

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07239

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Pharmacologically-directed termination of anti-apoptosis 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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：白血病細胞を脱メチル化薬長期培養し、遺伝子発現BCL-2 0.962、TP53 0.9、TP53AIP1 3.6、TP53I11 2.0、蛋白でBCL2低下、TP53発現回復、PT53AIP1、TP53/11増加、MDM2低下が認められ、アポトーシス死が増強された。VenetoclaxやMcl-1阻害薬との併用効果が得られた。CD33陽性白血病細胞にて単球をeffectorとしてCD33抗体薬Aと培養しADCC活性の発現、さらにアポトーシス死が誘導された。caspase 9, 3, 7, 8の切断・活性化が生じた。venetoclaxやgilteritinibとの併用果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2021年に登場したBcl-2阻害薬Venetoclax+脱メチル化薬azacitidine療法はここ2年で瞬く間に高齢者急性骨髄性白血病の標準治療となった。奏効率は65%、全生存中央値は14.7か月となる。しかしながら未だ本治療の真の作用機序は解明されていない。また本治療に耐性化した白血病の予後は半年以内と非常に厳しく、耐性克服法は見出されていない。本研究は2剤併用の基礎薬理の解明に迫り、さらに耐性克服戦略法の新しい方向性を基礎的に構築することのできた、臨床応用に直結する重要な研究である。

研究成果の概要(英文)：1) Leukemia cells were cultured with the demethylating drug decitabine, and the gene expression ratios were BCL-2 0.962, TP53 0.9, TP53AIP1 3.6, and TP53I11 2.0. Western blot showed a decrease in BCL2 and MDM2, and recovery of TP53 expression. Decitabine-induced apoptosis was enhanced. This resulted in a synergistic effect with venetoclax or Mcl-1 inhibitors. 2) Monocytic cells were used as effectors and cultured with CD33 antibody drug A in CD33-positive leukemic cells. ADCC activity was demonstrated, and apoptosis was induced. Western blot showed cleavage and activation of intrinsic caspase 9, 3, 7 and extrinsic caspase 8. Furthermore, the cell proliferation inhibitory effect was enhanced by combination with venetoclax or the FLT3 inhibitor gilteritinib. Progressively, the new liposomal cytarabine-containing anticancer drug B was transferred into cells via a pathway different from that of cytarabine, and exerted a cytotoxicity.

研究分野：血液内科学、臨床腫瘍学、臨床薬理学

キーワード：分子標的治療 細胞療法 血液腫瘍学 薬物治療学 アポトーシス抵抗性 エピゲノム修飾

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血液がんである急性骨髄性白血病では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治療に反応せず、5 年生存率は若年成人 40%、高齢者 10%である。再発白血病がん細胞は抗がん薬耐性となる為である。治療の根幹はシタラビン併用療法で今後も backbone regimen として揺るぎない。シタラビンはトランスポーター-hENT1 を介し細胞内に転入され、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 S 期に核 DNA に転入され DNA 合成を阻害し、内因系経路によるアポトーシスを誘導する。申請者らは先行研究で樹立したシタラビン耐性培養白血病細胞株で、トランスポーター減少とリン酸化酵素低下によるシタラビン 3 リン酸生成阻害が耐性機序であることを示した。特筆すべきは、内因系アポトーシスの抗アポトーシスタンパク Bcl-2, Mcl-1 の過剰発現がもう一つの重要な耐性機序であると突き止めた(基盤(C) 18K07294)。類薬クロファラビン耐性細胞株でも同様の耐性機序を見出し、白血病細胞では抗アポトーシスが普遍的に薬剤耐性に関与することを見出した。以上を踏まえ、「内因系経路の抗アポトーシスタンパク Bcl-2, Mcl-1 過剰発現を克服する至適治療法は何か」、ひいては「薬剤耐性を克服するための抗アポトーシス解除の至適治療戦略は何か」が本研究課題の「問い」であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、細胞内薬理に基づき 内因系経路の抗アポトーシスタンパク(Bcl-2, Mcl-1)に対する至適阻害法を確立し、更に Bcl-2, Mcl-1 の関与しない外因系アポトーシスを迂回路として活性化させ、総合的に抗アポトーシス解除による耐性克服を目指す事であった。即ち、Bcl-2, Mcl-1 の薬理的至適阻害と外因系アポトーシス経路の活性化を両輪とする薬剤耐性克服のための抗アポトーシス解除による至適治療戦略を確立することであった。

内因系経路の抗アポトーシスタンパク(Bcl-2, Mcl-1)過剰発現を克服するため、脱メチル化薬を用いたエピジェネティック制御により Bcl-2, Mcl-1 発現抑制を試みた。さらに Bcl-2 阻害薬 venetoclax を併用した。venetoclax 耐性に Mcl-1 が関わると報告され、venetoclax と Mcl-1 阻害薬併用による Bcl-2, Mcl-1 同時阻害を試みた。Bcl-2, Mcl-1 の関与しない外因系アポトーシス経路活性化のため、抗 CD33 抗体の抗体依存性細胞障害作用 (ADCC) を利用した。

3. 研究の方法

実験モデルとして当科で樹立した薬剤耐性白血病細胞とその親株を用いた。さらに、骨髄異形成症候群患者から樹立した白血病細胞株を用いた。細胞増殖抑制効果を XTT アッセイ、細胞死誘導を annexin V 陽性率で求めた。DNA micorarray で発現レベルを網羅的に解析し、methylation array により DNA のメチル化を網羅的に解析した。さらに、各 mRNA レベルを PCR 法で、蛋白発現を Western blot 法で検討した。

4. 研究成果

培養急性骨髄性白血病細胞株 HL-60 とそのシタラビン耐性亜株、FLT3 変異陽性白血病細胞株 MV4-11、骨髄異形成症候群白血病転化細胞株 MDS-L を用いた。

MDS-L を脱メチル化薬 decitabine 5 nM 6 か月間長期培養した(臨床的に脱メチル化薬が 4 6 か月と長期に用いられることに相応する条件)。その前後で行った DNA microarray にて遺伝子発現レベルの発現比率は BCL-2 0.962、BAX 0.95、BAD 1.0、TP53 0.9、TP53AIP1 3.6、TP53I11 2.0 であった。Western blot にて BCL2 タンパク発現の低下と TP53 タンパク発現の回復が認められた。methylation array にて MS4A3 (細胞増殖に関わる) の脱メチル化が認められた。decitabine 低濃度長期 培養後の細胞を用いて decitabine 100 nM、72 時間培養によりアポトーシス死が増強された。このように decitabine 低濃度長期間培養後に抗腫瘍薬感受性が上昇することが明らかになった。更に、PT53AIP1, TP53/11 が増加し、TP53 阻害因子 MDM2 が低下し、BCL2 阻害薬 venetoclax との相乗効果が得られた。一方、同 decitabine 短期培養(5 日間)では、Western blot にて BCL-2 発現は変化しなかった。TP53 発現増加のみが認められた。即ち 2022 年から高齢者 AML の標準治療の一角となった脱メチル化薬+venetoclax の効果は第 1 サイクルと第 4 - 6 サイクルではメカニズムが異なることが判明した。さらに、Mcl-1 阻害薬を複数 (Alvocidib, S64315, AZD5991) を検討し、S64315 との併用により venetoclax、decitabine との併用効果が得られた。

HL-60、MV4-11 の CD33 陽性率はフローサイトメトリー法でそれぞれ 70%、98%であった。HL-60 に CD33 抗体薬 A を 24 時間培養すると細胞の CD33 は陰性化した。単球系 Jurkat 細胞を effector として抗体薬 A と培養しレポーターアッセイを行ったところ、ADCC (抗体依存性細胞

障害)活性が発現することを示した。さらに HL-60 細胞と健常人由来単核球と抗体薬 A を共培養し 48 時間で Annexin 陽性率からアポトーシス死が誘導されることを示した。さらに、Western blot にて内因系アポトーシスタンパク caspase 9, 3, 7 だけでなく外因系アポトーシスタンパク caspase 8 の切断・活性化が生じたことを示した。MV4-11 細胞においても同様の結果が得られた。さらに、HL-60 細胞では venetoclax と併用によりアポトーシス死が増強された。MV4-11 では FLT3 阻害薬 gilteritinib を併用した。gilteritinib 単独の IC50 は 0.12 nM であるが、抗体薬 A との併用で細胞増殖抑制効果が増強された。このように抗体薬 A が免疫担当細胞存在下に複数の白血病細胞株に殺細胞効果を発揮し、さらに複数の他薬との併用効果を発揮することを明らかにした。このように抗体薬 A が免疫担当細胞存在下に白血病細胞株に殺細胞効果を発揮すること、そして内因系、外因系双方を活性化させ死に至らしめたことを明らかにした。内因系を標的とする venetoclax の薬剤耐性を克服しうる最も効果的な戦略であることが示唆された。発展的に、新規リポ化シタラピン含有抗がん薬 B はシタラピンと異なる経路で薬剤が細胞内に転入され、殺細胞効果を発揮することを示した。作用機序として細胞内でのシタラピン 3 リン酸は持続的に生成され DNA 合成を阻害することが判明した。

以上、本研究はエピゲノム標的、アポトーシス抵抗性解除、新規薬剤が新たなる治療戦略となる基礎基盤を示した。2021 年に登場した Bcl-2 阻害薬 Venetoclax+脱メチル化薬 azacitidine 療法はここ 2 年で瞬く間に高齢者急性骨髄性白血病の標準治療となった。奏効率は 65%、全生存中央値は 14.7 か月となる。しかしながら未だ本治療の真の作用機序は解明されていない。また本治療に耐性化した白血病の予後は半年以内と非常に厳しく、耐性克服法は見出されていない。本研究は 2 剤併用の基礎薬理の解明に迫り、さらに耐性克服戦略法の新しい方向性を基礎的に構築することのできた、臨床応用に直結する重要な研究である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Katagiri S, Chi S, Minami Y, Fukushima K, Shibayama H, Hosono N, Yamauchi T, Morishita T, Kondo T, Yanada M, Yamamoto K, Kuroda J, Usuki K, Akahane D, Gotoh A	4. 巻 23
2. 論文標題 Mutated KIT Tyrosine Kinase as a Novel Molecular Target in Acute Myeloid Leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4694-4694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23094694	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 Perl AE, Hosono N, Montesinos P, Podoltsev N, Martinelli G, Panoskaltzis N, Recher C, Smith CC, Levis MJ, Strickland S, Rollig C, Gross-Langenhoff M, Chou WC, Lee JH, Yokoyama H, Hasabou N, Lu QY, Tiu RV, Altman JK.	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical outcomes in patients with relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia treated with gilteritinib who received prior midostaurin or sorafenib	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Cancer Journal	6. 最初と最後の頁 84-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41408-022-00677-7	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 該当する
1. 著者名 Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, Schiller GJ, Martinelli G, Neubauer A, Sierra J, Montesinos P, Recher C, Yoon SS, Hosono N, Onozawa M, Chiba S, Kim HJ, Hasabou N, Lu QY, Tiu R, Levis MJ.	4. 巻 139
2. 論文標題 Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 3366-3375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2021011583	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 Ikezoe T, Ando K, Onozawa M, Yamane T, Hosono N, Morita Y, Kiguchi T, Iwasaki H, Miyamoto T, Matsubara K, Sugimoto S, Miyazaki Y, Kizaki M, Akashi K.	4. 巻 113
2. 論文標題 Phase I study of alvocidib plus cytarabine/mitoxantrone or cytarabine/daunorubicin for acute myeloid leukemia in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4258-4266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15458	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 Miyazaki Y, Kiguchi T, Sato S, Usuki K, Ishiyama K, Ito Y, Suzuki T, Taguchi J, Chiba S, Dobashi N, Tomita A, Harada H, Handa H, Horiiike S, Maeda T, Matsuda M, Ichikawa M, Hata T, Honda S, Iyama S, Suzushima H, Moriuchi Y, Kurokawa T, Yokota K, Ohtake S, Yamauchi T, Matsumura I, Kiyoi H, Naoe T.	4. 巻 116
2. 論文標題 Prospective comparison of 5- and 7-day administration of azacitidine for myelodysplastic syndromes: a JALSG MDS212 trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 228-238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03347-3	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 Jonas BA, Wei AH, Recher C, DiNardo CD, Jang JH, Pratz K, Panayiotidis P, Montesinos P, Yeh SP, Ivanov V, Fiedler W, Yamauchi T, Duan Y, Mendes W, Potluri J, Tews B, Ofran Y.	4. 巻 97
2. 論文標題 Timing of response with venetoclax combination treatment in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 E299-E303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajh.26600	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 Arita K, Murakami J, Iwaki N, Hosono N, Tasaki T, Tsujikawa T, Okazawa H, Imi T, Nannya Y, Ogawa S, Nakao S.	4. 巻 198
2. 論文標題 An eltrombopag-induced remission of bone-marrow aplasia accompanied by marked leukoerythroblastosis and splenomegaly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 e75-e77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.18342	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 Maruyama D, Iida S, Machida R, Kusumoto S, Fukuhara N, Yamauchi N, Miyazaki K, Yoshimitsu M, Kuroda J, Tsukamoto N, Tsujimura H, Usuki K, Yamauchi T, Utsumi T, Mizuno I, Takamatsu Y, Nagata Y, Ota S, Ohtsuka E, Hanamura I, Suzuki Y, Yoshida S, Yamasaki S, Suehiro Y, Kamiyama Y, Fukuhara S, Tsukasaki K, Nagai H.	4. 巻 113
2. 論文標題 Final analysis of randomized phase II study optimizing melphalan, prednisolone, bortezomib in multiple myeloma (JCOG1105)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3267-3270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15484	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 Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I, Novak J, Champion R, Fiedler W, Pagoni M, Bergeron J, Ting SB, Hou JZ, Anagnostopoulos A, McDonald A, Murthy V, Yamauchi T, Wang J, Jiang Q, Sun Y, Chyla B, Mendes W, DiNardo CD.	4. 巻 140
2. 論文標題 Long-term follow-up of VIALE-C in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2754-2756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2022016963	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 Itoh K, Shigemi H, Kinoshita K, Tsukasaki H, Imamura S, Morinaga K, Yoshio N, Nakayama T, Inoue H, Ueda T, Yamauchi T, Iwasaki H.	4. 巻 61
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Caspofungin Treatment in Febrile Neutropenic Patients with Hematological Disorders: A Multicenter Consecutive Case Series	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3037-3044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9070-21	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 Ikezoe T, Usuki K, Aida K, Hatayama T, Shirahase T, Yamauchi T.	4. 巻 114
2. 論文標題 Cusatuzumab plus azacitidine in Japanese patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia ineligible for intensive treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1037-1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15663	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 Tasaki T, Tsujikawa T, Hosono N, Mori T, Makino A, Kiyono Y, Okazawa H, Yamauchi T.	4. 巻 47
2. 論文標題 Quantitative Assessment of Bone Marrow Activity Using 18F-FLT PET in Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndromes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 1048-1055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000004419	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 Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, Schiller GJ, Martinelli G, Neubauer A, Sierra J, Montesinos P, Recher C, Yoon SS, Maeda Y, Hosono N, Onozawa M, Kato T, Kim HJ, Hasabou N, Nuthethi R, Tiu R, Levis MJ.	4. 巻 29
2. 論文標題 Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/ Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 265.e1-265.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2022.12.006	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 Kim WS, Fukuhara N, Yoon DH, Yamamoto K, Uchida T, Negoro E, Izutsu K, Terui Y, Nakajima H, Ando K, Suehiro Y, Kang HJ, Ko PS, Nagahama F, Sonehara Y, Nagai H, Tien HF, Kwong YL, Tobinai K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Darinaarsin in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of an Asian Phase 2 Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood Advances	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) 10.1182/bloodadvances.2022008615	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 Hosono N, Chi S, Yamauchi T, et al.	4. 巻 114
2. 論文標題 Clinical utility of genomic profiling of AML using paraffin-embedded bone marrow clots: HM-SCREEN-Japan 01	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2098-2108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15746	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 Hosono N, Okura M, Morita H, Itoh K, Araie H, Matsuda Y, Yamauchi T.	4. 巻 113
2. 論文標題 Clinical outcomes of gemtuzumab ozogamicin for relapsed acute myeloid leukemia: single-institution experience International Journal of Hematology.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol. 2021	6. 最初と最後の頁 362-369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03023-4.	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 Igarashi T, Kishi S, Hosono N, Higashi T, Iwao T, Yano R, Tsukamoto H, Goto N, Yamauchi T, Ueda T.	4. 巻 87
2. 論文標題 Population pharmacokinetic model development and exposure-response analysis of vincristine in patients with malignant lymphoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 501-511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-020-04220-y.	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 Maruyama D, Iida S, Ogawa G, Fukuhara N, Seo S, Miyazaki K, Yoshimitsu M, Kuroda J, Tsukamoto N, Tsujimura H, Hangaishi A, Yamauchi T, Utsumi T, Mizuno I, Takamatsu Y, Nagata Y, Minauchi K, Ohtsuka E, Hanamura I, Yoshida S, Yamasaki S, Suehiro Y, Kamiyama Y, Tsukasaki K, Nagai H.	4. 巻 192
2. 論文標題 Randomised Phase II Study to Optimise Melphalan, Prednisolone, and Bortezomib in Untreated Multiple Myeloma (JCOG1105).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Haematol	6. 最初と最後の頁 531-541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16878	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 Lee S, Fujita K, Morishita T, Negoro E, Oiwa K, Tsukasaki H, Yamamura O, Ueda T, Yamauchi T.	4. 巻 192
2. 論文標題 Prognostic utility of a geriatric nutritional risk index in combination with a comorbidity index in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Haematol	6. 最初と最後の頁 100-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16743	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 Oiwa K, Fujita K, Lee S, Morishita T, Tsukasaki H, Negoro E, Ueda T, Yamauchi T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Utility of the Geriatric 8 for the Prediction of Therapy-Related Toxicity in Older Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncologist	6. 最初と最後の頁 215-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/onco.13641	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 Taniguchi S, Yamauchi T, Choi I, Fukuhara N, Potluri J, Salem AH, Hong WJ, Honda H, Nishimura Y, Okubo S, Usuki K.	4. 巻 51
2. 論文標題 Venetoclax in combination with azacitidine in Japanese patients with acute myeloid leukaemia: phase 1 trial findings.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 857-864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab018.	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 Yamauchi T, Yoshida C, Usuki K, Takada S, Matsumura I, Dobashi N, Miyazaki Y, Miyamoto T, Iida H, Asou N, Kuroda J, Ichikawa S, Komatsu N, Mendes W, Honda H, Okubo S, Kurokawa M, Jiang Qi, Wei A, Ishizawa K.	4. 巻 51
2. 論文標題 Venetoclax plus low-dose cytarabine in Japanese patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1372-1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab112.	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 Oiwa K, Hosono N, Nishi R, Scotto L, O' Connor OA, Yamauchi T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Characterization of newly established Pralatrexate-resistant cell lines and the mechanisms of resistance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 879- -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08607-9	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 Lee S, Ueda T, Yamauchi T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Prognostic impact of six versus eight cycles of standard regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma: propensity score-matching analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESMO open	6. 最初と最後の頁 100210- -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.esmoop.2021.100210	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 Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I, Novak J, Stevens D, Fiedler W, Pagoni M, Bergeron J, Ting B, Hou JZ, Anagnostopoulos A, McDonald AB, Murthy V, Yamauchi T, Wang J, Chyla B, Sun Y, Jiang Qi, Mendes WL, Hayslip J, DiNardo CD.	4. 巻 11
2. 論文標題 6-month follow-up of VIALE-C demonstrates improved and durable efficacy in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Cancer J	6. 最初と最後の頁 171- -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41408-021-00565-6	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

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 山内高弘
2. 発表標題 がん化学療法と高尿酸血症
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山内高弘
2. 発表標題 ベネトクラクスの Practical マネジメント、AML の移植におけるベネトクラクス併用療法の役割
3. 学会等名 第45回日本造血・免疫細胞療法学会 (招待講演)
4. 発表年 2022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 ~ 造血器腫瘍を中心に ~
3. 学会等名 第20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	Daver NG, Stevens DA, Hou JZ, Yamauchi T, Moshe Y, Fong CY, Marzocchetti A, Adamec R, Patel M, Lambert S, Wu K, Roellig C.
2. 発表標題	Lenzoparlimab (lemzo) with venetoclax (ven) and/or azacitidine (aza) in patients (pts) with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndromes (MDS): A phase 1b dose escalation study.
3. 学会等名	2022 ASCO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Hosono N, Yamauchi T, Chi S, Katagiri S, Gotoh A, Eguchi M, Morishita T, Ogasawara R, Kondo T, Yanada M, Yamamoto K, Kobayashi T, Kuroda J, Usuki K, Utsu Y, Aotsuka N, Yoshimitsu M, Ishitsuka K, Ono T, Minami Y
2. 発表標題	HM-SCREEN-Japan 01: a mutation profiling multicenter study on patients with acute myeloid leukemia
3. 学会等名	19th Annual Meeting of the Japanese-Society-of-Medical-Oncology (JSMO) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	海老田ゆみえ, 漆崎絵理香, 大嶋祐喜, 増永志穂, 細野奈穂子, 前田典江, 松本玲奈, 新家裕朗, 森田美穂子, 松田安史, 根来英樹, 浦崎芳正, 山内高弘
2. 発表標題	オモテ・ウラ検査不一致を呈し緊急に異型適合血を輸血した1症例
3. 学会等名	第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	西 理恵, 藤田 慧, 松田安史, 鎌谷直之, 山内高弘
2. 発表標題	Methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) 欠損癌細胞株におけるポリアミン合成阻害薬SAM486Aと代謝拮抗薬シタラピンの併用効果
3. 学会等名	第6回日本臨床薬理学会 東海・北陸地方会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 五十嵐敏明, 岸 慎治, 細野奈穂子, 後藤伸之, 山内高弘
2. 発表標題 悪性リンパ腫成人患者におけるvincristine TDMのためのlimited sampling strategyの検討
3. 学会等名 第6回日本臨床薬理学会 東海・北陸地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細野奈穂子, 山内高弘, 池 成基, 福島健太郎, 柴山浩彦, 片桐誠一朗, 後藤明彦, 江口基紀, 森下喬允, 小笠原励起, 近藤 健, 柳田正光, 山本一仁, 古林 勉, 黒田純也, 白杵憲祐, 宇津欣和, 吉満 誠, 石塚賢治, 小野孝明, 高橋直人, 井山 諭, 小島研介, 中邑幸伸, 福原 傑, 伊豆津宏二, 山内寛彦, 湯田淳一郎, 南 陽介
2. 発表標題 Analysis of WT1 mutations and expression in R/R-AML and newly diagnosed unfit AML: HM-SCREEN-Japan 01
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本玲奈, 塚本裕貴, 新家裕朗, 松田安史, 森田美穂子, 細野奈穂子, 根来英樹, 山内高弘
2. 発表標題 The duration of hospitalization with AZA or in combination with venetoclax for the treatment of AML
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新家裕朗, 細野奈穂子, 辻川哲也, 岡沢秀彦, 山内高弘
2. 発表標題 Evaluation of gut acute GVHD by diffusion weighted imaging with background signal suppression
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福島健太郎, 江口基紀, 森下喬允, 池 成基, 上田智朗, 細野奈穂子, 山内高弘, 片桐誠一郎, 後藤明彦, 近藤 健, 柳田正光, 山本一仁, 黒田純也, 白杵憲祐, 宇津欣和, 吉満 誠, 石塚賢治, 小野孝明, 高橋直人, 井山 諭, 小島研介, 中村幸伸, 福原 傑, 伊豆津宏二, 山内寛彦, 湯田淳一郎, 南 陽介
2. 発表標題 Prognostic impact of mutant FLT3 variant allelic frequency in R/R AML/newly diagnosed unfit AML
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 一仁, 福原規子, 山内高弘, 根来英樹, 内田俊樹, 伊豆津宏二, 丸山 大, 照井康仁, 中島秀明, 安藤 潔, 末廣陽子, 崔 日承, 兼村信宏, 中村信彦, 山本 豪, 前田嘉信, 柴山浩彦, 永浜文子, 曽根原裕介, 永井宏和, 飛内賢正
2. 発表標題 Japanese subgroup analysis in the Asian phase II study of darinaparsin in patients with r/r PTCL
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池 成基, 福島健太郎, 上田智朗, 片桐誠一郎, 後藤明彦, 細野奈穂子, 山内高弘, 塚本祥吉, 栢森健介, 竹田勇輔, 坪田惠美子, 小山大輔, 池添隆之, 吉田近思, 諫田淳也, 池田大輔, 小林敬宏, 山下鷹也, 高橋直人, 吉本五一, 福原 傑, 伊豆津宏二, 山内寛彦, 湯田淳一郎, 南 陽介
2. 発表標題 Background of HM-SCREEN-JAPAN02: a practice-oriented rapid gene-testing study
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚本裕貴, 細野奈穂子, 松本玲奈, 新家裕朗, 多崎俊樹, 森田美穂子, 松田安史, 根来英樹, 辻川哲也, 岡沢秀彦, 山内高弘
2. 発表標題 Liver iron quantification using MRI R2* mapping in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 李 心, 藤田 慧, 塚崎 光, 大岩加奈, 根来英樹, 原 武志, 鶴見 寿, 上田孝典, 山内高弘
2. 発表標題 Clinical presentation and outcome of elderly patients aged 80 years and older with DLBCL
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤田 慧, 李 心, 塚崎 光, 大岩加奈, 根来英樹, 原 武志, 鶴見 寿, 上田孝典, 山内高弘
2. 発表標題 Prognostic impact of geriatric nutritional risk index in patients with diffuse large B-cell lymphoma
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田大輔, 池 成基, 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, 近藤 健, 柳田正光, 山本一仁, 古林 勉, 黒田純也, 臼杵憲祐, 宇津欣和, 吉満 誠, 石塚賢治, 小野孝明, 高橋直人, 井山 諭, 小島研介, 中邑幸伸, 福原 傑, 伊豆津宏二, 山内寛彦, 湯田淳一郎, 南 陽介
2. 発表標題 Evaluation of ELN classification with NGS analysis in AML: HM-SCREEN-JAPAN01
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森田美穂子, 塚本裕貴, 松本玲奈, 新家裕朗, 松田安史, 細野奈穂子, 根来英樹, 山内高弘, 牧野嶋秀樹, 成田美優
2. 発表標題 TLS related serum metabolomic analysis identified specific changes in purine and amino acids
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根来英樹, 塚本裕貴, 位田奈緒子, 松本玲奈, 新家裕朗, 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 The Effect of dexamethasone on attenuating vascular pain associated with bendamustine administration
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新井宏典, 宇津欣和, 増田真一, 青墳信之, 福島健太郎, 細野奈穂子, 山内高弘, 片桐誠一朗, 後藤明彦, 江口基紀, 森下喬允, 近藤 健, 柳田正光, 山本一仁, 黒田純也, 白杵憲祐, 吉満 誠, 石塚賢治, 小野孝明, 高橋 直人, 井山 諭, 中邑幸伸, 福原 傑, 伊豆津宏二, 池成基, 山内寛彦, 湯田淳一朗, 南 陽介
2. 発表標題 Tumor-agnostic actionable gene mutations including BRCA in acute myeloid leukemia: HM-SCREEN-JAPAN01
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本玲奈, 塚本裕貴, 位田奈緒子, 新家裕朗, 松田安史, 森田美穂子, 細野奈穂子, 根来英樹, 山内高弘
2. 発表標題 福井県における同種造血幹細胞移植の現状
3. 学会等名 第45回日本造血・免疫細胞療法学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塚本裕貴, 新家裕朗, 松本玲奈, 中屋隆裕, 大蔵美幸, 細野奈穂子, 根来英樹, 山内高弘
2. 発表標題 移植前に潜在性甲状腺機能低下症を認めた急性骨髄性白血病患者が臍帯血移植後の早期
3. 学会等名 第45回日本造血・免疫細胞療法学会
4. 発表年 2023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 白血病細胞株U937のMTAP欠損細胞に対するポリアミン合成阻害薬SAM486Aとヌクレオシドアナログ薬シタラピンの併用効果
3. 学会等名 第56回日本痛風・尿酸核酸学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森田美穂子, 牧野嶋秀樹, 山内高弘
2. 発表標題 腫瘍崩壊症候群に対するメタボローム解析による代謝産物の変動
3. 学会等名 第56回日本痛風・尿酸核酸学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新家裕朗, 根来英樹, 山内高弘
2. 発表標題 中枢神経浸潤を伴う初発神経リンパ腫症に対するチオテパとブスルファンを併用した自家末梢血幹細胞移植
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池 成基, 新井宏典, 宇津欣和, 池田大輔, 上田智朗, 福島健太郎, 小山大輔, 池添隆之, 細野奈穂子, 山内高弘, 吉本五一, 小林敬宏, 高橋直人, 堀口拓人, 井山 諭, 諫田淳也, 近藤 健, 伊豆津宏二, 湯田淳一郎, 南 陽介
2. 発表標題 急性骨髄性白血病におけるアクションナブル変異と新規治療
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2023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Symposium (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Yamauchi
2. 発表標題 Overcoming resistance to anticancer agents in leukemia.
3. 学会等名 第4回国際がんシンポジウム、Educational symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rie Nishi, Takahiro Yamauchi
2. 発表標題 3.Cytotoxic effects of anticancer antimetabolites on methylthioadenosine phosphorylase (MTAP)-deficient cancer cells.
3. 学会等名 The 19th International Purine and Pyrimidine Symposium. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西理恵、山内高弘
2. 発表標題 Methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) 欠損癌細胞株に対する抗癌代謝拮抗薬の効果
3. 学会等名 第5回日本臨床薬理学会 東海・北陸地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細野奈穂子、山内高弘
2. 発表標題 5.Outcomes in patients with R/R AML treated with gilteritinib after prior midostaurin or sorafenib.
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 大蔵美幸、山内高弘
2. 発表標題 Highly sensitive C-reactive protein can stratify overall survival of R-ISS II in multiple myeloma.
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 根来英樹、山内高弘
2. 発表標題 Combined antitumor effect of darinaparsin with other agents in T cell lymphoma cells.
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 森田美穂子、山内高弘
2. 発表標題 Metabolomic analysis for tumor lysis syndrome caused by chemotherapy for hematological malignancies.
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 新家裕朗、山内高弘
2. 発表標題 Evaluation by 18F-FLT PET/MRI in hypoplastic acute promyelocytic leukemia.
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 位田奈緒子、山内高弘
2. 発表標題 Regression of bone marrow fibrosis and reduction of spleen volume after allo HCT for myelofibrosis.
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 Yasushi Miyazaki, Takahiro Yamauchi, et al.
2. 発表標題 Results from a Global Randomized Phase 3 Study of Guadecitabine (G) Vs Treatment Choice (TC) in 302 Patients with Relapsed or Refractory (r/r) Acute Myeloid Leukemia after Intensive Chemotherapy (ASTRAL-2 Study). Gail J.
3. 学会等名 第63回米国血液学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内高弘
2. 発表標題 The latest update of drug treatment of acute myeloid leukemia in elderly. -incorporating a Bcl-2 inhibitor-.
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会Symposium（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kentaro Fukushima, Takahiro Yamauchi, et al.
2. 発表標題 Clinical Significance of FLT3 Mutations in a Comprehensive NGS Multicenter Study of AML: HM-Screen-Japan 01.
3. 学会等名 第63回米国血液学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

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 (高尿酸血症・痛風治療薬)、類似薬の使い分け第3版、	

1. 著者名 山内高弘	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 757
3. 書名 (急性骨髄性白血病)、新臨床腫瘍学 改訂第6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	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)	

6. 研究組織（つづき）

	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）・講師 (13401)	
研究分担者	大藏 美幸 (Okura Miyuki) (30647657)	獨協医科大学・医学部・講師 (32203)	

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