

令和 4 年 8 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2021

課題番号：17KK0169

研究課題名（和文）骨形成誘導活性をもつ抗骨髄腫薬の開発と骨系細胞による腫瘍排他的ニッチの誘導

研究課題名（英文）Development of novel anti-myeloma agents with potent bone anabolic actions and induction of anti-MM niche through bone cells

研究代表者

寺町 順平（Teramachi, Jumpei）

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：20515986

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,100,000円

渡航期間：6.5ヶ月

研究成果の概要（和文）：多発性骨髄腫（MM）は、破骨細胞による骨吸収の亢進により進行性の骨破壊病変を形成しつつ進展する造血器悪性腫瘍である。MM骨病変部の破骨細胞は骨吸収のみならず、薬剤耐性にも寄与する。本研究では、TAK1の活性化が脱リン酸化酵素PP2Aの活性により調整されていること、TAK1の阻害が破骨細胞形成を抑制し骨芽細胞分化を誘導することで抗腫瘍ニッチ形成を誘導することを明らかにした。また、IGF1は薬剤耐性の誘導に重要な役割を果たしている。本研究では、IGF1の役割にも着目し、その産生細胞が破骨細胞であること、破骨細胞由来IGF1は薬剤耐性や骨病変形成に重要な役割を果たしていることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、現在も尚重大な臨床課題として残されている腫瘍細胞と骨髄微小環境との細胞間相互作用がもたらす薬剤耐性を克服し、今まで困難と考えられていた骨破壊性悪性腫瘍における骨形成の回復・骨再生という患者QOLの改善に向けた新規治療法の開発に繋がる点に特色と意義がある。さらに、骨髄腫骨病変内に豊富に存在する骨髄間質細胞を骨芽細胞に分化誘導させることにより、骨欠損病変部に骨の再生とともに骨形成環境が生み出す腫瘍排他的ニッチを誘導するという革新的な再生・細胞治療法への展開が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Multiple myeloma (MM) is largely incurable, and is characterized by devastating bone destruction caused by increased osteoclast (OCL) differentiation and bone resorption in more than 85% of MM patients. OCLs in MM not only promote bone resorption but also increase MM cell growth and drug resistance. Despite recent advances in anti-myeloma treatment, development of anti-MM drug resistance is a major limitation of MM therapy. We demonstrate that TAK1 is constitutively phosphorylated through PP2A inactivation. TAK1 inhibition suppressed osteoclastogenesis, and restored osteoblastic differentiation suppressed by MM and thereby induction of anti-MM niche.

IGF1 is a crucial factor for tumor cell growth and survival of malignant cells. We found that OCL-derived IGF1 plays a critical role in MM drug resistance and bone destruction.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：骨髄腫 TAK1 IGF1 破骨細胞 骨芽細胞

様式 F - 19 - 2

1. 研究開始当初の背景

形質細胞の悪性腫瘍である多発性骨髄腫は、骨髄微小環境に依存した進展を示し、骨髄腫細胞は破骨細胞の活性化、骨髄間質細胞の骨芽細胞分化を抑制し広範な骨破壊性病変を形成する疾患であり、現有の治療では依然治癒が困難である。また、骨喪失は進行性であるため、新規機序による腫瘍抑制と骨病変を防止し骨喪失部に骨再生をもたらす治療法の開発が残された重要な臨床課題である。申請者は骨髄腫細胞と骨髄間質細胞や破骨細胞の形成する骨髄微小環境との相互作用により、骨髄腫細胞に TAK1 のリン酸化が亢進し骨髄腫細胞が抗アポトーシス活性を獲得していることを見出した。また、破骨細胞においても TAK1 のリン酸化が誘導され、破骨細胞形成を促進していること、TAK1 の阻害が *in vitro* と *in vivo* の両者において骨髄腫細胞増殖を抑制し骨病変形成を抑制することを示した。さらに申請者は、腫瘍細胞と骨髄微小環境との細胞間相互作用により破骨細胞や骨芽細胞の前駆細胞である骨髄間質細胞は腫瘍細胞の増殖を促進しアポトーシスを抑制する一方、基質産生をし活性化している骨芽細胞においてはむしろ腫瘍細胞をアポトーシスへ導くことから、骨系細胞の種類・分化段階で腫瘍進展を正あるいは負に調節するニッチを形成するという興味深い現象を見出している。しかしながらこのようなニッチ形成にどのような分子がかかわっているか不明である。

2. 研究の目的

本研究では骨系細胞の腫瘍ニッチを形成する新たな分子の探索と、TAK1 経路を標的とした新規の機序で腫瘍抑制を図りつつ、骨喪失部に骨再生と腫瘍排他的ニッチを誘導する治療法の開発をインディアナ大学との国際共同研究で行う。

3. 研究の方法

(1) 骨髄腫細胞の TAK1 の発現・活性化亢進機序と TAK1 阻害による抗腫瘍効果の検討

TAK1 が骨髄腫細胞で過剰発現している機序を明らかにするために、脱リン酸化酵素 PP2A に着目し、その活性および PP2A 内因性阻害因子の発現とそれらの TAK1 リン酸化における役割について解析した。

(2) TAK1 の骨髄腫骨代謝に及ぼす影響の検討

破骨細胞分化における TAK1 の発現と、TAK1 阻害薬の破骨細胞分化やその主要なシグナル経路に及ぼす影響を *c-fos*、RANK、MMP9、カテプシン K などの遺伝子発現、TRAP 染色を指標に評価した。骨髄腫細胞の共存による、単離骨髄間質細胞や前骨芽細胞株 MC3T3-E1 における TAK1 の発現の変化を解析した。骨芽細胞分化培養系を用い、TAK1 遺伝子のノックダウン、TAK1 阻害薬の添加が、骨芽細胞分化や BMP 経路に及ぼす影響を解析した。

(3) IGF1 産生細胞の同定と破骨細胞からの IGF1 産生機序の解析

IGF1 は腫瘍の生存や薬剤耐性に重要な役割を果たしており、これまで骨微小環境では骨基質・骨芽細胞・腫瘍細胞がその供給源と考えられていたが詳細は不明である。そこで、IGF1 産生細胞を同定するために、骨髄腫モデルマウスおよびヒト骨髄腫患者の骨病変部検体を用いて免疫組織化学染色にて同定を行った。さらに、骨髄腫患者の骨髄から腫瘍細胞・骨髄間質細胞・破骨細胞を単離し、どの細胞が IGF1 を産生しているのか、ELISA およびウエスタンブロッティング (WB) で検討を行った。破骨細胞からの IGF1 が腫瘍環境で高産生されている TNF- α や IL-6 で産生誘導されるか検討を行った。また、破骨細胞のビスフォスフォネートによる抑制により IGF1 産生が減弱するか検討を行った。

(4) 破骨細胞由来 IGF1 による薬剤耐性誘導とその機序の解析

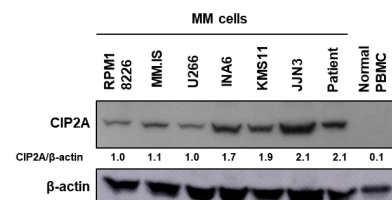
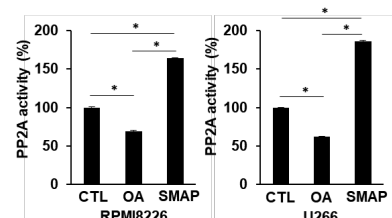
破骨細胞特異的 IGF1 コンディショナルノックアウトマウスから破骨細胞 (IGF1cKO-OCL) を形成させ、骨髄腫細胞と共培養を行い、抗腫瘍薬による薬剤耐性が解除されるか検討を行った。また、IGF1 中和抗体・IGF1 受容体中和抗体も用いて検討を行った。

(5) 破骨細胞由来 IGF1 による骨髄間質細胞への影響

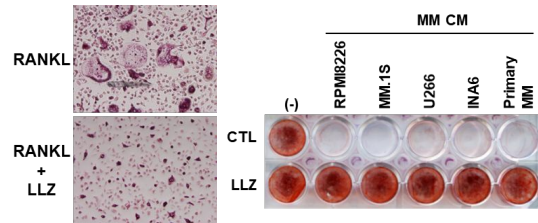
IGF1cKO-OCL から培養上清を採取し、骨髄間質細胞へ処理し、VCAM-1 および IL-6 の産生を WB、ELISA にて検討した。

4. 研究成果

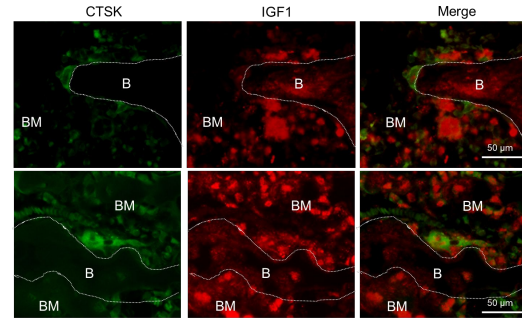
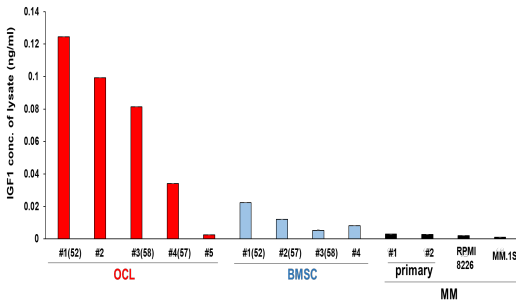
骨髄腫細胞の PP2A 活性は顕著に減弱していた。さらに、PP2A 阻害剤であるオカダ酸は TAK1 のリン酸化を誘導する一方、PP2A 活性化剤である SMAP は TAK1 のリン酸化を減弱させたことから TAK1 のリン酸化は PP2A により制御されることが示唆された。また、PP2A 内因性阻害因子 CIP2A が腫瘍細胞特異的に発現していた。



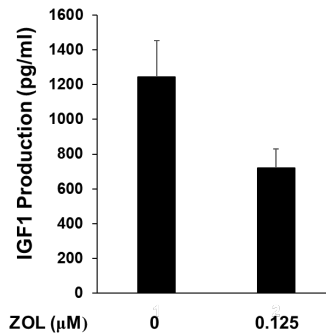
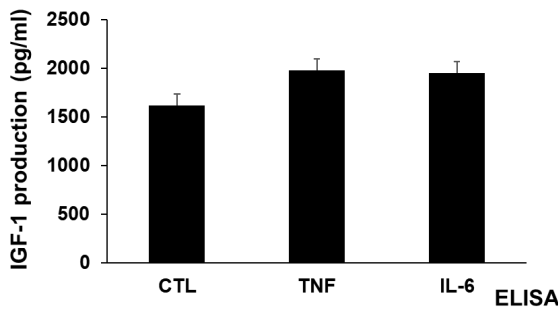
TAK1 阻害は骨髄腫培養上清や RANKL により誘導される破骨細胞形成を抑制し、破骨細胞形成に重要な NF- κ B 経路や MAP キナーゼ経路も顕著に抑制した。また、TAK1 阻害は骨髄腫培養上清による骨芽細胞分化の抑制を解除し、石灰化結節の形成を惹起させた。



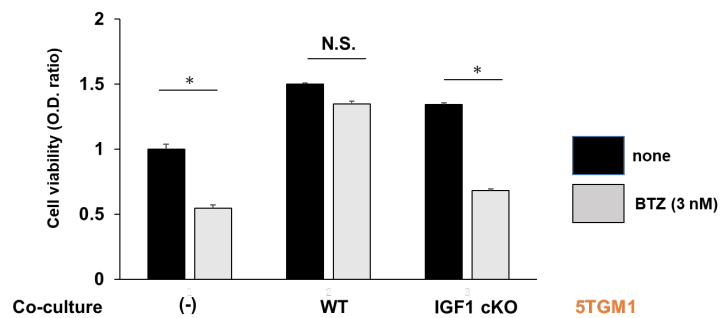
In vitro において破骨細胞、骨髄間質細胞および MM 細胞からの IGF は破骨細胞が最も多く産生した。興味深いことに同一のドナーから採取した破骨細胞、骨髄間質細胞および MM 細胞においても破骨細胞が顕著に産生していた。また、骨髄腫モデルマウスにおいても、カテプシン K (CTSK) 陽性細胞に IGF1 の発現が亢進していた。



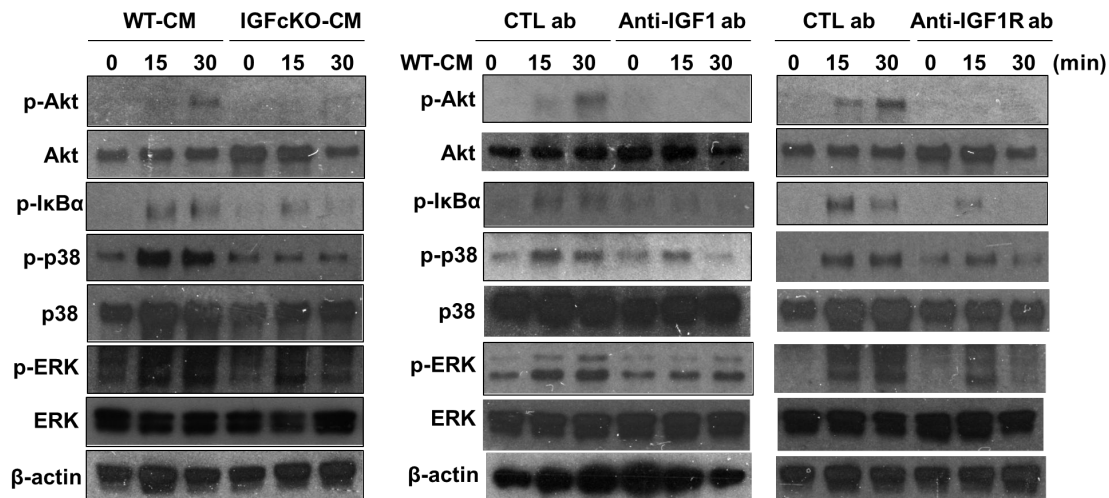
さらに、破骨細胞に骨髄腫培養上清および TNF- α や IL-6 を処理すると破骨細胞からの IGF1 産生がさらに惹起された。また、ビスフォスフォネート (ゾレドロン酸: ZOL) 処理により、破骨細胞からの IGF1 産生は抑制された。



正常マウス(WT)由来の破骨細胞と MM 細胞を共培養するとボルテゾミブによる薬剤耐性が惹起されたが、破骨細胞特異的 IGF1 ノックアウトマウス (IGF1^{-/-}) 由来破骨細胞では薬剤耐性が惹起されなかった。さらに IGF1 中和抗体、IGF1 受容体中和抗体を用いても同様の結果が得られた。

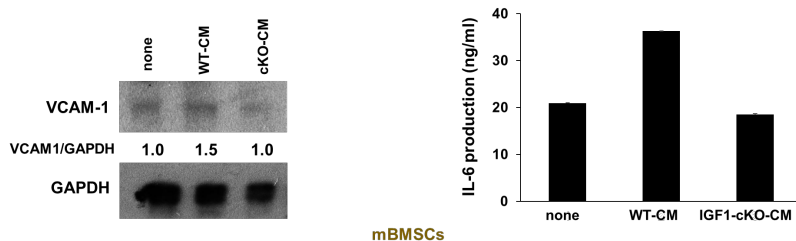


さらに MM 細胞内の細胞内情報伝達系を解析したところ、WT 破骨細胞培養上清は MM の Akt, p38, ERK および NF- κ B 経路を活性化したが、IGF1^{-/-}破骨細胞培養上清では惹起されなかった。さらに IGF1 中和抗体、IGF1 受容体中和抗体を用いても同様の結果が得られた。

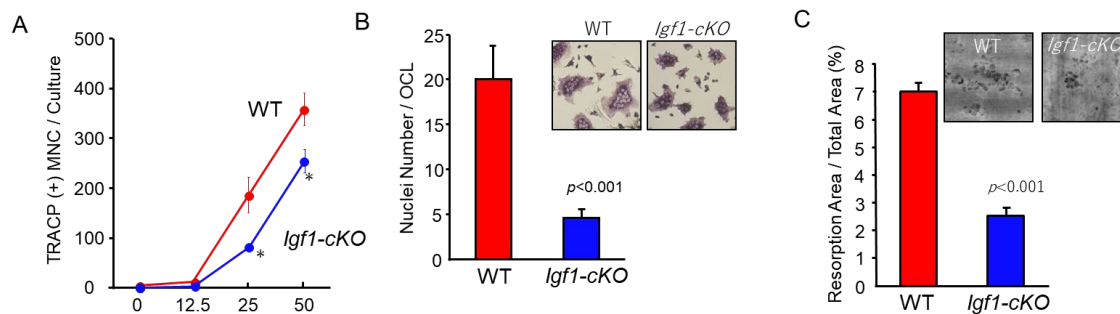


STGM1

破骨細胞由来 IGF1 は骨髄間質細胞の VCAM-1 および IL-6 の発現を誘導したが、IGF1^{-/-}破骨細胞培養上清では惹起されなかった。



IGF1cKO は正常マウスに比べ、RANKL による破骨細胞分化が抑制され、骨吸収能も減弱していた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Watanabe Keiichiro, Bat-Erdene Ariunzaya, Tenshin Hirofumi, Cui Qu, Teramachi Jumpei, Hiasa Masahiro, Oda Asuka, Harada Takeshi, Miki Hirokazu, Sogabe Kimiko, Oura Masahiro, Sumitani Ryohei, Mitsui Yukari, Endo Itsuro, Tanaka Eiji, Kawatani Makoto, Osada Hiroyuki, Matsumoto Toshio, Abe Masahiro	4. 巻 106
2. 論文標題 Reveromycin A, a novel acid-seeking agent, ameliorates bone destruction and tumor growth in multiple myeloma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 1172-1177
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3324/haematol.2019.244418	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 Ashter M, Tenshin H, Teramachi J, Bat-Erdene A, Hiasa M, Oda A, Tanimoto K, Shimizu S, Higa Y, Harada T, Oura M, Sogabe K, Nakamura S, Fujii S, Sumitani R, Miki Hi, Udaka K, Takahashi M, Kagawa K, Endo I, Tanaka E, Matsumoto T, Abe M.	4. 巻 12
2. 論文標題 The Roles of ROS Generation in RANKL-Induced Osteoclastogenesis: Suppressive Effects of Febuxostat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 929 ~ 929
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12040929	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 Teramachi Jumpei, Tenshin Hirofumi, Hiasa Masahiro, Oda Asuka, Bat-Erdene Ariunzaya, Harada Takeshi, Nakamura Shingen, Ashtar Mohannad, Shimizu So, Iwasa Masami, Sogabe Kimiko, Oura Masahiro, Fujii Shiro, Kagawa Kumiko, Miki Hirokazu, Endo Itsuro, Haneji Tatsuji, Matsumoto Toshio, Abe Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 TAK1 is a pivotal therapeutic target for tumor progression and bone destruction in myeloma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	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） 10.3324/haematol.2019.234476	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 Miyagawa Kazuaki, Ohata Yasuhisa, Delgado-Calle Jesus, Teramachi Jumpei, Zhou Hua, Dempster David D., Subler Mark A., Windle Jolene J., Chirgwin John M., Roodman G. David, Kurihara Noriyoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Osteoclast-derived IGF1 is required for pagetic lesion formation in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e133113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.133113	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 該当する
1. 著者名 Iwasa Masami, Harada Takeshi, Oda Asuka, Bat-Erdene Ariunzaya, Teramachi Jumpei, Tenshin Hirofumi, Ashtar Mohannad, Oura Masahiro, Sogabe Kimiko, Udaka Kengo, Fujii Shiro, Nakamura Shingen, Miki Hirokazu, Kagawa Kumiko, Ozaki Shuji, Abe Masahiro	4. 巻 10
2. 論文標題 PD-L1 upregulation in myeloma cells by panobinostat in combination with interferon- .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1903-1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26726	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 Dong Bingzi, Endo Itsuro, Ohnishi Yukiyo, Mitsui Yukari, Kurahashi Kiyoe, Kanai Mai, Hiasa Masahiro, Teramachi Jumpei, Tenshin Hirofumi, Fukumoto Seiji, Abe Masahiro, Matsumoto Toshio	4. 巻 3
2. 論文標題 Persistent Activation of Calcium-Sensing Receptor Suppresses Bone Turnover, Increases Microcracks, and Decreases Bone Strength	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JBMR Plus	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) 10.1002/jbm4.10182	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 Teramachi Jumpei, Tenshin Hirofumi, Hiasa Masahiro, Oda Asuka, Bat-Erdene Ariunzaya, Harada Takeshi, Nakamura Shingen, Ashtar Mohannad, Shimizu So, Iwasa Masami, Sogabe Kimiko, Oura Masahiro, Fujii Shiro, Kagawa Kumiko, Miki Hirokazu, Endo Itsuro, Haneji Tatsuji, Matsumoto Toshio, Abe Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 TAK1 is a pivotal therapeutic target for tumor progression and bone destruction in myeloma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	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) 10.3324/haematol.2019.234476	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 -

1. 著者名 Ashtar M, Tenshin H, Teramachi J, Bat-Erdene A, Hiasa M, Oda A, Tanimoto K, Shimizu S, Higa Y, Harada T, Oura M, Sogabe K, Nakamura S, Fujii S, Sumitani R, Miki H, Udaka K, Takahashi M, Kagawa K, Endo I, Tanaka E, Matsumoto T, Abe M.	4. 巻 12
2. 論文標題 The Roles of ROS Generation in RANKL-Induced Osteoclastogenesis: Suppressive Effects of Febusostat.	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/cancers12040929	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 Bat-Erdene Ariunzaya, Nakamura Shingen, Oda Asuka, Iwasa Masami, Teramachi Jumpei, Ashtar Mohannad, Harada Takeshi, Miki Hirokazu, Tenshin Hirofumi, Hiasa Masahiro, Fujii Shiro, Sogabe Kimiko, Oura Masahiro, Udaka Kengo, Kagawa Kumiko, Yoshida Sumiko, Aihara Ken-ichi, Kurahashi Kiyoe, Endo Itsuro, Abe Masahiro	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Class 1 HDAC and HDAC6 inhibition inversely regulates CD38 induction in myeloma cells via interferon- and ATRA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15673	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 -

1. 著者名 Yoshida Kaya, Teramachi Jumpei, Uchibe Kenta, Ikegame Mika, Qiu Lihong, Yang Di, Okamura Hirohiko	4. 巻 470
2. 論文標題 Reduction of protein phosphatase 2A C promotes in vivo bone formation and adipocyte differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 251 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2017.11.005	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 -

1. 著者名 Fujii S, Nakamura S, Oda A, Miki H, Tenshin H, Teramachi J, Hiasa M, Bat-Erdene A, Maeda Y, Oura M, Takahashi M, Iwasa M, Endo I, Yoshida S, Aihara K, Kurahashi K, Harada T, Kagawa K, Nakao M, Sano S, Abe M	4. 巻 180
2. 論文標題 Unique anti-myeloma activity by thiazolidine-2,4-dione compounds with Pim inhibiting activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 246 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15033	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 -

1. 著者名 Tenshin H, Teramachi J, Ashtar M, Hiasa M, Inoue Y, Oda A, Tanimoto K, Shimizu S, Higa Y, Harada T, Oura M, Sogabe K, Hara T, Sumitani R, Maruhashi T, Sebe M, Tsutsumi R, Sakaue H, Endo I, Matsumoto T, Tanaka E, Abe M	4. 巻 11
2. 論文標題 TGF activated kinase 1 inhibitor LL Z1640 2 reduces joint inflammation and bone destruction in mouse models of rheumatoid arthritis by inhibiting NLRP3 inflammasome, TACE, TNF and RANKL expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical & Translational Immunology	6. 最初と最後の頁 e1371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cti2.1371	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 Tanimoto Kotaro, Hiasa Masahiro, Tenshin Hirofumi, Teramachi Jumpei, Oda Asuka, Harada Takeshi, Higa Yoshiki, Sogabe Kimiko, Oura Masahiro, Sumitani Ryohei, Hara Tomoyo, Endo Itsuro, Matsumoto Toshio, Tanaka Eiji, Abe Masahiro	4. 巻 107
2. 論文標題 Mechanical unloading aggravates bone destruction and tumor expansion in myeloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 744-749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2021.278295	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 Harada Takeshi, Hiasa Masahiro, Teramachi Jumpei, Abe Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Myeloma?Bone Interaction: A Vicious Cycle via TAK1?PIM2 Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4441 ~ 4441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13174441	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 SHIMIZU S, TERAMACHI J, HARADA T, HIASA M, TENSIN H, ODA A, SEKI A, INOUE Y, TANIMOTO K, HIGA Y, OURA M, SOGABE K, HARA T, SUMITANI R, MARUHASHI T, YAMAGAMI H, SAWA Y, ENDO I, TSUNEYAMA K, MATSUMOTO T, TANAKA E, ABE M	4. 巻 12
2. 論文標題 Aberrant upregulation of the endogenous PP2A inhibitor CIP2A is vital for myeloma cell growth and survival	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Myeloma	6. 最初と最後の頁 14-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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22件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 TAK1はPP2A阻害因子CIP2A発現を誘導し骨髄腫細胞の生存シグナルを増強する
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shimizu S, Teramachi J, Tenshin H, Hiasa M, Tanimoto K, Higa Y, Tanaka E, Matsumoto T, Abe M.
2. 発表標題 The mechanism of constitutive TAK1 activation via PP2A inhibitor CIP2A expression in MM cells
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shimizu S, Teramachi J, Harada T, Tenshin H, Oda A, Hiasa M, Endo I, Matsumoto T, Tanaka E, Abe M.
2. 発表標題 Critical role of TAK1-mediated CIP2A upregulation in tumorigenesis and survival in MM
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 多発性骨髄腫の骨破壊と腫瘍進展の分子病態の解明と新規治療法の開発
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teramachi J, Miyagawa K, Jesus DC, Windle JJ, Kurihara N, Roodman GD.
2. 発表標題 Pivotal Role of OCL-Derived IGF1 in Drug Resistance and Bone Destruction in MM.
3. 学会等名 American Society of Hematology 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teramachi J, Shimizu S, Harada T, Tenshin H, Oda A, Bat-Erdene A, Hiasa M, Tanimoto K, Endo I, Haneji T, Matsumoto T, Tanaka E, Abe M.
2. 発表標題 A progressive auto-amplification loop in TAK1 expression and activation in MM cells.
3. 学会等名 International Myeloma Workshop 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teramachi J, Shimizu S, Tenshin H, Bat-Erdene A, Hiasa M, Oda A, Harada T, Ashter M, Tanimoto K, Endo I, Matsumoto T, Tanaka E, Abe M.
2. 発表標題 A progressive auto-amplification loop in TAK1 expression and activation in MM cells.
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 骨髄腫細胞における脱リン酸化酵素PP2Aの活性抑制機構
3. 学会等名 令和元年度がん研究開発費(大江班・骨髄腫小班)・AMED(丸山班)合同班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺町順平
2. 発表標題 TAK1阻害は腫瘍と微小環境との相互作用を遮断し腫瘍進展・骨破壊病変形成を抑制する
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺町 順平, 清水 宗, 天真 寛文, Ariunzaya Baterdene, 小田 明日香, 日浅 雅博, 原田 武志, 谷本 幸多朗, Mohannad Ashter, 田中 栄二, 安倍 正博
2. 発表標題 骨髄腫におけるTAK1の発現および活性化の自己増幅
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jumpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Akihito Yamamoto, Tatsuji Haneji, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe
2. 発表標題 Therapeutic impact of TAK1 inhibition on myeloma tumor progression and bone destruction
3. 学会等名 8th International Workshop on Advances in the Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone and other Musculoskeletal Diseases and Cancer and Bone Society 2018 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jumpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Ariunzaya Bat-Erdene, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe
2. 発表標題 Disruption of a progressive vicious cycle between myeloma tumor growth and bone destruction by TAK1 inhibition
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺町順平, 天真寛文, 日浅雅博, 遠藤逸朗, 松本俊夫, 安倍正博
2. 発表標題 TAK1阻害は骨髄腫細胞と骨髄相互作用を抑制し、腫瘍進展と骨病変形成を抑制する
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Ariunzaya Bat-Erdene, Takeshi Harada, Masami Iwasa, Shiro Fujii, Kimiko Sogabe, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Masahiro Oura, Kumiko Kagawa, Itsuro Endo, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe
2. 発表標題 Mechanisms of TAK1 over-activation in myeloma cells and TAK1-mediated myeloma growth and bone destruction
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺町順平, 天真寛文, 日浅雅博, 安倍正博
2. 発表標題 TAK1阻害は腫瘍と微小環境との相互作用を遮断し腫瘍進展・骨破壊病変形成を抑制する
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺町順平, 天真寛文, 日浅雅博, 遠藤逸朗, 松本俊夫, 安倍正博
2. 発表標題 骨髄腫特異的抗腫瘍活性と骨再生をもたらす新規分子標的薬の開発
3. 学会等名 2018 先端医学交流セミナー(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺町順平、清水宗、天真寛文、原田武志、日浅雅博、小田明日香、沢禎彦、遠藤逸朗、松本俊夫、安倍正博
2. 発表標題 TAK1阻害は骨髄腫増殖と骨破壊を惹起する細胞間コミュニケーションを改善する
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水宗、寺町順平、原田武志、小田明日香、天真寛文、日浅雅博、田中栄二、松本俊夫、安倍正博
2. 発表標題 骨髄腫細胞の生存・増殖と破骨細胞形成におけるTAK1CIP2A経路の重要な役割
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 比嘉佳基、日浅雅博、天真寛文、谷本幸多郎、清水宗、寺町順平、原田武志、遠藤逸朗、田中栄二、松本俊夫、安倍正博
2. 発表標題 活性酸素種（ROS）産生による脂肪細胞分化と骨芽細胞分化の制御機構と抗肥満、骨粗鬆症薬の開発
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷本幸多郎、日浅雅博、天真寛文、清水宗、比嘉佳基、寺町順平、原田武志、遠藤逸朗、田中栄二、松本俊夫、安倍正博
2. 発表標題 力学的除荷は骨髄腫の骨破壊と骨髄外進展を加速させる
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺町順平、清水宗、天真寛文、原田武志、日浅雅博、小田明日香、沢禎彦、遠藤逸朗、松本俊夫、安倍正博
2. 発表標題 TAK1 inhibition ameliorates skewed intercellular communication to elicit MM growth and bone loss
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺町順平、沢禎彦
2. 発表標題 TAK1阻害は骨髄腫増殖と骨破壊を惹起する細胞間コミュニケーションを改善する
3. 学会等名 第75回 日本解剖学会中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 PIM2阻害剤	発明者 徳島大学	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-014411	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 新規イノン化合物及びその用途	発明者 徳島大学	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/042086	取得年 2019年	国内・外国の別 外国

〔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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	Roodman G. David (Roodman G. David)	インディアナ大学・Hematology and Oncology・Professor	
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	栗原 徳善 (Kurihara Noriyoshi)	インディアナ大学・Hematology and Oncology・Professor	

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			
アメリカ合衆国	インディアナ大学			