

平成 30 年 9 月 4 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09467

研究課題名(和文) 活性化型チロシンキナーゼ変異体による造血器腫瘍の治療抵抗性獲得機構と制御法の開発

研究課題名(英文) Development of therapeutic strategies targeting molecular mechanisms underlying the therapy resistance endowed by activated tyrosine kinase mutants in hematological malignancies

研究代表者

三浦 修 (MIURA, Osamu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・主任教授

研究者番号：10209710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：活性化チロシンキナーゼ変異体に対する分子標的薬と抗癌剤等を組み合わせた根治的な造血器腫瘍の統合的治療法の開発を目指し研究を行った。まず、FLT3-ITDが急性骨髄性白血病細胞のPI3K/Akt阻害薬等への耐性化をもたすが、PIMキナーゼの併用により回避される事を見出した。また、p53がChk1の活性化を抑制し、BCR/ABLやJak2-V617F阻害薬とMdm2阻害薬の併用により抗癌剤耐性が回避される事を明らかにした。さらに、造血細胞の接着因子であるPECAM-1がSDF-1受容体のエンドサイトーシスを抑制し、PI3K/Akt/mTORC1シグナル等の亢進をもたらす事を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Constitutively activated aberrant tyrosine kinases play important roles in development and evolution of hematopoietic malignancies and are also implicated in acquisition of therapy resistance. In the present studies we found that Pim kinases induced through the robust activation of STAT5 by FLT3-ITD protect the mTORC1/4EBP1/Mcl-1 pathway to confer the resistance to the PI3K/Akt inhibitors on FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia cells and, thus, represent promising therapeutic targets. We also found that, by augmenting p53-mediated downregulation of Chk1, the Mdm2 inhibitors enhances apoptosis induced in leukemic cells synergistically by chemotherapeutics and inhibitors for aberrant tyrosine kinases, which also downregulate Chk1 activation. Finally, we demonstrated that PECAM-1 enhanced CXCR4-mediated SDF-1-signaling in hematopoietic cells by binding with CXCR4 to maintain its surface expression in a similar manner with the CXCR4 mutants found in hematopoietic malignancies.

研究分野：血液内科学

キーワード：血液腫瘍学 白血病 分子標的療法 チロシンキナーゼ

### 1. 研究開始当初の背景

BCR/ABL、Flt3-ITD、Jak2-V617F 等の恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体(ATK)は、様々な増殖シグナル経路の異常活性化を介して、白血病や骨髄増殖性腫瘍(MPN)等の発症と進展に重要な役割を果たし、これらを分子標的としたチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が開発され臨床応用されつつある。しかし、TKI 耐性変異の出現以外に、白血病幹細胞が骨髄 niche において SDF-1 (CXCL12) の刺激を受ける等の事から、TKI による ATK の抑制のみでは白血病幹細胞の残存により造血器腫瘍の根治は困難である。一方、白血病の治療に中心的役割を果たす抗癌剤治療は、主に DNA 損傷を生じ腫瘍細胞にアポトーシスを誘導するが、細胞周期停止チェックポイント機構の活性化等の機序により治療抵抗性を生じる。

申請者はこれまでに、造血サイトカインおよび ATK からのシグナル伝達機構に関して検討を進め、PI3K/Akt 経路による GSK3 の抑制が Cyclin D2 の安定化を介して細胞増殖の亢進をもたらす(1)、DNA 損傷時の Chk1 を介したチェックポイント機構活性化の亢進を介してアポトーシスを抑制することや(2,3)、Rap1 や Rac 等の低分子量 GTPases の活性化が、造血サイトカインや ATK のみでなく骨髄 niche において重要な役割を果たす SDF-1 からの細胞生存を司るシグナル伝達機構に重要な役割を果たす事を明らかにしてきた(4-11)。ATK 発現細胞の TKI 抵抗性機構とその制御法に関して研究を行い、T315I 変異を含めた BCR/ABL 発現細胞の TKI 耐性に対して multi-kinase 阻害薬 sorafenib が有効であること(12)、ミトコンドリアのリン酸化脱共役や p53 活性化の機序によりそれぞれ rottlerin や nutlin-3 が TKI と相乗的に Ph 陽性白血病細胞のアポトーシスを誘導すること(13,14)、HSP90 阻害により FLT3-ITD が c-Cbl 等によりユビキチンされプロテアソーム依存性に分解を受けること(15)、TKI による活性抑制下に DNA 損傷ストレスにより Jak2-V617F がプロテアソーム系で分解を受けること(16)などを見出してきた。

更に最近、MPN から AML に移行した症例から Jak2-V617F 陽性の白血病細胞株 PVT1-1 を樹立して細胞内シグナル経路の解析を行い(17)、STAT5 の活性化とともに PI3K/Akt 経路の活性化を介さずに mTOR/4EBP1 経路が活性化し細胞生存シグナルを伝達することを見出した。更に、FLT3-ITD 発現細胞の解析で、STAT5 の強度の活性化を介して PI3K/Akt 経路に対する分子標的薬への耐性を生じる事を見出している(日本血液学会 2014 年)。また、PECAM-1(CD31)は BCR/ABL 等の ATK にてチロシンリン酸化を受けると共に TKI に対する耐性をもたらすが(18)、PECAM-1 は CXCR4 によってもリン酸化を受け、低分子

量 GTPase である Rap1 や Rac の活性化に関与することを見出している(日本血液学会 2014 年)。さらに、BCR/ABL、Flt3-ITD、Jak2-V617F が GSK3 抑制を介して Chk1 の活性化を促進することで抗癌剤耐性をもたらす、TKI と種々の抗癌剤が相乗的にアポトーシスを誘導することを最近報告しているが(3)、この過程には STAT5 や mTOR 系の抑制も関与する事を見出している(未発表データ)。

そこで本研究では、申請者の最近の研究成果に基づき、ATK からの STAT5 と低分子量 GTPases 活性化を介した mTOR/4EBP1/eIF4E 経路活性化亢進の分子機構と、この機構への PECAM-1 の関与を SDF-1 刺激時の変化を含めて明らかにし、さらに Chk1 活性化を介したチェックポイント活性化亢進機構における役割も解明することで、TKI や抗癌剤に対する耐性獲得機構における mTOR 系異常活性化の意義を明らかにしてこれらをも分子標的とすることで、アポトーシスとチェックポイント誘導制御のシグナル伝達ネットワークを統合的に標的とした根治的な造血器腫瘍治療法の開発を目指す。

ATK による PI3K/Akt や MEK/Erk 経路以外を介した mTOR 経路異常活性化機構や、G2 チェックポイント制御誘導における意義に関しては、国際的に他にほとんど研究成果が得られておらず、申請者のこれまでの研究成果に基づく極めて独創性の高い研究である。

### 2. 研究の目的

BCR/ABL、Flt3-ITD、Jak2-V617F などの活性化チロシンキナーゼ変異体(ATK)は造血器腫瘍の発症や進展のみでなく治療抵抗性にも寄与する。申請者は ATK からのシグナル伝達と治療抵抗性獲得機構に関して研究を進め、Rap1 等の低分子量 GTPase や mTOR/4EBP1/eIF4E 経路の異常活性化や PECAM-1 リン酸化の関与と、Chk1 を介した抗癌剤誘導性チェックポイント活性化促進の重要性を明らかにしてきた。そこで本研究では、ATK による mTOR 経路異常活性化に関して、特に STAT5、低分子量 GTPase、PECAM-1、PIM キナーゼの果たす役割とその分子機構を解明し、白血病幹細胞の治療抵抗性に重要な役割を果たす SDF-1 からのシグナルとの関連と、抗癌剤誘導性チェックポイント活性化促進機構における p53 の意義も明らかし、抗癌剤とこれらに対する分子標的薬を組み合わせた根治的な造血器腫瘍の統合的治療法の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

マウス造血前駆細胞株 32DC13 は 10%FCS 含有 RPMI1640 に WEHI(IL-3 含有培養上清)を添加した培地で、PLAT-A は 10%FCS 含有 DMEM で培養した。細胞の生存率およ

び増殖の検討では、Trypan blue で分染して細胞数を計測する方法と、XTT 法を用いた。相乗効果は Compu Syn で解析した。細胞周期の解析は Krishan 試薬を用い、FACS-calibur で検出した。細胞の作製では、PLAT-A にリポフェクタミン法にてレトロウイルスベクターを導入し、目的の細胞に感染させた。免疫沈降では、細胞の Lysate に特異的抗体と Protein-A sepharose を混合、Cap 結合の検討は m7GTP-sepharose を混合した後に 4 で一晩攪拌し、1XLaemmli 's buffer で溶出して Immunoblot に供した。Bax と caspase の活性化は、特異的抗体で細胞内を染色し、FACS-calibur で検出した。ミトコンドリア膜電位は、DiO6 試薬で染色した後、FACS-Calibur で検出した。

BCR/ABL、Flt3-ITD や Jak2-V617F 等のチロシンキナーゼ変異体により transform した造血細胞モデル株や造血器腫瘍細胞を、これらに対する TKI と etoposide 等の抗癌剤とで処理し、Chk1 活性化を介した細胞周期チェックポイント活性化機構やアポトーシス誘導機構を解析した。

#### 4. 研究成果

活性化チロシンキナーゼ変異体(ATK)は造血器腫瘍の発症や進展のみでなく治療抵抗性にも寄与する。そこで本研究では、抗癌剤とこれらに対する分子標的薬を組み合わせた根治的な造血器腫瘍の統合的治療法の開発を目指し、まず ATK による mTOR 経路異常活性化に関して、特に STAT5 の果たす役割とその分子機構に注目して研究を行った。まず、32D 細胞に急性骨髄性白血病(AML)で最も重要な ATK である FLT3-ITD と FLT3-TKD を導入して検討を行ったが、PI3K/Akt 経路阻害薬によるアポトーシス誘導に FLT3-ITD 発現細胞は耐性を示した。一方、FLT3-TKD 発現細胞は STAT5 の活性化型変異体 STAT5A1\*6 発現にてこれらの阻害薬に抵抗性となり、FLT3-ITD 発現細胞に STAT5 阻害薬である pimozone を処理すると抵抗性が解除された。更なる解析により、FLT3-ITD の強い STAT5 活性化が mTORC1/4EBP1 経路を通じて eIF4E 会合に影響を与え、主に Mcl-1 cap 依存性の翻訳活性を維持することで、PI3K/Akt 阻害薬に対し耐性を付与する事が明らかとなった(19)。その分子機構についてさらに解析を進め、STAT5 活性化により発現が誘導される Pim キナーゼが、mTORC1 の活性化の促進に重大な役割を果たし、抗アポトーシス機能を有する BCL2 ファミリー蛋白 MCL1 の発現を mRNA 翻訳過程で維持することを見出し、Pim キナーゼ阻害薬と PI3K/AKT 阻害薬により著明な治療効果の促進が期待出来る事を明らかにし報告した(20)。これらの結果から、STAT5 または Pim キナーゼ阻害薬が FLT3-ITD 細胞において PI3K/Akt 経路阻害薬と相乗的に治療効果を示しうることを

示すもので、治療抵抗性の FLT3-ITD 発現 AML の新規治療法の開発へ寄与しうるものと考えられる。

造血器腫瘍細胞の発症や進展に重要な恒常的活性化チロシンキナーゼ変異体である BCR/ABL や Jak2-V617F が、Chk1 を介した抗癌剤誘導性チェックポイント活性化を促進する機構における p53 の役割を検討し、p53 の優勢抑制型変異体の発現により Chk1 活性化が促進され、異常チロシンキナーゼの阻害薬と抗癌剤との併用によるアポトーシス誘導が阻害される事を明らかにした。一方、Mdm2 阻害薬である nutlin-3 による p53 活性化の誘導により、チロシンキナーゼ耐性変異 T315I 変異陽性の BCR/ABL 発現細胞でも、有効な治療効果が期待される事を見出した。さらに BCR/ABL, Jak2-V617F および Flt3-ITD を発現した白血病細胞およびモデル造血細胞株を用いて検討を行い、p53 が p21 などの標的遺伝子産物の発現誘導を介して、PI3K/Akt/GSK3 経路には非依存性にユビキチン・プロテアソーム系により抗癌剤誘導性の Chk1 の活性化を抑制することを見出し報告した(21)。

また、白血病細胞を含めた造血細胞の生体内での調節機構に重要な役割を果たすケモカインである SDF-1 の細胞調節分子機構につき解析し、造血細胞の接着因子である PECAM-1 が SDF-1 刺激により Lyn や BTK 等のチロシンキナーゼによりリン酸化され、SDF-1 受容体 CXCR4 と直接結合することにより、原発性マクログロブリン血症で高頻度に認められる CXCR4 の点突然変異と同様に、CXCR4 のエンドサイトーシスを抑制することで、その細胞表現発現の上昇をもたらし、PI3K/Akt/mTORC1 シグナルや Rap1 の活性化の亢進を介して細胞遊走を増強する分子機構を見出し報告した(22)。

#### < 引用文献 >

- Kida, A., Kakihana, K., Kotani, S., Kurosu, T., and Miura O. (2007) Glycogen synthase kinase-3beta and p38 phosphorylate cyclin D2 on Thr280 to trigger its ubiquitin/proteasome-dependent degradation in hematopoietic cells. *Oncogene* 26, 6630-6640
- Jin, Z. H., Kurosu, T., Yamaguchi, M., Arai, A., and Miura O. (2005) Hematopoietic cytokines enhance Chk1-dependent G2/M checkpoint activation by etoposide through the Akt/GSK3 pathway to inhibit apoptosis. *Oncogene* 24, 1973-1981
- Kurosu, T., Nagao, T., Wu, N., Oshikawa, G., and Miura O. (2013) Inhibition of the PI3K/Akt/GSK3 Pathway Downstream of BCR/ABL, Jak2-V617F, or FLT3-ITD Downregulates DNA Damage-Induced Chk1 Activation as Well as G2/M Arrest

- and Prominently Enhances Induction of Apoptosis. *PLoS One* 8, e79478
- Arai, A., Nosaka, Y., Kanda, E., Yamamoto, K., Miyasaka, N., and Miura O. (2001) Rap1 is activated by erythropoietin or interleukin-3 and is involved in regulation of beta1 integrin-mediated hematopoietic cell adhesion. *J Biol Chem* 276, 10453-10462
- Nosaka, Y., Arai, A., Kanda, E., Akasaki, T., Sumimoto, H., Miyasaka, N., and Miura O. (2001) Rac is activated by tumor necrosis factor alpha and is involved in activation of Erk. *Biochem Biophys Res Commun* 285, 675-679
- Arai, A., Kanda, E., and Miura O. (2002) Rac is activated by erythropoietin or interleukin-3 and is involved in activation of the Erk signaling pathway. *Oncogene* 21, 2641-2651
- Kanda, E., Jin, Z. H., Mizuchi, D., Arai, A., and Miura O. (2003) Activation of Rac and tyrosine phosphorylation of cytokine receptors induced by cross-linking of integrin alpha4beta1 and cell adhesion in hematopoietic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 301, 934-940
- Arai, A., Jin, A., Yan, W., Mizuchi, D., Yamamoto, K., Nanki, T., and Miura O. (2005) SDF-1 synergistically enhances IL-3-induced activation of the Raf-1/MEK/Erk signaling pathway through activation of Rac and its effector Pak kinases to promote hematopoiesis and chemotaxis. *Cell Signal* 17, 497-506
- Mizuchi, D., Kurosu, T., Kida, A., Jin, Z. H., Jin, A., Arai, A., and Miura O. (2005) BCR/ABL activates Rap1 and B-Raf to stimulate the MEK/Erk signaling pathway in hematopoietic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 326, 645-651
- Arai, A., Aoki, M., Weihua, Y., Jin, A., and Miura O. (2006) CrkL plays a role in SDF-1-induced activation of the Raf-1/MEK/Erk pathway through Ras and Rac to mediate chemotactic signaling in hematopoietic cells. *Cell Signal* 18, 2162-2171
- Jin, A., Kurosu, T., Tsuji, K., Mizuchi, D., Arai, A., Fujita, H., Hattori, M., Minato, N., and Miura O. (2006) BCR/ABL and IL-3 activate Rap1 to stimulate the B-Raf/MEK/Erk and Akt signaling pathways and to regulate proliferation, apoptosis, and adhesion. *Oncogene* 25, 4332-4340
- Kurosu, T., Ohki, M., Wu, N., Kagechika, H., and Miura O. (2009) Sorafenib induces apoptosis specifically in cells expressing BCR/ABL by inhibiting its kinase activity to activate the intrinsic mitochondrial pathway. *Cancer Res* 69, 3927-3936
- Kurosu, T., Tsuji, K., Kida, A., Koyama, T., Yamamoto, M., and Miura O. (2007) Rottlerin synergistically enhances imatinib-induced apoptosis of BCR/ABL-expressing cells through its mitochondrial uncoupling effect independent of protein kinase C-delta. *Oncogene* 26, 2975-2987
- Kurosu, T., Wu, N., Oshikawa, G., Kagechika, H., and Miura O. (2010) Enhancement of imatinib-induced apoptosis of BCR/ABL-expressing cells by nutlin-3 through synergistic activation of the mitochondrial apoptotic pathway. *Apoptosis* 15, 608-620
- Oshikawa, G., Nagao, T., Wu, N., Kurosu, T., and Miura O. (2011) c-Cbl and Cbl-b ligases mediate 17-allylaminodemethoxygeldanamycin-induced degradation of autophosphorylated Flt3 kinase with internal tandem duplication through the ubiquitin proteasome pathway. *J Biol Chem* 286, 30263-30273
- Nagao, T., Oshikawa, G., Wu, N., Kurosu, T., and Miura O. (2011) DNA damage stress and inhibition of Jak2-V617F cause its degradation and synergistically induce apoptosis through activation of GSK3beta. *PLoS One* 6, e27397
- Nagao, T., Kurosu, T., Umezawa, Y., Nogami, A., Oshikawa, G., Tohda, S., Yamamoto, M., and Miura O. (2014) Proliferation and survival signaling from both Jak2-V617F and Lyn involving GSK3 and mTOR/p70S6K/4EBP1 in PVTL-1 cell line newly established from acute myeloid leukemia transformed from polycythemia vera. *PLoS One* 9, e84746
- Wu, N., Kurosu, T., Oshikawa, G., Nagao, T., and Miura O. (2013) PECAM-1 is involved in BCR/ABL signaling and may downregulate imatinib-induced apoptosis of Philadelphia chromosome-positive leukemia cells. *Int J Oncol* 42, 419-428
- Nogami, A., Oshikawa, G., Okada, K., Fukutake, S., Umezawa, Y., Nagao, T., Kurosu, T., and Miura O. (2015) FLT3-ITD confers resistance to the PI3K/Akt pathway inhibitors by protecting the mTOR/4EBP1/Mcl-1 pathway through STAT5 activation in acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 6, 9189-9205
- Okada, K., Nogami, A., Ishida, S., Akiyama, H., Chen, C., Umezawa, Y., and Miura O. (2018) FLT3-ITD induces expression of Pim kinases through STAT5 to confer resistance to the PI3K/Akt pathway inhibitors on leukemic cells by enhancing the mTORC1/Mcl-1 pathway. *Oncotarget* 9, 8870-8886
- ② Umezawa, Y., Kurosu, T., Akiyama, H., Wu, N., Nogami, A., Nagao, T., and Miura O.

(2016) Down regulation of Chk1 by p53 plays a role in synergistic induction of apoptosis by chemotherapeutics and inhibitors for Jak2 or BCR/ABL in hematopoietic cells. *Oncotarget* 7, 44448-44461

- ② Umezawa, Y., Akiyama, H., Okada, K., Ishida, S., Nogami, A., Oshikawa, G., Kurosu, T., and Miura O. (2017) Molecular mechanisms for enhancement of stromal cell-derived factor 1-induced chemotaxis by platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1). *J Biol Chem* 292, 19639-19655

## 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 22 件)

Ishida S, Akiyama H, Umezawa Y, Okada K, Nogami A, Oshikawa G, Nagao T, Miura O. Mechanisms for mTORC1 activation and synergistic induction of apoptosis by ruxolitinib and BH3 mimetics or autophagy inhibitors in JAK2-V617F-expressing leukemic cells including newly established PVTL-2. *Oncotarget*. 2018; 9: 26834-51. doi: 10.18632/oncotarget.25515. (査読有り)

Okada K, Nogami A, Ishida S, Akiyama H, Chen C, Umezawa Y, Miura O. FLT3-ITD induces expression of Pim kinases through STAT5 to confer resistance to the PI3K/Akt pathway inhibitors on leukemic cells by enhancing the mTORC1/Mcl-1 pathway. *Oncotarget*. 2018; 9: 8870-86. doi: 10.18632/oncotarget.22926. (査読有り)

Umezawa Y, Akiyama H, Okada K, Ishida S, Nogami A, Oshikawa G, Kurosu T, Miura O. Molecular mechanisms for enhancement of stromal cell-derived factor 1-induced chemotaxis by platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1). *J Biol Chem*. 2017; 292: 19639-55. doi: 10.1074/jbc.M117.779603. (査読有り)

Umezawa Y, Kurosu T, Akiyama H, Wu N, Nogami A, Nagao T, Miura O. Down regulation of Chk1 by p53 plays a role in synergistic induction of apoptosis by chemotherapeutics and inhibitors for Jak2 or BCR/ABL in hematopoietic cells. *Oncotarget*. 2016; 7: 44448-61. doi: 10.18632/oncotarget.9844. (査読有り)

[学会発表](計 55 件)

1. Hiroki Akiyama, Yoshihiro Umezawa, Keigo Okada, Shinya Ishida, Ayako Nogami, and Osamu Miura. Deubiquitinase Inhibitor

WP1130 Blocks FLT3-ITD to Induce Apoptosis in Leukemic Cells. The 59th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition 2017.12.10 Atlanta, GA, USA

2. Keigo Okada, Ayako Nogami, Cheng Chen, Maho Kawakami, Hiroki Akiyama, Shinya Ishida, Yoshihiro Umezawa, Osamu Miura. FLT3-ITD confers resistance to PI3K/Akt inhibitors by enhancing mTORC1/Mcl-1 pathway via Pim kinase. The 79th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2017.10.20 Tokyo

3. Hiroki Akiyama, Yoshihiro Umezawa, Keigo Okada, Shinya Ishida, Ayako Nogami, Toshikage Nagao, Osamu Miura. Deubiquitinase inhibitor WP1130 blocks JAK2-V617F to induce apoptosis in leukemic cells. 第 79 回日本血液学会学術集会 2017.10.21 東京

4. Shinya Ishida, Gaku Oshikawa, Toshikage Nagao, Keigo Okada, Hiroki Akiyama, Yoshihiro Umezawa, Ayako Nogami, and Osamu Miura. Autophagy and Bcl-2 family members protect JAK2-V617F-expressing leukemic cells from ruxolitinib. 第 79 回日本血液学会学術集会 2017.10.20 東京

5. 野上 彩子、岡田 啓五、押川 学、石田 信也、秋山 弘樹、梅澤 佳央、黒須 哲也、三浦 修. Pim キナーゼによる mTOR 経路促進を介した FLT3-ITD による Bortezomib 抵抗性獲得機構. 第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.13

6. Hiroki Akiyama, Yoshihiro Umezawa, Keigo Okada, Shinya Ishida, Ayako Nogami, Gaku Oshikawa, Osamu Miura. Deubiquitinase inhibitor WP1130 blocks JAK2-V617F and FLT3-ITD to induce apoptosis in leukemic cells. 第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.15 横浜

7. Ishida S, Oshikawa G, Nagao T, Okada K, Akiyama H, Umezawa Y, Nogami A, Miura O. Roles for BTK in JAK2-V617F-positive PVTL-1 cells resistant to the Jak kinase inhibitor ruxolitinib. 第 77 回日本血液学会学術集会 2015.10.16 金沢

8. Ishida S, Oshikawa G, Nagao T, Okada K, Akiyama H, Umezawa Y, Nogami A, Miura O. Mechanisms of resistance to TKIs in novel JAK2-V617F-positive AML cell line, PVTL-2 and PVTL-1. 第 77 回日本血液学会学術集会 2015.10.16 金沢

9. 野上 彩子、岡田 啓五、押川 学、石田 信也、秋山 弘樹、梅澤 佳央、黒須 哲也、三浦 修. FLT3-ITD による STAT5、Pim-1 と mTOR 経路を介した Bortezomib 耐性誘導機構. 第 77 回日本血液学会学術集会 2015.10.16 石川県立音楽堂

10. Yoshihiro Umezawa, Hiroki Akiyama, Keigo Okada, Shinya Ishida, Ayako Nogami, Gaku

Oshikawa, Tetsuya Kurosu, Osamu Miura.  
PECAM-1 enhances SDF-1-induced  
chemotaxis mediated through activation of  
the PI3K/Akt/mTORC1 pathway. The 77th  
annual meeting of the Japanese society of  
hematology 2015.10.17

11. Ayako Nogami, Keigo Okada, Gaku  
Oshikawa, Shinya Ishida, Hiroki Akiyama,  
Yoshihiro Umezawa, Tetsuya Kurosu,  
Osamu Miura. FLT3-ITD Confers Resistance  
to Bortezomib By Protecting the  
mTOR/4EBP1 Pathway through Activation of  
STAT5 and Induction of Pim-1 Expression.  
57th ASH Annual Meeting and Exposition  
2015.12.05 Orange County Convention  
Center, Orlando, CA, USA.

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

三浦 修 (MIURA, Osamu)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・主  
任教授

研究者番号：10209710