

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290038

研究課題名(和文) CML幹細胞の未分化性を維持する幹細胞特異的Smad3リン酸化機構の解明

研究課題名(英文) Stem cell-specific phosphorylation of Smad3 for regulating self-renewal capacity in CML stem cells

研究代表者

仲 一仁 (Naka, Kazuhito)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授

研究者番号：70372688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：慢性骨髄性白血病(Chronic myelogenous leukemia; CML)患者の生命予後はチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の開発によって改善されたが、再発を克服するためCML幹細胞の治療が必要とされている。本研究ではCMLマウスモデルを用いてCML幹細胞の治療抵抗性メカニズムを解析した。その結果、幹細胞特異的なSmad3のSer208のリン酸化がCML幹細胞の自己複製能の維持に必須な役割を担うことを発見した。さらに、当該リン酸化はp38MAPKによって制御されており、CMLマウスモデルを用いた非臨床試験によってp38MAPK阻害剤を投与することで再発を軽減できることを証明した。

研究成果の概要(英文)：Although the discovery of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has been improved prognosis of chronic myelogenous leukemia (CML) patients, CML stem cells are responsible for the relapse of CML disease following TKI therapy. In this study, we found that the stem cell-specific phosphorylation of Smad3 at Ser208 residue plays an essential role for the maintenance of self-renewal capacity in CML stem cells in vivo. In addition, p38MAPK regulated the phosphorylation of Smad3 at Ser208. Indeed, we demonstrated that the administration of an inhibitor targeting p38MAPK significantly delayed the disease relapse of CML-affected mice.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：慢性骨髄性白血病 CML幹細胞 チロシンキナーゼ阻害剤抵抗性 再発 Smad3 p38 MAPK マウスモデル 非臨床試験

1. 研究開始当初の背景

慢性骨髄性白血病 Chronic myelogenous leukemia (CML) は造血幹細胞を起源とする幹細胞疾患であり、その原因遺伝子としてフィラデルフィア染色体転座 t(9;22)(q34;q22) によって作り出される BCR-ABL1 融合タンパク質が知られている。CML 患者の治療薬として ABL1 のチロシンキナーゼ活性をターゲットとするチロシンキナーゼ阻害薬 (Tyrosine kinase inhibitor; TKI) メシル酸イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ等が開発され、慢性期 CML 患者の生命予後は著しく改善された。しかし、TKI 治療のみで CML は根治せず、再発が起こることが重大な課題となっている。

このような CML の再発原因となる細胞として、大量の CML 細胞を生み出す能力を有する CML 幹細胞が知られている。CML 幹細胞は TKI 治療に対して抵抗性を有しており、治療後、根絶を免れた CML 幹細胞から再び多くの CML 細胞が供給されて再発が引き起こされる。従って、CML の再発を克服するためには、CML 幹細胞を根絶する新しい治療法の開発が必要とされている。

2. 研究の目的

これまでに研究代表者は CML 幹細胞の自己複製能の維持に TGF- β -FOXO 経路が重要な役割を担うことを発見した (Naka *et al.*, Nature 2010)。本研究では、このような研究成果を手掛りとして CML 幹細胞の維持機構を解明するため、Smad3 のリン酸化による CML 幹細胞の制御メカニズムの解明を指向した研究を実施した。

Smad3 は TGF- β シグナルの下流のシグナル伝達分子として広く知られており、一方で、Foxo3a と相互作用することも報告されている。従って、当該 Smad3 のリン酸化制御は TGF- β -FOXO 経路による CML 幹細胞の維持機構において中心的な役割を担う可能性が想定される。

まず、最新のテトラサイクリン制御型 CML マウスモデルを用いて、CML 発症マウスの骨髄内の CML 幹細胞における Smad3 のリン酸化状態を明らかにする研究を行った。次いで、この CML 幹細胞に特異的リン酸化サイトの非リン酸化型変異体を CML 幹細胞に導入して、マウスの生体内での CML 幹細胞の維持における Smad3 のリン酸化制御の意義を解明する研究を行った。さらに、CML 幹細胞において Smad3 のリン酸化制御を担う上流の分子メカニズムの解析を行った。

3. 研究の方法

CML 幹細胞は生体内でのみ自己複製能、及び未分化性を維持できると考えられている。そこで、このような CML 幹細胞を解析するため、テトラサイクリン制御型 CML マウスモデルを構築した。このシステムでは、幹細胞特異的にテトラサイクリン制御性転写活

性化因子 (tTA) を発現するトランスジェニックマウス *Scl-tTA* マウス (ジャクソン研究所: #6209) と tTA によって *BCR-ABL1* を誘導できる *tetO-BCR-ABL1* トランスジェニックマウス (ジャクソン研究所: #6202) を交配し、*Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* ダブルトランスジェニックマウスを樹立する。この *Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* ダブルトランスジェニックマウスはテトラサイクリン誘導体ドキシサイクリン (Dox) (20mg/L; Sigma 社製) の投与により BCR-ABL1 の発現を抑制し、Dox の投与を中止することで BCR-ABL1 の発現を誘導して CML を発症させることができる。テトラサイクリン制御型 CML マウスモデルとして知られている (Koschmieder *et al.*, Blood 105, 324-34, 2005)。

この *Scl-tTA*・*tetO-BCR-ABL1* ダブルトランスジェニックマウスを用い、Dox 投与を中止して CML 発症マウスを得た。Dox 投与中止 5 週間後、CML 発症マウスの骨髄から単核細胞を取得し、抗 CD4 (L3T4)、抗 CD8 (53-6.7)、抗 B220 (RA3-6B2)、抗 TER119 (Ly-76)、抗 Gr-1 (RB6-8C5)、抗 Mac1 (M1/70)、抗 Sca-1 (E13-161.7)、抗 c-Kit (2B8) 抗体、抗 CD150/SLAM (TC15-12F12.2)、抗 CD48 (HM48-1) 抗体、並びに抗 CD135/Flk2/Flt3 (A2F10) 抗体を用いた染色を行った。この骨髄単核細胞から、最も未分化な長期 CML 幹細胞 (CD150⁺CD48⁺Flt3⁻cKit⁺Sca-1⁺分化マーカー陰性細胞) をセルソーター (FACS Aria III) を用いて純化した。

この長期 CML 幹細胞における Smad3 のリン酸化サイトを明らかにするため、Duolink[®] *in situ* PLA (Sigma 社製) により検討を行った。(Duolink[®] *in situ* PLA 法は免疫動物種の異なる 2 種類の抗体を PLA プロープで認識し、両者が近接する場合にポリメラーゼ反応が進行することを利用して高感度なシグナル検出を行う解析法である。)

さらに、生体内での CML 幹細胞の自己複製能の制御における当該 Smad3 のリン酸化の意義を明らかにするため、Smad3 のリン酸化サイトをアラニン残基に置換した非リン酸化型変異体を作成して、これらの変異体を発現するレトロウイルスベクターを構築した。次いで、CML 幹細胞に野生型、並びに非リン酸化型 Smad3 の発現ベクターを導入し、これらの細胞を放射線照射したレシピエントマウスに移植した。1 ヶ月後、CML 発症マウスの骨髄から GFP 陽性の Smad3 を発現する CML 幹細胞を分離し、細胞表面マーカーを用いた染色を行った。これらの細胞において、フローサイトメトリーにより生体内で維持された CML 幹細胞の比較を行い、CML 幹細胞の自己複製能の制御における Smad3 のリン酸化制御の役割を解析した。

次に、Smad3 のリン酸化を行う上流のキナーゼを解析し、p38MAPK が Smad3 のリン酸化を担うことを明らかにした。そこで *in vitro* において p38MAPK の阻害剤を処理して、

CML 幹細胞に対する抑制効果を解析した。マウス間葉系細胞株 OP-9 細胞上で、マウス長期 CML 幹細胞を共培養し、この培養液に p38MAPK 阻害薬 LY2228820 (5 μ M), VX702 (5 μ M), 及び BIRD796 (5 μ M) を添加して、1 日間、3%酸素条件下、37 $^{\circ}$ C で培養を行った。さらに、この培養液にメシル酸イマチニブ (1 μ M) を添加し、4 日間 (全体で 5 日間)、3%酸素条件下、37 $^{\circ}$ C で培養を行った。この p38MAPK 阻害薬とメシル酸イマチニブとの共処理を行った CML 細胞を回収し、リン酸緩衝液を用いて阻害剤を洗浄後、メチルセルロース半固形培地 (GFM3434; Stem cell technology 社製) 中、3%酸素条件下で、37 $^{\circ}$ C で 1 週間培養してコロニー形成能を評価した。

さらに、動物モデルを用いた非臨床試験によって TKI と p38MAPK 阻害剤の併用投与による治療効果の有無を明らかにするため、CML マウスモデルに対して、ダサチニブの単独投与、並びに p38MAPK 阻害剤とダサチニブの併用投与を行って治療効果を解析した。Scl-tTA \cdot tetO-BCR-ABL1 ダブルトランスジェニックマウスを用い、Dox 投与中止後 30 日まで、ダサチニブ (5 mg/kg/日)、及び p38MAPK 阻害剤 LY2228820 (2.5 mg/kg/2 日) を経口投与して生存期間を解析した。

一方、ヒト CML 患者由来 CML 幹細胞に対する p38MAPK 阻害剤の抑制効果を検証した。初発 CML 患者の骨髄由来単核細胞 (Allcells 社より購入) を抗 CD34(8G12) 抗 CD38(HIT2)、抗 CD3(SK7)、抗 CD14(M ϕ P9)、抗 CD16(3G8)、抗 CD19(SJ25C1)、抗 CD20(L27)、並びに抗 CD56(NCAM16.2)抗体を用いて染色し、セルソーター (FACS Aria III) を用いて、分化マーカー (CD3, CD14, CD16, CD19, CD20, CD56) 陰性 \cdot CD38 陰性 \cdot CD34 陽性細胞を純化した。これらのヒト CML 幹細胞を OP-9 細胞上で培養し、p38MAPK 阻害剤 LY2228820 (5 μ M) を添加して、3%酸素濃度条件下、3 日間 37 $^{\circ}$ C で培養した。また、ダサチニブと LY2228820 との併用効果を解析するため、ヒト CML 幹細胞を OP-9 細胞上に加え、この培養液に LY2228820 (5 μ M) とダサチニブ (500nM) を添加して、3 日間 37 $^{\circ}$ C で培養した。細胞を回収し、リン酸緩衝液を用いて阻害剤を洗浄後、メチルセルロース半固形培地 (GF $^+$ H4435; Stem cell technology 社製) 中、3%酸素条件下、37 $^{\circ}$ C で 1 週間培養してコロニー形成能を評価した。

4. 研究成果

本研究では、初めにテトラサイクリン制御型 CML マウスモデルを用いて、Smad3 の CML 幹細胞に特異的なリン酸化サイトを解析した。Scl-tTA \cdot tetO-BCR-ABL1 ダブルトランスジェニックマウスの Dox 投与を中止して CML の発症を誘導し、5 週間後、CML 発症マウスの骨髄単核球から長期 CML 幹細胞を純化して Smad3 のリン酸化状態を解析した。Smad3 には TGF- β I 型受容体キナーゼに

よってリン酸化される Ser423/Ser425、並びに複数のキナーゼによってリン酸化されるリン酸化サイト (Thr178, Ser204, Ser208, Ser213) が存在する。そこで、Smad3 の各リン酸化サイトに対するそれぞれの抗リン酸化特異的 Smad2/Smad3 抗体 (Smad2 と Smad3 の双方のリン酸化を認識) と、Smad3 特異的な抗 Smad3 抗体との組み合わせを用いた Duolink $^{\text{®}}$ *in situ* PLA 法により、長期 CML 幹細胞における Smad3 のリン酸化状態を解析した。その結果、生体からフレッシュに純化した CML 幹細胞では Smad3 の Ser208、及び Ser423/Ser425 の Ser 残基がリン酸化されていることが明らかとなった。次いで、当該リン酸化サイトのリン酸化状態を長期 CML 幹細胞、短期 CML 幹細胞、CML 前駆細胞、及び分化した CML 細胞を用いて比較し、長期 CML 幹細胞に特異的なリン酸化サイトを解析した。Ser423/Ser425 のリン酸化は長期 CML 幹細胞、短期 CML 幹細胞、CML 前駆細胞、及び分化した CML 細胞で検出された。一方で、Ser208 のリン酸化は長期 CML 幹細胞のみで検出された。従って、長期 CML 幹細胞では Ser208 が特異的にリン酸化されていることが明らかとなった。

次に、上記の CML 幹細胞における Smad3 のリン酸化制御の意義を明らかにするため、CML 幹細胞に特異的なリン酸化シグナルの阻害効果を解析した。まず、Smad3 のリン酸化サイト (Ser208、並びに Ser423/Ser425) をそれぞれアラニンに置換した非リン酸化型 Smad3 変異体を発現するレトロウイルスベクターを構築した (蛍光タンパク GFP で標識)。次に、野生型 \cdot 非リン酸化型 Smad3 を発現するレトロウイルスベクターを CML 幹細胞に導入し、放射線照射したレシピエントマウスに移植した。1 カ月後、生体内で維持された GFP 陽性の野生型 \cdot 非リン酸化型 Smad3 を発現する長期 CML 幹細胞の評価を行った。その結果、Smad3 非リン酸化型変異体を導入した CML 幹細胞は、野生型 Smad3 を導入した CML 幹細胞と比較して、生体内での細胞頻度が低下していることが判明した。従って、Smad3 のリン酸化制御は、生体内での CML 幹細胞の自己複製能、並びに未分化性の維持に必須な役割を担うと考えられる。

さらに、Smad3 のリン酸化を阻害する CML 幹細胞治療薬の開発を指向し、Smad3 の Ser208 のリン酸化を制御する上流のキナーゼを解析した。その結果、Smad3 の Ser208 のリン酸化には p38MAPK が関与していることが明らかとなった。そこで、p38MAPK 阻害剤による CML 幹細胞の治療効果を解析した。まず、*in vitro* での p38MAPK 阻害剤による CML 幹細胞のコロニー形成能の抑制効果を解析した。CML マウスモデルから分離した CML 幹細胞に対して p38MAPK 阻害剤 LY2228820, VX702, 及び BIRB796 を処理すると、CML 幹細胞のコロニー形成能力を抑制

できることが解明された。さらに、CML 幹細胞に TKI ダサチニブと p38MAPK 阻害剤 LY2228820 を共処理すると、ダサチニブの単剤処理を行った場合と比較して、CML 幹細胞に対する増殖抑制効果を向上できることが明らかとなった。

そこで、CML マウスモデルを用いて、p38MAPK 阻害剤の治療効果を解明することを目的とした前臨床試験を実施した。その結果、CML 幹細胞を移植したマウスに p38MAPK 阻害剤 LY2228820 を投与すると CML の発症を改善できることを発見した。また、TKI ダサチニブに加えて p38MAPK 阻害剤 LY2228820 を上乗せ投与すると、ダサチニブを単剤投与した場合と比較して、CML マウスモデルの CML の発症や再発を軽減できることが明らかになった。

最後に、初発ヒト CML 患者の CML 幹細胞に対する p38MAPK 阻害剤の抑制効果について検討を行った。慢性期の CML 患者の CML 幹細胞として知られている CD34⁺CD38⁻細胞に対して *in vitro* での増殖抑制効果を検討した。その結果、ヒト CD34⁺CD38⁻細胞に p38MAPK 阻害剤 LY2228820 を処理するとコロニー形成能力を抑制できることが確認された。また、ダサチニブ単剤処理を行った場合と比較して、ダサチニブと LY2228820 を共処理すると、ヒト CML 幹細胞に対する抑制効果を高められることが明らかとなった。

以上の結果から、Smad3 の Ser208 リン酸化は CML 幹細胞の維持に必須な役割を担っており、当該リン酸化は CML 幹細胞を治療するための治療標的となることが明らかとなった。将来、TKI 治療に加えて、Smad3 のリン酸化を阻害する p38MAPK 阻害薬の上乗せ投与を行うことにより、CML 患者の再発を軽減する新規治療法となることが期待される。

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 11 件)

1. Kim J., Kim S.J., Naka K. (corresponding author). (2016) Transcriptome sequencing of hematopoietic stem cells and chronic myelogenous leukemia stem cells. **Genomics Data**. 7(3):57-59. doi: 10.1016/j.gdata.2015.11.017. (査読有)
2. Naka K. (co-corresponding author), Ishihara K., Jomen Y., Jin C.H., Kim D.-H., Gu Y.-K., Jeong E.-S., Li S., Krause D.S., Kim D.-W., Bae E.J., Takihara Y., Hirao A., Oshima H., Oshima M., Ooshima A., Sheen Y.Y., Kim S.J. and Kim D.K. (2016) Novel oral transforming growth factor- β signaling inhibitor EW-7197 eradicates CML-initiating cells. **Cancer Sci**. 107(2): 140-148. doi: 10.1111/cas.12849. (査読有)
3. Naka K. (corresponding author), and Ichinohe T. (2016) New hope for chronic myelogenous leukemia patients: dasatinib offers better efficacy with shorter treatment. **Stem Cell Investigation**. 3(6) 19. doi: 10.21037/sci.2016.05.05 (総説) (査読有)
4. Matsushita T., Huu D.L., Kobayashi T., Hamaguchi Y., Hasegawa M., Naka K., Hirao A., Muramatsu M., Takehara K., Fujimoto M. (2016) A novel splenic B1 regulatory cell subset suppresses allergic disease through phosphatidylinositol-3-kinase-Akt pathway activation. **J Allergy Clin Immunol**. S0091-6749(16)00130-5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1319. (査読有)
5. Naka K. (co-corresponding author), Jomen Y., Ishihara K., Kim J., Ishimoto T., Bae E., Mohny R.P., Stirdivant S.M., Oshima H., Oshima M., Kim D.-W., Nakauchi H., Takihara Y., Kato Y., Ooshima A., and Kim S.J. (2015) Dipeptide species regulate p38-MAPK-Smad3 signalling to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells. **Nat. Commun**. 6:8039 doi:10.1038/ncomms9039. (査読有)
6. Lee B., Yoon K.Y., Lee S.H., Kang J.M., Kim J.I., Shim S.H., Kim H.-M., Song S.H., Naka K., Kim A.K., Yang H.-K., Kim S.J. (2015) Homozygous Deletions at 3p22, 5p14, 6q15, and 9p21 Result in Aberrant Expression of Tumor Suppressor Genes in Gastric Cancer. **Genes, Chromosomes and Cancer**. 54(3):142-55. doi: 10.1002/gcc.22226. (査読有)
7. Bae E., Sato M., Kim R.-J., Kwak M.-K., Naka K., Gim J., Kadota M., Tang B., Flanders K.C., Kim T.-A., Leem S.-H., Park T., Liu F., Wakefield L. M., Kim S.-J., Ooshima A. (2014) Effect of Smad3 linker and C-tail phosphorylation on tumorigenesis and metastasis in breast cancer cell lines. **Cancer Res**. 74(21): 6139-49. doi: 10.1158/0008-5472. CAN-14-0803. (査読有)
8. Ali M.A., Naka K., Yoshida A., Fuse K., Kasada A., Hoshii T., Tadokoro Y., Ueno M., Ohta K., Kobayashi M., Takahashi C., and Hirao A. (2014) Association of a murine leukaemia stem cell gene signature based on nucleostemin promoter activity with prognosis of acute myeloid leukaemia in patients, **Biochem. Biophys. Res. Comm**. 450(1): 837-43. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.066. (査読有)
9. Imai Y., Takahashi A., Hanyuu A., Hori S., Sato S., Naka K., Hirao A., Ohtani N., and Hara E. (2014) Crosstalk between the RB-pathway and AKT signaling forms a Quiescence-Senescence switch, **Cell Report**. 7(1):194-207. doi: 10.1016/j.celrep. (査読有)
10. Hoshii T., Kasada A., Hatakeyama T., Ohtani M., Tadokoro Y., Naka K., Ikenoue T., Ikawa T., Kawamoto H., Araki K., Yamamura

- K., Matsuda S., and Hirao A. (2014) Loss of mTORC1 induces developmental blockage in early T-lymphopoiesis and eradicates T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 111(10):3805-10. doi: 10.1073/pnas. (査読有)
11. Ju X., Ishikawa T., Naka K., Ito K., Ito Y., Oshima M. (2014) Context-dependent activation of Wnt signaling by tumor suppressor RUNX3 in gastric cancer cells. **Cancer Sci.** 105(4):418-24. doi: 10.1111/cas.12356. (査読有)

〔学会発表〕(計 15 件)

1. 仲 一仁, CML 幹細胞の栄養メカニズム (招待講演), 日本がん分子標的治療学会第 12 回トランスレーショナルリサーチ (TR) ワークショップ「がんの代謝-革新的な治療法開発への新しい糸口」, 平成 29 年 1 月 17 日, 東京.
 2. Kazuhito Naka, Novel therapeutic strategy targeting TGF- β -Smad3 signaling in CML stem cells, (招待講演) 第 75 回日本癌学会学術総会, 平成 28 年 10 月 6-8 日, 神奈川県横浜市.
 3. Seong-Jin Kim, Eunjin Bae, Jinah Park, Mi-Kyung Kwak, Kazuhito Naka, Akira Ooshima, Potential cancer therapeutics targeting TGF- β /Smad3 signaling, 第 75 回日本癌学会 2016.10.6-8. 神奈川県横浜市.
 4. 神明俊輔, 林哲太郎, 藤井慎介, 亭島淳, 仲一仁, 安井弥, 松原昭郎, 膀胱癌における化学療法耐性獲得への p38MAPK の役割, 第 75 回日本癌学会 2016 10.6-8. 神奈川県横浜市.
 5. Kazuhito Naka, Yoshihiro Takihara, Yukio Kato, Hiromitsu Nakauchi, Akira Ooshima, and Seong-Jin Kim, Nutrient Supply Essential for the Maintenance of CML Stem Cells, 広島大学&テキサス大学MDアンダーソンがんセンター合同シンポジウム, 平成 28 年 7 月 22 日, 広島県広島市.
 6. 仲 一仁, CML 幹細胞をターゲットとする新しい治療戦略 (招待講演), 第 3 回次世代がんインフォマティクス研究会, 平成 28 年 6 月 3 日, 岡山県岡山市.
 7. Kazuhito Naka, Yoshihiro Takihara, Yukio Kato, Hiromitsu Nakauchi, Akira Ooshima, and Seong-Jin Kim, Nutrient Supply Essential for the Maintenance of CML Stem Cells, 第 14 回幹細胞シンポジウム, 2016.5.20-21, 兵庫県南淡町.
 8. Kazuhito Naka, Akira Ooshima, Yukio Kato, Yoshihiro Takihara, and Seong-Jin Kim, Dipeptide species regulate nutrient signalling essential for the maintenance of chronic myelogenous leukaemia stem cells (Poster), Keystone Symposia, Stem Cells and Cancer, 平成 28 年 3 月 6-10 日, コロラド州ブリック
- ケンリッジ市 (米国).
9. 仲 一仁, 瀧原義宏, CML 幹細胞をターゲットとする新しい治療戦略 (ワークショップ, がん治療抵抗性の解明にむけた新しいアプローチ), 第 38 回分子生物学会年会, 平成 27 年 12 月 1-4 日, 神戸国際会議場, 兵庫県神戸市.
 10. 仲 一仁, がん幹細胞の抗がん剤抵抗性メカニズム (指定演題), 第 18 回癌と骨病変研究会, 平成 27 年 11 月 13 日, 千代田放送会館, 東京.
 11. 仲 一仁, CML 幹細胞をターゲットとする新しい治療戦略 (ランチョンセミナー), 第 77 回日本血液学会学術集会, 平成 27 年 10 月 16-18 日, ANA クラウンプラザホテル金沢, 石川県金沢市.
 12. Kazuhito Naka, Kaori Ishihara, Yoshie Jomen, TGF β Signaling Inhibitor eradicates CML Stem Cells, 平成 26 年度 新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」冬期公開シンポジウム, 平成 27 年 1 月 26-27 日, 学術総合センター内一橋大学一橋講堂, 東京.
 13. Kazuhito Naka, Kaori Ishihara, Yoshie Jomen, TGF β Signaling Inhibitor eradicates CML Stem Cells, Fourth Joint International Symposium on TGF- β and Cancer, 平成 27 年 1 月 13-14 日, つくば国際会議場, 茨城県つくば市.
 14. 仲 一仁, Novel Therapeutic Strategy for Targeting CML stem cells, 第 73 回日本癌学会学術総会, 平成 26 年 9 月 25-27 日, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市.
 15. Kazuhito Naka, Dong-Hyun Kim, Shaoguang Li, Yun Yhong Sheen, Akira Oshima, Seong-Jin Kim, and Dae-Ke Kim, The Novel Oral TGF β Signaling Inhibitor Targets Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells, Sixteenth Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia Biology and Therapy, 平成 26 年 9 月 3-8 日, ペンシルベニア州フィラデルフィア市 (米国).
- 〔図書〕(計 4 件)
1. Naka K., and Hirao A., Regulation of hematopoiesis and hematological disease by TGF- β and related signaling. Regulation of the Bioavailability of TGF- β and TGF- β -Related Proteins, Derynck, R, Miyazono K. eds., CSHL Press (ISBN 978-1-621820-36-9): 2017. doi:10.1101/cshprespect.a027987.
 2. Naka K. (corresponding author), and Takihara Y., Immunological analysis of leukemia stem cells. Chronic myeloid leukemia: Methods and Protocols., Haojian Zhang and Shaoguang Li eds., Springer (ISBN 978-1-4939-4011-0):37-45, 2016.
 3. 仲 一仁, CML 幹細胞を標的とする治

療戦略の可能性，血液内科，
70(4):499-505, 2015.

4. 仲 一仁, がん幹細胞の TGF-βシグナル
伝達, 日本臨床 (特集がん幹細胞),
73(5):784-789, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 3 件)

名称 : Pharmaceutical composition for
preventing or treating chronic myeloid
leukemia and method using the same

発明者 : Ilho Ha, Kazuhito Naka, Lee Young
Lee

権利者 : MedPacto

種類 : 特許

番号 : PCT/KR2016/000647

出願年月日 : 平成 28 年 1 月 21 日

国内外の別 : 海外

名称 : A composition for inhibiting growth or
proliferation of chronic myelogenous
leukemia cancer cell and a method thereof

発明者 : Seong-Jin Kim, Kazuhito Naka

権利者 : CHA industry of academic
cooperation foundation (IACF), 広島大学

種類 : 特許

番号 : PCT/KR2016/003029

出願年月日 : 平成 28 年 3 月 25 日

国内外の別 : 海外

名称 : Therapeutic agent for chronic myeloid
leukemia

発明者 : Kazuhito Naka

権利者 : 広島大学

種類 : 特許

番号 : PCT/JP2016/60803

出願年月日 : 平成 28 年 3 月 31 日

国内外の別 : 海外

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

仲 一仁 (NAKA, Kazuhito)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・
准教授

研究者番号 : 70372688