

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07424

研究課題名(和文) 骨髄微小環境下の白血病細胞の生存戦略「代謝制御」解明による新しい高齢者がん対策

研究課題名(英文) Exogenous mitochondrial transfer and endogenous mitochondrial fission facilitate AML resistance to OxPhos inhibition

研究代表者

田部 陽子 (Tabe, Yoko)

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70306968

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)：本研究では、ミトコンドリア呼吸が阻害された急性骨髄性白血病(AML)細胞の骨髄微小環境での生存機構を明らかにした。ミトコンドリア呼吸を阻害されたAML細胞は、トンネルナノチューブを形成し、これを介して間質細胞からミトコンドリアを受け取っていた。また、AML細胞内ではミトコンドリアの分裂が進み、機能の衰えたミトコンドリアがミトファジーによって排除されていた。本研究は、骨髄微小環境内のAML細胞が、周囲の細胞から直接的にミトコンドリアを受け取るとともに、自身のミトコンドリアの分裂を促進させて機能を高めることで、ミトコンドリア呼吸阻害に抵抗性を強め、生存に必要なエネルギーを得ていることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白血病は高齢者に多発する疾患で、治療後の再発が多い。これは、臓器予備能が低い高齢者に対して強力な抗がん剤治療を行うことができず、その結果、多数の白血病細胞が骨髄「微小環境」に生き残って治療抵抗性を獲得するためである。骨髄中の白血病細胞は、自ら作り上げた低栄養、低酸素状態の「白血病微小環境」の中で、独特のエネルギー代謝や低酸素環境への適応力を獲得する。微小環境中における白血病細胞のエネルギー制御について理解することは、白血病の再発防止に必須である。本研究では、白血病細胞の生存力の軸となる酸化リン酸化の制御機構を解明した。

研究成果の概要(英文)：Acute myeloid leukemia (AML) cells are highly dependent on oxidative phosphorylation (OxPhos) for survival in the bone marrow (BM) microenvironment. We investigated how the BM microenvironment affects the response to OxPhos inhibition in AML. Mechanistically, OxPhos inhibition induced (1) transfer of mesenchymal stem cell (MSC)-derived mitochondria to AML cells via tunneling nanotubes under direct-contact coculture conditions, and (2) mitochondrial fission with an increase in functional mitochondria and mitophagy in AML cells. Mitochondrial fission is known to enhance cell migration, and we observed mitochondrial transport to the leading edge of protrusions of migrating AML cells toward MSCs by electron microscopy analysis. Our findings indicate an important role of exogenous mitochondrial trafficking from BM stromal cells to AML cells as well as endogenous mitochondrial fission and mitophagy in the compensatory adaptation of leukemia cells to energetic stress.

研究分野：分子血液腫瘍学

キーワード：急性骨髄性白血病 骨髄微小環境 酸化リン酸化 ミトコンドリア呼吸 トンネルナノチューブ マイトファジー

1. 研究開始当初の背景

がんは高齢者に多発する疾患だが、白血病も例外ではなく、特に治療後の再発が多い。これは、低い臓器予備能の高齢者には強力な抗がん剤治療を行えず、多数の白血病細胞が骨髄微小環境に生き残って治療抵抗性を獲得するためである。骨髄微小環境では、がんの旺盛な増殖力で低栄養と低酸素状態が作り出され、その中で白血病細胞は独特のエネルギー代謝や低酸素環境への適応力を獲得する。末梢血液中を循環する白血病細胞は薬物治療によって効果的に排除されるが、骨髄微小環境内に定着した白血病細胞は、低酸素、低栄養という悪環境を作り上げつつ、自らは治療抵抗性と生存能力を獲得していく。このときの白血病細胞は、たとえ同一の微小環境内にあっても複数の異常クローンを含む heterogenic な集団である。そのため、特異的分子異常(キナーゼ活性等)を標的とした治療では次々と耐性を獲得し続けていく。しかし、腫瘍細胞が共通して依存する代謝を標的とするれば、このような耐性の獲得は困難になる。白血病細胞の代謝制御システムについての知見は集まりつつあるが、微小環境を構成する因子は多岐にわたり、動的相互作用は非常に複雑であり、微小環境内の代謝環境は刻々と変化する。このため、骨髄微小環境に適応した腫瘍細胞を抽出して観察することは極めて困難であり、微小環境との相互作用に基づいた包括的理解は未だ得られていない。

2. 研究の目的

「代謝制御」は白血病細胞の生命線の一つであり、骨髄微小環境での白血病細胞の再増殖を阻止するためには、その代謝脆弱性を標的として、腫瘍特異性の高い代謝経路を阻害することが有効である。白血病細胞の再発を防ぐ新しいがん制御戦略として、酸化リン酸化代謝阻害を利用できると考えられる。特に、酸化リン酸化阻害剤の細胞毒性は低く、高齢者に適している。

そこで本研究では「骨髄微小環境で生存・増殖する白血病細胞はミトコンドリア呼吸に強く依存し、電子伝達系をつかさどる酸化リン酸化の阻害に対して高い感受性を示す」という仮説に基づいてミトコンドリア呼吸が白血病細胞の生存に果たす役割と酸化リン酸化の制御機構を解明することを目的とした。同時に、ミトコンドリア呼吸が阻害された白血病細胞の骨髄微小環境での生存機構を明らかにすることを目的とした。

これらの目的が達成されることによって、白血病幹細胞を起点とする治療抵抗性白血病の酸化リン酸化依存性(代謝脆弱性)を示す適切なマーカーを特定することができる。また、この代謝阻害を急性骨髄性白血病(AML)の根治を目指した治療と診断マーカーに活用できる。本研究の成果によって、細胞毒性の低い酸化リン酸化阻害剤を用いて白血病を再発する高齢者を救済できる新しい診断と治療の手段を提示することを目指した。

3. 研究の方法

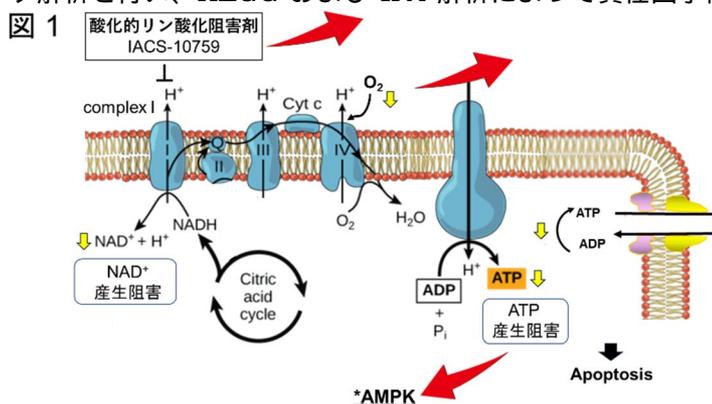
(1) 新規に開発された酸化リン酸化阻害剤(IACS-10759)(図1)に対して感受性を示す白血病細胞と耐性を示す白血病細胞の代謝制御機構の解明と識別マーカー分子を決定する目的で、AML患者由来細胞(IACS-10759感受性、n=16、耐性 n=10)と、IACS-10759感受性AML細胞株OCI-AML3、耐性AML細胞株MOLM13を対象として、cap analysis of gene expression(CAGE)法を用いた転写ネットワーク解析を行い、KEGGおよびIPA解析によって責任因子候補を抽出した。

(2) IACS-10759曝露後のアポトーシス誘導、細胞周期への影響、薬理的バイオマーカーとしての変動遺伝子と蛋白を明らかにするためにフローサイトメトリー解析(Annexin V、PI cell cycle)およびWestern blot解析を実施した。さらにエネルギー代謝調節因子であるAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)のノックダウン細胞を用いてAMPKの役割を検討した。

(3) IACS-10759感受性のOCI-AML3細胞株、耐性のMOLM13細胞株を用いて Extracellular Flux Analyser による代謝動態解析を行った。

(4) AML細胞株(OCI-AML細胞、MOLM13細胞)とヒト骨髄間質細胞(Mesenchymal Stem Cell, MSC)にそれぞれ異なる蛍光標識を施したミトコンドリア PDHA1 遺伝子を導入した(AML細胞株: GFP標識、MSC: dsRED標識)。両者の共培養下でIACS-010759添加後の細胞形態の変化と tunneling nano tube を介したミトコンドリアの細胞間移動を共焦点顕微鏡および電子顕微鏡を用いて観察した。

(5) マイトファジーおよびミトコンドリア機能を明らかにするために、WesternBlot解析とミトコンドリア膜電位解析を実施した。



(6) 酸化的リン酸化阻害剤 IACS-010759 と標準的治療薬であるシタラピンの相加的アポトーシス誘導効果について検討するために、AML 細胞株を用いてフローサイトメトリー解析を実施した。

(7) PDX マウスモデルを用いて、IACS-010759 投与後のプロモーター領域の遺伝子発現の変化を解析し、生体内で生じる代償性エネルギー代謝に関わる遺伝子発現の変化を調べた。さらに Luciferase-GFP でラベルした AML 細胞株を NSG マウスに静注し、生着確認 (4 週間で約 80%) 後、IACS-10759 投与群 (n=10)、非投与群 (n=10) に分け、Bioluminescence imaging システムを用いて AML 細胞の増減をモニターした。

4. 研究成果

(1) 酸化的リン酸化阻害剤 IACS-10759 耐性細胞群において代謝や細胞増殖に関連する因子の発現が亢進していた。これは、基礎代謝亢進を伴う AML 細胞において OxPhos 阻害効果が抑制されることを示唆するものであった。

(2) AMPK ノックダウン AML 細胞において mTOR シグナルの亢進とともに IACS-10759 に対する耐性傾向が強まることを確認し、IACS-01759 の効果識別マーカー候補として AMPK および mTOR を特定した。

(3) 転写ネットワーク解析の結果、IACS-10759 耐性細胞群において細胞接着、細胞遊走、細胞骨格に関連する遺伝子群の発現が亢進しているという結果が得られた。また、Extracellular Flux Analyser による代謝動態解析の結果 OxPhos 阻害剤耐性細胞において基礎的代謝亢進が認められた。

(4) 骨髄間質細胞 MSC との共培養下において、IACS-10759 感受性 AML 細胞株 OCI-AML3 が OxPhos 阻害剤耐性傾向を獲得すること、OCI-AML3 細胞と MSC をつなぐ tunneling nanotube を形成することを明らかにした。

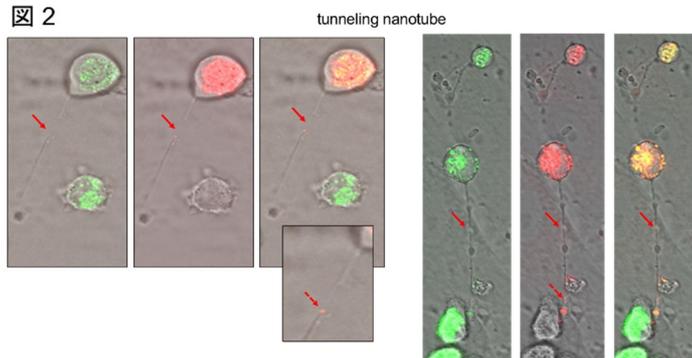
(5) 骨髄間質細胞と共培養された白血病細胞において酸化的リン酸化阻害後に間質細胞に接着している白血病細胞が間質細胞の隙間に突起を形成し、その突起先端へミトコンドリアが移動すること、白血病細胞内のミトコンドリア数が増加すること、を観察した (電子顕微鏡解析)。また、骨髄間質細胞と共培養された白血病細胞において酸化的リン酸化阻害後にマイトファジーが亢進することが明らかにした (WesternBlot 解析)。さらにミトコンドリア膜電位を測定した結果、骨髄間質細胞との共培養条件下の白血病細胞においては、酸化的リン酸化阻害後にミトコンドリアの分裂が誘導され、総ミトコンドリア数と機能ミトコンドリア数の増加が生じることがわかった。

(6) 酸化的リン酸化阻害剤 IACS-010759 と標準的治療薬であるシタラピンは、相加的アポトーシス誘導効果を示した。骨髄間質細胞との共培養条件下では、骨髄間質細胞から白血病細胞へのミトコンドリア移動が増加し、これに伴ってアポトーシス誘導効果が抑制されることを確認した。これは、骨髄間質細胞が白血病細胞にミトコンドリアを供給することによって直接的な代償効果を提供し、薬剤耐性を誘導することを示唆するものである。すなわち化学療法薬 (シタラピン) 耐性獲得に、骨髄微小環境で得られる酸化的リン酸化の維持が重要な役割を果たすことが明らかになった。

(7) PDX マウスモデルによる in vivo 研究の結果、移植した白血病細胞において IACS-010759 投与後にアミノ酸代謝関連遺伝子 ASS1 および脂質代謝関連遺伝子 LRP1 の発現が増加することがわかった。ASS1 はアルギニンの生合成における重要な酵素であり、LRP1 は脂質代謝において主要な役割を果たし、白血病細胞におけるヘミン誘発性のオートファジーに関与している。ASS1 および LRP1 の発現亢進は、酸化的リン酸化経路を阻害された白血病細胞が、異なる代謝経路を活性化させて代償性エネルギーを獲得することを示唆するものである。このような骨髄微小環境におけるエネルギー代謝機能維持が白血病細胞の酸化的リン酸化抑制をはじめとする各種ストレスへの耐性に作用すると考えられた。これらの知見は、白血病細胞がミトコンドリア呼吸阻害や抗がん剤投与などのストレスに晒された条件下において、骨髄微小環境を構成する間質細胞から外因性ミトコンドリアの供給を受けること、細胞内においては、アミノ酸および脂質代謝経路の活性化を介して代償性のエネルギー代謝を維持すること、明らかにするものである。

研究では、ミトコンドリア呼吸が阻害された AML 細胞は、突起を出しながら骨髄間質細胞に向かって移動しつつトンネルナノチューブを形成し、これを介して間質細胞からミトコンドリアを受け取ることが明らかにした。(図 2) また、AML 細胞が骨髄間質細胞に接着・移行する際には、突起の前縁にミトコンドリアが集まる様子が認められた。トンネルナノチューブ形成の

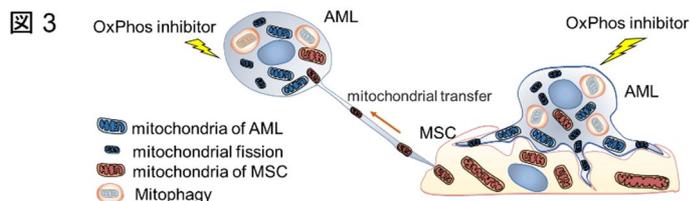
図 2



メカニズムについては、細胞質突起の伸長とアクチン重合が知られており、接触依存性の細胞間移動には、トンネルナノチューブの形成を促進する rho GTPase の活性化が必要である。さら

に最近、活性酸素 (ROS) 誘発性酸化ストレスによって PI3K-Akt が活性化し、骨髄間質細胞からのミトコンドリア移動を可能にする膜貫通複合体ギャップ接合チャネルが開くことが示された。このようなミトコンドリア移動は、ミトコンドリア呼吸阻害によってのみ引き起こされるものではなく、一般的に使用される化学療法薬を加えることによっても誘導される。例えば、シタラピンは、mtDNA 合成に關与する DNA ポリメラーゼ γ を阻害することが示されており、ROS の産生および酸化的 mtDNA の損傷をもたらすが、シタラピンが誘導した ROS が、細胞接着やトンネルナノチューブを介して MSC から白血病細胞へのミトコンドリア遊走を惹起する。これらの結果は、骨髄間質細胞が AML 細胞にミトコンドリアを供給することによって直接的な代償効果を提供することを示している。その一方で、AML 細胞内ではミトコンドリアの分裂が進み、機能の衰えたミトコンドリアがマイトファジーによって排除される。実際に、骨髄間質細胞由来のミトコンドリアが AML 細胞に移動した後にはオートファゴソーム内で分解されることが観察された。マイトファジーは、損傷ミトコンドリアを選択的に除去するオートファジー作用であり、細胞の代謝に重要な役割を果たす。これらの知見は、エネルギー代謝を抑制された条件下で、白血病細胞が骨髄微小環境を構成する間質細胞から外因性ミトコンドリアの供給を受け、細胞内においてミトコンドリアの分裂とマイトファジーを介して機能的なミトコンドリアを維持することを示唆するものである。(図3)

このように骨髄微小環境内の AML 細胞は、周囲の細胞から直接的にミトコンドリアを受け取るとともに、自身のミトコンドリアの分裂を促進させて機能を高めることによってミトコンドリア呼吸の阻害に抵抗性を強め、生存に必要なエネルギーを得ている。そこで、エネルギー枯渇を代償するこれらのプロセスを阻止することは、従来の化学療法薬や他の分子標的薬の抗腫瘍効力を高める効果があると考えられた。



The BM microenvironment facilitates development of secondary resistance to OxPhos inhibition by cell adhesion and direct mitochondrial transfer from BM stromal cells to AML cells.

これらの知見は、エネルギー代謝を抑制された条件下で、白血病細胞が骨髄微小環境を構成する間質細胞から外因性ミトコンドリアの供給を受け、細胞内においてミトコンドリアの分裂とマイトファジーを介して機能的なミトコンドリアを維持することを示唆するものである。(図3)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tabé Yoko, Konopleva Marina, Andreeff Michael	4. 巻 10
2. 論文標題 Fatty Acid Metabolism, Bone Marrow Adipocytes, and AML	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	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） 10.3389/fonc.2020.00155	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 Tabé Yoko, Konopleva Marina	4. 巻 137
2. 論文標題 Break the lifeline of AML cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 3465 ~ 3467
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/blood.2021011475	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 田部 陽子	4. 巻 81
2. 論文標題 造血器腫瘍の治療標的としてのアミノ酸代謝経路	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 101-106
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 無
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 Tabé Y, Konopleva M, Andreeff M	4. 巻 10
2. 論文標題 Fatty Acid Metabolism, Bone Marrow Adipocytes, and AML	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Oncol.	6. 最初と最後の頁 155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fonc.2020.00155	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 Tabé Y, Lorenzi PL, Konopleva M	4. 巻 134
2. 論文標題 Amino acid metabolism in hematologic malignancies and the era of targeted therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1014-1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019001034	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 Tabé Y, Saitoh K, Yang H, Sekihara K, Yamatani K, Ruvolo V, Taka H, Kaga N, Kikkawa M, Arai H, Miida T, Andreeff M, Spagnuolo PA, Konopleva M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Inhibition of FAO in AML co-cultured with BM adipocytes: mechanisms of survival and chemosensitization to cytarabine.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35198-6.	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 Yamatani K, Ai T, Saito K, Suzuki K, Hori A, Kinjo S, Ikeo K, Ruvolo V, hang W, Mak Y, Kaczkowski B, Harada H, Katayama K, Sugimoto Y, Myslinski J, Hato T, Miida T, Konopleva M, Hayashizaki Y, Carter B, Tabé Y, Andreeff M	4. 巻 18
2. 論文標題 Inhibition of BCL2A1 by STAT5 inactivation overcomes resistance to targeted therapies of FLT3-ITD/D835 mutant AML	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 101354 ~ 101354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2022.101354	査読の有無 無
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 Saito K, Zhang Q, Yang H, Yamatani K, Ai T, Ruvolo V, Baran N, Cai T, Ma H, Jacamo R, Kuruvilla V, Imoto J, Kinjo S, Ikeo K, Moriya K, Suzuki K, Miida T, Kim YM, Vellano CP, Andreeff M, Marszalek JR, Tabé Y, Konopleva M	4. 巻 5
2. 論文標題 Exogenous mitochondrial transfer and endogenous mitochondrial fission facilitate AML resistance to OxPhos inhibition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 4233 ~ 4255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003661	査読の有無 無
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14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Kotoko Yamatani, Tomohiko Ai, Kaori Saitoh, Haeun Yang, Sonoko Kinjo, Kazuho Ikeo, Vivian Ruvolo, Po Yee Mak, Hironori Harada, Kazuhiro Katayama, Yoshikazu Sugimoto, Takashi Miida, Marina Konopleva, Weiguo Zhang, Bing Z. Carter, Yoshihide Hayashizaki, Michael Andreeff, Yoko Tabe.
2. 発表標題 BCL2A1: a novel target in refractory acute myeloid leukemia with FLT3-ITD/D835 dual mutations
3. 学会等名 American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoko Tabe, Kaori Saitoh, Kotoko Yamatani, Haeun Yang, Rodrigo Jacamo, Helen Ma, Vivian Ruvolo ³ , Qi Zhang, Vinita Kuruvilla, Natalia Baran, Junichi Imoto, Kazuho Ikeo ⁵ , Kaori Moriya, Yuko Murakami-Tonami, Koya Suzuki, Takashi Miida, Michael Andreeff, Christopher P. Vellano, Joseph R. Marszalek, Marina Konopleva
2. 発表標題 The direct interactions with bone marrow microenvironment confer resistance to the inhibition of Oxidative Phosphorylation in AML
3. 学会等名 American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoko Tabe
2. 発表標題 Fatty acid metabolism and bone marrow adipocytes in AML
3. 学会等名 ESH 3rd Scientific Workshop on Haematological Tumour Microenvironment and its Therapeutic Targeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Tabe
2. 発表標題 Tunneling NanoTubes formation as a mechanism of microenvironment-induced resistance to OxPhos inhibition in AML
3. 学会等名 Annual GAP Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Haeun Yang, Kaori Saitoh, Junichi Imoto, Kazuho Ikeo, Takashi Miida, Yoko Tabe
2 . 発表標題 Cell adhesion to BM stromal cells confers resistance to OXPPOS inhibition in AML
3 . 学会等名 81th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kaori Saitoh, Haeun Yang, Yuko Murakami-Tonami Y, Koya Suzuki, Takashi Miida. Yoko Tabe
2 . 発表標題 Metabolic inhibition and mitochondrial transfer caused by OXPPOS inhibition in AML
3 . 学会等名 81th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Haeun Yang, Kaori Saitoh, Junichi Imoto, Kazuho Ikeo, Takashi Miida, Yoko Tabe
2 . 発表標題 Molecular mechanisms of resistance to OxPhos inhibition in AML
3 . 学会等名 24th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Haeun Yang, Yoko Tabe, Kaori Saitoh, Kotoko Yamatani, Rodrigo Jacamo, Helen Ma, Vivian Ruvolo, Qi Zhang, Vinitha Kuruvilla, Natalia Baran, Junichi Imoto, Kazuho Ikeo, Kaori Moriya, Yuko Murakami-Tonami, Koya Suzuki, Takashi Miida, Michael Andreeff, Christopher P. Vellano, Joseph R. Marszalek, Marina Konopleva
2 . 発表標題 OxPhos inhibition induces formation of tunneling nanotubes in AML cells and facilitates mitochondrial transfer from BM stroma to AML that contributes to microenvironment-mediated drug-resistance of AML
3 . 学会等名 61th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名	Qi Zhang, Alessia Lodi, Lina Han, Tianyu Cai, Vinitha M. Kuruville, Antonio Cavazos, Helen Ma, Yoko Tabe, Joseph R. Marszalek Stefano Tiziani, Marina Konopleva
2 . 発表標題	Inhibiting mitochondria function by Bcl-2 inhibitor venetoclax and complex I inhibitor IACS-010759 eliminate leukemia cells in pre-clinical AML models
3 . 学会等名	61th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年	2019年

1 . 発表者名	Yoko Tabe, Haeun Yang, Kaori Saito, Rodrigo Jacamo, Helen Ma, Vivian Ruvolo, Junichi Imoto , Kazuho Ikeo, Kotoko Yamatani, Takashi Miida, Yoshihide Hayashizaki, Michael Andreeff, Joseph Marszalek, Marina Konopleva
2 . 発表標題	Tunneling nanotubes formation as a mechanism of microenvironment-induced resistance to OxPhos inhibition in AML
3 . 学会等名	MD Anderson Cancer Center GAP 2019 conference (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年	2019年

1 . 発表者名	Haeun Yang, Kaori Saitoh, Junichi Imoto, Kazuho Ikeo, Takashi Miida, Yoko Tabe
2 . 発表標題	Cell adhesion to mesenchymal stem cells mediates resistance to oxidative phosphorylation inhibition in acute myeloid leukemia
3 . 学会等名	International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology (国際学会)
4 . 発表年	2019年

1 . 発表者名	Yang H, Tabe Y, Saitoh K, Jacamo R, Ma H, Ruvolo V, Imoto J, Ikeo K, Mogushi K, Hosoya M, Yamaguchi S, Yamatani K, Murakami-Tonami Y, Suzuki K, Miida T, Andreeff M, Marszalek JR, Konopleva M.
2 . 発表標題	Mitochondrial transfer confers microenvironment-mediated resistance to OxPhos inhibition in AML.
3 . 学会等名	60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4 . 発表年	2018年

1. 発表者名 Tabe Y, Yang H, Sekihara K, Saitoh K, Ma H, Ruvolo V, Imoto J, Ikeo K, Mogushi K, Hosoya M, Hayashizaki Y, Yamanaka Y, Miida T, Andreeff M, Marszalek JR, Konopleva M.
2. 発表標題 Novel Oxidative phosphorylation inhibitor IACS-010759 inhibits p38MAPK-NFkB signaling pathways.
3. 学会等名 GAP 2018 Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kotoko Yamatani, Yoko Tabe, Abhishek Maiti, Tomohiko Ai, Kaori Saitoh, Kazuhiro R. Nitta, Sonoko Kinjo, Kazuho Ikeo, Takashi Miida, Courtney D. DiNardo, Su Xiaoping, Marina Konopleva.
2. 発表標題 Diverse mechanisms of resistance to Decitabine and Venetoclax therapy in newly diagnosed and relapsed/refractory AML inferred by transcriptome analysis
3. 学会等名 63th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究分担者	三井田 孝 (Miida Takashi) (80260545)	順天堂大学・大学院医学研究科・教授 (32620)	

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		
米国	MD Anderson Cancer Center		