

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09928

研究課題名(和文)造血器腫瘍のBCL-2特性に基づくp53依存+非依存性ミトコンドリア死の分子誘導

研究課題名(英文) Induction of p53-dependent and -independent mitochondrial death based on the BCL-2 profile in hematological malignancies

研究代表者

小島 研介 (KOJIMA, KENSUKE)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：10332793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：白血病・リンパ腫を代表とする造血器腫瘍がそのp53機能状態に関わらず、腫瘍特異的な anti-apoptotic adaptationを形成すること、そして腫瘍特異的な分子標的治療をおこなうと、長期的に生存依存性を示すBCL-2ファミリー・プロファイルを変えてゆくことで、ゲノム異常によらず、がん細胞が薬剤耐性を獲得することを見いだした。これはゲノムレベルの変化に起因する遺伝子変異クローンの出現・選択によるものではなく、腫瘍微小環境からの外因的、および腫瘍の内因的なシグナル変化という複合的修飾によるものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、腫瘍特異的な分子標的治療をおこなった際の治療耐性機序として、長期的に生存依存性を示すBCL-2ファミリー・プロファイルを変えてゆくことで、ゲノム異常によらずがん細胞が薬剤耐性を獲得することを、具体的な造血器腫瘍モデルとともに見いだした。腫瘍シグナル変化の解析をおこなったところ一部は p53シグナルに干渉するものであったことから、p53シグナル活性化治療との併用など、新たな分子標的治療戦略として発展につながる結果であった。

研究成果の概要(英文)：We have found that malignant hematopoietic cells have their own anti-apoptotic adaptation program irrespective for p53 status and obtain resistance against molecular target drugs via changing cellular BCL-2 profile, not through the selection of cells with newly obtaining genetic abnormalities.

研究分野：造血器腫瘍分子標的治療学

キーワード：造血器腫瘍 分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

造血器腫瘍では、p53 遺伝子 (*TP53*) の変異は比較的稀であるにもかかわらず、p53 経路はほとんどの症例で破綻している。我々は過去、急性骨髄性/リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫などの造血器腫瘍について検討を行い、(1) 造血器腫瘍細胞では、p53 依存性アポトーシス経路 (p53 より下流の細胞死誘導シグナル) は、機能的に維持されている (Blood 2005, 2006, 2008 & 2013; Mol Cancer Ther 2010) が、(2) p53 の上流に複数の異常 (PTEN, ARF, MDM2, MDMX, ATM, XP01, PPM1D, FLT3 などの遺伝子異常もしくは発現異常) が生じるために、多くは MDM2 活性化を介して p53 の機能が抑制されること (Leukemia 2010; Oncogene 2012; Cancer 2012; Blood 2013; Oncotarget 2016) (3) 造血器腫瘍細胞における p53 の再活性化は、MDM2/X, XP01, PPM1D 阻害などにより DNA 損傷を介することなしに惹起可能で、p53 の再活性化は造血器腫瘍細胞に比較的選択的にアポトーシス細胞死を惹起すること (Blood 2005 & 2006; Blood 2013; Cancer Sci 2014; Oncotarget 2016) (4) p53 の再活性化は、ミトコンドリア膜電位を不安定化させる NOXA, PUMA, BAX の発現を転写誘導する一方で、これを安定化させる MCL-1, BCL-2 の発現を抑制し、さらにはミトコンドリア膜上で BCL-2, BCL-XL を無力化しつつ BAX を直接活性化するなど、多くの BCL-2 ファミリー蛋白の発現・活性化に影響を及ぼし、その結果としてミトコンドリア死を誘導すること (Blood 2006 & 2013; Cell Cycle 2006; Leukemia 2010; Cancer Sci 2014; Plos ONE 2015) を報告し、造血器腫瘍における p53 異常とその克服のための分子基盤を明らかにしてきた。MDM2 阻害剤については、白血病を対象に早期臨床試験をおこなった (Clin Cancer Res 2016; Exp Hematol 2016)。p53 の再活性化は、腫瘍微小環境において (白血病と遺伝子異常を共有しない) 間質系幹細胞からの CXCL12 (SDF-1) 分泌を抑制し、白血病支持能力を低下させることを見出し (Blood 2011)、多くの研究者による研究成果の蓄積を合わせると、p53 再活性化治療は有望な治療戦略の 1 つと考えられる。一方、造血器腫瘍遺伝子特異性は乏しい。

造血器腫瘍の根源的性質を形作る遺伝子異常は、一部の例で BCL-2 ファミリー蛋白の発現を制御していることが報告されている。例えば FLT3-ITD は MCL-1 発現を増強 (Yoshimoto et al, Blood 2009) し、我々は MLL 転座が BCL-2 発現を増強することを報告した (Cell Rep 2015)。しかし、依然として多くの遺伝子異常が、いかなる BCL-2 ファミリーの発現・機能状態に影響を及ぼすのかは不明であり、キナーゼ阻害剤などの治療薬がミトコンドリア死を起こす過程で、BCL-2 ファミリーの発現や活性化状態にどのような影響を及ぼすのかもよくわかっていない。

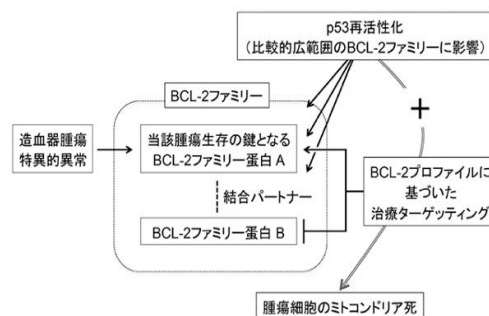
2. 研究の目的

造血器腫瘍依存性を示す BCL-2 ファミリー・プロファイルを同定し、それを分子治療の標的とする治療戦略の理論基盤を確立する。

3. 研究の方法

1. 造血器腫瘍がその p53 機能状態に関わらず、腫瘍細胞生存に関して依存性を示す BCL-2 ファミリー・プロファイルを同定し、その制御が単独でミトコンドリア細胞死を誘導するか、もしくは p53 依存性細胞死を増強するか検討するために、分子標的治療下のシグナル変化による耐性化に関する BCL-2 ファミリー蛋白を抽出する。造血器腫瘍は多岐にわたるが、BCL-2 依存性の高い疾患モデルを作成する。

2. 抽出された造血器腫瘍特異的遺伝子異常、或いは薬物治療耐性に関する分子が、BCL-2 ファミリー・プロファイル、殊に腫瘍が依存性・耐性獲得に依存する BCL-2 ファミリー蛋白へ与える影響を、アレイや蛋白解析法で検討する。あわせて治療耐性の打破を含めた造血器腫瘍治療に有益な BCL-2 ファミリー標的を明らかにする



本研究のコンセプトの概略

4. 研究成果

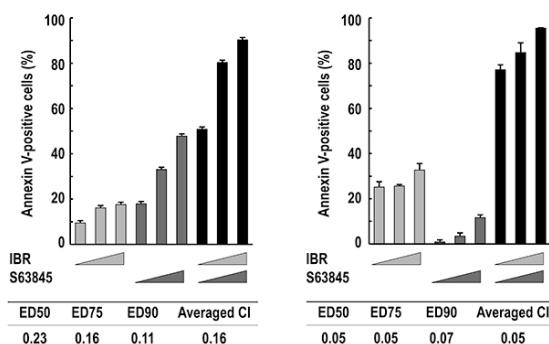
BCL-2 依存性かつ p53 非依存性 BCL-2 シグナル治療耐性が関与する造血器腫瘍モデルとして、各種細胞株と鍵となる分子標的治療との組合せで検証した結果、マントル細胞リンパ腫 (MCL) を選定した。そして、薬剤耐性を惹起する治療として BTK 阻害、小分子化合物として PCI-32765 を用いた。MCL 細胞株を PCI-32765 に暴露させると、B 細胞受容体シグナルの活性化細胞において、7 日目以降の長期暴露で細胞死が誘導された。その過程において、phosphatidylserine の細胞外膜への転移、caspase の切断および Δm の喪失が認められたことから、細胞死の発生機転はミトコンドリア細胞死であることが明らかになった。

B 細胞受容体シグナルの活性化した MCL 細胞に、PCI-32765 を少量から長期暴露し BCL-2 ファミリー蛋白の変化を経時的に観察すると、BCL-2 の発現は低下するものの、MCL-1 の発現増強が認められた。MCL-1 過剰発現により、MCL 細胞はノックダウンや PCI-32765 による BTK 阻害への、ミトコンドリア細胞死感受性が低下した。

PCI-32765 を少量から長期暴露して作成した BTK 阻害耐性 MCL 細胞は、コントロールに比較して MCL-1 阻害に対する細胞死感受性が高く、特に PCI-32765 と S63845 (MCL-1 を選択的に阻害する小分子化合物)との併用では、PCI-32765 に対する MCL 細胞の耐性が大きく解除された

(combination index < 0.20)。アレイ解析をおこなうと、GSK-3 α / β の増加が認められ、AKT シグナルの活性化が耐性化に関与することが示唆された。BTK, PLC γ 2, TP53 の変異は検出されなかった。AKT シグナルの活性化は Western 解析や flow-cytometry による解析で証明された。

本研究により、造血器腫瘍が p53 機能状態に関わらず、腫瘍特異的な anti-apoptotic adaptation を形成すること、そして腫瘍特異的な分子標的治療をおこなうと、長期的に生存依存性を示す BCL-2 ファミリー・プロファイルを変えてゆくことで、ゲノム異常によらず、がん細胞が薬剤耐性を獲得することを、具体的な造血器腫瘍モデルとともに見いだした。これはゲノムレベルの変化に起因する遺伝子変異クローンの出現・選択によるものではなく、腫瘍微小環境からの外因的、および腫瘍の内因的なシグナル変化という複合的修飾によるものと考えられた。すなわち、造血器腫瘍特異的な分子治療が、腫瘍にとって生存を依存する BCL-2 ファミリー・プロファイルを変化させるという仮説を支持するものであった。腫瘍シグナル変化の解析をおこなったところ、一部は p53 シグナルに干渉するものであったことから、治療学上は p53 シグナル活性化治療との併用戦略にもつながるものであった。BCL-2 ファミリー・バランスを能動的に破綻させ、p53 非依存性の抗腫瘍効果を誘導、さらに p53 依存性細胞死シグナル活性化との併用戦略は、新たな分子標的治療戦略として、今後さらなる発展を期待できるものとする。



PCI-32765 長期暴露 MCL 細胞に対する、MCL-1 阻害による薬剤耐性の克服

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kidoguchi K, Yoshimura M, Kojima K*, Ureshino H, Egashira R, Yokoo M, Kai K, Egashira Y, Ohshima K, Ando T, Kimura S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Oral ulceration: an unusual manifestation of lymphomatoid granulomatosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 1305-1307.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3506-3.	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 Ureshino H, Kusaba K, Kidoguchi K, Sano H, Nishioka A, Itamura H, Yoshimura M, Yokoo M, Shindo T, Kubota Y, Ando T, Kojima K, Sueoka E, Kimura S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Clinical impact of the CONUT score and mogamulizumab in adult T cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 465-471.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3502-7	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 Fujisawa S, Ueda Y, Usuki K, Kobayashi H, Kondo E, Doki N, Nakao T, Kanda Y, Kosugi N, Kosugi H, Kumagai T, Harada H, Shikami M, Maeda Y, Sakura T, Inokuchi K, Saito A, Nawa Y, Ogasawara M, Nishida J, Kondo T, Yoshida C, Kuroda H, Tabe Y, Maeda Y, Imajo K, Kojima K, Kimura S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Feasibility of the imatinib stop study in the Japanese clinical setting: delightedly overcome CML expert stop TKI trial (DOMEST Trial).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 445-453.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-1368-2	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 Ishizawa J, Zarabi SF, Davis RE, Halgas O, Nii T, Jitkova Y, Zhao R, St-Germain J, Heese LE, Egan G, Ruvolo VR, Barghout SH, Nishida Y, Hurren R, Ma W, Gronda M, Link T, Wong K, Mabanglo M, Kojima K, Andreeff M	4. 巻 35
2. 論文標題 Mitochondrial ClpP-Mediated Proteolysis Induces Selective Cancer Cell Lethality.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Cell	6. 最初と最後の頁 721-737.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2019.03.014	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 Nii T, Prabhu VV, Ruvolo V, Madhukar N, Zhao R, Mu H, Heese L, Nishida Y, Kojima K, Garnett MJ, McDermott U, Benes CH, Charter N, Deacon S, Elemento O, Allen JE, Oster W, Stogniew M, Ishizawa J, Andreeff M.	4. 巻 33
2. 論文標題 ipridonec ONC212 activates orphan G protein-coupled receptor GPR132 and integrated stress response in acute myeloid leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2805-2816.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-019-0491-z	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 Okamoto S, Ureshino H*, Kidoguchi K, Kusaba K, Kizuka-Sano H, Sano H, Nishioka A, Yamaguchi K, Kamachi K, Itamura H, Yoshimura M, Yokoo M, Shindo T, Kubota Y, Ando T, Kojima K, Kawaguchi A, Sueoka E, Kimura S.	4. 巻 99
2. 論文標題 Clinical impact of the CONUT score in patients with multiple myeloma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 113-119.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-019-03844-2	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 Yokoo M, Kojima K, Sano H, Kai K, Arakawa F, Ohshima K, Matsunaga T, Kimura S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Locally distributed multicentric plasmacytomas in the ileum secondary to lymphoma chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 1501-1503.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3543-y	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 Kidoguchi K, Kojima K, Seki R, Nagafuji K, Ohshima K, Kimura S.	4. 巻 109
2. 論文標題 Is clinicopathological distinction of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from Waldenström macroglobulinemia essential in MYD88 L265P mutation-positive cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 247-248.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-02585-8	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 Kidoguchi K, Kojima K*, Yokoo M, Kimura S.	4. 巻 98
2. 論文標題 BCR-ABL1- and CBFβ-MYH11-positive chronic myeloid leukemia presenting with primary blast crisis and marrow fibrosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Hematol.	6. 最初と最後の頁 2461-2462.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-019-03779-8.	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 Maeda A, Nishida Y, Weetall M, Cao L, Branstrom A, Ishizawa J, Nii T, Schober WD, Abe Y, Matsue K, Yoshimura M, Kimura S, Kojima K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Targeting of BMI-1 expression by the novel small molecule PTC596 in mantle cell lymphoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 28547-28560.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25558.	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 Ishizawa J, Nakamaru K, Seki T, Tazaki K, Kojima K, Chachad D, Zhao R, Heese L, Ma W, Ma MCJ, DiNardo C, Pierce S, Patel KP, Tse A, Davis RE, Rao A, Andreeff M.	4. 巻 78
2. 論文標題 Predictive Gene Signatures Determine Tumor Sensitivity to MDM2 Inhibition.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 2721-2731.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-17-0949.	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 Ureshino H, Kusaba K, Kidoguchi K, Sano H, Nishioka A, Itamura H, Yoshimura M, Yokoo M, Shindo T, Kubota Y, Ando T, Kojima K, Sueoka E, Kimura S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Clinical impact of the CONUT score and mogamulizumab in adult T cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Hematol.	6. 最初と最後の頁 465-471.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3502-7.	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 Fujisawa S, Ueda Y, Usuki K, Kobayashi H, Kondo E, Doki N, ..., Kojima K, Morita S, Komukai S, Kawaguchi A, Sakamoto J, Kimura S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Feasibility of the imatinib stop study in the Japanese clinical setting: delightedly overcome CML expert stop TKI trial (DOMEST Trial).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 445-453.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-1368-2.	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 Kidoguchi K, Kojima K, Seki R, Nagafuji K, Ohshima K, Kimura S.	4. 巻 109
2. 論文標題 Is clinicopathological distinction of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from Waldenstrom macroglobulinemia essential in MYD88 L265P mutation-positive cases?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 247-248.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-02585-8.	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 Nishida Y, Maeda A, Kim M J, Cao L, Kubota Y, Ishizawa J, AlRawi A, Kato Y, Iwama A, Fujisawa M, Matsue K, Weetall M, Dumble M, Andreeff M, Davis T W, Branstrom A, Kimura S, Kojima K	4. 巻 7
2. 論文標題 The novel BMI-1 inhibitor PTC596 downregulates MCL-1 and induces p53-independent mitochondrial apoptosis in acute myeloid leukemia progenitor cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Cancer J.	6. 最初と最後の頁 e527 ~ e527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bcj.2017.8	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 Ando Toshihiko, Kojima Kensuke, Sano Haruhiko, Kidoguchi Keisuke, Kusaba Kana, Yoshimura Mariko, Yokoo Masako, Kubota Yasushi, Nakamura Hideaki, Takase Yukari, Aishima Shinichi, Kimura Shinya	4. 巻 59
2. 論文標題 Successful treatment of post-transplant relapsed adult T cell leukemia after cord blood transplantation with low-dose, short-term lenalidomide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 2474 ~ 2477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2018.1427859	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 Nishida Yuki, Kimura Shinya, Mizobe Hideaki, Yamamichi Junta, Kojima Kensuke, Kawaguchi Atsushi, Fujisawa Manabu, Matsue Kosei	4. 巻 7
2. 論文標題 Automatic digital quantification of bone marrow myeloma volume in appendicular skeletons - clinical implications and prognostic significance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 12885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-13255-w	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 Itamura Hidekazu, Kubota Yasushi, Shindo Takero, Ando Toshihiko, Kojima Kensuke, Kimura Shinya	4. 巻 17
2. 論文標題 Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia Benefit From a Dasatinib Dose as Low as 20 mg	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Lymphoma Myeloma Leuk.	6. 最初と最後の頁 370 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clml.2017.02.023	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 Ureshino Hiroshi, Shindo Takero, Sano Haruhiko, Kubota Yasushi, Ando Toshihiko, Kidoguchi Keisuke, Kusaba Kana, Itamura Hidekazu, Kojima Hiroto, Kusunoki Yasushi, Miyazaki Yuki, Kojima Kensuke, Tanaka Hidenori, Saji Hiroh, Oshima Koichi, Kimura Shinya	4. 巻 111
2. 論文標題 Reconstitution of NK cells expressing KIR3DL1 is associated with reduced NK cell activity and relapse of CML after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 733 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02809-5	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 Ogasawara Fumiya, Nakatani Yu, Kojima Kensuke	4. 巻 59
2. 論文標題 Superior Vena Cava Lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1231 ~ 1231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4140-19	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 Ando Toshihiko, Sano Haruna, Yokoo Masako, Kusaba Kana, Kidoguchi Keisuke, Yamaguchi Kyosuke, Katsuya Hiroo, Yoshihara Satoshi, Kubota Yasushi, Kojima Kensuke, Kimura Shinya	4. 巻 112
2. 論文標題 Durable remission of post-transplant relapsed FLT3-ITD AML in response to gilteritinib administration after a second transplant from the same donor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 249 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02858-1	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 Fujita Mai, Kamachi Kazuharu, Yokoo Masako, Kidoguchi Keisuke, Kusaba Kana, Kizuka-Sano Haruna, Yamaguchi Kyosuke, Nishioka Atsujiro, Yoshimura Mariko, Kubota Yasushi, Ando Toshihiko, Kojima Kensuke, Kimura Shinya	4. 巻 59
2. 論文標題 Accelerated Phase of Atypical Chronic Myeloid Leukemia with Severe Disseminated Intravascular Coagulation at Initial Presentation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1549 ~ 1553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4265-19	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 Watanabe Tatsuhiro, Yamashita Satoshi, Ureshino Hiroshi, Kamachi Kazuharu, Kurahashi Yuki, Fukuda-Kurahashi Yuki, Yoshida Nao, Hattori Naoko, Nakamura Hideaki, Sato Akemi, Kawaguchi Atsushi, Sueoka-Aragane Naoko, Kojima Kensuke, Okada Seiji, Ushijima Toshikazu, Kimura Shinya, Sueoka Eisaburo	4. 巻 136
2. 論文標題 Targeting aberrant DNA hypermethylation as a driver of ATL leukemogenesis by using the new oral demethylating agent OR-2100	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 871 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019003084	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 Kojima Kensuke, Burger Jan A.	4. 巻 60
2. 論文標題 Treatment algorithm for Japanese patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted therapies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 130 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.20002	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 Saeki Kyosuke, Nakamura Makoto, Egashira Ryoko, Kojima Kensuke	4. 巻 100
2. 論文標題 Primary pulmonary diffuse large B cell lymphoma presenting as bulky bilateral lung tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 577 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04040-3	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 Nakamura Makoto, Saeki Kyosuke, Egashira Ryoko, Egashira Yoshiaki, Kojima Kensuke	4. 巻 99
2. 論文標題 Gastric emphysema in chemosensitive gastric diffuse large B cell lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 2457 ~ 2458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04118-y	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 小島 研介	4. 巻 61
2. 論文標題 分子標的治療時代の慢性リンパ性白血病治療戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1275 ~ 1280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.1275	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 Nakamura Makoto, Iwasa Hitomi, Kojima Kensuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Central Nervous System Involvement in Mantle Cell Lymphoma Presenting Magnetic Resonance Imaging Features of Mild Encephalitis/Encephalopathy with a Reversible Splenial Lesion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal 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) 10.2169/internalmedicine.6386-20	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 砥谷 和人、朝霧 正、上岡 樹生、小島 研介	4. 巻 62
2. 論文標題 良好なABL1チロシンキナーゼ阻害薬感受性を示したパリアントe13a3 (b2a3) <i>BCR-ABL1</i>慢性骨髄性白血病	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	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) 10.11406/rinketsu.62.180	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 小笠原 史也、伊藤 孟彦、中村 真、佐伯 恭昌、谷口 亜裕子、砥谷 和人、小島 研介	4. 巻 62
2. 論文標題 ステロイド治療中に後天性フィブリノゲン低下症をきたした白血病	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 193 ~ 195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.62.193	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11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Nii T, Ishizawa J, Prabhu VV, Ruvolo V, Madhukar N, Zhao R, Mu H, Heese L, Kojima K, Garnett M, McDermott U, Benes C, Charter N, Deacon S, Elemento O, Allen J, Oster W, Stogniewand M, Andreeff M.
2. 発表標題 The novel imipridone ONC212 highly synergizes with the BCL-2 inhibitor ABT-199 in AML and activates orphan receptor GPR132.
3. 学会等名 018 American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島研介
2. 発表標題 FLT3阻害
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kensuke Kojima, Aya Maeda, Sho Okamoto, Yuki Nishida, Cao Liangl, Marla Weetall, Art Branstrom and Shinya Kimura
2 . 発表標題 Downregulation of BMI-1 By the Small Molecule PTC596 Induces Mitochondrial Apoptosis in Mantle Cell Lymphoma
3 . 学会等名 59th Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Jo Ishizawa, Ran Zhao, Lauren Heese, Alex Jaeger, Yuki Nishida, Rodrigo Jacamo, Kensuke Kojima, Man Chun John MA, Vivian Ruvalo, Dhruv Chachad, R. Eric Davis, William Devine, John A Porco Jr., Luke Whitesell and Michael Andreeff
2 . 発表標題 Inhibition of Translation Initiation and Heat Shock Factor 1 (HSF1): A Novel Strategy Targeting FLT3 Double Mutant and Non-FLT3 Mutant AML Progenitor/Stem Cells
3 . 学会等名 59th Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Liangxian Cao, Arthur Branstrom, John Baird, Christopher Trotta, Joseph Colacino, Marianne T. Santaguida, Diane Heiser, Mark Ma, Kensuke Kojima, Stuart Peltz, Edward O'Mara, Robert Spiegel and Marla Weetall
2 . 発表標題 PTC299 Is a Novel DHODH Inhibitor That Modulates VEGFA mRNA Translation and Inhibits Proliferation of a Broad Range of Leukemia Cells
3 . 学会等名 59th Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Takenobu Nii, Jo Ishizawa, Varun Vijay Prabhu, Vivian Ruvalo, Neel Madhukar, Ran Zhao, Hong Mu, Lauren Heese, Kensuke Kojima, Mathew Garnett, Ultan McDermott, Cyril H Benes, Neil Charter, Sean Deacon, Olivier Elemento, Joshua E. Allen, Wolfgang Oster, Martin Stogniew and Michael Andreeff
2 . 発表標題 The Novel Imipridone ONC212 Induces Pronounced Anti-Leukemia Effects in Vitro and In Vivo and Is Highly Synergistic with the BCL-2 Inhibitor ABT-199
3 . 学会等名 59th Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuki Nishida, Shinya Kimura, Hideaki Mizobe, Junta Yamamichi, Kensuke Kojima, Atsushi Kawaguchi, Manabu Fujisawa and Kosei Matsue
2. 発表標題 Automatic Digital Quantification of Bone Marrow Myeloma Volume in Appendicular Skeletons Clinical Implications and Prognostic Significance
3. 学会等名 59th Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aya Maeda, Shinya Kimura, Kensuke Kojima
2. 発表標題 Targeting of BMI-1 in mantle cell lymphoma
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukushima K, Chi S, Shibayama H, ..., Kojima K, Miyamoto K, Minami Y.
2. 発表標題 Genomic Analysis of FLT3 Mutations in a Comprehensive NGS Multicenter Study of AML: HM-Screen-Japan 01.
3. 学会等名 62nd ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishida Y, Ishizawa J, Ayoub, E, Montoya RH, Ruvolo V, Kojima K, Daver N, Lesegretain A, Shacham S, Andreeff M.
2. 発表標題 Exportin-1 (XPO1) Inhibition Sequesters p53 from MDM2 and MDM4 and Is Highly Synergistic with MDM2 Inhibition in Inducing Apoptosis in Wild-Type p53 Acute Myeloid Leukemias.
3. 学会等名 62nd ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Piya S, Weetall M, Sheedy J, Ray B, Ma H, Kojima K, Ruvolo V, Basyal M, Konopleva M, Andreeff M, Borthakur G.
2. 発表標題 The Novel Dihydroorotate Dehydrogenase (DHODH) Inhibitor PTC299 Inhibit De Novo Pyrimidine Synthesis with Broad Anti-Leukemic Activity Against Acute Myeloid Leukemia.
3. 学会等名 62nd ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

高知大学医学部血液内科学講座ウェブサイト http://www.kochi-u.ac.jp/kms/hemat/index.html

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		
米国	MD Anderson Cancer Center		