M, Takahashi M, Iwasa M, Endo I, Yoshida S, Aihara K, Kurahashi K, Harada T, Kagawa K, Nakao M, Sano S, Abe M	4. 巻 180
2. 論文標題 Unique anti-myeloma activity by thiazolidine-2,4-dione compounds with Pim inhibiting activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 246 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15033	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 Tenshin H, Teramachi J, Oda A, Amachi R, Hiasa M, Bat-Erdene A, Watanabe K, Iwasa M, Harada T, Fujii S, Kagawa K, Sogabe K, Nakamura S, Miki H, Kurahashi K, Yoshida S, Aihara K, Endo I, Tanaka E, Matsumoto T, Abe M	4. 巻 1
2. 論文標題 TAK1 inhibition subverts the osteoclastogenic action of TRAIL while potentiating its antimyeloma effects	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2124 ~ 2137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2017008813	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 Yoshida Kaya, Teramachi Jumpei, Uchibe Kenta, Ikegame Mika, Qiu Lihong, Yang Di, Okamura Hirohiko	4. 巻 470
2. 論文標題 Reduction of protein phosphatase 2A C promotes in vivo bone formation and adipocyte differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 251 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2017.11.005	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 Okamura Hirohiko, Yoshida Kaya, Morimoto Hiroyuki, Teramachi Jumpei, Ochiai Kazuhiko, Haneji Tatsuji, Yamamoto Akihito	4. 巻 6
2. 論文標題 Role of Protein Phosphatase 2A in Osteoblast Differentiation and Function	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 23 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3390/jcm6030023	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 Ma Nan, Yang Di, Okamura Hirohiko, Teramachi Jumpei, Hasegawa Tomokazu, Qiu Lihong, Haneji Tatsuji	4. 巻 15
2. 論文標題 Involvement of interleukin-23 induced by Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide in osteoclastogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 559 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2016.6041	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 Harada T, Miki H, Cui Q, Oda A, Amachi R, Teramachi J, Bat-Erdene A, Sogabe K, Iwasa M, Fujii S, Nakamura S, Kagawa K, Yoshida S, Endo I, Aihara K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M	4. 巻 31
2. 論文標題 Expansion of Th1-like V _{9V} 2T cells by new-generation IMiDs, lenalidomide and pomalidomide, in combination with zoledronic acid	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 258 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/leu.2016.273	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 Teramachi Jumpei, Hiasa Masahiro, Oda Asuka, Harada Takeshi, Nakamura Shingen, Amachi Ryota, Tenshin Hirofumi, Iwasa Masami, Fujii Shiro, Kagawa Kumiko, Miki Hirokazu, Kurahashi Kiyoe, Yoshida Sumiko, Endo Itsuro, Haneji Tatsuji, Matsumoto Toshio, Abe Masahiro	4. 巻 180
2. 論文標題 Pim-2 is a critical target for treatment of osteoclastogenesis enhanced in myeloma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 581 ~ 585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.14388	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 Yang D, Okamura H, Teramachi J, Haneji T.	4. 巻 1863
2. 論文標題 Histone demethylase Jmjd3 regulates osteoblast apoptosis through targeting anti-apoptotic protein Bcl-2 and pro-apoptotic protein Bim.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta.	6. 最初と最後の頁 650-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2016.01.006	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 該当する

1. 著者名 Teramachi J, Nagata Y, Mohammad K, Inagaki Y, Ohata Y, Guise T, Michou L, Brown JP, Windle JJ, Kurihara N, Roodman GD.	4. 巻 126
2. 論文標題 Measles virus nucleocapsid protein increases osteoblast differentiation in Paget's disease.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1012-1022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI82012	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 Yang D, Okamura H, Morimoto H, Teramachi J, Haneji T.	4. 巻 96
2. 論文標題 Protein phosphatase 2A C regulates proliferation, migration, and metastasis of osteosarcoma cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1050-1062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/labinvest.2016.82	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 該当する

1. 著者名 Amachi R, Hiasa M, Teramachi J, Harada T, Oda A, Nakamura S, Hanson D, Watanabe K, Fujii S, Miki H, Kagawa K, Iwasa M, Endo I, Kondo T, Yoshida S, Aihara KI, Kurahashi K, Kuroda Y, Horikawa H, Tanaka E, Matsumoto T, Abe M.	4. 巻 7
2. 論文標題 A vicious cycle between acid sensing and survival signaling in myeloma cells: acid-induced epigenetic alteration.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 70447-70461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.11927	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 Teramachi J, Inagaki Y, Shinohara H, Okamura H, Yang D, Ochiai K, Baba R, Morimoto H, Nagata T, Haneji T.	4. 巻 23
2. 論文標題 PKR regulates LPS-induced osteoclast formation and bone destruction in vitro and in vivo.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 181-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.12592	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 Bat-Erdene A, Miki H, Oda A, Nakamura S, Teramachi J, Amachi R, Tenshin H, Hiasa M, Iwasa M, Harada T, Fujii S, Sogabe K, Kagawa K, Yoshida S, Endo I, Aihara K, Abe M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Synergistic targeting of Sp1, a critical transcription factor for myeloma cell growth and survival, by panobinostat and proteasome inhibitors.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 79064-79075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.12594	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 Teramachi Jumpei, Hiasa Masahiro, Oda Asuka, Harada Takeshi, Nakamura Shingen, Amachi Ryota, Tenshin Hirofumi, Iwasa Masami, Fujii Shiro, Kagawa Kumiko, Miki Hirokazu, Kurahashi Kiyoe, Yoshida Sumiko, Endo Itsuro, Haneji Tatsuji, Matsumoto Toshio, Abe Masahiro	4. 巻 180
2. 論文標題 Pim-2 is a critical target for treatment of osteoclastogenesis enhanced in myeloma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 581 ~ 585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.14388	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 Harada T, Miki H, Cui Q, Oda A, Amachi R, Teramachi J, Bat-Erdene A, Sogabe K, Iwasa M, Fujii S, Nakamura S, Kagawa K, Yoshida S, Endo I, Aihara K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Expansion of Th1-like V _{9V} 2T cells by new-generation IMiDs, lenalidomide and pomalidomide, in combination with zoledronic acid.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 258-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/leu.2016.273	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 Ma N, Yang D, Okamura H, Teramachi J, Hasegawa T, Qiu L, Haneji T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Involvement of interleukin 23 induced by Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide in osteoclastogenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 559-566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2016.6041	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 Okamura H, Yoshida K, Morimoto H, Teramachi J, Ochiai K, Haneji T, Yamamoto A.	4. 巻 6
2. 論文標題 Role of Protein Phosphatase 2A in Osteoblast Differentiation and Function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	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) 10.3390/jcm6030023	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 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 多発性骨髄腫の骨破壊と腫瘍進展の分子病態の解明と新規治療法の開発
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teramachi J, Miyagawa K, Jesus DC, Windle JJ, Kurihara N, Roodman GD.
2. 発表標題 Pivotal Role of OCL-Derived IGF1 in Drug Resistance and Bone Destruction in MM.
3. 学会等名 American Society of Hematology 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teramachi J, Shimizu S, Harada T, Tenshin H, Oda A, Bat-Erdene A, Hiasa M, Tanimoto K, Endo I, Haneji T, Matsumoto T, Tanaka E, Abe M.
2. 発表標題 A progressive auto-amplification loop in TAK1 expression and activation in MM cells.
3. 学会等名 International Myeloma Workshop 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teramachi J, Shimizu S, Tenshin H, Bat-Erdene A, Hiasa M, Oda A, Harada T, Ashter M, Tanimoto K, Endo I, Matsumoto T, Tanaka E, Abe M.
2. 発表標題 A progressive auto-amplification loop in TAK1 expression and activation in MM cells.
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 骨髄腫細胞における脱リン酸化酵素PP2Aの活性抑制機構
3. 学会等名 令和元年度がん研究開発費(大江班・骨髄腫小班)・AMED(丸山班)合同班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 骨髄腫細胞における脱リン酸化酵素活性制御異常と TAK 1 を介する生存シグナルの活性化
3. 学会等名 日本解剖学会第73回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 骨髄腫細胞における脱リン酸化酵素活性制御異常と TAK1 を介する生存シグナルの活性化
3. 学会等名 日本解剖学会第73回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺町 順平, 清水 宗, 天真 寛文, Ariunzaya Baterdene, 小田 明日香, 日浅 雅博, 原田 武志, 谷本 幸多朗, Mohannad Ashter, 田中 栄二, 安倍 正博
2. 発表標題 骨髄腫におけるTAK1の発現および活性化の自己増幅
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jumpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Akihito Yamamoto, Tatsuji Haneji, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe
2. 発表標題 Therapeutic impact of TAK1 inhibition on myeloma tumor progression and bone destruction
3. 学会等名 8th International Workshop on Advances in the Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone and other Musculoskeletal Diseases and Cancer and Bone Society 2018 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jumpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Ariunzaya Bat-Erdene, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe
2. 発表標題 Disruption of a progressive vicious cycle between myeloma tumor growth and bone destruction by TAK1 inhibition
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺町順平, 天真寛文, 日浅雅博, 遠藤逸朗, 松本俊夫, 安倍正博
2. 発表標題 TAK1阻害は骨髄腫細胞と骨髄相互作用を抑制し、腫瘍進展と骨病変形成を抑制する
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Ariunzaya Bat-Erdene, Takeshi Harada, Masami Iwasa, Shiro Fujii, Kimiko Sogabe, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Masahiro Oura, Kumiko Kagawa, Itsuro Endo, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe
2. 発表標題 Mechanisms of TAK1 over-activation in myeloma cells and TAK1-mediated myeloma growth and bone destruction
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺町順平, 天真寛文, 日浅雅博, 遠藤逸朗, 松本俊夫, 安倍正博
2. 発表標題 骨髄腫特異的抗腫瘍活性と骨再生をもたらす新規分子標的薬の開発
3. 学会等名 2018 先端医学交流セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺町順平、日浅雅博、安倍正博
2. 発表標題 骨形成誘導活性を有する新規抗骨髄腫薬の開発
3. 学会等名 第42回日本骨髄腫学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Ryota Amachi, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Akihito Yamamoto, Tatsuji Haneji, Toshio Matsumoto and Masahiro Abe
2. 発表標題 Therapeutic impact of TAK1 inhibition on myeloma tumor progression and bone destruction
3. 学会等名 Cancer and Bone Society Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Ryota Amachi, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Akihito Yamamoto, Tatsuji Haneji, Toshio Matsumoto and Masahiro Abe
2. 発表標題 Therapeutic impact of TAK1 inhibition on myeloma tumor progression and bone destruction
3. 学会等名 International Society for Experimental Hematology 46th Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Masahiro Abe
2. 発表標題 Development of novel anti-myeloma agents with potent bone anabolic actions
3. 学会等名 14th Bone Biology Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 骨髄腫腫瘍進展抑制と骨形成誘導活性を有する新規薬剤の開発
3. 学会等名 第35回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 骨破壊性腫瘍におけるカテプシンK阻害剤の骨形成誘導作用
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺町順平, 日浅雅博, 小田明日香, 天真寛文, 天知良太, 原田武志, 中村 信元, 岩佐 昌美, 大浦雅博, 前田悠作, 藤井志朗, 賀川久美子, 三木 浩和, 遠藤 逸朗, 山本朗仁, 松本 俊夫, 安倍 正博
2. 発表標題 Disruption of myeloma cell-bone marrow interaction by TAK-1 inhibition
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Ryota Amachi, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Akihito Yamamoto, Tatsuji Haneji, Toshio Matsumoto and Masahiro Abe
2. 発表標題 TAK1 inhibition impairs myeloma cell-bone marrow interaction to reduce myeloma tumor growth and bone destruction
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 骨破壊性腫瘍におけるカテプシンK阻害剤の骨形成誘導作用
3. 学会等名 日本解剖学会 第73回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺町 順平, 日浅 雅博, 岡村 裕彦, 安倍 正博, 羽地 達次
2. 発表標題 骨髄腫の腫瘍進展と骨破壊病変形成におけるTAK1の枢軸的な役割
3. 学会等名 日本解剖学会第71回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Junpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Ryota Amachi, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Kiyoe Kurahashi, Takeshi Kondo, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Tatsuji Haneji, Toshio Matsumoto and Masahiro Abe
2. 発表標題 TAK-1 inhibition disrupts Pim-2-associated and Pim-2-independent key signaling pathways to effectively suppress tumor growth and restore bone formation in myeloma
3. 学会等名 第78回 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 寺町 順平, 岡村 裕彦, 羽地 達次
2. 発表標題 TAK-1阻害による腫瘍進展の抑制と骨病変の改善効果
3. 学会等名 第58回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 寺町 順平, 日浅 雅博, 小田 明日香, 天真 寛文, 天知 良太, 原田 武志, 渡邊 佳一郎, 中村 信元, 三木 浩和, 遠藤 逸朗, 羽地 達次, 松本 俊夫, 安倍 正博
2. 発表標題 骨髄腫腫瘍進展と骨破壊病変形成におけるTAK1-Pim-2経路の役割
3. 学会等名 第34回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 寺町 順平, 日浅 雅博, 小田 明日香, 原田 武志, 天真 寛文, 中村 信元, 天知 良太, 藤井 志朗, 渡邊 佳一郎, 賀川 久美子, 三木 浩和, 遠藤 逸朗, 羽地 達次, 松本 俊夫, 安倍 正博
2. 発表標題 Pim-2は骨髓腫における破骨細胞形成促進の 必須媒介因子である
3. 学会等名 第41回日本骨髓腫学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 寺町 順平
2. 発表標題 TAK-1阻害による 骨髓腫腫瘍進展の抑制と骨病変の再生効果
3. 学会等名 第41回日本骨髓腫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Jumpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Ryota Amachi, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Kiyoe Kurahashi, Takeshi Kondo, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Toshio Matsumoto and Masahiro Abe
2. 発表標題 TAK-1 inhibition disrupts Pim-2-associated and Pim-2-independent key signaling pathways to effectively suppress tumor growth and restore bone formation in myeloma
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Jumpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Ryota Amachi, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Tatsuji Haneji, Toshio
2. 発表標題 Therapeutic impact of TAK-1 inhibition on tumor growth and bone destruction in myeloma
3. 学会等名 21st Congress European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 寺町 順平, 安倍 正博	4. 発行年 2016年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 591
3. 書名 多発性骨髄腫学	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 新規イノン化合物及びその用途	発明者 徳島大学	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、06692018JP	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

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
研究協力者	安倍 正博 (ABE Masahiro) (80263812)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	
研究協力者	日浅 雅博 (HIASA Masahiro) (90511337)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・講師 (16101)	
研究協力者	天真 寛文 (TENSIN Hirofumi) (00829187)	徳島大学・病院・助教 (16101)	