

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08329

研究課題名(和文) TAK1-Pim-2経路がもたらす骨髄腫の難治性と骨破壊の役割とその克服法の開発

研究課題名(英文) The roles of the TAK1-Pim-2 pathway in drug resistance and bone destruction in multiple myeloma and development of novel agents to conquer them

研究代表者

安倍 正博 (ABE, Masahiro)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：80263812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：多発性骨髄腫は、骨に親和性を持ち、骨破壊病変を形成しつつ進展する、未だ治癒が期待出来ない難治腫瘍である。我々は、骨病変微小環境がもたらす腫瘍進展や治療抵抗性と骨破壊病変の形成を同時に媒介する枢軸的な因子として、PIM2およびその上流因子であるTAK1が骨髄腫細胞だけでなく破骨細胞や骨髄間質細胞に発現誘導されることを見出した。PIM阻害薬 SMI-16aおよびTAK1阻害薬LLZ1640-2は抗腫瘍活性を発揮するとともに骨破壊を防止し、腫瘍細胞の治療抵抗性と骨破壊病変形成の悪循環を遮断した。構造活性相関を基に新規TAK1-PIM2経路阻害薬を合成し、その物性・治療活性の最適化を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多発性骨髄腫の治療では、薬剤耐性の克服と骨喪失部に骨を再生させる治療薬の開発が喫緊の臨床課題として残されたままである。本研究で開発したTAK1阻害薬やPIM阻害薬は、骨破壊性病変部で骨吸収の抑制とともに骨形成の回復をもたらすため、新たなクラスの治療薬としての展望がある。さらに、骨髄腫の進展および生命予後と相関が判明したTAK1の活性化に着目し選出したTAK1依存性骨髄腫細胞由来分泌蛋白は、骨髄腫の難治性と予後を反映する血清バイオマーカーになる可能性がある。また、これらの分泌蛋白は病態を形成する責任因子の可能性もあり、今後貧血などの骨髄腫に伴う臓器障害形成の分子機序の解明にも資する。

研究成果の概要(英文)：PIM2 is over-expressed in bone marrow stromal cells and osteoclasts as well as multiple myeloma (MM) cells as a common mediator for MM tumor progression and bone destruction. We subsequently identified TAK1 as an upstream mediator responsible for PIM2 up-regulation in these cells. The PIM inhibitor SMI-16a or the TAK1 inhibitor LLZ1640-2 effectively suppressed MM tumor growth and prevented bone destruction in mouse MM models. Of note, these treatments were able to stimulate osteoblastogenesis and restore bone formation. Therefore, TAK1 and PIM2 appear to be pivotal targets for vicious interaction between MM cells and the bone marrow microenvironment in MM to ameliorate bone destruction while reducing MM tumor survival potential. We synthesized a series of new compounds targeting TAK1 and PIM2 based on structure-activity relationships of SMI-16a and LLZ1640-2, and obtained promising inhibitors for PIM2 and TAK1.

研究分野：血液内科

キーワード：多発性骨髄腫 骨髄微小環境 薬剤耐性 骨破壊 TAK1 PIM2 阻害薬

1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫は、とりわけ骨に親和性を持ち、骨破壊病変を形成しつつ進展するが、これまでに我々は、骨髄微小環境と骨髄腫細胞との相互作用を解明するために多面的な解析を行ってきた。骨髄腫細胞由来 MIP-1 α/β が破骨細胞形成を促進¹⁾、その一方で骨髄腫細胞は Wnt 阻害因子 sFRP-2 を産生し骨芽細胞分化を強力に抑制し骨喪失を来す²⁾ こと、そして形成された破骨細胞が骨破壊だけでなく直接腫瘍増殖を促進^{3,4)}、骨髄腫細胞と協調して血管新生をもたらすこと⁵⁾を世界に先駆け報告した。次いで我々は、骨髄腫細胞と骨病変が形成する向腫瘍性骨髄腫ニッチのクロストークを破綻させる新たな治療戦略を構築するために、遺伝子、蛋白の網羅的な解析に取り組み、骨髄間質細胞および破骨細胞の共存により、各種骨髄腫細胞株、患者骨髄腫細胞に PIM2 キナーゼが大きく発現亢進し、薬剤耐性や生存に関わる代謝を制御すること⁶⁾、さらに骨髄腫細胞との共存で骨髄間質細胞や破骨細胞にも PIM2 が発現誘導され、PIM2 を阻害すると骨破壊が抑制され骨形成が回復するという、新規治療の開発に繋がる極めて有望な発見をした^{7,8)}。骨髄腫細胞 PIM2 の発現亢進に関わる上流責任因子を探索し、TGF- α -activated kinase 1 (TAK1)を見出した。TAK1 は、TGF- β ファミリーサイトカインにより活性化される mitogen-activated protein kinase kinase kinase (MAP3K)として同定されたセリン/スレオニンキナーゼである。TAK1 は、炎症性・免疫性サイトカインにより活性化され様々なシグナルを媒介し、細胞の生存・増殖やアポトーシスに重要な役割を演じている。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの PIM2 に関する研究を基盤に、骨髄腫の腫瘍進展・治療抵抗性ならび骨破壊・喪失における TAK1-PIM2 経路の役割を分子生物学的に解明するとともに、TAK1-PIM2 経路を標的とした新規の機序で腫瘍抑制を図りつつ、骨喪失部に骨再生と腫瘍抑制性の骨髄細胞環境を誘導するという画期的な治療法を開発することを目的とする。また、独自に合成した TAK1 および PIM 阻害薬の前臨床の検証を行い、治療効果と安全性に優れた新規阻害薬を創出する。

3. 研究の方法

(1) 骨髄腫細胞の TAK1 の発現・活性化亢進機序と TAK1 阻害による抗腫瘍効果の検討
症候性骨髄腫および再発・難治骨髄腫患者の骨髄検体を用い、骨髄腫の進行に伴う TAK1、PIM2 およびリン酸化 TAK1 の発現レベルの変化を免疫組織学的に検討する。また、TAK1 や PIM2 が骨髄腫細胞で過剰発現している機序を明らかにするために、TAK1 遺伝子のプロモーターに結合する可能性のある転写因子 NF- κ B や Sp1 の阻害薬を用い TAK1 や PIM2 の発現、活性化亢進のシグナル伝達の機序を検証する。

(2) TAK1-Pim-2 経路が制御する骨髄腫細胞が産生する分泌蛋白の探索

TAK1 阻害薬(5Z)-7-oxozeaenol や TAK1 および PIM2 siRNA の処理の有無で、骨髄腫細胞およびその上清をプロテオーム解析で検討し、TAK1-PIM2 経路がもたらす骨髄腫各種病態の形成に関与する分泌蛋白を探索する。

(3) TAK1 の骨芽細胞および破骨細胞分化に及ぼす影響の検討

骨髄腫細胞との共培養、培養上清添加下で、破骨細胞や骨髄間質細胞における TAK1 の活性化および PIM2 の発現、そして TAK1 siRNA や TAK1 阻害薬による破骨細胞分化および骨芽細胞分化に及ぼす影響やそれに関わる主要なシグナル経路を調べる。

(4) 活性構造相関を基にした新規 TAK1、PIM 阻害薬の創出：

これまでに治療活性が見出された TAK1 阻害薬 (5Z)-7-oxozeaenol および PIM 阻害薬 SMI-16a、SMI-4a をリード薬として、新規の TAK1、PIM 阻害薬を合成し、合成化合物の構造と安定性、培養系における抗腫瘍効果、破骨細胞分化・骨芽細胞分化に及ぼす効果との相関を評価し、より優れた新規化合物を創出する。

4. 研究成果

(1) 骨髄腫細胞の生存・増殖における TAK1 の役割

TAK-1 の発現は正常末梢血球にはほとんど発現しておらず、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 TAK-1 阻害薬である LLZ1640-2 ((5Z)-7-Oxozeanol) 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。

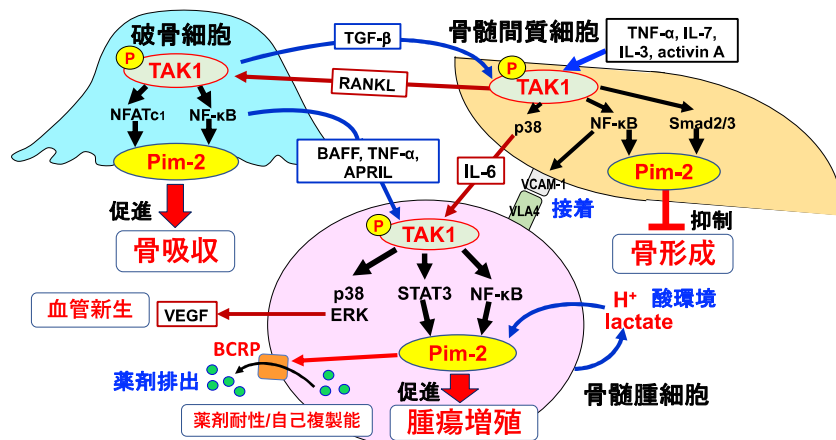


図1. 骨髄腫腫瘍進展と骨病変形成におけるTAK1-PIM2経路の枢軸的役割

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 (図 1)。さらに、TAK1 や PIM2 が骨髄腫細胞で過剰発現している機序を明らかにするために、TAK1 遺伝子のプロモーターに結合する転写因子 NF- κ B や Sp1 の阻害薬を用いた検討により、骨髄腫細胞は TAK1 \rightarrow NF- κ B \rightarrow Sp1 \rightarrow TAK1 という auto-amplification 経路や、TAK1 \rightarrow NF- κ B、JAK2/STAT3 \rightarrow PIM2 経路による TAK1 や PIM2 の発現、活性化亢進の機序を有することが示された。

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 依存性であるが、TAK1 阻害は骨髄間質細胞における I κ B α や p38 MAPK のリン酸化を顕著に抑制していた。また、骨髄腫患者の骨髄間質細胞は VCAM-1 や IL-6 を高発現していることが報告されているが、このような骨髄腫患者骨髄間質細胞での VCAM-1 や IL-6 の高発現に TAK1 の関与が示唆される (図 1)。これらのことより、TAK-1 は骨髄腫の重要な治療標的と考えられる。

(2) 骨髄腫骨病変形成における TAK1 の役割

骨髄腫細胞は、骨髄微小環境に依存した進展を示し、破骨細胞による骨吸収の亢進のみならず、骨髄間質細胞の骨芽細胞分化を抑制し広範な骨破壊性病変を形成する。そこで、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。TAK1 は、無刺激の破骨前駆細胞においては発現が低いですが、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おり、その下流では PIM2 も発現更新していることが明らかとなった (図 1)。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たことから、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と考えられる。

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。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 のリン酸化と PIM2 発現を誘導した。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。ついで、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。その結果、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。

骨髄腫においては骨形成抑制因子が複数過剰に産生されているが、これらの刺激により骨髄間質細胞で活性化された TAK1 は、骨髄腫における骨形成抑制に関わる枢軸的な細胞内シグナル媒介因子として作用していると考えられる。

(3) 活性構造相関を基にした新規阻害薬の創出

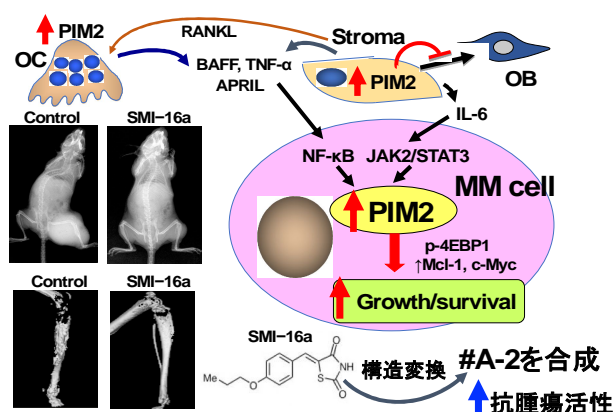


図2. PIM阻害薬の骨髄腫腫瘍進展と骨破壊抑制効果

TAK1 の阻害は PIM2 阻害と同様に骨髄微小環境がもたらす腫瘍進展や骨病変形成を効率よく抑制することが可能である。TAK1 阻害は PIM2 を抑制することに加え、PIM2 経路以外の腫瘍生存や骨芽細胞の分化抑制に関わる TGF- β などのシグナル経路をも抑制しうするため、TAK1 阻害薬はより強力な腫瘍抑制と骨破壊

防止・骨再生誘導活性を備えた新規の抗骨髄腫薬の候補となることが期待される。さらに、正常細胞の TAK1 の発現はごくわずかであることから、TAK1 を標的とした治療は腫瘍特異性が高く、副作用が少ない治療法になりうると考えられる。

これまでの研究で抗腫瘍作用に加え骨破壊防止と骨再生作用というユニークかつ強力な治療活性が培養系と骨髄腫動物モデルにて確認された、PIM2 阻害活性とともに dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase (DYRK)1 α 阻害活性を有するチアゾリジンジオン誘導体 SMI-16a や SMI-4a、そして強い TAK1 阻害活性を有する MAPK 阻害薬 LL-Z1640-2 をリード薬として、より高い安全性、安定性と治療活性を有する新規構造の化合物の合成と構造活性相関による化合物の最適化を行った。リード化合物 SMI-16a、SMI-4a から 38 種の新規化合物を合成し、その中で #A-1 が最も強い抗腫瘍活性（約 50 倍強力）を示した。さらに #A-1 を構造展開し作成した #A-2 は #A-1 を凌駕する抗腫瘍活性を示し（図 2）これらの化合物の大量合成系の開発を進めている。TAK1 阻害薬

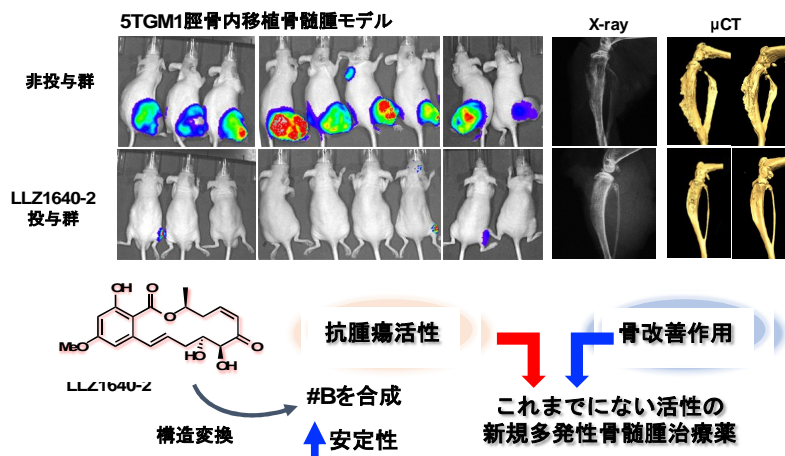


図3. TAK1阻害薬の骨髄腫腫瘍進展と骨破壊抑制効果

LL-Z1640-2 は合成が困難な化合物であるが合成法の改良などにより、現時点で合成されている誘導体の中で特に化合物 #B が強い抗腫瘍活性を示した（図 3）。#A-2、#B は、

骨髄腫動物モデル(マウス骨髄腫細胞株 5TGM1 の脛骨内移植モデル)において、安全性とともに強い抗腫瘍活性と骨病変形成防止効果を発揮することが明らかとなった(図2、3)。#A-2、#B はいずれも新規構造であり、化合物・用途特許の出願を行った。

<引用文献>

Abe M, Hiura K, Wilde J, Moriyama K, Hashimoto T, Ozaki S, Wakatsuki S, Kosaka M, Kido S, Inoue D and Matsumoto T. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 100(6): 2195-2202, 2002

Oshima T, Abe M, Asano J, Hara T, Kitazoe K, Sekimoto E, Tanaka Y, Shibata H, Hashimoto T, Ozaki S, Kido S, Inoue D, Matsumoto T. Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood*. 106(9):3160-3165, 2005

Abe M, Hiura K, Wilde J, Shioyasono A, Moriyama K, Hashimoto T, Kido S, Oshima T, Shibata H, Ozaki S, Inoue D, Matsumoto T. Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. *Blood* 104(8):2484-2491, 2004

Abe M, Kido S, Hiasa M, Nakano A, Oda A, Amou H and Matsumoto T. BAFF and APRIL as osteoclast-derived survival factors for myeloma cells; a rationale for TACI-Fc treatment in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 20:1313-1315, 2006

Tanaka Y, Abe M, Hiasa M, Oda A, Amou H, Nakano A, Takeuchi K, Kitazoe K, Kido S, Inoue D, Moriyama K, Hashimoto T, Ozaki S, Matsumoto T. Myeloma cell-osteoclast interaction enhances angiogenesis together with bone resorption: a role for VEGF and osteopontin. *Clin Cancer Res* 13(3): 816-823, 2007

Asano J, Nakano A, Oda A, Amou H, Hiasa M, Takeuchi K, Miki H, Nakamura S, Harada T, Fujii S, Kagawa K, Endo I, Yata K, Sakai A, Ozaki S, Matsumoto T and Abe M. The serine/threonine kinase Pim-2 is a novel anti-apoptotic mediator in myeloma cells. *Leukemia* 25(7):1182-1188, 2011.

Hiasa M, Teramachi J, Oda A, Amachi R, Harada T, Nakamura S, Miki H, Fujii S, Kagawa K, Watanabe K, Endo I, Kuroda Y, Yoneda T, Tsuji D, Nakao M, Tanaka E, Hamada K, Sano S, Itoh K, Matsumoto T, Abe M. Pim-2 kinase is an important target of treatment for tumor progression and bone loss in myeloma. *Leukemia* 29(1):207-217, 2015.

Teramachi J, Hiasa M, Oda A, Harada T, Nakamura S, Amachi R, Tenshin H, Iwasa M, Fujii S, Kagawa K, Miki H, Kurahashi K, Yoshida S, Endo I, Haneji T, Matsumoto T, Abe M. Pim-2 is a critical target for treatment of osteoclastogenesis enhanced in myeloma. *Br J Haematol* 2018 ;180(4):581-585.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tanimoto K, Hiasa M, Tenshin H, Teramachi J, Oda A, Harada T, Higa Y, Sogabe K, Oura M, Sumitani R, Hara T, Endo I, Matsumoto T, Tanaka E, Abe M	4. 巻 107
2. 論文標題 Mechanical unloading aggravates bone destruction and tumor expansion in myeloma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 744-749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2021.278295	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 Takei M, Okada N, Nakamura S, Kagawa K, Fujii S, Miki H, Ishizawa K, Abe M, Sato Y.	4. 巻 45
2. 論文標題 A genome-wide association study predicts the onset of dysgeusia due to anti-cancer drug treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 114-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00745	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 Takashi Y, Sawatsubashi S, Endo I, Ohnishi Y, Abe M, Matsuhisa M, Kawanami D, Matsumoto T, Fukumoto S	4. 巻 27
2. 論文標題 Skeletal FGFR1 signaling is necessary for regulation of serum phosphate level by FGF23 and normal life span	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 101-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep	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 Brown JE, Wood SL, Confavreux C, Abe M, Weilbaecher K, Hadji P, Johnson RW, Rhoades JA, Edwards CM, Croucher PJ, Juarez P, El Badri S, Ariaspinilla G, D'Oronzo S, Guise TA, Van Poznak C	4. 巻 29
2. 論文標題 Management of bone metastasis and cancer treatment-induced bone loss during the COVID-19 pandemic: An international perspective and recommendations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Bone Oncol	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) 10.1016/j.jbo.2021.100375	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 Hara T, Uemoto R, Sekine A, Mitsui Y, Masuda S, Kurahashi K, Yoshida S, Otoda T, Yuasa T, Kuroda A, Ikeda Y, Endo I, Honda S, Yoshimoto K, Kondo A, Tamaki T, Matsumoto T, Matsuhisa M, Abe M, Aihara KI	4. 巻 12
2. 論文標題 Plasma heparin cofactor II activity is inversely associated with albuminuria and its annual deterioration in patients with diabetes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 2172-2182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.1360	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 Mitsui Y, Kuroda A, Ishizu M, Mori H, Kurahashi K, Kondo T, Yoshida S, Akehi Y, Aihara KI, Endo I, Abe M, Matsuhisa M	4. 巻 13
2. 論文標題 Basal insulin requirement in patients with type 1 diabetes depends on the age and body mass index	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 292-298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13547	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 Nakayama A, Nakamura T, Ara T, Fukuta T, Karanjit S, Harada T, Oda A, Sato H, Abe M, Kogure K, Namba K	4. 巻 22
2. 論文標題 Development of a novel antioxidant based on a dimeric dihydroisocoumarin derivative	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letter	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) 10.1016/j.tetlet.2021.153176	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 Harada T, Hiasa M, Teramachi J, Abe M	4. 巻 13
2. 論文標題 Myeloma-Bone Interaction: A Vicious Cycle via TAK1-PIM2 Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	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/cancers13174441	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 Hiasa M, Harada T, Tanaka E, Abe M	4. 巻 57
2. 論文標題 Pathogenesis and treatment of multiple myeloma bone disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn Dent Sci Rev	6. 最初と最後の頁 164-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdsr.2021.08.006	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 -

1. 著者名 Sogawa Yuka, Fukui Makoto, Nakamura Shingen, Sogabe Kimiko, Sumitani Ryohei, Yoshioka Masami, Abe Masahiro, Hinode Daisuke	4. 巻 112
2. 論文標題 Involvement of oral bacteria and oral immunity as risk factors for chemotherapy-induced fever with neutropenia in patients with hematological cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 851 ~ 859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02975-x	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 Yasuda T, Sanada M, Nishijima D, Kanamori T, Iijima Y, Hattori H, Saito A, Miyoshi H, Ishikawa Y, Asou N, Usuki K, Hirabayashi S, Kato M, Abe M.	4. 巻 111
2. 論文標題 Clinical utility of target capture based panel sequencing in hematological malignancies: A multicenter feasibility study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3367 ~ 3378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14552	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, Tenshin Hirofumi, Hiasa Masahiro, Oda Asuka, Bat-Erdene Ariunzaya, Harada Takeshi, Nakamura Shingen, Ashtar Mohammad, 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 Keiichiro Watanabe, Ariunzaya Bat-Erdene, Hirofumi Tenshin, Qu Cui, Jumpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Takeshi Harada, Hirokazu Miki, Kimiko Sogabe, Masahiro Oura, Ryohei Sumitani, Yukari Mitsui, Itsuro Endo, Eiji Tanaka, Makoto Kawatani, Hiroyuki Osada, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe	4. 巻 106
2. 論文標題 Reveromycin A, a novel acid-seeking agent, ameliorates bone destruction and tumor growth in multiple myeloma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 1172 ~ 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.244418	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ozaki S, Harada T, Yagi H, Sekimoto E, Shibata H, Shigekiyo T, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Kagawa K, Abe M	4. 巻 12
2. 論文標題 Polyclonal immunoglobulin recovery after autologous stem cell transplantation is an independent prognostic factor for survival outcome in patients with multiple myeloma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	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/cancers12010012	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 Okada N, Chuma M, Azuma M, Nakamura S, Miki H, Hamano H, Goda M, Takechi K, Zamami Y, Abe M, Ishizawa K	4. 巻 75
2. 論文標題 Effect of serum concentration and concomitant drugs on vancomycin-induced acute kidney injury in haematologic patients: a single-centre retrospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Clin Pharmacol	6. 最初と最後の頁 1695-1704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-019-02756-4	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 Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, Kinoshita Y, Ito N, Tsoumpra MK, Nangaku M, Abe M, Matsuhisa M, Kato S, Matsumoto T, Fukumoto S	4. 巻 116
2. 論文標題 Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 11418-11427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1815166116	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, Oura M, Hamano H, Ikuta K, Okada N, Okamoto Y, Sogabe K, Takahashi M, Iwasa M, Udaka K, Harada T, Kurahashi K, Fujii S, Yoshida S, Kagawa K, Endo I, Aihara K, Abe M	4. 巻 186
2. 論文標題 Correlation between high serum alkaline phosphatase levels and denosumab-related hypocalcemia in patients with multiple myeloma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Haematol	6. 最初と最後の頁 355-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15837	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, Nakamura S, Oda A, Iwasa M, Teramachi J, Ashtar M, Harada T, Miki H, Tenshin H, Hiasa M, Fujii S, Sogabe K, Oura M, Udaka K, Kagawa K, Yoshida S, Aihara K, Endo I, Abe M	4. 巻 185
2. 論文標題 Class 1 HDAC and HDAC6 inhibition inversely regulates CD38 induction in myeloma cells via interferon- α and ATRA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Haematol	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 Iida S, Ishida T, Murakami H, Ozaki S, Abe M, Hata H, Shimazaki C	4. 巻 109
2. 論文標題 JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: III. Myeloma-1. Multiple myeloma (MM)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 509-538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02636-8	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 Iida S, Shimazaki C, Abe M, Nakaseko C	4. 巻 109
2. 論文標題 JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: III. Myeloma-2. Related disorders of multiple myeloma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 633-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02640-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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 安倍正博
2. 発表標題 教育講演：多発性骨髄腫に対する治療の進歩と分子標的療法の開発
3. 学会等名 第24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 2020年

1. 発表者名 安倍 正博
2. 発表標題 合同シンポジウム 6 癌と骨代謝 骨髄腫骨病変と腫瘍進展
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安倍 正博
2. 発表標題 シンポジウム 2 骨髄腫骨病変治療の進歩と展望
3. 学会等名 第44回日本骨髄腫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Abe
2. 発表標題 Management of patients with MGUS or multiple myeloma
3. 学会等名 The 45th Congress of the European Calcified Tissue Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Abe
2. 発表標題 Development of novel therapeutic approaches targeting myeloma-bone marrow interplay
3. 学会等名 2018 Taiwan Society of Blood and Marrow Transplantation and the Hematology Society of Taiwan Joint Annual Congress (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2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 中山淳, 寺町順平, 安倍正博, 難波康祐	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、W02020/090700	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 P I M 2 阻害剤	発明者 寺町順平、中尾允 泰、佐野茂樹、安倍 正博、原田武志	権利者 徳島大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/003446	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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