

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08726

研究課題名(和文)造血器腫瘍治療における細胞内シグナル修飾と免疫賦活の両面からの難治性の克服

研究課題名(英文) Strategy to overcome the refractoriness of hematological malignancies through inhibition of intracellular signaling and immune enhancement

研究代表者

今井 陽一 (Imai, Yoichi)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：10345209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：AML再発には抗腫瘍免疫からの回避が重要な役割を果たす。ナチュラルキラー(NK)細胞やT細胞に発現するTIGITはAML細胞のCD155/CD112と結合して抗腫瘍免疫を抑制する。FLT3阻害によりFLT3異常を有するAML細胞のCD155/CD112が低下し、NK細胞の抗AML効果が増強した。MM細胞のHDAC阻害薬処理により、薬剤抵抗性MM細胞の増殖が抑制された。同時にMM細胞のNKG2Dリガンドの発現が増加し治療抗体のADCC作用が増強された。さらにHDACおよびAkt阻害によりGSK-3のリン酸化阻害とc-Mycの低下を介してレナリドミド耐性を克服する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AMLやMMなどの造血器腫瘍は新規治療法が開発されているが、再発も多く難治性の疾患である。AMLの治療抵抗性獲得には抗腫瘍免疫からの回避が重要である。本研究では、AMLに対する分子標的治療薬FLT3阻害剤が細胞内シグナル異常に加えて、NK細胞による抗腫瘍免疫を強化して高い治療効果が期待されることを明らかにした。MMに対しても、HDAC阻害剤とAkt阻害剤の併用は細胞内シグナル阻害と免疫賦活を介して治療抵抗性を克服することが示された。本研究で得られた知見は、造血器腫瘍治療における細胞内シグナル修飾と免疫賦活の両面からの難治性の克服を目指した新たな治療法開発の基盤を形成することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Acute myeloid leukemia (AML) relapse is related to escape from antitumor immunity. Binding of TIGIT on natural killer (NK) and T cells to CD155/CD112 in tumors is supposed to be inhibitory for antitumor immunity. CD155 and CD112 expression was specifically downregulated by FLT3 inhibition in FLT3-mutated cell lines. Direct cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against these cells by NK cells were enhanced. In addition, the HDAC inhibitor suppressed the growth of drug-resistant multiple myeloma (MM) cell lines and enhanced ADCC of therapeutic antibodies by upregulating natural killer group 2D (NKG2D) ligands in MM cells. CRBN-deficient cells showed lenalidomide-induced upregulation of phosphorylated glycogen synthase kinase-3 (p-GSK-3) and c-Myc phosphorylation. HDAC and Akt inhibitors downregulated c-Myc by blocking GSK-3 phosphorylation and were supposed to overcome resistance to lenalidomide.

研究分野：血液内科学

キーワード：AML TIGIT CD155/CD112 MM HDAC inhibitor Akt inhibitor

## 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍の再発・難治化にはPD-1などの免疫チェックポイント分子による腫瘍免疫からの回避(escape)が深く関与する。急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)においても白血病幹細胞が積極的に腫瘍免疫を逃れ残存し再発をもたらす可能性が示され、AML細胞の腫瘍免疫からのescapeが注目されている。研究代表者は新規抗腫瘍薬として注目されるヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase: HDAC)阻害薬の抗腫瘍効果について新しい分子メカニズムを明らかにしてきた。特に、HDAC阻害薬は細胞内シグナルを修飾して腫瘍の増殖抑制・アポトーシス亢進をもたらすと共に、治療抗体のantibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)活性を増強するなど免疫賦活化作用を有することを明らかにした。本研究では、HDAC阻害薬を含む低分子化合物により細胞内シグナル修飾などによる抗腫瘍効果と免疫賦活化の両面から造血器腫瘍の難治性を克服する新規治療法の開発を目指す。

## 2. 研究の目的

本研究では、多発性骨髄腫とAMLに対して低分子化合物を用いて抗腫瘍作用と免疫賦活化の両面から高い治療効果を発揮し難治性を克服する新規治療法の開発基盤を確立する。

(1) 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いた、HDAC及びAKTの阻害による骨髄腫難治性克服の検討

これまでの研究によりHDAC阻害薬とAKT阻害薬の併用が高い抗骨髄腫効果をもたらすことを明らかにした。同時に、HDAC阻害薬はNKG2Dリガンドの発現上昇を介して腫瘍免疫を賦活化した。本研究ではHDAC及びAKTの阻害による抗腫瘍効果と免疫賦活化による難治性の克服の臨床応用にむけて、臨床検体への効果の解析とマウス骨髄腫モデルを用いたin vivo preclinical studyを行う。加えて、我々はHDAC+AKT阻害が多発性骨髄腫に対する主要な治療薬であるIMiDs(immunomodulatory drugs:免疫調整薬)レナリドミドに対する耐性を克服する可能性を示した(Hirano M, Imai Y et al. 第81回日本血液学会学術集会 2019, 東京)。本研究によりその克服が急務となっているレナリドミドに対する耐性に対する新たな解決法の確立が期待される。HDACとAKTを同時に阻害するdual inhibitorのCUDC-907についても解析を行う。CUDC-907は多発性骨髄腫、悪性リンパ腫に対して単剤で抗腫瘍効果について解析されphase I, II studyにより有効性・安全性が明らかにされつつある。これまでの解析でCUDC-907の免疫賦活化やレナリドミド耐性の克服の可能性を独自に見出した。本研究により多発性骨髄腫治療におけるCUDC-907の有用性を明らかにすることが期待される。

(2) FLT3阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用したAML新規治療法の開発

AMLは通常の化学療法のみで根治を得られる症例は3割程度である。特に、増殖に関与する膜型チロシンキナーゼFLT3変異陽性などの高リスク症例で根治を得るためには、アロ免疫を利用した同種造血幹細胞移植(アロ移植)が必要となることが多い。しかしながら、アロ移植はgraft versus host disease (GVHD)による重篤な障害が問題となる。本研究では、このような合併症なく腫瘍細胞に対する同種免疫を活性化する新たな治療法として低分子化合物を用いる手法を開発する。特にFLT3-internal tandem duplication (ITD)/tyrosine kinase domain (TKD)変異を標的とする新規分子標的治療薬キザルチニブ/ギルテリチニブなどの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討の報告はこれまでない。分子標的薬が開発されたIDH1, IDH2についても同様に解析する。

## 3. 研究の方法

(1) 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いた、HDAC及びAKTの阻害による骨髄腫難治性克服の検討

2020年度:多施設共同研究(当院、日本赤十字社医療センター、日本医科大学、順天堂大学、群馬大学、埼玉医大、東京女子医大)で収集した難治性骨髄腫患者由来CD38/CD138陽性細胞をマウスストローマ細胞株HESS-5上で培養し、HDAC、AKT阻害薬、その併用、CUDC-907による抗骨髄腫効果をフローサイトメトリーによる生細胞数測定で解析する。その際、増殖・アポトーシスに関わる遺伝子変化も解析する。特に、レナリドミド耐性症例を中心に解析し耐性克服が可能か検討する。

2021, 2022年度: NOGマウスに健常人末梢血由来T細胞、NK細胞を移植しヒト免疫環境を再現した上で、レナリドミド耐性骨髄腫細胞株のxenograft mouse modelを作成する。HDAC/AKT阻害薬あるいはCUDC-907とダラツムマブ(抗CD38抗体)あるいはエロツズマブ(抗SLAMF7抗体)の抗体薬併用療法を行いin vivo imaging system (IVIS)イメージングシステムを用いて、レナリドミド抵抗性腫瘍に対しHDAC/AKT阻害薬・抗体薬併用が有効かin vivoで評価する。移植した腫瘍細胞の免疫関連分子の表面抗原及びmRNAの変化も併

せて解析する。レナリドミド以外の各種薬剤耐性細胞株についても同様に解析する。

(2) FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発

2020 年度： 免疫担当細胞のチェックポイント分子 TIGIT は白血病細胞上 CD155/CD112 と結合し NK 活性や T 細胞傷害を抑制する。キザルチニブ、ギルテリチニブ処理で CD155/CD112 発現が低下し腫瘍免疫が賦活化されるか検討する。FLT3 変異強制発現による CD155/CD112 発現増強の有無を解析する。

NK 細胞の抗腫瘍作用や、ADCC 作用を有する CD33 抗体(リンツズマブ)による ADCC 作用が FLT3 阻害薬で増強するか解析する。免疫チェックポイント分子受容体抗体(抗 TIGIT 抗体・抗 CD96 抗体)、リガンド抗体(抗 CD155 抗体・抗 CD112 抗体)単剤または阻害薬併用によって NK 細胞の抗腫瘍作用や ADCC 作用が増強するか解析する。FLT3-ITD 陽性白血病細胞株(MV4-11, MOLM-13, MOLM-14)に加えて、FLT3 変異のない細胞株(THP-1)についても検討する。

#### 4 . 研究成果

1) Masuda T, Maeda S, Shimada S, Sakuramoto N, Morita K, Koyama A, Suzuki K, Mitsuda Y, Matsuo H, Kubota H, Kato I, Tanaka K, Takita J, Hirata M, Kataoka TR, Nakahata T, Adachi S, Hirai H, Mizuta Shuichi, Naka K, Imai Y, Kimura S, Sugiyama Hiroshi, Kamikubo Y. RUNX1 transactivates BCR-ABL1 expression in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Science* 113, 529-539, 2022. PMID: 34902205 DOI: 10.1111/cas.15239. FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発に関連して造血器腫瘍の難治化のメカニズムを解析した。

2) Kaito Y, Hirano M, Futami M, Nojima M, Tamura H, Tojo A, Imai Y\*. CD155 and CD112 as possible therapeutic targets of FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia. *Oncology Letters* 23(2), 51. 2022. doi: 10.3892/ol.2021.13169. \* corresponding author FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発に関連して FLT3 阻害の CD155, CD112 発現への影響を明らかにした。

3) Iimura Y, Andoh S, Kawamata T, Sato A, Yokoyama K, Imai Y, Tojo A, Nojima M, Sugiura M, Kuroda S. Thiamine Deficiency and Neurological Symptoms in Patients with Hematological Cancer Receiving Chemotherapy: A Retrospective Analysis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 12, 726-732, 2021. DOI 10.1055/s-0041-1735825. FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発に関連して化学療法時の副作用について解析した。

4) Iimura Y, Kurokawa T, Andoh S, Kanemoto Y, Kawamata T, Yazawa K, Sato A, Yokoyama K, Imai Y, Tsurita G, Ahiko Y, Aikou S, Shida D, Nojima M, Tojo A, Sugiura M, Kuroda S. Association between thiamine decrease and neuropsychiatric symptoms in gastrointestinal and hematological cancer patients receiving chemotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021. Sep;141:111929. PMID: 34328118. FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発に関連して化学療法時の副作用について解析した。

5) Yasui H, Kobayashi M, Sato K, Kondoh K, Ishida T, Kaito Y, Tamura H, Handa H, Tsukune Y, Sasaki M, Komatsu N, Tanaka N, Tanaka J, Kizaki M, Kawamata T, Makiyama J, Yokoyama K, Imoto S, Tojo A, Imai Y\*. Circulating cell-free DNA in the peripheral blood plasma of patients is an informative biomarker for multiple myeloma relapse. *International Journal of Clinical Oncology* 26, 2142-2150, 2021. DOI 10.1007/s10147-021-01991-z. \* corresponding author 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いた、HDAC 及び AKT の阻害による骨髄腫難治性克服の検討に関連して再発診断の手法を開発した。

6) Kaito Y, Konuma T, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Okabe M, Imai Y, Takahashi S, Tojo A. Prognostic impacts of peripheral blood erythroblasts after single-unit cord blood transplantation. *International Journal of Laboratory Hematology* 43(6), 1437-1442, 2021. FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発に関連して造血器腫瘍の予後予測について解析した。

7) Hosen N, Yoshihara S, Takamatsu H, Ri M, Nagata Y, Kosugi H, Shimomura Y, Hanamura I, Fuji S, Minauchi K, Kuroda J, Suzuki R, Nishimura N, Uoshima N, Nakamae H, Kawano Y, Mizuno I, Gomyo H, Suzuki K, Ozaki S, Nakamura S, Imai Y, Kizaki M, Negoro E, Handa H, Iida S. Expression of activated integrin  $\beta 7$  in multiple myeloma patients. *International Journal of Hematology* 114, 3-7, 2021. doi: 10.1007/s12185-021-03162-2. 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いた、HDAC 及び AKT の阻害による骨髄腫難治性克服の検討に関連して新規細胞療法の開発を検討した。

8) Kubota H, Masuda T, Noura M, Furuichi K, Matsuo H, Hirata M, Kataoka TR, Hiramatsu H, Yasumi T, Nakahata T, Imai Y, Takita J, Adachi S, Sugiyama H, Kamikubo

Y. RUNX inhibitor suppresses graft-versus-host disease through targeting RUNX-NFATC2 axis. *eJHaem* 2(3), 449-458, 2021. <https://doi.org/10.1002/jha2.230>. FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発に関連して造血器腫瘍治療の合併症について解析した。

9) Hirano M, Imai Y\*, Kaito Y, Murayama T, Sato K, Ishida T, Yamamoto J, Ito T, Futami M, Ri M, Yasui H, Denda T, Tanaka Y, Ota Y, Nojima M, Kamikubo Y, Gotoh N, Iida S, Handa H, Tojo A. Small-molecule HDAC and Akt inhibitors suppress tumor growth and enhance immunotherapy in multiple myeloma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 40: Article number: 110, 2021. \*: corresponding author 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いて、HDAC 及び AKT の阻害による骨髄腫難治性克服について検討した。

10) Tanaka N, Imai Y\*, Yoshinaga K, Shiseki M, Tanaka J. Fractionated Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide with Rituximab as a Safe and Effective Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Severe Comorbidities. *Annals of Hematology* 99, 2577-2586, 2020. \*: corresponding author FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発に関連して造血器腫瘍治療の合併症について解析した。

11) Cho J, Horikawa Y, Enya M, Takeda J, Imai Y, Imai Y, Handa H, Imai T. L-Arginine prevents cereblon-mediated ubiquitination of glucokinase and stimulates glucose-6-phosphate production in pancreatic  $\beta$ -cells. *Communications Biology* 3, Article number: 497, 2020. 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いて、HDAC 及び AKT の阻害による骨髄腫難治性克服に関連して IMiDs の作用機序について検討した。

12) Hirano M, Kimura K, Ishigaki T, Nojima M, Daimon M, Morita H, Takenaka K, Xu B, Sawada N, Hirokawa M, Komuro I, Morisaki T, Yotsuyanagi H, Kawamata T, Yokoyama K, Konuma T, Kato S, Yasui H, Nagamura-Inoue T, Uchimaru K, Takahashi S, Imai Y, Tojo A. High prevalence of left ventricular non-compaction and its impact on chemotherapy-related cardiac dysfunction in patients with hematological diseases. *Circulation Journal* 84, 1957-1964, 2020. FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発に関連して造血器腫瘍治療の合併症について解析した。

13) Kobayashi M, Ando S, Kawamata T, Makiyama J, Yokoyama K, Imai Y, Tojo A. Clinical Features and Outcomes of Adult Langerhans Cell Histiocytosis: A Single-Center Experience. *Int J Hematol* 112, 185-192, 2020. doi: 10.1007/s12185-020-02892-z. FLT3 阻害薬などの低分子化合物による免疫賦活化の可能性の検討とそれを利用した AML 新規治療法の開発に関連して希少造血器腫瘍治療について解析した。

14) Cho J, Hiramoto M, Masaike Y, Sakamoto S, Imai Y, Imai Y, Handa H, Imai T. UGGT1 retains proinsulin in the endoplasmic reticulum in an arginine dependent manner. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 527, 668-675, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.04.158>, 2020. 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いて、HDAC 及び AKT の阻害による骨髄腫難治性克服に関連して IMiDs の作用機序について検討した。

15) Futami M, Suzuki K, Kato S, Tahara Y, Ohmae S, Imai Y, Mimura T, Watanabe Y, Tojo A, Nojima M. The novel multi-cytokine inhibitor TO-207 specifically inhibits pro-inflammatory cytokine secretion in monocytes without affecting the killing ability of CAR T cells. *PLOS ONE* 15, e0231896, 2020. 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いて、HDAC 及び AKT の阻害による骨髄腫難治性克服に関連して新規細胞療法について検討した。

16) Ishibashi M, Ueda K, Imai Y, Inokuchi K, Morita R, Tamura H. Notch1-JAG1 signaling induces aggressive myeloma cell behaviors. *International Journal of Myeloma* 10, 1-7, 2020. 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いて、HDAC 及び AKT の阻害による骨髄腫難治性克服に関連して骨髄腫の難治化メカニズムについて検討した。

17) Ishibashi M, Takahashi R, Tsubota A, Sasaki M, Handa H, Imai Y, Tanaka N, Tsukune Y, Tanosaki S, Ito S, Asayama T, Sunakawa M, Kaito Y, Kuribayashi-Hamada Y, Kondo-Onodera A, Moriya K, Komatsu N, Tanaka J, Odajima T, Sugimori H, Inokuchi K, and Tamura H. SLAMF3-mediated signaling via ERK pathway activation promotes aggressive myeloma behaviors in multiple myeloma. *Molecular Cancer Research* 18, 632-643, 2020. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0391. 多発性骨髄腫臨床検体・マウスモデルを用いて、HDAC 及び AKT の阻害による骨髄腫難治性克服に関連して骨髄腫の難治化メカニズムについて検討した。

## 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 2件）

1. 著者名 Hirano Mitsuhiro, Imai Yoichi, Kaito Yuta, Murayama Takahiko, Sato Kota, Ishida Tadao, Yamamoto Junichi, Ito Takumi, Futami Muneyoshi, Ri Masaki, Yasui Hiroshi, Denda Tamami, Tanaka Yukihisa, Ota Yasunori, Nojima Masanori, Kamikubo Yasuhiko, Gotoh Noriko, Iida Shinsuke, Handa Hiroshi, Tojo Arinobu	4. 巻 40
2. 論文標題 Small-molecule HDAC and Akt inhibitors suppress tumor growth and enhance immunotherapy in multiple myeloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 110 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13046-021-01909-7	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 Yasui Hiroshi, Kobayashi Masayuki, Sato Kota, Kondoh Kanya, Ishida Tadao, Kaito Yuta, Tamura Hideto, Handa Hiroshi, Tsukune Yutaka, Sasaki Makoto, Komatsu Norio, Tanaka Norina, Tanaka Junji, Kizaki Masahiro, Kawamata Toyotaka, Makiyama Junya, Yokoyama Kazuaki, Imoto Seiya, Tojo Arinobu, Imai Yoichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Circulating cell-free DNA in the peripheral blood plasma of patients is an informative biomarker for multiple myeloma relapse	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2142 ~ 2150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01991-z	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 Kaito Yuta, Hirano Mitsuhiro, Futami Muneyoshi, Nojima Masanori, Tamura Hideto, Tojo Arinobu, Imai Yoichi	4. 巻 23
2. 論文標題 CD155 and CD112 as possible therapeutic targets of FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 51 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2021.13169	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 Tanaka Norina, Imai Yoichi, Yoshinaga Kentaro, Shiseki Masayuki, Tanaka Junji	4. 巻 99
2. 論文標題 Fractionated ifosfamide, carboplatin, and etoposide with rituximab as a safe and effective treatment for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma with severe comorbidities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 2577 ~ 2586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04267-0	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 Imai Yoichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Latest Development in Multiple Myeloma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2544 ~ 2544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092544	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 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 海渡裕太、平野光人、二見宗孔、杉本絵美、合山進、王艶華、田中淳司、田村秀人、東條有伸、今井陽一
2. 発表標題 急性骨髄性白血病に対する免疫チェックポイント改変NK細胞療法
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 海渡裕太、杉本絵美、合山進、田中淳司、田村秀人、今井陽一
2. 発表標題 急性骨髄性白血病に対する改変NK細胞療法の検討
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井 陽一
2. 発表標題 再発・難治多発性骨髄腫に対するBCMA標的療法の作用機序と臨床成績 / Action mechanisms of BCMA -targeted therapies for multiple myeloma and their promising and exciting clinical results in relapse/refractory patients. Recent advances in targeted therapy for B-cell malignancies.
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 海渡 裕太、平野 光人、二見 宗孔、田村 秀人、東條 有伸、今井 陽一
2. 発表標題 AMLにおける免疫チェックポイント分子CD155/CD112を標的としたFLT3阻害療法の可能性
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 平野 光人、今井 陽一、村山 貴彦、佐藤 広太、山本 淳一、伊藤 拓水、二見 宗孔、李 政樹、安井 寛、上久保 靖彦、後藤 典子、石田 禎夫、飯田 真介、半田 宏、東條 有伸
2. 発表標題 HDAC阻害薬とAKT阻害薬は多発性骨髄腫に対して増殖を抑制し腫瘍免疫を賦活化する
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020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	安井 寛  (Ysui Hiroshi)  (40448593)	聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授   (32713)	

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