

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07294

研究課題名(和文) 抗がん薬耐性分子病態の系統的薬理解析に基づく急性白血病の新救援治療戦略の確立

研究課題名(英文) Pharmacologically-directed, novel strategy to overcome drug resistance in acute leukemia.

研究代表者

山内 高弘 (Yamauchi, Takahiro)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：90291377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：当科で作成した、急性白血病の重要薬剤シタラビン、クロファラビンに対する耐性化白血病細胞を検討した。耐性細胞では薬剤活性化酵素dCK, dGKが低下し活性型薬剤代謝物(3リン酸結合体)生成が減少していた。また、抗アポトーシスタンパクBcl-2とMcl-1が過剰発現していた。アポトーシス誘導タンパクに変化はほとんどみられなかった。Bcl-2阻害薬ベネトクラクスは単剤でアポトーシスを誘導し、併用は相乗効果を発揮した。Mcl-1阻害薬アルボシディブの併用相乗効果は得られなかった。以上より、白血病の薬剤耐性克服手段として、抗アポトーシスを標的とする分子標的薬の導入が効果的であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん薬に耐性化した白血病細胞を直截かつ網羅的に解析し、耐性分子病態を解明し克服戦略を確立することが本研究の目的である。その成果として、細胞内薬剤活性化に加えて、抗アポトーシス増強が耐性の主要因であることを突き止めた。アポトーシス経路はほとんどすべての抗がん薬の殺細胞作用に関わっており、それを標的とする戦略は他がん治療に応用できる普遍性を有する(学術的意義)。さらに、白血病では今後世界的に治療体系の核となるベネトクラクスが我が国でも承認された(2021年3月)。本研究は本薬の実臨床での単剤・併用治療法開発・発展のための重要な基礎理論となる(社会的意義)。

研究成果の概要(英文)：The aim of our present research was to examine thoroughly the mechanisms of drug resistance in the cultured leukemia cells, which we had developed to be resistant to the key drugs (cytarabine, clofarabine) for treating leukemia. In the resistant cell lines, the active drug metabolite production (triphosphate forms) was reduced due to the suppression of activating enzymes, dCK and dGK. In addition, the anti-apoptotic proteins Bcl-2 and Mcl-1 were overexpressed, while pro-apoptotic proteins were not changed. The Bcl-2 inhibitor, venetoclax, induced apoptosis as a single agent, and the combination exerted a synergistic effect. The effect of venetoclax was reduced by the increased Bcl-2 expression. The combined effect of the Mcl-1 inhibitor, alvocidib, was minimal. Thus, it was found that the introduction of a molecular-targeted drug aiming at anti-apoptosis is effective as a means for pharmacological overcoming drug resistance in leukemia.

研究分野：総合生物

キーワード：化学療法 分子標的療法 血液腫瘍学

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 血液がんである急性白血病では標準的寛解導入療法により患者の 80%は完全寛解に到達する。しかし多くは再発し抗がん薬耐性を獲得し、救援化学療法に反応しない。急性白血病治療の根幹はシタラビンを核とする併用化学療法で、今後も backbone regimen として揺るぎない。シタラビンはシチジン誘導体で、白血病がん細胞表面トランスポーター hENT1 を通じ細胞内に転入され、リン酸化酵素 dCK によりシタラビン 3 リン酸へ活性化される。シタラビン 3 リン酸は細胞周期 S 期に核 DNA 内に転入され DNA 合成を阻害する。この DNA ダメージは細胞周期 G2 チェックポイントによる修復能力を凌駕し、ミトコンドリア依存性アポトーシスを誘導する。

(2) 研究者らはシタラビン耐性白血病細胞株の網羅的解析/発現レベル同定/機能解析により hENT1 機能低下・dCK 活性低下による細胞内薬剤リン酸化活性体生成低下、ATR, BRCA1, RAD21, CDK7 異常による G2 チェックポイント機能亢進、Bcl-xL 過剰発現による抗アポトーシスを見出した。即ち、抗がん薬耐性の分子病態の本質は白血病細胞内薬剤活性化→S 期依存性 DNA ダメージ→アポトーシス誘導という一連の薬理学的活性経路の破綻であることを明らかにした。

### 2. 研究の目的

急性白血病の抗がん薬耐性分子病態を克服しうる至適治療戦略はなにか？が本研究最大の「問い」で、研究の目的は、薬理学的基礎理論に基づき耐性克服法を確立することである。本研究ではそのモデルとして、当科で樹立した 3 種類の抗がん薬耐性細胞、シタラビン耐性白血病細胞、シタラビン新誘導体クロファラビンの耐性白血病細胞 2 種を用いた。

### 3. 研究の方法

#### (1) 白血病細胞の培養と増殖抑制効果

急性骨髄性白血病培養細胞として親株 HL-60、当科が樹立したシタラビン 10 倍耐性亜株 HL-60/ara-C、クロファラビン 4 倍耐性、30 倍耐性亜株 HL-60/CAFdA4, HL-60/CAFdA30 を使用した。RPMI1640 培養液中で各細胞を各薬剤と各濃度で一定時間暴露させ、XTT 法にて増殖を定量した。

#### (2) 細胞周期、アポトーシス誘導効果の同定

上記培養細胞を用いて、フローサイトメトリー法にて PI 染色により細胞周期を同定した。さらに annexin V 陽性率によりアポトーシス誘導を定量した。

#### (3) 薬剤感受性予測因子の薬理学的同定ならびに細胞内 3 リン酸体測定

細胞膜トランスポーター hENT1, 2, hCNT3、リン酸化酵素 dCK, dGK、アポトーシス関連タンパク Bcl-2, Mcl-1, Bcl-xL, Bax, Bak, Bim をウェスタンブロット法にて同定した。更に薬剤暴露後の細胞内活性型リン酸体 (ara-CTP, CAFdATP) を高速液体クロマトグラフィー法により定量した。

#### (4) 遺伝子発現レベルの比較

親株、耐性株全てでマイクロアレイ法により遺伝子発現レベルを網羅的に解析した。

#### (5) 細胞周期の同定

細胞周期の強制制御をフローサイトメトリー法により同定した。

#### (6) 併用療法による薬剤耐性の解除 併用効果の判定

本研究では薬剤耐性に最も寄与する因子は抗アポトーシス因子の発現亢進であった。このことから抗アポトーシス阻害薬を併用し、増殖抑制、細胞死誘導を検討した。また併用効果を CI 法により判定した。

### 4. 研究成果

#### (1) 交差耐性

当科で樹立したシタラビン 10 倍耐性細胞とクロファラビン 4 倍耐性細胞、30 倍耐性細胞を使用した。これらはヌクレオシドアナログ他薬 (ゲムシタビン、クラドリビン) に交差耐性を示した。重要な点として、新規薬剤クロファラビンはシタラビン耐性細胞に中等度の感受性を有していた。一方クロファラビン耐性細胞にはシタラビンは高度耐性で全く細胞増殖抑制効果は得られなかった。

#### (2) 薬剤活性化因子

薬剤関連因子をウェスタンブロット法によりタンパク発現として同定した。耐性細胞ではいづれにおいても薬剤転入トランスポーターに異常は見られなかった。一方、細胞内リン酸化酵素

dCK 発現低下はシタラビン耐性細胞で認められ、2 種類のクロファラビン耐性細胞では dCK だけでなくミトコンドリア内 dGK 発現も低下した (図 1)。細胞内活性型リン酸化代謝物シタラビン 3 リン酸、クロファラビン 3 リン酸は耐性細胞で減少した (図 2)。

### (3) アポトーシス関連タンパク

薬剤効果発揮の最終段階であるアポトーシスについてウェスタン法により検討した。Pro-アポトーシスタンパク Bim, Bax, Bak は不変であった。一方、抗アポトーシスタンパク Bcl-2 と Mcl-1 の過剰発現が耐性細胞全般に見出された (図 3)。これらが薬剤耐性に深く関与することが示唆された。

### (4) 遺伝子発現レベルの網羅解析

薬剤のがん細胞内活性化経路を中心に網羅的に解析を行った。マイクロアレイ法により網羅的遺伝子発現レベルを検討した。上記検討済み以外の薬剤トランスポーター (hENT3, hCNT1, 2) にも異常発現は認められなかった。さらに薬剤不活化酵素 (CDA, cNT-II) や薬剤排泄ポンプ (PGP, MRP) の発現レベルにも異常は見られなかった。また、DNA 修復 (BRCA, ATM, ATR, PARP, MLH1, MSH2, ERCC1, XPG, APE) や細胞周期チェックポイント (CDK4/6, cyclin) に関わる因子の異常も見られなかった。今回の検討ではここで検討された培養耐性細胞では細胞周期や DNA 修復が治療標的にはならないことが判明した。

### (5) 抗アポトーシス関連タンパクの阻害

Bcl-2 阻害薬ベネトクラクスならびに Mcl-1 阻害薬アルボシディブにより耐性克服を試みた。ベネトクラクス単剤は白血病細胞の増殖抑制効果を発揮したが、Bcl-2 が発現亢進した耐性細胞ではその効果は減弱した。一方、アルボシディブは耐性細胞においても増殖抑制効果を示した。次に併用を試みた。ベネトクラクスとシタラビン、ベネトクラクスとクロファラビンの併用はいずれも薬剤感受性細胞、耐性細胞で相乗的に細胞増殖抑制効果を発揮した (図 4)。一方、Mcl-1 阻害薬アルボシディブはシタラビン/クロファラビンとの併用で相乗併用効果は得られなかった。なお FLT3 変異陽性細胞においてもシタラビン、ベネトクラクス併用は効果的であり、FLT3 阻害薬 gilteritinib により効果は増強された。

### (6) 細胞周期

シタラビンにより感受性親株 HL-60 では S 期に細胞の集積が認められた。ベネトクラクスは細胞周期に影響を与えなかった。一方、アルボシディブは細胞周期を修飾し S 期に集積する細胞集団は減少した。timed sequential にシタラビンを先行し後にアルボシディブを用いることで併用効果を発揮させることができた。

### (7) 得られた成果のまとめと国内外における位置づけとインパクト

本研究の骨子は白血病治療の key drug シタラビンそして新薬クロファラビンの耐性克服である。そのために細胞周期制御やアポトーシス制御を標的とする併用戦略の構築を基礎理論から確立することにあつた。本研究結果から抗アポトーシスタンパク阻害が優先される戦略であることが判明した。なお、アルボシディブは元来 CDK4, 6 阻害作用を有する細胞周期薬でもあり、当初予定されていた細胞周期阻害薬バラサチブよりもアルボシディブの臨床試験が先に開始となったためアルボシディブを先に検討した。即ち、薬剤耐性化した白血病細胞の耐性分子病態を直截かつ網羅的に検討し、その成果として抗アポトーシス増強が耐性の主要因であることを突き止めた。アポトーシス経路はほとんどすべての抗がん薬の殺細胞作用に関わっており、それを標的とする戦略は他がん治療に応用できる普遍性を有する (学術的意義)。さらに、白血病では今後世界的に治療体系の核となるベネトクラクスが我が国でも承認された (2021 年 3 月)。本研究は本薬の実臨床での単剤・併用治療法開発・発展のための重要な基礎理論となる (社会的意義)。以上、今後の白血病治療ならびにがん治療発展に向けた基礎理論構築となる本研究のインパクトは非常に高い。

### (8) 今後の展望

今回白血病の key drug シタラビン、その新規誘導体クロファラビンの薬剤耐性の最重要たるものが抗アポトーシスタンパク Bcl-2, Mcl-1 であることを見出した。しかしながら本研究の結果から両分子に対する阻害薬の効果は限定的であり、抗アポトーシスの解除には更なる検討が必要であることが判明した。この点について 2021 年度から研究代表者が開始する「急性白血病の耐性克服を目指した薬理的抗アポトーシス解除による新治療戦略の確立、基盤 (C) 21K07239」によって解明する予定である。具体的には Bcl-2, Mcl-1 同時阻害による内因系経路の遮断、脱メチル化薬を用いたエピジェネティック修復による Bcl-2, Mcl-1 発現低下、並びに外因系経路阻害を回路として利用することである。

<引用文献>

- ① Negoro E, Iwasaki H, Tai K, Ikegaya S, Takagi K, Kishi S, Yamauchi T, Yoshida A, Urasaki Y, Shimadzu M, Ueda T. Utility of PCR amplification and DNA microarray hybridization of 16S rDNA for rapid diagnosis of bacteremia associated with hematological diseases. *Int J Infect Dis*, 17:e271-276,2013. 4
- ② Nishi R, Yamauchi T, Negoro E, Takemura H, Ueda T. Combination of guanine arabinoside and Bcl-2 inhibitor YC137 overcomes the cytarabine resistance in HL-60 leukemia cell line. *Cancer Sci*, 104:502-507,2013. 4
- ③ Shigemi H, Yamauchi T, Tanaka Y, Ueda T. Novel leukemic cell lines resistant to clofarabine by mechanisms of decreased active metabolite and increased antiapoptosis. *Cancer Sci*, 104:732-739,2013. 6
- ④ Yamauchi T, Uzui K, Nishi R, Shigemi H, Ueda T. Cytarabine-resistant leukemia cells are moderately sensitive to clofarabine in vitro. *Anticancer Res*, 34:1657-1662,2014. 4
- ⑤ Ookura M, Fujii T, Yagi H, Ogawa T, Kishi S, Hosono N, Shigemi H, Yamauchi T, Ueda T, Yoshida A. YM155 exerts potent cytotoxic activity against quiescent (G0/G1) multiple myeloma and bortezomib resistant cells via inhibition of survivin and Mcl-1. *Oncotarget*. 8:111535-111550, 2017. 12
- ⑥ Nishi R, Shigemi H, Negoro E, Okura M, Hosono N, Yamauchi T. Venetoclax and alvocidib are both cytotoxic to acute myeloid leukemia cells resistant to cytarabine and clofarabine. *BMC Cancer*. 20:984,2020. 10

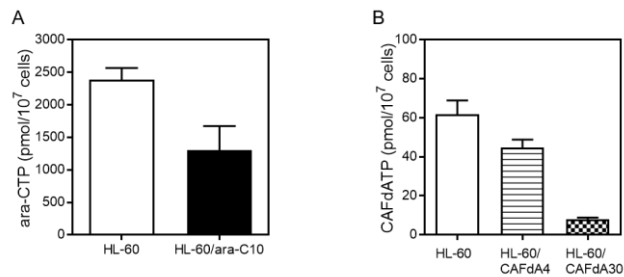


図1 細胞内シタラビン3リン酸 (ara-CTP)、クロファラビン3リン酸 (CAFdATP) 定量。

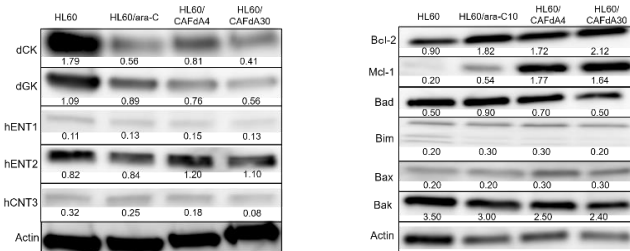


図2 薬理的因子タンパク発現 図3 アポトーシスタンパク発現

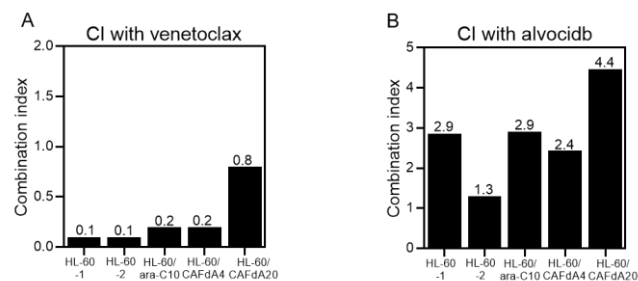


図4 併用効果の判定。A ベネトクラクス併用、B アルボンディブ併用。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsujikawa T, Oikawa H, Tasaki T, Hosono N, Tsuyoshi H, Yoshida Y, Yamauchi T, Kimura H, Okazawa H.	4. 巻 118
2. 論文標題 Whole-body bone marrow DWI correlates with age, anemia, and hematopoietic activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Radiol.	6. 最初と最後の頁 223-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2019.07.022.	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 Usuki K, Handa H, Choi I, Yamauchi T, Iida H, Hata T, Ohwada S, Okudaira N, Nakamura K, Sakajiri S.	4. 巻 110
2. 論文標題 Safety and pharmacokinetics of quizartinib in Japanese patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia in a phase 1 study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 654-664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02709-8.	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 Akahane K, Murakami Y, Kagami K, Abe M, Harama D, Shinohara T, Watanabe A, Goi K, Nishi R, Yamauchi T, Kimura S, Takita J, Look AT, Minegishi M, Sugita K, Inukai T.	4. 巻 37
2. 論文標題 High ENT1 and DCK gene expression levels are a potential biomarker to predict favorable response to nelarabine therapy in T-cell acute lymphoblastic leukemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hematol Oncol.	6. 最初と最後の頁 516-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2654	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 Lee S, Fujita K, Negoro E, Morishita T, Yamauchi H, Oiwa K, Ueda T, Yamauchi T.	4. 巻 187
2. 論文標題 The impact of diagnostic wait time on the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma: effect modification by the International Prognostic Index.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Haematol.	6. 最初と最後の頁 195-205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16078	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 Lee S, Negoro E, Oki H, Imamura Y, Yamauchi T.	4. 巻 58
2. 論文標題 Simultaneous Presentation of Lymphomatoid Granulomatosis and Multiple myeloma in an Immunodeficient Patient with Rheumatoid Arthritis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2845-2849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2811-19	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 Aly M, Ramdzan ZM, Nagata Y, Balasubramanian SK, Hosono N, Makishima H, Visconte V, Kuzmanovic T, Adema V, Nazha A, Przychodzen BP, Kerr CM, Sekeres MA, Abazeed ME, Nepveu A, Maciejewski JP.	4. 巻 3
2. 論文標題 Distinct clinical and biological implications of CUX1 in myeloid neoplasms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Adv.	6. 最初と最後の頁 2164-2178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018028423	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 該当する

1. 著者名 Hatsumi N, Miyawaki S, Yamauchi T, Takeshita A, Komatsu N, Usui N, Arai Y, Ishida F, Morii T, Kano Y, Ogura M, Machida S, Nishii K, Honda S, Ohnishi K, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG).	4. 巻 109
2. 論文標題 Phase study of FLAGM(fludarabine+high-dose cytarabine+granulocyte colony-simulating factor+mitoxantrone) for relapsed or refractory acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 418-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02606-0.	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 Kida J, Tsujioka T, Suemori SI, Okamoto S, Sakakibara K, Takahata T, Yamauchi T, Kitanaka A, Tohyama Y, Tohyama K.	4. 巻 32
2. 論文標題 An MDS-derived cell line and a series of its sublines serve as an in vitro model for the leukemic evolution of MDS.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1846-1850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0189-7.	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 Ookura M, Hosono N, Tasaki T, Oiwa K, Fujita K, Ito K, Lee S, Matsuda Y, Morita M, Tai K, Negoro E, Kishi S, Iwasaki H, Ueda T, Yamauchi T.	4. 巻 97
2. 論文標題 Successful treatment of disseminated intravascular coagulation by recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 12981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000012981.	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 Oiwa K, Morita M, Kawamichi M, Fujita K, Lee S, Negoro E, Ookura M, Matsuda Y, Tai K, Naoko Hosono N, Ueda T, Yamauchi T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Febuxostat is useful for cancer-associated hyperuricemia in patients with hematologic malignancies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gout Nucleic Acid Metabol	6. 最初と最後の頁 157-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6032/gnam.42.157	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 Watanabe T, Tobinai K, Wakabayashi M, Morishima Y, Kobayashi H, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Yoshino T, Nawano S, Terauchi T, Hotta T, Nagai H, Tsukasaki K; JCOG0203 Collaborators (Yamauchi T et al.).	4. 巻 5
2. 論文標題 Outcomes after R-CHOP in patients with newly diagnosed advanced follicular lymphoma: a 10-year follow-up analysis of the JCOG0203 trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lancet Haematol	6. 最初と最後の頁 520-531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2352-3026(18)30155-8.	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 Lee S, Fujita K, Negoro E, Morishita T, Oiwa K, Tsukasaki H, Kinoshita K, Kawai Y, Ueda T, Yamauchi T.	4. 巻 105
2. 論文標題 Impact of relative dose intensity of standard regimens on survival in elderly patients aged 80 years and older with diffuse large B cell lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica.	6. 最初と最後の頁 e415-e418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.234435.	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 Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens D, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O, Hu Y, Anagnostopoulos A, Bergeron J, Hou JZ, Murthy V, Yamauchi T, McDonald AB, Chyla B, Gopalakrishnan S, Jiang Q, Mendes WL, Hayslip J, Panayiotidis P.	4. 巻 135
2. 論文標題 Venetoclax plus LDAC for patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy: phase 3 randomized placebo-controlled trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood.	6. 最初と最後の頁 2137-2145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2020004856.	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 該当する

1. 著者名 Kiyoi H, Maeda Y, Yamauchi T.	4. 巻 111
2. 論文標題 JSH Practical Guidelines for Hematological Malignancies, 2018: I. Leukemia-1. Acute myeloid leukemia (AML).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 595-613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02856-3.	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 Nishi R, Shigemi H, Negoro E, Okura M, Hosono N, Yamauchi T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Venetoclax and alvocidib are both cytotoxic to acute myeloid leukemia cells resistant to cytarabine and clofarabine.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer.	6. 最初と最後の頁 984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07469-x.	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 Okura M, Ida N, Yamauchi T.	4. 巻 37
2. 論文標題 The clinical significance of CD49e and CD56 for multiple myeloma in the novel agents era.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Med Oncol.	6. 最初と最後の頁 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-020-01423-4.	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32件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Hosono N, Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F, Erba HP, Di Stasi A, Stuart R, Olin R, Kasner M, Ciceri F, Chou WC, Podoltsev N, Recher C, Yokoyama H, Yoon SS, Lee JH, Pardee T, Fathi AT, Liu C, Hasabou N, Liu X, Bahceci E, Levis MJ.
2. 発表標題 Gilteritinib Significantly prolongs overall survival in patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia: results from the phase 3 ADMIRAL trial.
3. 学会等名 15th National conference on leukemia and lymphoma (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内高弘
2. 発表標題 腫瘍崩壊症候群のリスクマネジメント
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細野奈穂子
2. 発表標題 AMLに対する新規治療薬
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細野奈穂子
2. 発表標題 急性骨髄性白血病、新規薬剤による新時代の幕開け
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細野奈穂子
2. 発表標題 急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群に対する治療薬の進歩
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Nishi, Naoko Hosono, Hiroko Shigemi, Takanori Ueda, Takahiro Yamauchi.
2. 発表標題 Bcl-2 inhibitor venetoclax augments cytotoxicity of cytarabine and clofarabine in drug-resistant leukemic cells in vitro.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kana Oiwa, Naoko Hosono, Rie Nishi, Takanori Ueda, Luigi Scott, Owen A. O'Connor, Takahiro Yamauchi.
2. 発表標題 Pralatrexate-Resistant Cell Lines Show Intact Internalization Via RFC1 but Collateral Sensitivity to Nucleoside Analogs
3. 学会等名 第60回米国血液学会総会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kana Oiwa, Naoko Hosono, Rie Nishi, Takanori Ueda, Takahiro Yamauchi.
2. 発表標題 Establishment and characterization of Leukemic Cell Lines Resistant to New-Generation Dihydrofolate Reductase Inhibitor, Pralatrexate.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細野奈穂子
2. 発表標題 急性骨髄性白血病における治療課題と今後の展望～FLT3阻害薬ギルテリチニブによる新たな治療戦略～
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Yamauchi, Ilseung Choi, Noriko Fukuhara, Kensuke Usuki, Jalaja Potluri, Ahmed Hamed Salem, Wan-Jen Hong, Hideyuki Honda, Yasuko Nishimura, Sumiko Okubo, Shuichi Taniguchi.
2. 発表標題 Venetoclax plus azacitidine in Japanese patients with newly diagnosed or relapsed/refractory AML
3. 学会等名 第82回日本血液学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内高弘
2. 発表標題 急性白血病の薬物療法の進歩
3. 学会等名 第21回日本検査血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西理恵、松田安史、鎌谷直之、山内高弘
2. 発表標題 MTAP(methylthioadenosine phosphorylase)欠損リンパ系腫瘍細胞株に対する代謝拮抗薬の増殖抑制効果
3. 学会等名 第54回日本痛風・尿酸核酸学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久世彩歌, 位田奈緒子, 根来英樹, 細野奈穂子, 山内高弘
2. 発表標題 Lineage switchをきたした治療抵抗性の急性白血病
3. 学会等名 日本内科学会ことはじめ 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大岩加奈、李心 藤田慧 森下哲司, 根来 英樹, 楠本茂, 上田孝典, 飯田真介, 山内 高弘
2. 発表標題 Utility of the Geriatric 8 for the prediction of therapy-related toxicity in elderly DLBCL patients
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 新家裕朗 位田奈緒子 大蔵美幸 松田安史 森田美穂子 根来英樹 細野奈穂子 稲井邦博 岩崎博道 山内高弘
2. 発表標題 The fluctuant quality of protective environment affected by seasons and office hours
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 根来英樹 浦崎芳正 位田奈緒子 新家裕朗 大蔵美幸 松田安史 森田美穂子 細野奈穂子 上田孝典 山内高弘
2. 発表標題 T細胞リンパ腫細胞株におけるDar inaparsinと他の新規末梢T細胞リンパ腫化学療法薬との併用効果の検討
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 李心 藤田慧 森下哲司, 根来 英樹, 大岩加奈, 塚崎光, 原武志, 鶴見寿, 上田孝典, 山内高弘
2. 発表標題 Impact of relative dose intensity on survival in elderly patients aged 80 years and older with DLBCL
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 藤田慧 李心 森下 哲司, 根来英樹, 大岩加奈, 塚崎 光, 原 武志, 鶴見 寿, 上田 孝典, 山内 高弘
2. 発表標題 The geriatric nutritional risk index (GNRI) predicts the prognosis of elderly patients with DLBCL
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 松田安史 位田奈緒子 新家裕朗 森田美穂子 大蔵美幸 根来英樹 細野奈穂子 山内高弘
2. 発表標題 Current status and issues of discarding autologous blood in predeposit autologous blood transfusion
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 森田美穂子 岸慎治 位田奈緒子 新家裕朗 大蔵美幸 松田安史 細野奈穂子 根来英樹 上田孝典 山内高弘
2. 発表標題 Serum uric acid levels are potential prognostic indicators for clinical outcome of DLBCL
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 李心 藤田慧 森下 哲司, 根来 英樹, 大岩 加奈, 塚崎 光, 原 武志, 鶴見 寿, 上田 孝典, 山内 高弘
2. 発表標題 Association between relative dose intensity and prognosis in patients aged 80 years and older with DLBCL
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細野奈穂子
2. 発表標題 Treatment strategy for AML in Japan
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯田真介, 丸山 大, 町田龍之介, 楠本 茂, 福原規子, 山内寛彦, 宮崎香奈, 吉満 誠, 黒田純也, 塚本憲史, 辻村秀樹, 半下石 明, 山内高弘, 内海貴彦, 水野石一, 高松 泰, 永田泰之, 皆内康一郎, 大塚英一, 花村一朗, 鈴木康裕, 吉田真一郎, 山崎 聡, 末廣陽子, 神山祐太郎, 渡部裕子, 飛内賢正, 塚崎邦弘, 永井宏和
2. 発表標題 未治療多発性骨髄腫に対するMPB療法変法のランダム化第II相試験 (JCOG1105最終解析)
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 細野奈穂子, 木村俊一, 藤田浩之, 半田 寛, 平本展大, 南口仁志, 高橋 勉, 加藤英明, 小野孝明, 神田善伸, 清井 仁, 松村 到, 宮崎泰司
2. 発表標題 急性白血病化学療法時の真菌感染症管理の実態: JALSGアンケート調査2019
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 木村俊一, 藤田浩之, 半田 寛, 平本展大, 細野奈穂子, 南口仁志, 高橋 勉, 加藤英明, 小野孝明, 神田善伸, 清井 仁, 松村 到, 宮崎泰司
2. 発表標題 急性白血病化学療法時の感染症管理の実態 (真菌感染症を除く) : JALSGアンケート調査2019
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 宮本憲一, 福島健太郎, 柴山浩彦, 細野奈穂子, 山内高弘, 片桐誠一郎, 後藤明彦, 森下喬允, 柳田正光, 山本一仁, 藤島直仁, 高橋直人, 小笠原励起, 近藤 健, 宇津欣和, 青墳信之, 臼杵憲祐, 小野孝明, 古林 勉, 黒田純也, 堀口拓人, 井山 諭, 福原 傑, 伊豆津宏二, 神原悠輔, 江口基紀, 湯田淳一郎, 山内寛彦, 南 陽介
2. 発表標題 多施設共同観察研究HM screen Japan 01の中間解析結果
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 福島健太郎, 柴山浩彦, 宮本憲一, 細野奈穂子, 山内高弘, 片桐誠一郎, 後藤明彦, 森下喬允, 柳田正光, 山本一仁, 藤島直仁, 高橋直人, 小笠原励起, 近藤 健, 宇津欣和, 青墳信之, 臼杵憲祐, 小野孝明, 古林 勉, 黒田純也, 堀口拓人, 井山 諭, 福原 傑, 伊豆津宏二, 神原悠輔, 江口基紀, 湯田淳一郎, 山内寛彦, 南 陽介
2. 発表標題 急性骨髄性白血病におけるFlt3変異の重要性 : HM-SCREEN 01試験の中間解析より
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 黒瀬智美, 山野智子, 関口清美, 杉本 充, 圓道麻利子, 橋本儀一, 山内高弘, 木村秀樹
2. 発表標題 T細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) から急性骨髄性白血病 (AML) に形質転換した一例
3. 学会等名 第21回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内高弘
2. 発表標題 急性白血病治療の最近の進歩
3. 学会等名 第81回日本内科学会北陸支部生涯教育講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukushima K, Chi S, Shibayama H, Hosono N, Yamauchi T, Katagiri S, Gotoh A, Morishita T, Yanada M, Yamamoto K, Fujishima N, Takahashi N, Ogasawara R, Kondo T, Utsu Y, Aotsuka N, Usuki K, Ono T, Kobayashi T, Kuroda J, Horiguchi H, Iyama S, Fukuhara S, Izutsu K, Nakamura M, Kojima K, Miyamoto K, Minami Y
2. 発表標題 Genomic Analysis of FLT3 Mutations in a Comprehensive NGS Multicenter Study of AML: HM-Screen-Japan 01
3. 学会等名 第62回米国血液学会総会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内高弘
2. 発表標題 Antibody-drug conjugate in acute leukemia.
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内高弘
2. 発表標題 Overcoming resistance to anticancer agents in leukemia.
3. 学会等名 The 4th International Cancer Research Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年



〔図書〕 計14件

1. 著者名 大蔵美幸, 山内高弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 390
3. 書名 血液疾患最新の治療2020-2022	

1. 著者名 大蔵美幸, 山内高弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 660
3. 書名 血液専門医テキスト改訂第3版	

1. 著者名 山内高弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 254
3. 書名 未来型血液治療学	

1. 著者名 山内高弘 他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 401
3. 書名 一般社団法人日本血液学会編、造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版	

1. 著者名 山内高弘、上田孝典	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日経メディカル開発	5. 総ページ数 716
3. 書名 ガイドライン外来診療2019	

1. 著者名 細野奈穂子、山内高弘	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 567
3. 書名 EBM 血液疾患の治療 2019-2020	

1. 著者名 山内高弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2115
3. 書名 今日の治療指針2020	

1. 著者名 山内高弘、上田孝典	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日経メディカル開発	5. 総ページ数 726
3. 書名 ガイドライン外来診療2020	

1. 著者名 森田美穂子、山内高弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Medic Media	5. 総ページ数 300
3. 書名 Year Note Topics 2020-2021	

1. 著者名 山内高弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 348
3. 書名 白血病治療マニュアル	

1. 著者名 森田美穂子、山内高弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 348
3. 書名 白血病治療マニュアル	

1. 著者名 山内高弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 188
3. 書名 急性白血病テキスト	

1. 著者名 山内高弘	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 637
3. 書名 EBM血液疾患の治療2021-2022	

1. 著者名 森田美穂子、山内高弘	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 358
3. 書名 類似薬の使い分け第3版	

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	根来 英樹 (Negoro Eiju)  (40444228)	福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・助教  (13401)	
研究分担者	細野 奈穂子 (Hosono Naoko)  (50509312)	福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・講師  (13401)	

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
---------	---------