

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17858

研究課題名（和文）多発性骨髄腫の酸代謝の実態と酸代謝を標的とした新規抗腫瘍療法の創出

研究課題名（英文）Elucidation of acidic metabolism in multiple myeloma and the development of novel therapies targeting its acidic microenvironment.

研究代表者

藤井 志朗 (FUJII, Shiro)

徳島大学・病院・助教

研究者番号：00618473

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：骨髄腫細胞の骨病変部酸性環境への順応や治療抵抗性獲得の機序の解明とがん酸環境を標的とする新規治療法の創出を目的に検討を行った。骨髄腫細胞は酸を感受し、pH6.4程度までの酸性環境ではPI3K-AktおよびPIM2を介する生存シグナル経路を活性化した。そしてこの活性化がさらに自らのpHセンサーの発現を増強させつつ、遺伝子発現をエピジェネティックに制御調節し、酸のストレスに順応しつつ薬剤耐性を惹起していることが示された。がん酸環境を標的とする新規治療薬の候補として、ベンダムスチン、PIM2阻害活性を有するチアゾリジンジオン誘導体およびモノカルボン酸トランスポーター阻害薬などが見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、多発性骨髄腫における骨病変が酸性環境下で進展し、治療抵抗性を獲得する機序を酸代謝の観点から分子生物学的に捉え、がん酸性環境を標的とした新たな治療薬（Akt阻害薬、PIM阻害薬、モノカルボン酸トランスポーター阻害薬）を見出した。本研究は、破壊性骨病変を特徴とし、難治性造血器疾患である多発性骨髄腫において新規治療薬の創出と開発に寄与するため、学術的意義、社会的意義は非常に大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：The present study was undertaken to clarify the mechanisms of multiple myeloma (MM) cell adaptation to acidic microenvironment in MM to confer drug resistance and to develop novel therapies targeting MM cells in acidic bone lesions. MM cells sense acid to activate their PI3K-Akt and PIM2 survival signaling pathways in response to acidic conditions at pH values as low as 6.4. The acidic conditions further upregulated their pH sensor expression while enhancing HDAC1-mediated repression of various genes, indicating epigenetic adaptation to acid and thereby drug resistance in MM cells. We found bendamustine, thiazolidine-2,4-dione-family compounds with PIM inhibition and monocarboxylate transporter inhibitors as novel drug candidates to target MM cells in acidic microenvironments.

研究分野：血液内科学

キーワード：多発性骨髄腫 酸性環境

1. 研究開始当初の背景

癌細胞はモノカルボン酸トランスポーター(MCT)により乳酸を細胞外に排出することにより細胞内 pH(pHi)を高め至適な細胞内環境を形成している。酸性環境は癌に共通して認められ、抗癌剤への耐性を惹起し癌細胞の悪性形質を強める。従来の抗腫瘍薬の多くは酸環境下では抗腫瘍活性が減弱するため、酸性環境下で強力な抗腫瘍活性を発揮する抗腫瘍薬の開発が重要な臨床課題である。多発性骨髄腫や骨転移癌は依然難治の悪性腫瘍であるが、破骨細胞を活性化し骨を破壊しつつ高度な酸性環境を形成し、骨破壊病変内の酸環境下で旺盛に増殖し薬剤耐性を獲得しているが、その詳細は不明である。

我々はこれまでに、骨に親和性を持つ代表的な腫瘍として多発性骨髄腫を対象に、骨髄微小環境と骨髄腫細胞との相互作用がもたらす骨破壊と薬剤耐性の実態を解析し、腫瘍による骨破壊病変の形成機序の解明や新規治療法の実現へと繋げる研究をすすめてきた(Abe, et al. Blood 2002; Oshima, et al. Blood 2005)。強力な酸産生細胞である破骨細胞の共存は骨髄腫細胞の生存・増殖を促進させること(Abe, et al. Blood 2004, Leukemia 2006)、またこのとき骨髄腫細胞では Proviral Integrations of Moloney virus 2 (PIM2)が大きく発現亢進し、薬剤耐性や生存に関わる代謝を制御すること(Asano, et al. Leukemia 2011)を見出した。さらに骨髄腫細胞との共存で骨髄間質細胞や破骨細胞にも PIM2 が発現誘導され、PIM2 を阻害すると腫瘍抑制とともに骨再生が誘導されるという治療開発に繋がる有望な結果を報告した(Hiasa, et al. Leukemia 2015, Teramachi, et al. Br J Haematol 2018)。PIM2 の正常細胞での発現はわずかであるため、PIM2 を標的とする治療は特異性が高い。このような研究の過程で、腫瘍酸環境そのものが腫瘍進展と薬剤耐性を惹起することを見出し、酸環境に骨髄腫細胞が順応し薬剤耐性を獲得する分子機序の解明に着手した。

また、従来の抗腫瘍薬は pH7.4 でスクリーニングされているため、酸環境下でのそれらの抗腫瘍活性は不明である。多くの抗腫瘍薬は酸環境下ではその抗腫瘍活性が著明に減弱するため、現在の抗腫瘍療法の効果を上昇させるためには酸環境下で強力な抗腫瘍活性を発揮する抗腫瘍薬の創出が必須である。そこで、酸性環境内での腫瘍の生存に関与するシグナル経路の活性化や遺伝子発現の変化、増殖に必要な解糖系等の代謝経路の活性化を調べ、薬剤耐性誘導の分子機序を明らかにし治療標的となる分子の同定や新たな治療戦略の開発が重要である。

2. 研究の目的

骨病変部の酸性環境を好み進展する骨髄腫細胞がどのようにして酸環境に順応し、悪性度を高めているかを癌の酸代謝の観点から分子生物学的にとらえ、酸環境下で腫瘍細胞の生存・増殖が促進され薬剤耐性を獲得する機序を明らかにし、治療標的を同定し、治療薬の創出や治療法の確立に繋げる。

3. 研究の方法

(1) 骨髄腫細胞における細胞外酸感知受容器 (pH センサー)であるパニロイド受容体の pH 受容器 TRPV1 に加え G タンパク共役受容体 TDAG8, OGR1, G2A などの発現を、乳酸を添加し pH を 7.4 から 6.0 に調整した培養液で培養し、PI3K-Akt 経路の阻害薬の添加の有無で検討する。同時に酸性環境にある骨髄腫細胞の生存シグナルと明らかにする。

(2) 酸性環境の有無で骨髄腫細胞を培養し cDNA マイクロアレイ解析を行い、遺伝子発現を比較検討する。さらに、HDAC 阻害薬の添加の有無によりエピジェネティックな制御による酸環境下で変動する腫瘍の生存、エネルギー産生や薬剤耐性に関わる遺伝子を抽出する。

(3) 骨髄腫細胞における酸排出に関わる MCT アイソフォーム (MCT1,2,4) ならびにそのシャペロンである CD147 (basigin)の発現の変化を調べる。汎 MCT 阻害薬 α -cyano-4-hydroxy cinnamate (CHC)を添加し、骨髄腫細胞培養上清中の乳酸の濃度および BCECF-AM 染色による蛍光顕微鏡下での骨髄腫細胞内蛍光の変化で個々の細胞内の pH の低下を評価する。酸性下および解糖系刺激薬のメトフォルミンを添加し乳酸産生を促進させた条件での変化を検討する。

(4) 酸環境下でより強い抗腫瘍活性を発揮する治療薬を探索し、酸環境を標的とし酸による薬剤耐性を克服する候補薬を選出する。

4. 研究成果

(1) 酸性環境が及ぼす骨髄腫細胞の細胞外 pH センサーの発現と生存シグナルの調節機序:

酸性培地で骨髄腫細胞株を培養すると、Akt のリン酸化とともに PIM2 キナーゼの発現とその基質である 4EBP1 のリン酸化が誘導された (図 1)。この変化は pH6.8 以下でみられた。しかし、pH6.8 以下になると細胞の生存率が低下していた。骨髄腫細胞株では TDAG8、OGR1、TRPV1 などの pH センサーが様々なレベルで発現していたが、酸性環境下ではこれらの発現が同時に亢進していた。PI3K 阻害薬 LY294002 の添加により、酸性環境下での Akt のリン酸化の誘導が消失するとともに、これらの pH センサーの発現亢進も減弱した。酸性下では骨髄腫細胞の転写因子 Sp1 の核移行が促進され、この核移行は LY294002 の添加によって抑制された。また、

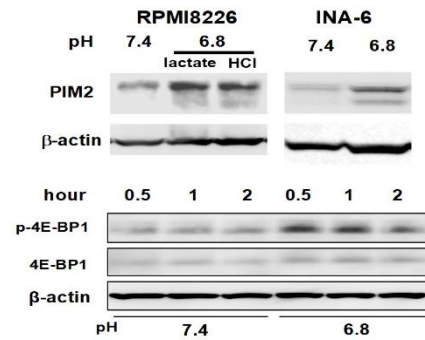


図 1

LY294002 および Sp1 阻害薬 terameprocol の添加により特に低 pH 領域 (pH4~7) を感知する TRPV1 の酸性下での骨髄腫細胞における発現亢進が抑制された。さらに、TRPV1 のアゴニスト resiniferatoxin の添加により pH7.4 においても骨髄腫細胞に Akt のリン酸化が誘導された。酸性環境では骨髄腫細胞における転写因子 Sirt1 の核移行も促進されていた。酸性下の骨髄腫細胞での TDAG8 の発現亢進は Sirt1 阻害薬 Ex527 の添加により用量依存的に抑制された。また、TDAG8 のアゴニスト psychosin の添加により pH7.4 においても MM 細胞に Akt のリン酸化が誘導された。以上より、骨髄腫細胞は酸を感受し PI3K-Akt および PIM2 を介する生存シグナル経路を活性化し、この活性化がさらに自らの pH センサーの発現を増強させるという悪循環を形成していることが示された。酸環境は骨髄腫細胞にとってはストレスがかかる環境であるがその外的環境に順応する反応が結果的に骨髄腫の dormancy や治療抵抗性を付与している可能性が考えられた。

(2) 酸性環境がもたらす骨髄腫細胞のエピゲノミックな遺伝子発現変動:

酸環境では骨髄腫細胞の HDAC 活性が亢進することを見出した。そこで、pH7.4 と pH6.8 において骨髄腫細胞株を培養し、cDNA マイクロアレイ解析を行った。検討した全遺伝子のうち、約 5% が pH6.8 で 1/2 以下にその発現が低下した。これらの遺伝子のうち、およそ 75% が HDAC 阻害薬で発現が回復した。さらにこのうち 1/5 以下に低下した遺伝子のうち、HDAC 阻害薬で発現が回復する遺伝子を抽出した。これらの遺伝子には kielin/chordin-like protein, phospholipase D family (member 6), solute carrier family (member 12) (sodium/glucose cotransporter), small proline-rich protein 3, phosphodiesterase 10A, monocarboxylate 14 など骨髄腫細胞の生存、エネルギー産生や薬剤耐性に関わる遺伝子、脱分化や dormancy、自己複製の制御に関わる遺伝子が多数含まれていた。骨髄腫酸性腫瘍環境内では、骨髄腫細胞の酸感受性が高まり、HDAC を介するエピジェネティックな制御を受け生存していると考えられた。

(3) 乳酸排出阻害による細胞内酸性化がもたらす抗腫瘍活性の誘導

骨髄腫細胞は MCT アイソフォーム (MCT1,2,4) ならびにそのシャペロンである CD147 を構成的に高発現していた。MCT1 の膜上での安定的な発現には CD147 との会合が必要である。骨髄腫の治療薬である免疫調節薬の lenalidomide や pomalidomide は cereblon を介し、MCT1 と CD147 の会合を抑制し MCT が細胞膜に発現させないことが報告されている (Eichner, et al. Nat Med. 22:735-743, 2016)。しかしながら、lenalidomide や pomalidomide に感受性のある MM.1S 細胞を含め、検討した全ての骨髄腫細胞において lenalidomide や pomalidomide を高用量添加しても、CD147 の膜表面の発現には変化が認められなかった。また、proteasome inhibitor を用いても骨髄腫細胞表面の CD147 の発現には変化がなかった。

汎 MCT 阻害薬 alpha-cyano-4-hydroxy cinnamate (CHC) は、用量依存性に骨髄腫細胞株の乳酸の排出を抑制し、骨髄腫細胞に細胞死を誘導した。CHC と乳酸産生促進薬 metformin を併用すると pH_i がさらに低下するとともに協調的な細胞死が誘導された。また、CHC の処理は、BCRP1 (ABCG2) 高発現細胞株 RPMI8226、KMS11 の BCRP1 mRNA の発現を HDAC 依存性に抑制し、BCRP1 の基質である mitoxantrone の細胞内停滞と細胞傷害活性を高めた。SP 分画は BCRP1 活性の高い薬剤抵抗性分画であるが、CHC はこれらの細胞株の SP 分画を消失させ、コロニー形成能も抑制した。従って、骨髄腫細胞の生存・増殖は、解糖系への依存度が高いが、解糖系で産生される乳酸の細胞外排出を抑制すると pH_i が低下し骨髄腫細胞は容易に死滅すること、また乳酸の排出の抑制は BCRP1 の機能と発現を抑制し、薬剤耐性分画である SP 分画や骨髄腫前駆細胞も効率よく傷害しうることを示された。

(4) 酸環境下でより強い抗腫瘍活性を發揮する治療薬の探索

PIM2 阻害活性を有するチアゾリジンジオン誘導体の SMI-16a と SMI-4a が酸環境下において、より強い抗腫瘍活性を發揮することを見出した。SMI-16a と SMI-4a は、PIM2 の酵素活性の阻害だけでなく、検討した他の PIM 阻害薬とは異なり翻訳レベルで PIM2 の蛋白発現を抑制し、酸性環境では他の PIM 阻害薬は効果が減弱するのに対しこれらの抗腫瘍活性は逆に著明に増強した (Fujii S, et al. Br J Haematol. 180(2):246-258. 2018)。そこで、SMI-16a や SMI-4a をプロトタイプとして、構造活性相関を基にこれらにフェノール性水酸基を導入して水溶性を向上させるなどの構造変換を行い、抗腫瘍活性でスクリーニングし利便性と安全性の高い新しい化合物をこれまでに約 40 種作成した。このうち化合物 1325 と 1388

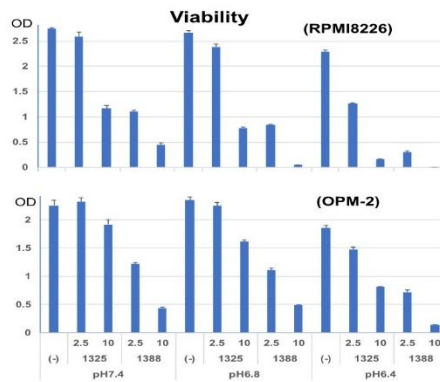


図 2

はリード薬の 50 倍以上強い抗腫瘍活性を有し、酸性環境ではより強い抗腫瘍活性を發揮した (図 2)。さらに、免疫不全マウスの脛骨内に骨髓腫細胞株 5TGM1 を移植した骨髓腫モデルにおいても抗腫瘍活性を示した。

ベンダムスチンは骨髓腫細胞株 RPMI8226, U266, OPC には 100 microM で 2 日間の培養後にも明らかな細胞傷害活性を示さなかったが、INA6、TSPC-1 細胞には 12.5 microM より用量依存的な細胞死を誘導した。酸性下ではドキシソルピシンの抗腫瘍活性が減弱したが、ベンダムスチンは 100 microM で pH7.4 に比べ pH6.0 において INA6、TSPC-1 細胞により強力な細胞傷害活性を發揮し、また RPMI8226, U266, OPC にも抗腫瘍活性を發揮した。PIM 阻害薬 SMI-16a は酸性下で抗骨髓腫作用が増強するが、SMI-16a の同時添加によりベンダムスチンの抗腫瘍活性が協調的に増強された。また、酸性下では骨髓腫細胞の PIM2 発現が亢進したが、ベンダムスチンの添加により酸性下においても PIM2 蛋白発現が減少した。これらの結果より、ベンダムスチンは酸性下でより強力な抗腫瘍活性を發揮し、さらに PIM 阻害薬との併用によりその抗腫瘍活性が増強されることが示された。しかし、ベンダムスチンの抗腫瘍活性は MM 細胞株間で大きな差が認められたため、骨髓腫細胞にベンダムスチンの感受性を規定する因子の存在が示唆された。

以上の研究成果をまとめると以下のようになる。成熟破骨細胞は強力な酸産生細胞であり、骨吸収部近傍に酸性環境をもたらす。また、骨髓腫細胞は解糖系の亢進により乳酸を産生している。従って、骨病変部では骨髓腫細胞と破骨細胞が、両者を活性化しあう密接な相互作用により酸性環境を形成していると考えられる。本研究により、骨髓腫細胞は酸を感受し、pH6.4 程度までの酸性環境では PI3K-Akt および PIM2 を介する生存シグナル経路を活性化し、この活性化がさらに自らの pH センサーの発現を増強させるといふ悪循環を形成していることが示された (図 3)。この様に骨髓腫骨病変部酸性環境は、骨髓腫細胞の酸感受性を亢進させつつ生存シグナルを活性化し、また遺伝子発現をエピジェネティックに制御調節し、骨髓腫細胞は酸などのストレスに順応し、薬剤耐性を惹起していることが示された。従って、Akt 阻害薬および PIM 阻害薬の投与や HDAC 阻害薬の併用により、酸性環境下での薬剤耐性が克服できる可能性が示唆された。

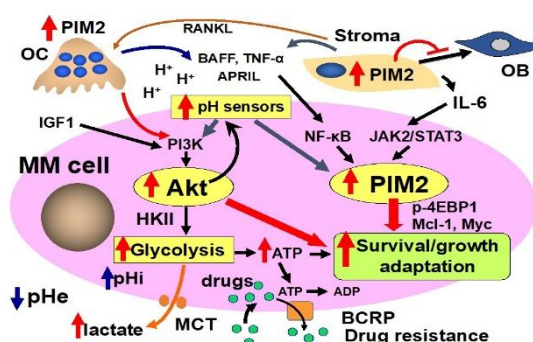


図 3

現有の治療薬の中には doxorubicin などの様に骨髓腫細胞に対する細胞傷害活性が著明に減弱するものがあつたが、PIM2 阻害活性を有する、独自に合成した新規チアゾリジンジオン誘導体は逆に酸環境下において強い抗腫瘍活性を發揮する薬剤の候補と考えられた。ベンダムスチンは構造的にアルキル化剤と代謝拮抗剤の両者の特徴を有しその作用機序は不明な部分が多いが、ベンダムスチンは酸環境下でより強く骨髓腫細胞の PIM2 発現を抑制し、抗腫瘍作用を發揮したことより、ベンダムスチンは酸指向性のあるユニークな作用を發揮する抗腫瘍薬と考えられた。また、乳酸排出阻害による細胞外酸環境の形成抑制と細胞内酸性化は抗腫瘍活性を惹起させることができることより、解糖系の亢進により産生される多量の乳酸を細胞外に排出する MCT もまた重要な治療標的であり、直接的な抗腫瘍効果とともに他の抗腫瘍薬の感受性や抗腫瘍免疫を回復させる効果も期待できる。本研究の成果は、がん酸環境をターゲットするこれまでにない新規治療法の創出に資すると思われる。

引用文献

1. Abe M, Hiura K, Wilde J, et al. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. **Blood**. 2002; 100(6): 2195-2202.
2. Abe M, Hiura K, Wilde J, et al. Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. **Blood**. 2004; 104(8): 2484-2491.
3. Oshima T, Abe M, Asano J, et al. Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. **Blood**. 2005; 106(9): 3160-3165.
4. Teramachi J, Hiasa M, Oda A, et al. Pim-2 is a critical target for treatment of osteoclastogenesis enhanced in myeloma. **Br J Haematol**. 2018; 180(4): 581-558
5. Fujii S, Nakamura S, Oda A, et al. Unique anti-myeloma activity by thiazolidine-2,4-dione compounds with Pim inhibiting activity. **Br J Haematol**. 2018; 180(2): 246-258.
6. Amachi R, Hiasa M, Teramachi J, et al. A vicious cycle between acid sensing and survival signaling in myeloma cells: acid-induced epigenetic alteration. **Oncotarget**. 2016; 7(43): 70447-70461
7. Hanson DJ, Nakamura S, Amachi R, et al. Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by blockade of monocarboxylate transportation. **Oncotarget**. 2015; 6(32): 33568-33586.
8. Hiasa M, Teramachi J, Oda A, et al. Pim-2 kinase is an important target of treatment for tumor progression and bone loss in myeloma. **Leukemia**. 2015; 29(1): 207-217.
9. Abe M, Kido S, Hiasa M, et al. BAFF and APRIL as osteoclast-derived survival factors for myeloma cells: a rationale for TACI-Fc treatment in patients with multiple myeloma. **Leukemia**. 2006; 20(7): 1313-1315.
10. Asano J, Nakano A, Oda A, et al. The serine/threonine kinase Pim-2 is a novel anti-apoptotic mediator in myeloma cells. **Leukemia**. 2011; 25(7): 1182-1188.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-------------------|
| 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 Febuxostat. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancers (Basel) | 6. 最初と最後の頁 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 Teramachi J, Tenshin H, Hiasa M, Oda A, Bat-Erdene A, Harada T, Nakamura S, Ashtar M, Shimizu S, Iwasa M, Sogabe K, Oura M, Fujii S, Kagawa K, Miki H, Endo I, Haneji T, Matsumoto T, Abe M. | 4. 巻 106 |
| 2. 論文標題 TAK1 is a pivotal therapeutic target for tumor progression and bone destruction in myeloma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Haematologica | 6. 最初と最後の頁 1401-1413 |
| 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 Ozaki S, Harada T, Yagi H, Sekimoto E, Shibata H, Shigekiyo T, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Kagawa K, Abe M. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Polyclonal Immunoglobulin Recovery after Autologous Stem Cell Transplantation Is an Independent Prognostic Factor for Survival Outcome in Patients with Multiple Myeloma. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancers (Basel) | 6. 最初と最後の頁 12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12010012 | 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 Miki H, Nakamura S, Oura M, Hamano H, Ikuta K, Okada N, Okamoto Y, Sogabe K, Takahashi M, Iwasa M, Udaka K, Harada T, Kurahashi K, Fujii S, Yoshida S, Kagawa K, Endo I, Aihara KI, Abe M. | 4. 巻 186 |
| 2. 論文標題 Correlation between high serum alkaline phosphatase levels and denosumab-related hypocalcemia in patients with multiple myeloma. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Br J Haematol. | 6. 最初と最後の頁 355-358 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15837 | 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 Bat-Erdene A, Nakamura S, Oda A, Iwasa M, Teramachi J, Ashtar M, Harada T, Miki H, Tenshin H, Hiasa M, Fujii S, Sogabe K, Oura M, Udaka K, Kagawa K, Yoshida S, Aihara KI, Kurahashi K, Endo I, Abe M. | 4. 巻 185 |
| 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 2019年 |
| 3. 雑誌名 Br J Haematol. | 6. 最初と最後の頁 969-974 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takeshi Harada, Asuka Oda, Hiroto Ohguchi, Yohann Grondin, Hirofumi Tenshin, Masahiro Hiasa, Jumpei Teramachi, Masahiro Oura, Kimiko Sogabe, Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Kumiko Kagawa, Shuji Ozaki, Teru Hideshima, Kenneth C. Anderson, Masahiro Abe |
| 2. 発表標題 Novel therapeutic rationale for targeting HDAC1 and PIM2 in multiple myeloma |
| 3. 学会等名 61th ASH Annual Meeting & Exposition |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takeshi Harada, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Masahiro Oura, Kimiko Sogabe, Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Kumiko Kagawa, Shuji Ozaki, Teru Hideshima, Kenneth C. Anderson, Masahiro Abe |
| 2. 発表標題 Targeting myeloma metabolisms regulated by HDAC1-IRF4 axis can be a novel therapeutic strategy |
| 3. 学会等名 17th International Myeloma Workshop |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hirokazu Miki, Shingen Nakamura, Ariunzaya Bat-Erdene, Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Asuka Oda, Shiyori Kawata, Taiki Hori, Jumpei Murai, Ryouhei Sumitani, Masahiro Oura, Kimiko Sogabe, Mamiko Takahashi, Kengo Udaka, Takeshi Harada, Shiro Fujii, Kumiko Kagawa, Masahiro Abe |
| 2. 発表標題 Synergistic targeting of Sp1 in myeloma cells with hyperthermia plus proteasome inhibitors |
| 3. 学会等名 17th International Myeloma Workshop |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|