

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2018～2020
 課題番号：18K08349
 研究課題名(和文) 変異チロシンキナーゼのシグナル伝達経路を標的とした難治性造血器腫瘍の統合的治療法

研究課題名(英文) Development of therapeutic strategies targeting molecular mechanisms underlying the therapy resistance endowed by activated tyrosine kinase mutants in hematological malignancies

研究代表者
 三浦 修 (Miura, Osamu)
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10209710
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：造血器腫瘍の発症と治療抵抗性獲得に重要な役割を果たす活性化チロシンキナーゼ変異体発現腫瘍に対する新規分子標的治療法の開発を目指し研究を行い以下の結果を得た。FLT3-ITD陽性急性骨髄性白血病に関して、proteasome阻害薬への耐性化の分子機構を明らかにし、USP9XとRSK1が特に有望な新規分子治療標的であることを見出し、これらとSTAT5/Pim/mTORC1/Mcl-1経路抑制との相乗的効果を示した。USP9XはJAK2-V617F陽性骨髄増殖性腫瘍でも有効な分子標的で、その抑制は特にruxolitinib抵抗性の例でBH3模倣薬と共に著明な効果が期待できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は種々の造血器腫瘍で高頻度に認められる代表的かつ重要な恒常的活性化型チロシンキナーゼ変異体に関して、それぞれの疾患の発症や進展のみでなく治療抵抗性獲得にも寄与する細胞内シグナル伝達機構を新たな因子や伝達経路の関与を含めて詳細に明らかにするもので、細胞生物学や腫瘍治療学研究の発展に寄与する学術的意義を有するものである。また、臨床開発中や臨床応用がなされている分子標的薬等を用いた検討により得られた成果は、難治性造血器腫瘍の新規統合的分子標的療法開発へ向けて臨床的にも直接的に貢献しうる社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：We have aimed to gain new insights to develop novel molecular targeted therapies against hematopoietic malignancies with constitutively activated aberrant tyrosine kinase mutants, which play important roles not only in pathogenesis but also in acquisition of therapy resistance. We have elucidated the molecular mechanisms underlying resistance of FLT3-ITD acute myeloid leukemia to proteasome inhibitors and also have found that USP9X and RSK1 represent particularly effective targets for therapies against this disease with poor prognosis especially when the STAT5/Pim/mTORC1/Mcl-1 pathway is targeted in combination. Furthermore, USP9X was found to be a promising therapeutic target also for JAK2-V617F-positive myeloproliferative neoplasms, with its inhibitor as well as BH3 mimetics showing prominent effects particularly in ruxolitinib persistent cells.

研究分野：血液内科学

キーワード：血液腫瘍学 分子標的療法 チロシンキナーゼ FLT3-ITD JAK2-V617F プロテアソーム阻害薬 USP9X RSK

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

BCR/ABL、Flt3-ITD、Jak2-V617F 等の恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体は、様々な増殖シグナル経路の異常活性化を介して、白血病や骨髄増殖性腫瘍(MPN)等の発症と進展に重要な役割を果たし、これらを分子標的としたチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が開発され臨床応用されつつある。しかし、TKI 耐性変異の出現以外に、白血病幹細胞が骨髄 niche において SDF-1 の刺激を受ける等の事から、TKI による恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体の抑制のみでは白血病幹細胞の残存により造血器腫瘍の根治は困難である。一方、白血病の治療に中心的役割を果たす抗癌剤治療は、主に DNA 損傷を生じ腫瘍細胞にアポトーシスを誘導するが、細胞周期停止チェックポイント機構の活性化等の機序により治療抵抗性を生じる。

申請者はこれまでに、造血サイトカインおよび恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体からのシグナル伝達機構に関して検討を進め、PI3K/Akt 経路による GSK3 の抑制が、DNA 損傷時の Chk1 を介したチェックポイント機構活性化の亢進を介してアポトーシスを抑制することや(研究業績欄文献番号:4, 9, 17), Rap1 や Rac 等の低分子量 GTPases の活性化や PECAM-1 のリン酸化が、造血サイトカインや恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体のみでなく骨髄 niche において重要な役割を果たす SDF-1 からの細胞生存を司るシグナル伝達機構に重要な役割を果たす事を明らかにしてきた(3, 8, 15, 16, 19-22)。ATK 発現細胞の TKI 抵抗性機構とその制御法についても研究を行い、T315I 変異を含めた BCR/ABL 発現細胞の薬剤耐性克服法(4, 9, 12-14)、FLT3-ITD や JAK2-V617F の分解制御機構の解析とその結果の治療応用の可能性などに関して報告してきた(10, 11)。

更に最近、MPN から AML に移行した症例から Jak2-V617F 陽性の白血病細胞株 PVTL-1 と PVTL-2 を樹立して細胞内シグナル経路の解析を行い(1, 7)、STAT5 の活性化と Pim-2 の発現誘導により PI3K/Akt 経路の活性化を介さずに mTOR/4EBP1 経路が活性化しオートファジーを抑制し細胞生存を促進することを見出した。更に、FLT3-ITD 発現細胞の解析でも、STAT5 の強度の活性化を介して Pim キナーゼの発現が誘導され mTOR/4EBP1/eIF4E 系を介した Mc1-1 の cap-dependent translation が維持される事で、PI3K/Akt 経路に対する分子標的薬への耐性を生じる事を見出している(2, 5)。また、PECAM-1 (CD31) は BCR/ABL 等の恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体にてチロシンリン酸化を受けると共に TKI に対する耐性をもたらすが(8)、PECAM-1 は CXCR4 によってもリン酸化を受け、低分子量 GTPase である Rap1 や Rac の活性化のみでなく、mTOR 系の活性化にも関与することを見出している(3)。さらに、BCR/ABL、Flt3-ITD、Jak2-V617F が PI3K/Akt 経路活性化と GSK3 抑制を介して Chk1 の活性化を促進することで抗癌剤耐性をもたらす、この過程には p53 活性化とともに STAT5 や mTOR 系の抑制も関与する事を報告している(4, 9, 12, 17)。

2. 研究の目的

これまでの研究成果から、申請者は BCR/ABL、FLT3-ITD、JAK2-V617F 等の恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体発現造血器腫瘍における治療抵抗性獲得機構に関して、STAT5/PIM 経路と PI3K/Akt 経路を介した mTOR/4EBP1/eIF4E 経路の異常活性化が、Mc1-1 の発現亢進等によりミトコンドリア依存性の内因性経路を介したアポトーシスを抑制することが中心的な役割を果たすことを明らかにしてきた。そこで本研究では、この治療抵抗性獲得をもたらす細胞内シグナル伝達機構について、未知の経路の関与を含めてより詳細に解明するとともに、それを克服するために複数のシグナル伝達系の抑制および恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体の活性のみでなく発現をも抑制することにより新規の統合的分子標的療法の開発を目指して検討を行う。

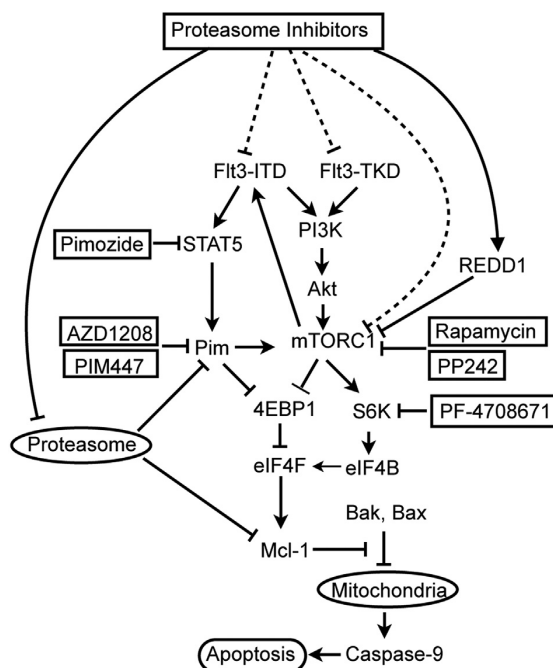
3. 研究の方法

これまでの研究成果から、申請者は BCR/ABL、FLT3-ITD、JAK2-V617F 等の恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体を発現しこれらの変異体に依存性に生存し増殖するモデル細胞株を保有しているが、これらの変異体を発現する白血病細胞株や患者者臨床検体から得た白血病細胞細胞も用いて、阻害薬を用いた薬理学的方法や、レンチウイルスベクター等を用いた過剰発現やノックダウンおよび CRISPR-Cas9 システムによるノックアウト等の遺伝子学的方法により、これらのチロシンキナーゼ変異体および下流の種々のシグナル分子の活性や発現を制御し、種々のシグナル伝達機構および白血病細胞の生存や増殖に及ぼす影響を解析する。

4. 研究成果

(1) 急性骨髄性白血病(AML)で最も頻度が高く治療抵抗性ももたらす FLT3-ITD 遺伝子変異を有する白血病細胞では、FLT3-TKD 遺伝子変異を有する白血病細胞と比較して、より強力な STAT5 活性化を介して Pim キナーゼの発現を誘導することで mTORC1/4EBP1/mTOR 経路の活性を維持し、PI3K/AKT 経路を抑制する治療薬に対する治療抵抗性を獲得することを見出しこれまでに報告してきたが(3)、本研究では多発性骨髄腫の主要な治療薬であり AML の治療への応用も期待されている proteasome 阻害薬 bortezomib や同様の効果を持つ carfilzomib が、FLT3-ITD 陽性 AML 細胞よりも FLT3-TKD 細胞陽性 AML 細胞により強力に内在性ミトコンドリア経路を介したアポト

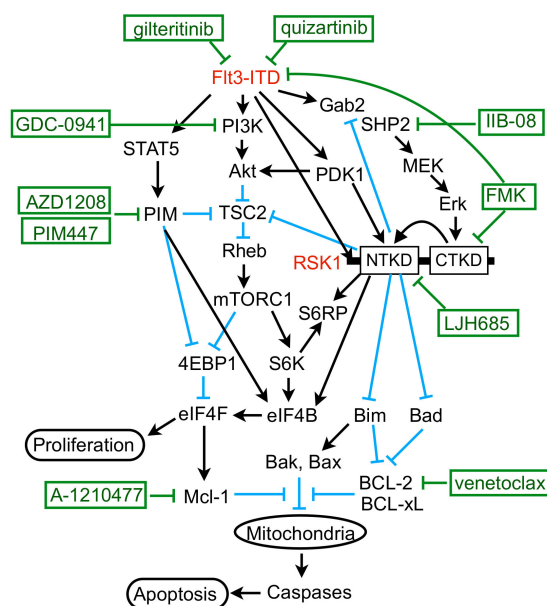
ーシスを誘導することを見出した。その分子機構について検討を行ったところ、bortezomib はストレス制御蛋白 REDD1 の発現を亢進することで FLT3-TKD 陽性 AML 細胞でより高度の mTORC1 経路抑制効果を示し、この抑制効果とアポトーシスの誘導は Pim-1 を過剰発現させることで減弱した。一方、遺伝子学的的方法による REDD1 発現誘導の亢進や、薬理学的的方法による STAT 5, Pim キナーゼ, mTORC1, S6K の抑制は、臨床検体を含めた FLT3-ITD 陽性 AML 細胞にて bortezomib による mTORC1/Mcl-1 経路の抑制とアポトーシスの誘導を亢進させ、Mcl-1 の過剰発現によりアポトーシスの誘導は抑制された。以上の結果は、FLT3-ITD が STAT5/Pim 経路の異常活性化を介して mTORC1/Mcl-1 経路の阻害を抑制することにより proteasome 阻害薬に対する治療抵抗性をもたらすことを示すもので、これらの経路を抑制する分子標的薬との併用により proteasome 阻害薬は治療抵抗性の FLT3-ITD 陽性細胞に相乗的な治療効果をもたらすことが期待される (Nogami A. et al., *Transl Oncol* 12:336-349, 2019, doi: 10.1016/j.tranon.2018.11.001)。



(2) WP1130 や EOAI3402143 (G9) 等の脱ユビキチン化酵素 (DUB) 阻害薬による USP9X の抑制により、臨床検体や MV4-11 細胞株を含めた FLT3-ITD 陽性 AML 細胞でより効率的にアポトーシスが誘導されることを見出した。WP1130 は特に異常活性化により自己リン酸化を受けた FLT3-ITD を選択的に aggresome へ移行させ下流のシグナルを遮断したが、USP9X をノックダウンすることでこれらの効果は増強された。FLT3-ITD は USP9X と細胞内で結合することで K63 を介したポリユビキチン化の抑制を受け、USP9X をチロシンリン酸化しその ubiquitin/proteasome 経路を介した分解を亢進させた。また、WP1130 や G9 は酸化ストレスを誘導することで酸化ストレス誘導性の p38 や JNK の活性化や DNA 損傷シグナル活性化を誘導することで、FLT3-ITD シグナルの抑制と協調的にミトコンドリア依存性の内因性経路を介したアポトーシスを誘導したが、臨床的に使用されている BH3 模倣薬はこれを相乗的に促進し、一方 Bcl-xL や Mcl-1 の過剰発現はこれを抑制した。以上の結果より USP9X は治療抵抗性の FLT3-ITD 陽性 AML に対する治療の有望な治療標的であることが示され、BH3 模倣薬などとの併用によってより根治的な新規治療法の開発につながることを期待できる (Akiyama H. et al. *Cancer Lett*, 453:84-94, 2109, doi: 10.1016/j.canlet.2019.03.046)。

(3) Ph 陽性白血病をもたらす BCR/ABL とは異なり、FLT3-ITD は MEK/ERK 経路や PDK1 を介してセリン・スレオニンキナーゼ RSK1/RSK2 を活性化することを見出し、この活性化が AML 細胞株 MV4-11 や患者臨床検体を含め FLT3-ITD 依存性の AML 細胞の生存や増殖に必須であることを明らかにした。また、アダプター蛋白 Gab2 とアダプターとフォスファターゼ機能を併せ持つ SHP2 との結合と相互作用が、MEK/ERK 経路の FLT3-ITD による活性化機構と、その RSK キナーゼによる負の制御機構に重要な役割を果たしていることを解明した。さらに、RSK1 は S6RP の S235/236 と TSC2 の S1798 および eIF4B の S422 をリン酸化し、さらに PIM キナーゼと協調的に eIF4B の S406 をリン酸化することで、mTORC1/S6K/4EBP1 経路と eIF4B を PIM と協調的に活性化することを見出した。また、RSK1 は Bad の S75 をリン酸化し ERK と協調的に BIM-EL の発現を抑制し、RSK1 の抑制は BH3 模倣薬への感受性を亢進させるとともに、PIM や PI3K の阻害薬と相乗的に Bax の活性化と FLT3-ITD 陽性 AML 細胞のアポトーシスを誘導した。以上の結果より RSK1 は治療抵抗性の FLT3-ITD 陽性 AML の有望な分子治療標的であり、特に PIM や PI3K および抗アポト

一シス性の BCL2 ファミリー蛋白に対する分子標的薬との併用により根治的な新規治療法の開発につながる事が期待できる (Watanabe D. et al. *Cancers*, 2019, 11:e1827, doi: 10.3390/j.cancers1121827)。



(4) 骨髄増殖性腫瘍をもたらす最も頻度の高い変異である JAK2-V617F が、正常の JAK2 に比較して、WP1130 や G9 等の DUB 阻害薬による USP9X の抑制により、K63 を介したポリユビキチン化による aggresome への移行と下流のシグナル経路活性化の抑制をより高度に被ることを見出し、USP9X 阻害薬がサイトカインにより活性化された JAK2 に依存する正常の造血細胞よりも JAK2-V617F 陽性造血器腫瘍細胞の増殖をより選択的に抑制しアポトーシスを誘導することを明らかにした。USP9X は白血病細胞株 HEL など JAK2-V617F と結合することが確認され、USP9X の抑制は活性化され自己リン酸化された JAK2-V617F をより効果的に抑制し、同時に酸化ストレス誘導性の p38 や JNK の活性化や DNA 損傷シグナル活性化を誘導することにより相乗的にミトコンドリア依存性の内因性経路を介したアポトーシスを誘導したが、BH3 模倣薬はこれをさらに相乗的に促進した。興味深いことに、骨髄増殖性腫瘍に有効な JAK キナーゼ阻害薬 ruxolitinib に長期間暴露され抵抗性を獲得した HEL 細胞では、自己リン酸化された JAK2-V617F は USP9X 阻害薬にも抵抗性を示したが、Bcl-2 や Bcl-xL の発現レベルの低下により USP9X 阻害薬や BH3 模倣薬によりアポトーシスがより高度に誘導されることを見出した。以上の結果より USP9X は JAK2-V617F 陽性骨髄増殖性腫瘍において有望な新規分子標的であることが示され、臨床的に重要な問題である ruxolitinib 抵抗性の症例において BH3 模倣薬と共に USP9X 阻害薬はより著名な効果を示すことが期待される (Akiyama H. et al. *Cancers*, 2020, 12:e406, doi: 10.3390/j.cancers2020406)。

<引用文献>

1. **Ishida S, Akiyama H, Umezawa Y, Okada K, Nogami A, Oshikawa G, Nagao T, Miura O:** Mechanisms for mTORC1 activation and synergistic induction of apoptosis by ruxolitinib and BH3 mimetics or autophagy inhibitors in JAK2-V617F-expressing leukemic cells including newly established PVTL-2. *Oncotarget* 9:26834-26851, 2018.
2. **Okada K, Nogami A, Ishida S, Akiyama H, Chen C, Umezawa Y, Miura O:** FLT3-ITD induces expression of Pim kinases through STAT5 to confer resistance to the PI3K/Akt pathway inhibitors on leukemic cells by enhancing the mTORC1/Mcl-1 pathway. *Oncotarget* 9:8870-8886, 2018.
3. **Umezawa Y, Akiyama H, Okada K, Ishida S, Nogami A, Oshikawa G, Kurosu T, Miura O:** Molecular mechanisms for enhancement of stromal cell-derived factor 1-induced chemotaxis by platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1). *J Biol Chem* 292:19639-19655, 2017.
4. **Umezawa Y, Kurosu T, Akiyama H, Wu N, Nogami A, Nagao T, Miura O:** Down regulation of Chk1 by p53 plays a role in synergistic induction of apoptosis by chemotherapeutics and inhibitors for Jak2 or BCR/ABL in hematopoietic cells. *Oncotarget* 7:44448-44461, 2016.
5. **Nogami A, Oshikawa G, Okada K, Fukutake S, Umezawa Y, Nagao T, Kurosu T, Miura O:** FLT3-ITD confers resistance to the PI3K/Akt pathway inhibitors by protecting the mTOR/4EBP1/Mcl-1 pathway through STAT5 activation in acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 6:9189-9205, 2015.

6. Nagao T, Oshikawa G, Ishida S, Akiyama H, Umezawa Y, Nogami A, Kurosu T, Miura O: A novel MYD88 mutation, L265RPP, in Waldenstrom macroglobulinemia activates the NF-kappaB pathway to upregulate Bcl-xL expression and enhances cell survival. *Blood Cancer J* 5:e314, 2015.
7. Nagao T, Kurosu T, Umezawa Y, Nogami A, Oshikawa G, Tohda S, Yamamoto M, Miura O: Proliferation and survival signaling from both Jak2-V617F and Lyn involving GSK3 and mTOR/p70S6K/4EBP1 in PVT1-1 cell line newly established from acute myeloid leukemia transformed from polycythemia vera. *PLoS One* 9:e84746, 2014.
8. Wu N, Kurosu T, Oshikawa G, Nagao T, Miura O: PECAM-1 is involved in BCR/ABL signaling and may downregulate imatinib-induced apoptosis of Philadelphia chromosome-positive leukemia cells. *Int J Oncol* 42:419-428, 2013.
9. Kurosu T, Nagao T, Wu N, Oshikawa G, Miura O: Inhibition of the PI3K/Akt/GSK3 Pathway Downstream of BCR/ABL, Jak2-V617F, or FLT3-ITD Downregulates DNA Damage-Induced Chk1 Activation as Well as G2/M Arrest and Prominently Enhances Induction of Apoptosis. *PLoS One* 8:e79478, 2013.
10. Oshikawa G, Nagao T, Wu N, Kurosu T, Miura O: c-Cbl and Cbl-b ligases mediate 17-allylaminodemethoxygeldanamycin-induced degradation of autophosphorylated Flt3 kinase with internal tandem duplication through the ubiquitin proteasome pathway. *J Biol Chem* 286:30263-30273, 2011.
11. Nagao T, Oshikawa G, Wu N, Kurosu T, Miura O: DNA damage stress and inhibition of Jak2-V617F cause its degradation and synergistically induce apoptosis through activation of GSK3beta. *PLoS One* 6:e27397, 2011.
12. Kurosu T, Wu N, Oshikawa G, Kagechika H, Miura O: Enhancement of imatinib-induced apoptosis of BCR/ABL-expressing cells by nutlin-3 through synergistic activation of the mitochondrial apoptotic pathway. *Apoptosis* 15:608-620, 2010.
13. Kurosu T, Ohki M, Wu N, Kagechika H, Miura O: Sorafenib induces apoptosis specifically in cells expressing BCR/ABL by inhibiting its kinase activity to activate the intrinsic mitochondrial pathway. *Cancer Res* 69:3927-3936, 2009.
14. Kurosu T, Tsuji K, Kida A, Koyama T, Yamamoto M, Miura O: Rottlerin synergistically enhances imatinib-induced apoptosis of BCR/ABL-expressing cells through its mitochondrial uncoupling effect independent of protein kinase C-delta. *Oncogene* 26:2975-2987, 2007.
15. Jin A, Kurosu T, Tsuji K, Mizuchi D, Arai A, Fujita H, Hattori M, Minato N, Miura O: BCR/ABL and IL-3 activate Rap1 to stimulate the B-Raf/MEK/Erk and Akt signaling pathways and to regulate proliferation, apoptosis, and adhesion. *Oncogene* 25:4332-4340, 2006.
16. Arai A, Aoki M, Weihua Y, Jin A, Miura O: CrkL plays a role in SDF-1-induced activation of the Raf-1/MEK/Erk pathway through Ras and Rac to mediate chemotactic signaling in hematopoietic cells. *Cell Signal* 18:2162-2171, 2006.
17. Jin ZH, Kurosu T, Yamaguchi M, Arai A, Miura O: Hematopoietic cytokines enhance Chk1-dependent G2/M checkpoint activation by etoposide through the Akt/GSK3 pathway to inhibit apoptosis. *Oncogene* 24:1973-1981, 2005.
18. Kurosu T, Fukuda T, Miki T, Miura O: BCL6 overexpression prevents increase in reactive oxygen species and inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic reagents in B-cell lymphoma cells. *Oncogene* 22:4459-4468, 2003.
19. Arai A, Kanda E, Miura O: Rac is activated by erythropoietin or interleukin-3 and is involved in activation of the Erk signaling pathway. *Oncogene* 21:2641-2651, 2002.
20. Arai A, Nosaka Y, Kanda E, Yamamoto K, Miyasaka N, Miura O: Rap1 is activated by erythropoietin or interleukin-3 and is involved in regulation of beta1 integrin-mediated hematopoietic cell adhesion. *J Biol Chem* 276:10453-10462, 2001.
21. Arai A, Kanda E, Nosaka Y, Miyasaka N, Miura O: CrkL is recruited through its SH2 domain to the erythropoietin receptor and plays a role in Lyn-mediated receptor signaling. *J Biol Chem* 276:33282-33290, 2001.
22. Arai A, Nosaka Y, Kohsaka H, Miyasaka N, Miura O: CrkL activates integrin-mediated hematopoietic cell adhesion through the guanine nucleotide exchange factor C3G. *Blood* 93:3713-3722, 1999.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Watanabe, Nogami, Okada, Akiyama, Umezawa, Miura	4. 巻 11
2. 論文標題 FLT3-ITD Activates RSK1 to Enhance Proliferation and Survival of AML Cells by Activating mTORC1 and eIF4B Cooperatively with PIM or PI3K and by Inhibiting Bad and BIM	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/cancers11121827	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 Akiyama Hiroki, Umezawa Yoshihiro, Watanabe Daisuke, Okada Keigo, Ishida Shinya, Nogami Ayako, Miura Osamu	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibition of USP9X Downregulates JAK2-V617F and Induces Apoptosis Synergistically with BH3 Mimetics Preferentially in Ruxolitinib-Persistent JAK2-V617F-Positive Leukemic Cells	5. 発行年 2020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/cancers12020406	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 A. Nogami, K. Okada, S. Ishida, H. Akiyama, Y. Umezawa, O. Miura	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibition of the STAT5/Pim Kinase Axis Enhances Cytotoxic Effects of Proteasome Inhibitors on FLT3-ITD-Positive AML Cells by Cooperatively Inhibiting the mTORC1/4EBP1/S6K/Mcl-1 Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational oncology	6. 最初と最後の頁 336-349
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tranon.2018.11.001	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 H. Akiyama, Y. Umezawa, S. Ishida, K. Okada, A. Nogami, O. Miura	4. 巻 453
2. 論文標題 Inhibition of USP9X induces apoptosis in FLT3-ITD-positive AML cells cooperatively by inhibiting the mutant kinase through aggresomal translocation and inducing oxidative stress	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer letters	6. 最初と最後の頁 84-94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.canlet.2019.03.046	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Ayako Nogami, Daisuke Watanabe, Keigo Okada, Hiroki Akiyama, Yoshihiro Umezawa, Toshikage Nagao, Shuji Tohda, Osamu Miura
2. 発表標題 FLT3-ITD Enhances Proliferation and Survival of AML Cells through Activation of RSK1 to Upregulate the mTORC1/eIF4F Pathway Cooperatively with PIM or PI3K and to Inhibit Bad and Bim.
3. 学会等名 2019 American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayako Nogami, Keigo Okada, Daisuke Watanabe, Hiroki Akiyama, Yoshihiro Umezawa, Shinya Ishida, Gaku Oshikawa, Shuji Tohda, Osamu Miura
2. 発表標題 Proteasome Inhibitors Downregulate the mTORC1/4EBP1/S6K/Mcl-1 Pathway Cooperatively with Inhibitors for The STAT5/Pim Kinase Pathway to Induce Apoptosis in FLT3-ITD-positive AML Cells
3. 学会等名 The 9th JSH International Symposium 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Akiyama, Yoshihiro Umezawa, Keigo Okada, Daisuke Watanabe, Shinya Ishida, Ayako Nogami, Osamu Miura
2. 発表標題 Deubiquitinase Inhibitor WP1130 Exerts Anti-leukemic Effect by Causing Aggresomal Translocation of FLT3-ITD and Oxidative Stress to Induce Apoptosis
3. 学会等名 The 9th JSH International Symposium 2018 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------