

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293215

研究課題名(和文) 骨格系の分子制御機構の解明とその異常による病態の治療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanism of the regulation of skeletal homeostasis, and development of new therapeutic approaches against skeletal disorders

研究代表者

松本 俊夫 (MATSUMOTO, Toshio)

徳島大学・藤井節郎記念医科学センター・副理事

研究者番号：20157374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：Wntシグナル系を介し骨芽細胞分化を制御するIL-11の欠損マウスを作成し、骨芽細胞分化の抑制による骨形成抑制に基づく骨量減少、および脂肪細胞分化の促進による脂肪組織の肥大化、これに伴うインスリン抵抗性や耐糖能低下を示すことを見出した。

骨髄腫細胞と骨芽・破骨細胞との相互作用により骨髄腫細胞で自らの生育を促進するPim-2の発現が高まり、骨髄腫の増殖や薬剤抵抗性を高めると共に、骨芽細胞でもPim-2発現が高まり骨芽細胞分化を抑制することを見出した。そして、Pim-2阻害薬が骨形成を促進すると共に骨髄腫の進展を強力に抑制することを見出し、新たな治療薬としての応用への道を開いた。

研究成果の概要(英文)：IL-11 regulates osteoblast/adipocyte differentiation via Wnt signaling. In order to clarify the role of IL-11 on the regulation of osteogenesis and adipogenesis, we created IL-11 knockout mice. These mice exhibited reduced bone mass due to suppressed bone formation, along with increased adipose tissue mass with insulin resistance and glucose intolerance. These results demonstrate the important role of IL-11 in the regulation of osteoblast/adipocyte differentiation.

Interaction of myeloma cells with bone cells enhanced Pim-2 expression in myeloma cells, and Pim-2 enhanced survival and drug resistance of myeloma cells. Myeloma cell-osteoblast interaction also enhanced Pim-2 expression in osteoblasts, which suppressed osteoblast differentiation. Furthermore, Pim inhibitors potently suppressed myeloma growth and enhanced bone formation. These observations suggest that inhibition of Pim-2 may become a new therapeutic approach against multiple myeloma.

研究分野：内分泌代謝学、骨代謝学

キーワード：インターロイキン-11 (IL-11) Wntシグナル 骨芽細胞 脂肪細胞 骨髄腫 破骨細胞 Pim-2

1. 研究開始当初の背景

骨格系は、再構築を繰り返しその構造・機能を維持しており、骨吸収と骨形成との平衡関係の破綻により骨粗鬆症がもたらされる。骨形成を担う骨芽細胞は間葉系前駆細胞から脂肪細胞との分化仕分けを経て形成され、加齢や力学的負荷の低下は脂肪細胞分化を促進する一方、骨芽細胞分化を抑制し、骨形成の低下をもたらす。この骨芽細胞・脂肪細胞の分化仕分けは骨代謝制御機構の中心をなし、その制御に Wnt シグナルが重要な役割を果たす。Wnt 共受容体 LRP5 の変異により骨粗鬆症・偽神経膠腫 (OPPG) 症候群 (Cell 107:513, 2001)、LRP5 の異なる部位の変異 (N Engl J Med 346:1513, 2002) や Wnt 阻害因子 sclerostin の変異 (Am J Hum Genet 68:577, 2001) により高骨量を呈する。一方、LRP6 の変異による Wnt シグナル障害の結果、重度の骨粗鬆症とメタボリック症候群による心血管障害を来した家系も報告された (Science 315:1278, 2007)。そこで骨芽細胞・脂肪細胞分化制御系の解明が骨代謝異常症およびエネルギー代謝異常症の病態解明と治療法開発に重要な鍵となる。

造血系幹細胞は骨髄で骨芽細胞 (Nature 425:836&841, 2003) や血管内皮細胞 (Cell 121:1109, 2005) が形成する造血幹細胞ニッチで自らを維持しつつ、各種の造血細胞へと分化する。骨髄は腫瘍細胞・腫瘍幹細胞にも好適な生育環境を提供し、破骨細胞形成促進能を備えた腫瘍細胞は骨破壊を進行させつつ増殖・進展する。その典型的な腫瘍が造血系由来の多発性骨髄腫である。こうして骨格系と造血系との間には密接な機能制御システムが存在しており、その機能制御システムの異常に基づく代表的病態として多発性骨髄腫がある。そして骨髄腫幹細胞様細胞が存在し、各種の化学療法などに対する抵抗性の原因ともなっている可能性が明らかになってきた。そこで本研究では骨芽細胞と脂肪細胞の分化制御系の解明、および多発性骨髄腫と骨由来細胞との相互連関による病態の解明と新たな治療法の開発の二つに焦点を当て、研究を推進した。

(1) IL-11/Wnt シグナル系による骨芽細胞・脂肪細胞分化の制御機構の解明：我々は IL-11 が脂肪細胞分化を抑制する一方骨芽細胞分化を促進し、その過剰発現マウスは骨形成促進による骨量増加を示し (JBC 277:49011, 2002)、IL-11 作用は Wnt シグナルの促進を介することを見出した (Bone 45:1125, 2009)。そして骨への力学的負荷が FosB 遺伝子の転写促進と (JBC 279:49795, 2004)、PKC による Smad1/5 のリン酸化を介して IL-11 遺伝子の転写を協調的に活性化することも示した (PLoS ONE 5:e13090, '10)。そこで IL-11 遺伝子の全身および組織特異的欠損マウスを作成し、骨芽

細胞分化・骨形成と脂肪細胞分化・エネルギー代謝の制御におけるその役割の解明を進めることとした。

(2) 多発性骨髄腫と骨芽細胞・破骨細胞との相互連関の解明および治療法の開発：我々はこれまでに、骨髄腫細胞が MIP-1 産生を介し破骨細胞形成を促進し (Blood 100:2195, 2002)、破骨細胞は骨髄腫の増殖を促進すると共に (Blood 104:2484, '04)、骨髄腫細胞と協調して血管新生を促進しこれが更に破骨細胞形成を高めることを示した (Clin Cancer Res 13:816, '07)。骨髄腫は同時に Wnt シグナル抑制因子 sFRP-2 を産生して骨芽細胞分化を抑制しており (Blood 106:3160, 2005)、成熟骨芽細胞は骨髄腫の増殖を抑制することも明らかとなった。そこで TGF- β 阻害薬により骨芽細胞の終末分化を促進すると骨髄腫の生育が抑制されることを見出した (PLoS ONE 5:e9870, '10)。破骨細胞からは TNF ファミリー-の BAFF, APRIL などが分泌され (Leukemia 20:1313, 2006)、破骨細胞由来のこれらサイトカインが抗アポトーシス作用を持つ serine/ threonine 転写 Pim-2 の骨髄腫細胞における発現の促進を介してその生育・増殖を促進することも見出した (Leukemia 25:1182, 2011)。さらに骨髄腫細胞は骨芽細胞の Pim-2 発現を誘導すること、Pim-2 作用の抑制により骨芽細胞分化が促進されることも明らかとなった。そこで、Pim-2 の骨髄腫の生育・進展における役割と共に、骨形成抑制による骨病変の増悪への関与を明らかにし、その治療への応用の可能性を探ることとした。

2. 研究の目的

IL-11 による Wnt シグナルの制御を介する骨格系の分子制御機構の解明を通じ、その異常に基づく代謝性骨疾患およびエネルギー代謝異常症の発症機構を解明すると共に、多発性骨髄腫と骨芽細胞・破骨細胞との相互連関の解明を通じ、骨髄増殖性疾患、転移性骨腫瘍などの病態や発症機構の解明を進め新たな治療法の開発をはかる。

3. 研究の方法

(1) IL-11/Wnt シグナル系による骨芽細胞・脂肪細胞分化の制御機構の解明：骨芽細胞・脂肪細胞分化の仕分けに重要な役割を果たす Wnt シグナルの制御における IL-11 の役割を明らかにするため、IL-11 遺伝子の全身性欠損マウスを作成し、a) IL-11 欠損が骨および各種臓器での Wnt/ β -catenin シグナル系の活性に及ぼす影響、b) IL-11 欠損が力学的負荷や PTH 投与後の骨密度、骨代謝マーカー、骨組織形態の変化に及ぼす影響、c) IL-11 欠損が脂肪細胞分化およびエネルギー代謝に及ぼす影響などを明らかにした。

(2) 多発性骨髄腫と骨芽細胞・破骨細胞との相互連関の解明および治療法の開発：骨髄腫

の生育を促進し骨芽細胞分化を抑制する Pim-2 の骨芽細胞での発現が骨髄腫細胞により促進される機序、Pim-2 の骨芽細胞分化抑制作用の発現機序を明らかにした。また Pim-2 は多発性骨髄腫に対し腫瘍と骨の両面から作用する新しい治療標的となる可能性があり、Pim-2 阻害薬が骨髄腫および骨病変の増殖・進展に及ぼす影響を検討した。

4 . 研究成果

(1) IL-11/Wnt シグナル系による骨芽細胞・脂肪細胞分化の制御機構の解明：IL-11 全身性欠損マウスの解析を進め、骨芽細胞分化の抑制による骨形成抑制に基づく骨量減少、および脂肪細胞分化の促進による脂肪組織の肥大化、これに伴う炎症性サイトカインの発現増加を介するインスリン抵抗性や耐糖能低下を示すことを見出した。そこで更にその機序を解明するため、IL-11 flox マウスを後期分化段階の骨芽細胞特異的に Cre を発現する osteocalcin-Cre マウスあるいは早期分化段階の骨芽細胞から Cre を発現する osterix-Cre マウスと掛け合わせ骨芽細胞特異的 IL-11 欠損マウスを作成すると共に、adiponectin-Cre マウスと掛け合わせ脂肪細胞特異的 IL-11 欠損マウスの作成を進めた。(2)多発性骨髄腫と骨芽・破骨細胞との相互関連の解明および治療法の開発：骨髄腫細胞と骨芽・破骨細胞との相互作用により骨髄腫細胞の Pim-2 発現が高まり、これが骨髄腫の生育を維持し薬剤抵抗性を高めると共に、骨芽細胞でも増加する Pim-2 により骨芽細胞分化が強力に抑制されることを見出した。そこで SCID-rab モデルを用い in vivo での検討を進め、Pim-2 阻害薬が骨芽細胞分化・骨形成を促進すると共に骨髄腫の進展を強力に抑制することを見出し、新たな治療薬としての応用への道を開いた。

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 30 件)

1. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, Yamauchi M, Sugimoto T, Minagawa M, Michigami T, Nagai M, Matsumoto T. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. **Endocr J** 2015; 62:811-816(査読有)

2. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia - Proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan

Endocrine Society [Opinion]. **Endocr J** 2015; 62:665-671(査読有)

3. Kondo S, Takano T, Ono Y, Saito H, Matsumoto T. Eldecacitol reduces osteoporotic fractures by unique mechanisms. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2015; 148:232-238(査読有)

4. Temma J, Matsuhisa M, Horie T, Kuroda A, Mori H, Tamaki M, Endo I, Aihara K, Abe M, Matsumoto T. Non-invasive Measurement of Skin Autofluorescence as a Beneficial Surrogate Marker for Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. **J Med Invest** 2015; 62:126-129 (査読有)

5. Yagi S, Aihara K, Akaike M, Fukuda D, Salim HM, Ishida M, Matsuura T, Ise T, Yamaguchi K, Iwase T, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Matsumoto T, Sata M. Predictive Factors for Efficacy of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes Metab J** 2015; 39:342-347(査読有)

6. Iki M, Tamaki J, Sato Y, Morita A, Ikeda Y, Kajita E, Nishino H, Akiba T, Matsumoto T, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H, Matsukura T, Yamagami T, Kitagawa J. Cohort Profile: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. **Int J Epidemiol** 2015; 44:405-414(査読有)

7. 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** 2015; 29:207-217(査読有)

8. Recker RR, Benson CT, Matsumoto T, Bolognese MA, Robins DA, Alam J, Chiang AY, Hu L, Krege JH, Sowa H, Mitlak BH, Myers SL. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. **J Bone Miner Res** 2015; 30:216-224 (査読有)

9. Recknor CP, Recker RR, Benson CT, Robins DA, Chiang AY, Alam J, Hu L, Matsumoto T, Sowa H, Sloan JH, Konrad RJ, Mitlak BH, Sipsos AA. The Effect of Discontinuing Treatment With Blosozumab: Follow-up Results of a Phase 2 Randomized Clinical Trial in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. **J Bone Miner Res** 2015; 30:1717-1725(査読有)

10. Hanson DJ, Nakamura S, Amachi R, Hiasa M, Oda A, Tsuji D, Itoh K, Harada T, Horikawa K, Teramachi J, Miki H, Matsumoto T, Abe M. Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by blockade of monocarboxylate

- transportation. **Oncotarget** 2015; 6:33568-33586(査読有)
11. Dong B, Endo I, Ohnishi Y, Kondo T, Hasegawa T, Amizuka N, Kiyonari H, Shioi G, Abe M, Fukumoto S, Matsumoto T. Calcilytic Ameliorates Abnormalities of Mutant Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Knock-In Mice Mimicking Autosomal Dominant Hypocalcemia (ADH). **J Bone Miner Res** 2015; 30:1980-1993(査読有)
12. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Shiraki M, Fukunaga M. Fracture Risk Reduction with Denosumab in Japanese Postmenopausal Women and Men with Osteoporosis: Denosumab fracture Intervention RandomizEd placebo Controlled Trial (DIRECT). **J Clin Endocrinol Metab** 2014; 99:2599-2607(査読有)
13. Kinouchi M, Aihara K, Fujinaka Y, Yoshida S, Ooguro Y, Kurahashi K, Kondo T, Aki N, Kuroda A, Endo I, Matsuhisa M, Matsumoto T. Diabetic conditions differentially affect the endothelial function, arterial stiffness and carotid atherosclerosis. **J Atheroscler Thromb** 2014; 21:486-500(査読有)
14. Abe M, Harada T, Matsumoto T. Concise review: defining and targeting myeloma stem cell-like cells. **Stem Cells** (Dayton, Ohio) 2014; 32:1067-1073(査読有)
15. Matsumoto T, Takano T, Saito H, Takahashi F. Vitamin D analogs and bone: preclinical and clinical studies with eldecalcitol. **BoneKEy Reports** 2014; 3:Article number 513(査読有)
16. Hayashi K, Nakamura M, Miki H, Ozaki S, Abe M, Matsumoto T, Sakamoto W, Yogo T, Ishimura K. Magnetically responsive smart nanoparticles for cancer treatment with a combination of magnetic hyperthermia and remote-control drug release. **Theranostics** 2014; 4:834-844(査読有)
17. Takano T, Kondo S, Saito H, Matsumoto T. Relationship Between The Effect Of Eldecalcitol And Serum 25(OH)D Level. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2014; 144:124-127(査読有)
18. Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, Ohashi Y, Nakamura T, Matsumoto T. Number and severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral fractures in Japanese women with osteoporosis: results from the minodronate trial. **J Bone Miner Metab** 2013; 31:544-550(査読有)
19. Nakamura T, Takano T, Fukunaga M, Shiraki M, Matsumoto T. Eldecalcitol is more effective for the prevention of osteoporotic fractures than alfacalcidol. **J Bone Miner Metab** 2013; 31:417-422(査読有)
20. Hagino H, Takano T, Fukunaga M, Shiraki M, Nakamura T, Matsumoto T. Eldecalcitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis. **J Bone Miner Metab** 2013; 31:183-189(査読有)
21. Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, Sato Y, Chiba Y, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. **Osteoporos Int** 2013; 24:887-897(査読有)
22. Yoshida S, Aihara K, Ikeda Y, Sumitomo-Ueda Y, Uemoto R, Ishikawa K, Ise T, Yagi S, Iwase T, Mouri Y, Sakari M, Matsumoto T, Takeyama K, Akaike M, Matsumoto M, Sata M, Walsh K, Kato S, Matsumoto T. Androgen receptor promotes sex-independent angiogenesis in response to ischemia and is required for activation of vascular endothelial growth factor receptor signaling. **Circulation** 2013; 128:60-71(査読有)
23. 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. **Atherosclerosis** 2013; 229:182-185(査読有)
24. 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. **Int J Hematol** 2013; 97:743-748(査読有)
25. 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** 2013; 8:e83905(査読有)
26. 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** 2013; 98:66-73(査読有)
27. 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. **Chemical Communications** 2013; 49:5334-5336(査読有)

28. 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** 2013; 3:366-376 (査読有)

29. Leblanc A, Matsumoto T, Jones J, Shapiro J, Lang T, Shackelford L, Smith SM, Evans H, Spector E, Ploutz-Snyder R, Sibonga J, Keyak J, Nakamura T, Kohri K, Ohshima H. Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight. **Osteoporos Int** 2013; 24:2105-2114(査読有)

30. Kuriwaka-Kido R, Kido S, Miyatani Y, Ito Y, Kondo T, Omatsu T, Dong B, Endo I, Miyamoto K, Matsumoto T. Parathyroid hormone (1-34) counteracts the suppression of interleukin-11 expression by glucocorticoid in murine osteoblasts: a possible mechanism for stimulating osteoblast differentiation against glucocorticoid excess. **Endocrinology** 2013; 154:1156-1167 (査読有)

[学会発表](計 9件)

1. Adrian LeBlanc, Toshio Matsumoto, Jeffrey Jones, Jay Shapiro, Thomas Lang, Linda Shackelford, Scott M. Smith, Harlan Evans, Elisabeth Spector, Robert Ploutz-Snyder, Jean Sibonga, Joyce Keyak, Toshitaka Nakamura, Kenjiro Kohri, Hiroshi Ohshima, Gilbert Morales. Spaceflight Bone Atrophy-Problem Solved? Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, WA, USA. October 9 -12, 2015.

2. Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Asuka Oda, Ryota Amachi, Masahiro Hiasa, Keiishiro Watanabe, Singen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Eiji Tanaka, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe. TRAIL is not a proapoptotic but rather anti-apoptotic mediator for osteoclasts to stimulate their differentiation and survival. Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, WA, USA. October 9 -12, 2015.

3. Jumpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Ryota Amachi, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Tatsuji Haneji, Toshio Matsumoto and Masahiro Abe. Pivotal role of TAK-1 in tumor growth and bone destruction in myeloma: therapeutic impact of TAK-1 inhibition. Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, WA, USA. October 9 -12, 2015.

4. Bingzi Dong, Itsuro Endo, Takeshi Kondo, Yukiyo Ohnishi, Masahiro Abe, Seiji Fukumoto, Tomoka Hasegawa, Norio Amizuka, Shin-ichi Aizawa, Toshio Matsumoto. Effect of a calcilytic compound in autosomal dominant hypocalcemia model mice. American Society of Bone and Mineral Research, Houston, USA. September 12-15, 2014.

5. Takeshi Kondo, Bingzi Dong, Takashi Omatsu, Yukiyo Ohnishi, Itsuro Endo, Masahiro Abe, Shinichi Aizawa, Hiroshi Sakaue, Toshio Matsumoto. Interleukin-11 is an important factor for mechanical stress-induced osteoblast differentiation and bone formation. American Society of Bone and Mineral Research, Houston, USA. September 12-15, 2014.

6. LeBlanc A, Matsumoto T, Jones J, Shapiro J, Lang T, Shackelford L, Smith SM, Evans H, Spector E, Ploutz-Snyder R, Sibonga J, Keyak J, Nakamura T, Kohri K, Ohshima H, Moralez G Bisphosphonate ISS Flight Experiment. American Society of Bone and Mineral Research, Houston, USA. September 12-15, 2014.

7. Keiichiro Watanabe, Masahiro Abe, Hiroshi Mori, Ryota Amachi, Masahiro Hiasa, Takeshi Harada, Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Kumiko Kagawa, Itsuro Endo, Eiji Tanaka, Toshio Matsumoto. Potent induction of bone formation in myeloma bone lesions by the cathepsin K inhibitor KK1-300-01 in combination with the proteasome inhibitor bortezomib. 35th Annual Meeting, the American Society for Bone and Mineral Research, Baltimore, Maryland, USA. October 6, 2013.

8. 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 . 国立京都国際会館、京都府、京都市

9. 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. April 4, 2013. 国立京都国際会館、京都府、京都市

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

松本 俊夫 (MATSUMOTO, Toshio)
徳島大学・藤井節郎記念医科学センター・
副理事
研究者番号 : 20157374

(2) 研究分担者

福本 誠二 (FUKUMOTO, Seiji)
徳島大学・藤井節郎記念医科学センター・
特任教授
研究者番号 : 30202287

(3)研究分担者

安倍 正博 (ABE, Masahiro)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号：80263812