

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591390

研究課題名(和文) 骨髄腫骨髄微小環境がもたらす腫瘍進展と骨病変形成機序の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Mechanisms of bone destruction and drug resistance in myeloma: a novel therapeutic strategy targeting a myeloma-bone marrow interaction

研究代表者

安倍 正博 (ABE, Masahiro)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：80263812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：Pim-2キナーゼは骨髄腫細胞に高発現しており、骨髄腫細胞の生存や薬剤排出ポンプ活性の亢進を媒介し治療抵抗性をもたらす。また、骨髄腫では骨髄間質細胞にもPim-2が発現誘導され、骨形成を抑制していることが示された。Pim-2の抑制は、骨病変微小環境がもたらす骨髄腫の腫瘍進展や薬剤耐性を抑制するとともに骨髄腫で抑制された骨形成を回復させた。Pim阻害薬はこれまでの治療では回復が困難であった骨髄腫骨喪失部に骨形成を回復しうる画期的な抗腫瘍薬になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Pim-2 kinase is up-regulated in both myeloma cells and bone marrow stromal cells through their mutual interaction in bone lesions in myeloma, and plays a pivotal role in tumor survival and the suppression of osteoblastogenesis with bone loss in myeloma. Treatment with Pim inhibitors appears to induce myeloma cell death and restore its drug sensitivity through abrogating a drug efflux pump function. Further, Pim inhibitors induce bone formation suppressed in myeloma. Therefore, Pim-2 inhibition may be an important therapeutic option to target a myeloma-bone marrow interaction, which causes drug resistance and bone destruction.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：血液腫瘍学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 多発性骨髄腫は、骨髄微小環境に依存した進展を示し、広範な骨破壊性病変を形成する。骨髄腫細胞は骨髄微小環境と密接な相互作用を営み、骨を破壊しつつ腫瘍が進展するという悪循環を形成しているため、この特異な骨髄腫細胞の生育環境を理解し新たな治療戦略を構築するには、骨髄腫細胞による骨代謝の制御機構との関わりを含めた統合的なアプローチが必要である。

(2) 我々は新規治療標的の探索のために遺伝子、蛋白の網羅的な解析を行い骨髄腫骨髄微小環境の主要な構成細胞である破骨細胞および骨髄間質細胞との共存により骨髄腫細胞で大きく発現が亢進する因子としてセリンスレオニンキナーゼ Pim-2 を同定した。Pim キナーゼはモロニーレトロウイルス誘発白血病の原因遺伝子として同定された発癌遺伝子であるが、骨髄腫細胞の Pim-2 の発現は骨髄間質細胞や破骨細胞が産生する IL-6、BAFF や APRIL などの TNF family cytokines によりさらに亢進し、その結果骨髄腫細胞が抗アポトーシス活性を獲得していること、そしてこの Pim-2 を介する生存シグナル経路は既知の PI3K/Akt 経路などとは独立した経路であり Pim キナーゼ阻害薬が骨髄腫細胞に対し細胞傷害活性を発揮することを見出し、Pim-2 が骨髄腫の有用な治療標的になることを報告した。

(3) 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るが、この時同時に骨髄間質細胞にも Pim-2 が発現誘導されること、また Pim-2 の発現を抑制すると骨髄腫細胞の共存下でも骨髄間質細胞からの骨芽細胞分化が回復することを見出し、Pim-2 が骨髄腫の骨形成抑制を媒介する因子として作用している可能性が示された。しかし、Pim-2 の骨代謝への影響の検討はこれまでになく、またこれまで骨髄腫骨病変部の骨形成の回復は困難とされており、喪失した骨の再生が新規抗腫瘍療法の開発とともに重要な臨床課題として残されているままであった。

## 2. 研究の目的

(1) 骨髄腫の病的骨髄微小環境がもたらす骨髄腫細胞の生存・薬剤耐性の原因因子としての Pim-2 の役割の解明および Pim-2 阻害の薬剤耐性骨髄腫細胞に発現する薬物排出ポンプの機能に及ぼす影響や腫瘍細胞の自己複製能や side population 分画の割合などへの影響について検討し、Pim-2 阻害による薬剤耐性克服法を開発する。

(2) 骨髄腫細胞とともに骨髄微小環境側の細胞での Pim-2 の発現誘導の実態を検討し、Pim-2 の骨代謝における役割と Pim-2 阻害の骨髄腫骨病変形成に及ぼす影響を培養系で

明らかにする。次いで、Pim-2 阻害が抗腫瘍作用と骨再生作用を兼ね備えたこれまでにないユニークな新規抗腫瘍療法になる可能性を、培養系および骨髄腫病変を再現した骨髄腫動物モデルで検討する。さらに、2,4-チアゾリジンジオン構造を持つ Pim 阻害薬を構造変換し活性と溶解性を向上させ調整や投与が容易な化合物を創薬し、その治療効果を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) **Pim-2 の骨髄腫細胞の薬剤抵抗性に及ぼす影響**：薬剤排出トランスポーター(BCRP)を高発現している骨髄腫細胞株 (RPMI8226 や KMS11 など) を用い Pim 阻害薬 BCRP の活性への影響を調べる。BCRP の活性は、BCRP の基質で自家蛍光によりフローサイトメトリーで細胞内濃度が定量化できる doxorubicin や mitoxantrone を用い、Pim 阻害薬の添加の有無による骨髄腫細胞への取り込みと排出に及ぼす影響を検討する。また、BCRP 活性の高い骨髄腫細胞中の SP 細胞分画の割合やコロニー形成による自己複製能への Pim 阻害薬の効果を調べる。

(2) **Pim-2 阻害薬の骨髄腫骨病変形成に及ぼす影響**：破骨細胞分化、骨芽細胞分化培養系に骨髄腫の共存の有無で Pim-2 阻害薬を添加し、破骨細胞形成数、石灰化結節形成を調べる。MC3T3-E1 前骨芽細胞株や骨髄間質細胞による骨芽細胞分化培養系を用い、siRNA による Pim-2 の発現抑制や Pim 阻害薬(SMI-16a) および過剰発現が骨芽細胞分化に必須の Runx2、Osterix や ATF4 などの転写因子の発現に及ぼす影響、また Pim-2 によりリン酸化される基質を探索し Pim-2 を介する骨芽細胞分化の制御機構、Pim 阻害薬の作用点を明らかにする。

(3) **Pim-2 阻害薬の in vivo での治療効果の検討**：骨髄腫モデルは、ヒト骨髄腫に類似した腫瘍病変と骨破壊病変を形成する SCID-rab 骨髄腫モデルと同系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る。SCID-rab モデルは、摘出した家兔大腿骨を SCID マウスの皮下に移植し、4 週後生着した家兔の大腿骨骨髄内にヒト骨髄腫細胞株 INA6 を直接移植し作成する。腫瘍増殖を確認後、Pim 阻害薬を 20mg/kg で腹腔内投与し、M 蛋白などの腫瘍マーカー、 $\mu$ CT、病理組織、骨形態学的評価を行い、抗腫瘍効果と骨髄腫骨病変に及ぼす影響を検討する。

## 4. 研究成果

(1) **骨髄腫細胞の薬剤耐性に及ぼす Pim-2 の役割**：腫瘍産生環境は癌細胞に薬剤耐性を惹起することが知られている。また、骨髄腫骨病変部は酸産生細胞の破骨細胞が活性化しており高度な酸性環境が形成されている。酸性環境下で骨髄腫細胞を培養すると骨髄腫

細胞に Akt のリン酸化とともに Pim-2 の発現が亢進し、doxorubicin などの抗腫瘍薬の骨髄腫細胞に対する細胞傷害活性が減弱した。しかし、多くの抗腫瘍薬と異なり Pim 阻害薬 (SMI-16a) の抗腫瘍活性は酸性環境下でむしろ強くなった。さらに、Pim 阻害薬は薬剤排出ポンプ BCRP の機能を抑制し BCRP の基質である doxorubicin や mitoxantrone の骨髄腫細胞内濃度を高め、酸性環境下で減弱していた doxorubicin の抗腫瘍活性を回復させた。Side population (SP) 分画は BCRP の高発現した分画であり薬剤耐性を示すが、RPMI8226 や KMS11 において Pim 阻害薬は SP 分画の割合を減少させた。興味深いことに、酸性環境下 (pH 6.8) では Pim 阻害薬による SP 分画の割合の減少がさらに顕著になった。これらの結果より、酸ストレス下では骨髄腫細胞の Pim-2 発現が亢進し、骨髄腫細胞の生存亢進とともに薬剤排出ポンプの活性を高めていることが示唆され、Pim 阻害は酸環境下での SP 分画を含む骨髄腫細胞の薬剤耐性を克服しうる有用な治療法になる可能性が考えられた。

(2) 骨髄腫における Pim-2 の骨髄間質細胞での発現とその役割：骨髄腫細胞の培養上清あるいは骨髄腫で骨形成抑制因子として過剰産生されている TNF- $\alpha$ 、IL-3、IL-7、TGF- $\beta$ 、activin A などのいずれの添加によっても骨髄間質細胞に Pim-2 が発現誘導され、骨髄間質細胞からの骨芽細胞分化が抑制された。また、この骨芽細胞分化の抑制は Pim-2 の発現抑制あるいは Pim 阻害薬の添加により回復した。Pim-2 の過剰発現が BMP-2 による骨芽細胞分化誘導を強力に抑制したことより、骨髄腫で過剰産生されている種々の骨形成抑制サイトカインの下流で間質細胞に発現誘導される Pim-2 は、骨形成の抑制に関わる共通の媒介因子として作用していると考えられた。

(3) Pim 阻害の骨芽細胞分化誘導機序の解明：Pim-2 の骨代謝に及ぼす影響に関する検討はこれまでになく不明であるため、Pim 阻害薬の骨芽細胞分化誘導作用の機序についても検討を進めた。骨形成誘導因子である BMP-2 による MC3T3-E1 前骨芽細胞の Smad1/5 および p38MAPK のリン酸化は、Pim 阻害薬の前処置により増強した (図 1A) が、Pim-2 の過剰発現により Smad1/5 および p38MAPK のリン酸化が抑制された (図 1B)。Pim 阻害薬の前処置により、BMP-2 の標的分子である骨芽細胞分化に必須の転写因子 Osterix の発現誘導が増強した (図 1C)。さらに、TGF- $\beta$  は BMP-2 の骨形成誘導作用を抑制するが、Pim 阻害薬の前処置により TGF- $\beta$  に

よる Smad2/3 のリン酸化の誘導が抑制された (図 1D)。Smad6 は BMP-2 の下流シグナルを抑制する抑制性 Smad であるが、Pim 阻害薬の添加によりこの Smad6 の発現が減少した (図 1E)。また、BMP 経路とともに骨形成誘導において重要なシグナル経路である Wnt/ $\beta$ -catenin 経路には影響がなかった (図 1F) ことより、Pim 阻害薬の骨形成誘導作用は主として BMP-2 の骨形成シグナルを増強させもたらされていることが明らかになった。

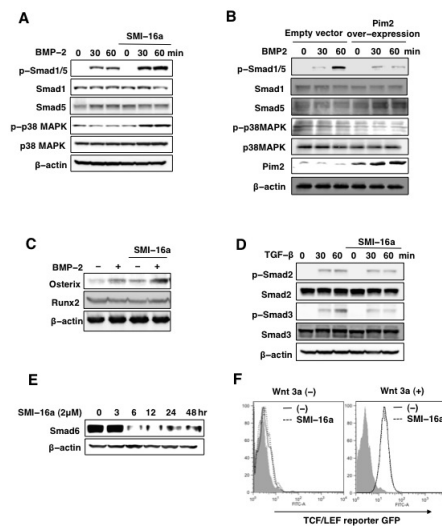


図 1

(4) Pim 阻害薬の骨髄腫動物モデルでの抗腫瘍と骨破壊抑制効果：家兔大腿骨を SCID マウスの皮下に移植後家兔骨髄内にヒト骨髄腫細胞株 INA6 細胞を注入し作成した SCID-rab 骨髄腫動物モデルにおいて、腫瘍増殖を確認後、SMI-16a (20mg/kg) を一日おきに腹腔内投与したところ、軟 X 線、 $\mu$ CT で骨融解病変形成の抑制と腫瘍の著明な縮小効果が認められた (図 2A)。また、腫瘍マーカーであるヒト可溶性 IL-6 受容体のマウス血中濃度が低下し抗腫瘍効果が確認された (図 2B)。さらに、病理組織像にて腫瘍進展の抑制と骨量の維持が認められた (図 2C)。次いで、マウスの脛骨内にマウス骨髄腫細胞株 (5TGM1) を移植した骨髄腫動物モデルを作成し、腫瘍生着を確認後 (5日目より) Pim 阻害薬 (SMI-16a) を腹腔内投与 (20mg/kg 隔日) し in vivo での治療効果を検討した。コントロール群では脛骨が破壊され骨内外に腫瘍が進展していたが、SMI-16a による治療群では著明な抗腫瘍効果とともに脛骨の骨破壊が抑制された。骨髄腫動物モデルにて腫瘍と骨病変の進展に対する Pim 阻害薬の治療効果が確認された。

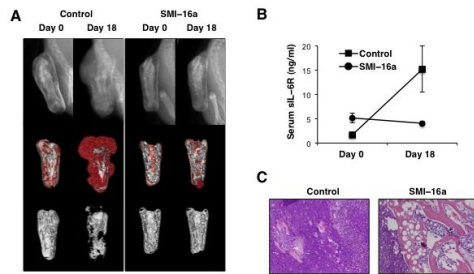


図 2

(5) SMI-16a の誘導体の作成：SMI-16a は Pim-2 選択性の高い Pim 阻害薬として唯一購入可能なものである。SMI-16a は培養系および骨髄腫動物モデルで高い治療効果を発揮したが難溶性であるため、SMI-16a をリード薬として 2,4-チアゾリジンジオン構造の側鎖にフェノール性水酸基を導入するなど側鎖を構造変換した誘導体を 4 種類作成した。このうち側鎖にフェノール性水酸基を一つ導入した 12aOH と 2 つ導入した 12a(OH)<sub>2</sub> は水溶性が大幅に向上した。

(6) 新規誘導体の活性の評価：12aOH は 12a(OH)<sub>2</sub> に比べ強い培養系での抗腫瘍活性および骨芽細胞分化誘導活性を認めたため、12aOH と SMI-16a の効果の比較検討を進めた。水溶性が大幅に向上した新規創出化合物 12aOH は、骨髄腫細胞株において Pim-2 の基質である 4EBP1 のリン酸化を抑制したことより、12aOH の Pim 阻害活性が確認された (図 3A)。抗腫瘍活性は in vitro では SMI-16a と同等であった (図 3B)。我々は骨芽細胞やその前駆細胞に発現する Pim-2 が腫瘍環境ではその発現が亢進し、Pim-2 を抑制することが骨形成の回復をもたらすという Pim 阻害薬の骨髄腫の治療への応用において極めて重要な効果を見いだしたが、新規に作成した 12aOH もこの作用を有しており、骨形成誘導薬としての展開も期待できる (図 3C、3D)。この骨芽細胞分化誘導作用の機序については、12aOH の添加により BMP-2 による MC3T3-E1 前骨芽細胞の Smad1/5 のリン酸化が増強されており、12aOH は BMP-2 の骨形成誘導シグナルを促進させることが示された (図 3E)。さらに、新規に作成した 12aOH の in vivo の効果を、マウス骨髄腫細胞株 (5TGM1) を移植した骨髄腫動物モデルで検討した。14 日間の投与で軟 X 線での軟部腫瘍影が縮小し (図 3F)、マウスの血中 M 蛋白量が減少し (図 3G)、 $\mu$ CT では骨融解病変形成の抑制と腫瘍の著明な縮小効果が認められた (図 3H)。SMI-16a と比較し、ほぼ同等の抗腫瘍効果ならびに骨破壊の抑制効果が見られた。

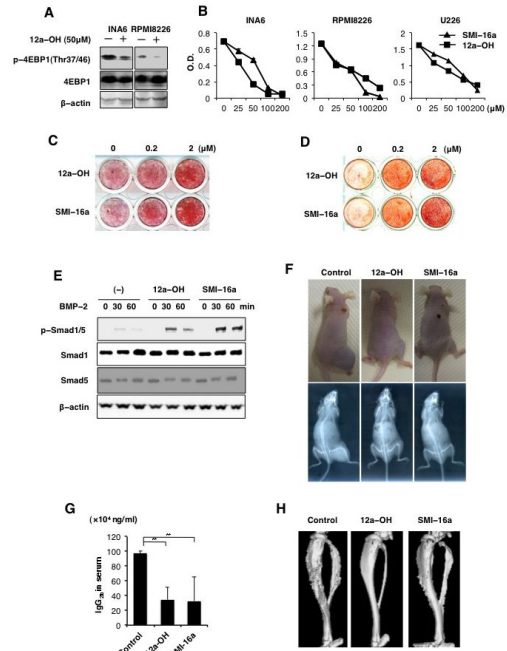


図 3

以上の結果から、Pim-2 キナーゼの抑制は、骨髄腫骨髄微小環境がもたらす腫瘍進展や薬剤耐性獲得を抑制するとともにこれまでの治療では回復が見込めなかった骨喪失病変部に骨形成を惹起させる可能性があり、骨髄腫病変部に発現が亢進している Pim-2 の阻害は、骨髄腫細胞と骨髄微小環境の両者を標的とする重要な新規治療戦略になると考えられた。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 24 件)

1. Hiasa M, Jumpei T, Oda A, Amachi R, Harada T, Nakamura S, Miki S, 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**. 査読有、2014. May 2. [Epub ahead of print] doi: 10.1038/leu.2014.
2. Abe M, Harada T, Matsumoto T. Defining and targeting myeloma stem cell-like cells. **Stem Cells**. 査読有、32:1067-1073, 2014. doi: 10.1002/stem.1643.
3. Abe M. Bench work for the targeted therapy to the microenvironment of myeloma bone disease. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk**. 査読有、14:8-9, 2014. doi: 10.1016/j.clml.2013.12.006.

4. Harada T, Ozaki S, Oda A, Tsuji D, Ikegame A, Iwasa M, Udaka K, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Kagawa K, Kuroda Y, Kawai S, Itoh K, Yamada-Okabe H, Matsumoto T, Abe M. Combination with a defucosylated anti-HM1.24 monoclonal antibody plus lenalidomide induces marked ADCC against myeloma cells and their progenitors. **PLoS One**. 査読有、8:e83905, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0083905.
5. Watanabe T, Mitsuhashi M, Sagawa M, Ri M, Suzuki K, Abe M, Ohmachi K, Nakagawa Y, Nakamura S, Chosa M, Iida S, Kizaki M. Phytohemagglutinin-induced IL2 mRNA in whole blood can predict bortezomib-induced peripheral neuropathy for multiple myeloma patients. **Blood Cancer J**. 査読有、3:e150, 2013. doi: 10.1038/bcj.2013.47.
6. Abe M. Microenvironment for myeloma growth and drug resistance. **International Journal of Myeloma**. 査読有、3:2-11, 2013. <http://www.jsm.gr.jp/journal.html>
7. Hayashi K, Nakamura M, Sakamoto W, Yogo T, Miki H, Ozaki S, Abe M, Matsumoto T, Ishimura K. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment. **Theranostics**. 査読有、3:366-376, 2013. doi: 10.7150/thno.5860.
8. Nakamura S, Miki H, Kido S, Nakano A, Hiasa M, Oda A, Amou H, Watanabe K, Harada T, Fujii S, Takeuchi K, Kagawa K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M. Activating transcription factor 4, an ER stress mediator, is required for, but excessive ER stress suppresses osteoblastogenesis by bortezomib. **Int J Hematol**. 査読有、98:66-73, 2013. doi:10.1007/s12185-013-1367-z.
9. Hayashi K, Nakamura M, Miki H, Ozaki S, Abe M, Matsumoto T, Ishimura K. Gold nanoparticle cluster-plasmon-enhanced fluorescent silica core-shell nanoparticles for X-ray computed tomography-fluorescence dual-mode imaging of tumors. 査読有、**Chem Commun**. 49:5334-5336, 2013. doi: 10.1039/c3cc41876f.
10. Harada T, Ozaki S, Oda A, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Kagawa K, Takeuchi K, Matsumoto T, Abe M. Association of Th1 and Th2 cytokines with transient inflammatory reaction during lenalidomide plus dexamethasone therapy in multiple myeloma. 査読有、**Int J Hematol**. 97(6):743-748, 2013. doi: 10.1007/s12185-013-1321-0.
11. Kato S, Endo I, Fujimura M, Kuriwaka-Kido R, Fujinaka Y, Aihara K, Iwase T, Inoue D, Akaike M, Abe M, Matsumoto T. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a surrogate marker for vulnerable plaques in atherosclerotic patients: A pilot study. 査読有、**Atherosclerosis**. 229:182-185, 2013. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.030.
12. Ikegame A, Ozaki S, Tsuji D, Harada T, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Nakano A, Kagawa K, Takeuchi K, Abe M, Watanabe K, Hiasa M, Kimura N, Kikuchi Y, Sakamoto A, Habu K, Endo M, Itoh K, Yamada-Okabe H, Matsumoto T. Small molecule antibody targeting HLA class I inhibits myeloma cancer stem cells by repressing pluripotency-associated transcription factors. **Leukemia**. 査読有、26:2124-2134, 2012. doi: 10.1038/leu.2012.78.
13. Kanbara T, Kurobe H, Kitaichi T, Sugano M, Nakayama T, Kinoshita H, Iwase T, Akaike M, Abe M, Sata M, Matsumoto T, Kitagawa T. Autologous peripheral blood-derived mononuclear cells induced by erythropoietin improve ischemic limbs. **Ann Vas Dis**. 査読有、5:52-60, 2012. doi: 10.3400/avd.oa.11.00070.
14. Hosen N, Matsuoka Y, Kishida S, Nakata J, Mizutani Y, Hasegawa K, Mugitani A, Ichihara H, Aoyama Y, Nishida S, Tsuboi A, Fujiki F, Tatsumi N, Nakajima H, Hino M, Kimura T, Yata K, Abe M, Oka Y, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H. CD138-negative clonogenic cells are plasma cells but not B cells in some multiple myeloma patients. **Leukemia**. 査読有、26:2135-2141, 2012. doi: 10.1038/leu.2012.80.
15. Kawano Y, Ueno S, Abe M, Kikukawa Y, Yuki H, Iyama K, Okuno Y, Mitsuya H, Hata H. TRAIL produced from multiple myeloma cell is associated with osteolytic markers. **Oncol Rep**. 査読有、27:39-44, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0031594.
16. Nakano A, Miki H, Nakamura S, Harada T, Oda A, Amou H, Fujii S, Kagawa K, Takeuchi K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M. Up-regulation of hexokinaseII in myeloma cells: targeting myeloma cells with 3-bromopyruvate. **J Bioenerg Biomembr**. 査読有、44:31-38, 2012. doi: 10.1007/s10863-012-9412-9.
17. Kagawa K, Nakano A, Miki H, Oda A, Amou H, Takeuchi K, Nakamura S, Harada T, Fujii S, Yata K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M. Inhibition of TACE activity enhances the susceptibility of myeloma

- cells to TRAIL. **PLoS One**. 7:e31594, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0027222.
18. Abe M. Guest editorial: understanding the pathogenesis and the evolving treatment paradigm for multiple myeloma in the era of novel agents. **Int J Hematol**. 査読有、94:307-309, 2011. doi: 10.1007/s12185-011-0950-4.
  19. Abe M. Targeting the interplay between myeloma cells and the bone marrow microenvironment in myeloma. **Int J Hematol**. 査読有、94:334-343, 2011. doi: 10.1007/s12185-011-0949-x.
  20. 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, Abe M. The serine/threonine kinase Pim-2 is a novel anti-apoptotic mediator in myeloma cells. **Leukemia**. 査読有、25:1182-1188, 2011. doi: 10.1038/leu.2011.60.
  21. Nakano A, Abe M, Oda A, Amou A, Hiasa M, Nakamura S, Miki H, Harada T, Fujii S, Kagawa K, Takeuchi K, Watanabe T, Ozaki S, Matsumoto T. Delayed treatment with vitamin C and N-acetyl-cysteine protects Schwann cells without compromising the anti-myeloma activity of bortezomib. **Int J Hematol**. 査読有、93:727-735, 2011. doi: 10.1007/s12185-011-0850-7.
  22. Cui Q, Shibata H, Oda A, Amou H, Nakano A, Yata K, Hiasa M, Watanabe K, Nakamura S, Miki H, Harada T, Fujii S, Kagawa K, Takeuchi K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M. Targeting myeloma-osteoclast interaction with V $\alpha$ 9V $\beta$ 2 T cells. **Int J Hematol**. 査読有、94:63-70, 2011. doi: 10.1007/s12185-011-0885-9.
  23. Miki H, Ozaki S, Nakamura S, Oda A, Amou H, Ikegame A, Watanabe K, Hiasa M, Cui Q, Harada T, Fujii S, Nakano A, Kagawa K, Takeuchi K, Yata K, Sakai A, Abe M, Matsumoto T. KRN5500, a spicamycin derivative, exerts anti-myeloma effects through impairing both myeloma cells and osteoclasts. **Br J Haematol**. 査読有、155:328-339, 2011. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08844.x.
  24. Nakano A, Tsuji D, Miki H, Cui Q, Sayed SM, Ikegame A, Oda A, Amou H, Nakamura S, Harada T, Fujii S, Kagawa K, Takeuchi K, Sakai A, Ozaki S, Okano K, Nakamura T, Itoh K, Matsumoto T, Abe M. Glycolysis inhibition inactivates ABC transporters to restore drug sensitivity in malignant cells. **PLoS One**. 査読有、6:e27222, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0027222.

〔学会発表〕(計3件)

1. 安倍正博. 骨髄腫骨病変と腫瘍免疫. シンポジウム 5 骨免疫と炎症性疾患. 第34回日本炎症・再生医学会. 2013年7月3日. 京都国際会議場(京都府)
2. M Abe. Overview of the pathophysiology of MBD and acquired genetic events: Bench work for the targeted therapy to the microenvironment of MBD. Session: Myeloma bone disease. The 14th International Myeloma Workshop. 4. 4, 2013. 京都国際会議場(京都府)
3. M Abe. SY6-4 Targeting the interplay between myeloma cells and the bone marrow microenvironment. Symposium 6: Multiple myeloma: Topics in basic science applicable to the development of novel therapies. 第74回日本血液学会学術集会. 2012年10月21日. 京都国際会議場(京都府)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

安倍 正博 (ABE, Masahiro)  
 徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授  
 研究者番号: 80263812

##### (2) 研究分担者

遠藤 逸朗 (ENDO, Itsuro)  
 徳島大学・大学病院・講師  
 研究者番号: 10432759