

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：83904

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293218

研究課題名(和文) 創薬に向けた白血病のトランスレーショナルリサーチ

研究課題名(英文) Translational research toward drug discovery of leukemia

研究代表者

直江 知樹 (NAOE, Tomoki)

独立行政法人国立病院機構(名古屋医療センター臨床研究センター)・その他部局等・院長

研究者番号：50217634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：がんにおけるドライバー変異を標的に薬剤が開発されてきたが、標的分子の変異やバイパスシグナルの活性化など、耐性獲得や抵抗性が問題となっている。本研究では耐性変異にも感受性のあるチロシンキナーゼ阻害剤、活性化変異チロシンキナーゼの下流で働く共通分子を標的とした薬剤、代謝を標的とした画期的な抗がん剤についての基礎研究を行った。その結果、点変異によって既存の阻害剤に耐性を示すFLT3分子にも感受性のある阻害剤、STAT3/5の活性を阻害する新規化合物、ならびにCMLに有効な中鎖脂肪酸誘導体を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Although drugs targeting cancer driver mutations have been clinically developed, primary and secondary resistance is a new problem due to target molecule mutations or existence of bypass signals. In this study, we basically developed breakthrough drugs; tyrosine kinase inhibitor that overcomes resistant mutations, targeting compound on the downstream signals of the activated tyrosine kinases, and agents targeting metabolism. Consequently, inhibitors that are sensitive to FLT3 molecule resistant to existing inhibitors by point mutation, novel compounds which inhibit the activity of STAT3 / 5 or glutathione, and a medium chain fatty acid derivative effective in CML. (Nakatani T, et al, ASH2015; Hayakawa F, et al. Blood Cancer J. 2013; Sugimoto K, et al. Sci Rep. 2015; Shinohara H, et al, Cancer Letters 2016)。

研究分野：血液内科学

キーワード：FLT3阻害剤 分子標的剤 STAT3/5阻害剤 pyruvinium pamoate 中鎖脂肪酸誘導体

1. 研究開始当初の背景

急性骨髄性白血病 AML においては活性化 FLT3 キナーゼを標的とした薬剤開発が進められたが、単独での治療効果は多くの場合一過性であり、未だ承認されたものはない。しかし FLT3 阻害薬に耐性を獲得した症例からは、FLT3 ゲートキーパー変異あるいは活性化ループ変異の獲得が例外なく認められること (Smith CC, et al. Nature 2012) から、この経路の重要性が再認識されている。最近マルチキナーゼ阻害剤 midostaurin を FLT3 変異陽性 AML に加えることで予後の改善が報告された。FLT3 への選択性と耐性変異獲得性がジレンマとなっている。二番目の問題は、白血病においては標的になりうるドライバー変異の頻度が少なく、これまでとは異なるコンセプトの薬剤開発が求められている点である。このため腫瘍に共通した経路の標的、抗体薬との相乗効果、既存薬のリポジショニングなど多面的なアプローチが必要である。

2. 研究の目的

“がん”におけるドライバー変異を標的として、画期的な薬剤が開発されてきた。しかし同時に、標的分子の変異やエスケープシグナル経路の存在が耐性獲得や治療抵抗性に関わることも明らかとなってきた。本研究では次世代標的治療の基礎研究を進めるため、(1)耐性変異を克服し特異性の高い FLT3 阻害剤、(2)腫瘍で共通して認められる活性化分子標的薬剤 (STAT3/5 阻害剤)、(3)抗体薬との相乗効果を狙った小分子化合物のスクリーニングとその分子機序の研究、(4)エピゲノムによる薬剤耐性機序とその克服、を研究目的とする。

3. 研究の方法

(1) FLT3 と共有結合を示し FLT3 キナーゼ阻害活性を有する数種の新規化合物を国内メーカーより提供を受け、細胞株・白血病細胞株移植マウスモデルにて、有効性・選択性の観点からスクリーニングを行う。

細胞株としては FLT3 変異の認められる MOLM13、MOLM14、高発現を示す MV4;11、KIT 変異を有する Kasumi-1 を含む各種ヒト白血病細胞株ならびに、野生型 FLT3、FLT3/ITD、FLT3(D835Y)、FLT3/ITD(F691L)、野生型 KIT、KIT(D816V)などを導入した 32D マウス細胞株、さらに FLT3 各種変異ならびに KIT を二重導入した 32D マウス細胞株を用いる。

白血病細胞株移植マウスモデルとしては、上記ヒト白血病細胞株移植 NOD/scid マウスならびにヒト FLT3 変異陽性ならびに陰性白血病細胞を移植した NOG マウスを用いる。正常造血に対する影響を調べるために、ヒト臍帯血ならびに白血病寛解期骨髓を用いたコロニー形成能、CD34 陽性細胞を純化した NOG マウス移植に上記化合物の影響を検索する。

新規阻害剤による増殖抑制、細胞死誘導、

FLT3 リン酸化抑制、分化誘導能、FLT3 分子の下流シグナルに位置する分子群 (STAT5, MAPK, PI3K, AKT, SHC ならびに MCL1, BCLxL など) のリン酸化や発現に対する影響を検討する。

FLT3 シグナルを代償する KIT の役割、FLT3 リガンド刺激における FLT3 阻害活性の低下の有無、耐性変異への感受性については、新規阻害剤を従来の阻害剤と比較検討する。

これらの結果、ならびにメーカーでの動物実験による PK/PD 試験、安定性試験、安全性試験を基に構造展開とスクリーニングを繰り返し、最終的なリード化合物を決定する。

NOG マウスを用いて、多くの Patient-derived xenograft (PDX) モデルを作成し FLT3 キナーゼ阻害剤による治療評価、治療で残存する白血病細胞について、その場所や性状について解析を行い、残存や耐性に関わる機序を検討する。

(2) 1. MOLM13 (FLT3/ITD 陽性) に対して FLT3 リガンド (FL) を添加しつつ、FLT3 阻害剤 (sunitinib) を添加することで、FLT3 阻害剤治療時に問題となる FL 高発現による STAT3 の活性化というエスケープシグナルによる治療耐性化のモデルを作成する。これに対し、国内メーカーが開発し臨床試験実施中の STAT3/5 阻害剤 OPB-31121 を添加し、治療耐性化を克服できるかを検討する。

2. プライマリ白血病細胞を免疫不全マウスに移植した patient-derived xenograft (PDX) モデルを用いて本薬剤の有効性を検討する。

3. 2. で作成したフィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性 ALL (STAT5 の恒常的活性化が腫瘍細胞の生存に強く関わっていることが知られている) の PDX から採取した PDX 細胞を用いてハイスループットな薬剤スクリーニング系を構築し、承認済み既存薬のライブラリをスクリーニングすることで新たな STAT5 阻害活性を持つ薬剤を既存薬の中に見出す。

(3) 抗体薬は既存の多剤併用療法薬に上乗せする形で用いられ、高い治療効果を示しているが、併用する薬剤が最適なものかについては詳細な検討がなされていない。まず、濾胞性リンパ腫にて高い治療効果が示され、抗体薬との相乗的治療効果が期待される免疫調節薬レナリドマイドとの併用効果について種々の B 細胞リンパ腫細胞株について検討した。同時に、患者由来難治性リンパ腫細胞を用いた検討を可能とするために、患者由来細胞の in vitro における培養系の構築に着手した。さらにびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の病態に関与すると推測された転写因子 SPIB に着目し、抗体薬との併用効果について検討した。

(4) AIC-47 の合成については 3-decanoic chloride (5 mmol) から tetrahydrofuran (THF) に溶解し、heptamethylenimine (5 mmol; H0546; Tokyo Chemical Industry) と pyridine (400 mg) を含む THF 溶液を加え、

シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム) で精製して (E)-1-(azocan-1-yl) dec-3-en-1-one (AIC-47) を得た。

細胞株はヒト慢性骨髄性白血病細胞株 K562 および KCL-22 は Japanese Collection Research Bioresources Cell Bank (Osaka, Japan) より購入した。10%FBS 含有 RPMI-1640 medium (189-02025; Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)、KCL-22 は 20%FBS 含有 RPMI-1640 中で 5% CO₂, 37 °C の条件下で培養した。生細胞数は、トリパンブルー色素排除試験法により評価した。

蛋白の発現はウエスタンブロット解析、mRNA および miRNA の発現量は real-time PCR 法により決定した。分子相互反応は CHIP 法、電子スピン共鳴法などを用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 細胞株で FLT3 に対する選択性を確認した新規 FLT3 阻害剤について、AML-PDX モデルにおいて抗腫瘍効果を検討した。ヒト白血病細胞に対して、従来の FLT3 阻害剤と同等以上の抗腫瘍活性を示し、耐性変異 FLT3 に対しても阻害活性を示す化合物をスクリーニングした。

野生型、ITD 変異、D835 あるいは Y842 点変異、さらに ITD プラス Quizartinib 耐性変異にも有効、かつ不可逆的な FLT3 阻害剤として FF-10101 を同定した。細胞株や PDX では Quizartinib 同等あるいはそれ以上に有効であった。阻害剤処理検体では ex vivo、in vivo とともに FLT3 ならびに STAT5 のリン酸化が抑制されていた。

新たな FLT3 阻害剤耐性機序として、野生型 FLT3 を介した FLT3 リガンド (FL) 刺激を同定した。野生型 FLT3 とその下流シグナル MAPK の抑制が不十分であることが原因と考えられた。以上より、変異型のみならず野生型 FLT3 の抑制が FLT3 阻害剤開発に重要であると考えられた。

(2) MOLM13 細胞培養液中に 100nM の sunitinib を添加すると STAT3/5 リン酸化低下が起きて細胞死が誘導されるが、ここに FL 100ng/ml を添加すると STAT3 のリン酸化が起こり、細胞死が抑制される (治療耐性化モデル: 図 1, 2)。これに対して OPB-31121 100 nM を添加したものは FL を添加しても STAT3 の活性化は起こらず治療耐性化は起こらない (図 1, 3)。

Ph+ALL 3 例、CML-BC T315I 変異陽性 1 例、FLT3/ITD 陽性 AML 1 例の PDX モデルを作成した。PDX モデルにおいては腫瘍細胞の微小環境依存性、heterogeneity、細胞株より遅い腫瘍増殖など細胞株では失われているプライマリ腫瘍細胞の形質が維持されている。このモデルでは従来の抗がん剤のような細胞周期依存性の作用機序を持ち、増殖速度が早い細胞を標的にした薬剤は効きにくい可能性がある。このモデルに対し経口的に

OPB-31121 (200~300mg) を 10~28 日間投与し著明な腫瘍退縮効果 (T/C: 4~58%) を確認した。さらに正常ヒト臍帯血を移植したモデルも作成し、これに対しても本剤を投与を行い、正常造血細胞に対する殺細胞効果は軽度であることを確認した (表 1)。

図 1

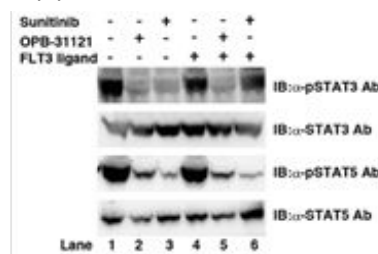


図 2

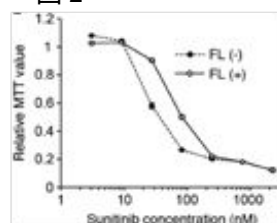


図 3

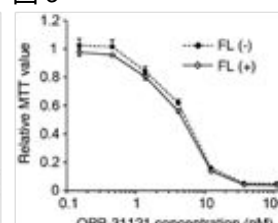


表 1

Summary of OPB-31121 effect on primary leukemia and normal hematopoietic cells

Sample	Disease	SAO	Duration	Dose (mg/kg)	T/C (%)
OMR	ALL	BCR-ABL	Day 23-32	200	4
ARK	ALL	BCR-ABL	Day 18-31	300	58
KWI	ALL	BCR-ABL Y253H	Day 45-54	200	57
INH	CML BC	BCR-ABL T315I	Day 21-30	200	87
			Day 1-29	200	15.3
MAE	AML	FLT3/ITD	Day 29-38	200	15.9
MIZ	AML	FLT3/ITD	Day 40-49	200	26.3
CB	Normal	(-)	Day 50-59	200	99.9

PDX マウスから採取されるヒト腫瘍細胞 (PDX 細胞) は上記のような細胞株では失われたプライマリ細胞の形質を維持しつつ、必要時に凍結保存ではないフレッシュな細胞を繰り返し得られる利便性を兼ね備えた細胞である。Ph 陽性 ALL の PDX 細胞を用いて、これをマウスの骨髄間質細胞細胞株 S17 と共培養することで体外培養を可能にし、この細胞に対し薬剤を添加したのちの細胞死を PI 染色陽性細胞をイメージアナライザーで計測することで殺細胞効果を評価するハイスループットな薬剤スクリーニング系を構築した。このシステムを用いて、東京大学創薬機構から提供していただいた承認済み薬剤、および薬理活性既知の薬剤を含む 3440 コンパウンドからなるライブラリをスクリーニングした。その結果、細胞株には弱い殺細胞効果しか示さないが PDX 細胞に対し強い殺細胞効果を示す薬剤として verteporfin を選別した。本剤は加齢性黄斑変性症に対する治療薬として保険承認を得ている薬剤である。本剤の作用機序を調べ本剤が、活性酸素 (ROS) の産生による酸化ストレス増大によりアポトーシスを誘導していることを明らかにした。

(3) 種々の B 細胞リンパ腫細胞株を用いた抗 CD20 抗体医薬と免疫調節薬レナリドマイド

との併用効果については、補体依存性細胞傷害活性、直接細胞死作用とともに抗 CD20 抗体医薬との併用効果を認めず、CD20 の発現、CD20 の内在化についても変化を認めなかった。同時に患者由来腫瘍細胞の in vitro における培養系の構築のために、患者由来リンパ節検体より複数の線維芽細胞株を樹立し、一部の患者由来腫瘍細胞については、線維芽細胞株との共培養により、腫瘍細胞を in vitro において生存させることが可能であった。既存の薬剤ライブラリーからこれらの共培養系を用いて有効な薬剤をスクリーニングにて抽出し、現在その治療効果、分子機序について検討している。今後難治性リンパ腫患者由来腫瘍細胞と抗体医薬との併用効果の検討についても応用が可能である。さらに転写因子 SPIB に関しては、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫での発現を免疫染色にて検討し、SPIB 高発現が独立した予後不良因子となり、PI3K-AKT 経路を介して抗アポトーシスに参与していることを明らかにした。

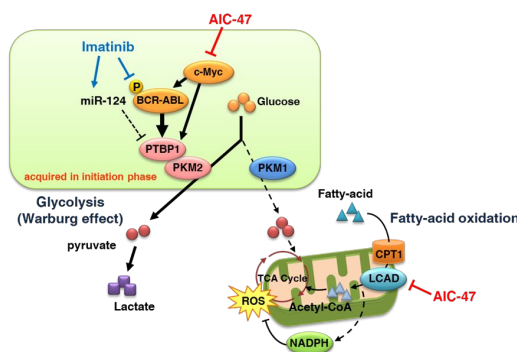
(4) 中鎖脂肪酸誘導体 (脂質アナログ) による抗がん活性の評価と作用メカニズムの解明を行った。AIC-47 はヒト CML 細胞株に対して 1 μ M 以下の濃度で有意な増殖抑制作用を示し、その細胞死の形態がオートファジー細胞死であることを明らかにした。中鎖脂肪酸誘導体は、抗がん作用の報告がある短鎖・長鎖脂肪酸と比較してより強い抗がん活性を示すことが明らかとなった。パルミチン酸は STAT3 に結合することでオートファジーを誘導することも報告されているが、AIC-47 は STAT3 との結合親和性が低く、パルミチン酸とは標的分子が異なっていることが示唆された。AIC-47 の標的分子としては PPAR が最も可能性の高い分子の一つであることが示唆された。さらにオートファジー細胞死に至るメカニズムとして、CML のドライバー遺伝子である BCR-ABL の転写抑制と、がん細胞特異的なエネルギー代謝機構である Warburg 効果の破綻が関与していることを見出した。AIC-47 はこれらのがん細胞特異的に発現している機構を作用点とすることで、がん細胞のみを選択的に傷害していると考えられた。また、AIC-47 は BCR-ABL の発現を転写レベルで抑制し、ATP binding site の構造に依存しない作用機序を有することから、点突然変異による TKI 耐性の克服にも期待できる薬剤であると推察された。

続いて、AIC-47 と既存薬であるイマチニブとの作用の違いをエネルギー代謝という観点から比較した。その結果、両薬剤がともに Warburg 効果の成立に参与する PTBP1/PKM カスケードを破綻させ、がん細胞の主要なエネルギー獲得機構である解糖系を阻害する作用があることを見出した。この Warburg 効果の破綻の度合いは、PTBP1 を標的とする miR-124 の発現の変化量と相関しており、CML 細胞においても Warburg 効果の獲得と miR-124 の発現に関連性があると考えられた。

また、イマチニブによる強力な殺細胞効果の一因として Warburg 効果の破綻が関与している可能性が示唆された。さらに、イマチニブによる Warburg 効果の破綻が代償的な脂肪酸酸化の活性化を誘導するのに対し、AIC-47 は Warburg 効果と独立した機構で脂肪酸酸化の活性化を抑制することを明らかにした。

これまでに細胞周期の静止により TKI 非感受性を示すことが知られていた白血病幹細胞において、脂肪酸酸化の活性化も耐性獲得に寄与していることが明らかになり、解糖系と共に脂肪酸酸化を阻害する治療法が有効である可能性が示唆された。脂肪酸酸化はエネルギー産生のみならず NADPH の供給源としても機能する。白血病細胞において脂肪酸酸化から生じた NADPH が細胞の生存維持に働くことが報告されている。AIC-47 は過度の ROS を発生させることで細胞死を誘導することを明らかにしたが、その原因の一つとして解糖系と共に脂肪酸酸化を阻害することで細胞内の NADPH が減少し、TCA サイクルから発生する ROS の除去が不十分になっていることが考えられた。

新たに見出した AIC-47 の抗がん活性は、CML のドライバー遺伝子 BCR-ABL の転写抑制とエネルギー代謝機構の破綻に起因するものであり、既存薬である TKI とは全く異なる作用点を有していることが明らかとなった (下図)。これらの作用点からのアプローチにより、現在の CML 治療で問題となっている耐性の獲得や白血病幹細胞による再発を克服できる可能性を有しており、中鎖脂肪酸誘導体が CML に対する新規治療薬の有用な創薬シーズとなることを実証した。



AIC47 とイマチニブとの作用点の相違

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件)

1. Hayakawa F, Harada Y, Hashimoto N, Ohn N, Naoe T, et al. A novel STAT inhibitor, OPB-31121, has a significant antitumor effect on leukemia with STAT-addictive oncokines. Blood Cancer J. 2013;3:e166. 査読有, doi: 10.1038/bcj.2013.63.
2. Yamada N, Shinohara H, Miki K, Naoe T, Akao Y. Epigenetic regulation of microRNA-128a expression contributes to the apoptosis-resistance of human

- T-cell I eukaemia jurkat cells by modulating expression of fas-associated protein with death domain (FADD). *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(3):590-602. 査読有
3. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014 ;28(8):1586-95. 査読有 doi: 10.1038/leu.2014.55.
 4. Ando K, Moriuchi R, Kiyoi H, Mano H, Naoe T, Miyazaki Y, et al. Mutations in the nucleolar phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation. *J Biol Chem*. 2013;288(13):9457-67. 査読有, doi: 10.1074/jbc.M112.415703.
 5. Hayakawa F, Tomita A, Naoe T. Development of acute pure red cell aplasia after deferasirox administration in two cases of myelodysplastic syndrome. *Rinsho Ketsueki*. 2014;55(4):445-449. 査読有.
 6. Shimada K, Tomita A, Saito S, Kiyoi H. Efficacy of ofatumumab against rituximab-resistant B-CLL/SLL cells with low CD20 protein expression. *Br J Haematol*. 2014;166(3):455-457. 査読有, doi: 10.1111/bjh.12857
 7. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, Horibe K, Kiyoi H, Ohnishi K, Naoe T, et al; Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood Cancer J*. 2014;4:e252, 査読有, doi: 10.1038/bcj
 8. Aoki T, Izutsu K, Shimada K, Tomita A, Ogura M, et al. Prognostic significance of pleural or pericardial effusion and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica*. 2014;99(12):1817-1825, 査読有, doi: 10.3324/haematol.2014.111203.
 9. Watanabe K, Imai M, Sakemura R, Goto T, Shimada K, Tomita A, Kiyoi H, Naoe T, Murata M, et al. Target Antigen Density Governs the Efficacy of Anti-CD20-CD28-CD3 Chimeric Antigen Receptor-Modified Effector CD8+ T Cells. *J Immunol*. 2015;194(3):911-920, 査読有, doi: 10.1049/jimmunol.1402346.
 10. Tomita A. Progress in molecularly targeted therapies for acute myeloid leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 2015;56(2):130-138, 査読有, doi: 10.11406/rinketsu.56.130.
 11. Shinohara H, Otsuki Y, Uno B, Hayakawa F, Minami Y, Naoe T, Akao Y, et al. Anti-cancer fatty-acid derivative induces autophagic cell death through modulation of PKM isoform expression profile mediated by bcr-abl in chronic myeloid leukemia. *Cancer Lett*. 2015;360(1):28-38. 査読有, doi: 10.1016/j.canlet.2015.01.039
 12. Shinohara H, Taniguchi K, Otsuki Y, Naoe T, Akao Y, et al. Perturbation of energy metabolism by fatty-acid derivative AIC-47 and imatinib in BCR-ABL-harboring leukemic cells. *Cancer Letters*, 2016;371(1)1-11, 査読有. doi: 10.1016/j.canlet.2015.11.020.
 13. Sugimoto K, Hayakawa F, Shimada S, Morishita T, Shimada K, Katakai T, Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Discovery of a drug targeting microenvironmental support for lymphoma cells by screening using patient-derived xenograft cells. *Sci Rep*, 2015;5:13054. 査読有. doi: 10.1038/srep13054.
 14. Imoto N, Hayakawa F, Sugimoto K, Tsuzuki S, Naoe T, Kiyoi H. et al. BLNK is a selective target of repression by PAX5-PML in the differentiation block that leads to the development of acute lymphoblastic leukemia. *J Biol Chem*, 2016;291(9):4723-4731. 査読有. doi: 10.1074/jbc.M115.637835.
 15. Niwa Y, Minami Y, Abe A, Hayakawa F, Yamada K, Naoe T. Wnt signaling is associated with cell survival in the interaction between acute myeloid leukemia cells and stromal cells. *Leukemia and Lymphoma*, 2016 [Epub ahead of print] 査読有
 16. Shimada K, Shimada S, Takagi Y, Naoe T, Nakamura S, Hayakawa F, Seto M, Tomita A, Kiyoi H, et al. Development and analysis of patient-derived xenograft mouse models in intravascular large B-cell lymphoma. *Leukemia*, 2016 [Epub ahead of print] 査読有
- [学会発表](計10件)
1. Fumihiko Hayakawa, Keiki Sugimoto, Shingo Kurahashi, Tomoki Naoe. A novel STAT inhibitor, OPB-31121, has a significant anti-tumor effect on STAT-dependent leukemia. 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌(北海道札

- 幌市). 2013年10月11~13日
2. Kazuyuki Shimada, Akihiro Tomita, Takashi Tokunaga, Chisako Iriyama, Tomohiro Kinoshita, Hitoshi Kiyoi, Cragg Mark, Tomoki Naoe. Analysis of rituximab resistance mechanism in CD20 positive B-cell lymphoma cells. 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌(北海道札幌市). 2013年10月11~13日
 3. Nobuaki Fukushima, Yosuke Minami, Fumihiko Hayakawa, Hitoshi Kiyoi, Ani Sadarangani, Catriona HM Jamieson, Tomoki Naoe. Treatment with Hedgehog inhibitor, PF-04449913, attenuates leukemia-initiation potential in acute myeloid leukemia cells. 米国血液学会、ニューオリンズ(米国), 2013年12月7~10日
 4. Hayakawa Fumihiko, Yukio Kobayashi, Keitaro Matsuo, Tomoki Naoe, et al. Markedly Improved Outcome and Acceptable Toxicity in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia by Treatment with a Pediatric Protocol: a Phase Study by the Japan Adult Leukemia Study Group. 第5回日本血液学会国際シンポジウム、アクトシティ浜松(静岡県浜松市), 2014年5月24~25日
 5. Yasuhiro Suzuki, Akihiro Tomita, Chisako Iriyama, Kazuyuki Shimada, Hitoshi Kiyoi. Utilization of Peripheral Blood Cell-free DNA for Genetic Analyses in MDS. 第35回国際血液学会議、北京(中国), 2014年9月4~7日
 6. 稲垣裕一郎、早川文彦、井本直人、森下喬允、直江知樹、清井仁、PAX5 Tyrosine Phosphorylation By Syk Co-Operatively Works with Its Serine Phosphorylation By ERK1/2 and Cancels PAX5-Dependent Repression of BLIMP1: A Mechanism of Antigen-Triggering Plasma Cell Differentiation through B Cell Receptor Signal. 第56回米国血液学会、サンフランシスコ(米国), 2014年12月6~9日
 7. Yasuhiro Suzuki, Akihiro Tomita, Kenichi Yoshida, Kazuyuki Shimada, Hitoshi Kiyoi, et al. Clinical and Molecular Significance of Peripheral Blood Cell-Free DNA in B-Cell Lymphomas for Detection of Genetic Mutations and Correlation with Disease Status. 第56回米国血液学会、サンフランシスコ(米国), 2014年12月6~9日
 8. Kazuyuki Shimada, Satoko Shimada, Fumihiko Hayakawa, Yusuke Takagi, Masao Seto, Tomoki Naoe, Akihiro Tomita, Hitoshi Kiyoi, et al. Development and Analysis of Novel Intravascular Large B-Cell Lymphoma NOD/Shi-Scid IL2R

- null Mouse Xenograft Model. 第56回米国血液学会、サンフランシスコ(米国), 2014年12月6~9日
9. Takanobu Morishita, Fumihiko Hayakawa, Naoto Imoto, Tomoki Naoe, Hitoshi Kiyoi, et al. A Photosensitizer Verteporfin Has Light-Independent Anti-Leukemic Activity for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia and Synergistically Works with Dasatinib in Vivo. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, オランダ(米国), 2015年12月4~8日
 10. Toshiyuki Nakatani, Ken Uda, Takeshi Yamaura, Yuichi Ishikawa, Fumihiko Hayakawa, Hitoshi Kiyoi, and Tomoki Naoe, et al. Development of FF-10101, a Novel Irreversible FLT3 Inhibitor, Which Overcomes Drug Resistance Mutations. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, オランダ(米国), 2015年12月4~8日

〔その他〕
ホームページ等
JALSG(日本成人白血病治療共同研究グループ) <http://www.jalsg.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

直江 知樹 (NAOE, Tomoki)
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター・院長
研究者番号: 50217634

(2) 研究分担者

平成 25 年度
清井 仁 (KIYOI, Hitoshi)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 90314004

平成 25-27 年度

早川 文彦 (HAYAKAWA, Fumihiko)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 30402580

島田 和之 (SHIMADA, Kazuyuki)
名古屋大学・高等研究院(医)・特任講師
研究者番号: 50631503

富田 章裕 (TOMITA, Akihiro)
藤田保健衛生大学・医学部・准教授
研究者番号: 80378215

平成 26-27 年度

赤尾 幸博 (AKAO, Yukihiro)
岐阜大学・大学院連合創薬医療情報研究科・教授
研究者番号: 00222505