

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月5日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591047

研究課題名（和文）接着耐性を利用した骨髄腫幹細胞の同定と臨床応用

研究課題名（英文）Identification of myeloma stem cells and its clinical application

研究代表者

古川 雄祐（FURUKAWA YUSUKE）

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：00199431

研究成果の概要（和文）：一見均一に見える骨髄腫細胞集団であるが、クローン性の増殖を示す細胞は100～100,000個に1個しか存在しないことは70年代から示されていた。最近の研究から骨髄腫幹細胞のマーカーはCD138<sup>-</sup>/CD19<sup>+</sup>/CD27<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>であることが示されており、これはメモリーBリンパ球に相当する。メモリーBリンパ球の段階で免疫グロブリン重鎖を含む染色体転座や高二倍体化によって骨髄腫幹細胞が生じ、形質細胞に分化した段階で微小環境との相互作用により骨髄腫として発症する。骨髄微小環境との相互作用により細胞周期停止・抗がん剤抵抗性（接着耐性）が獲得されるが、その責任分子がVLA-4（CD49d/CD29）であることを明らかにした。骨髄腫幹細胞を標的とする治療により、治療成績の大いなる改善が期待される。

研究成果の概要（英文）：Although myeloma tissues look homogenous, it has been demonstrated from the 70s that cells with clonogenic growth potential exist only 1 in 100 to 100,000 myeloma cells. Recent investigations indicate that myeloma stem cells express CD19 and CD27 but not CD138 and CD38, suggesting that myeloma stem cells originate from memory B cells. Myeloma stem cells are generated by chromosome translocations involving the immunoglobulin heavy chain gene and hyperdiploidy in memory B cells, and develop into multiple myeloma via interaction with bone marrow microenvironment. VLA-4 (CD49d/CD29 heterodimer)-mediated interaction of myeloma cells with marrow microenvironment underlies cell cycle arrest and drug resistance (cell adhesion-mediated drug resistance). Novel strategies targeting myeloma stem cells are expected to greatly improve the treatment outcome of patients with multiple myeloma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：癌・遺伝子・発現制御・移植再生医療

## 1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫の予後は今日でもなお不良

で、日本骨髄腫研究会の統計によると、1990年から2000年に登録された骨髄腫患者1,383

名の生存期間中央値は3.1年で、10年以上の生存はわずか2.6%であった (Shimizu, K. et al. *Leuk. Lymphoma* 45: 2465, 2004)。治療開始当初は比較的反応は良好であるが、完全寛解に至ることはまれで、数年後に再燃を見ることが多い。また大量化学療法に幹細胞移植を組み合わせても、完治に至る症例はまれである。このことは骨髄腫細胞の中に、抗がん剤に全く反応しない dormant な population すなわち骨髄腫幹細胞が存在することを示唆している。

一般的に骨髄腫細胞は増殖が遅く、細胞周期解析を行うとほとんどが G0/G1 期に停止している。またアポトーシス抵抗性も有することが知られている。このような骨髄腫細胞の特性には、骨髄間質細胞との接着が関与していることが明らかになっている。骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の相互作用は、正常造血幹細胞とニッチの関係を連想させる。ニッチ内で骨芽細胞から受けるシグナルは、造血幹細胞の維持や DNA 損傷の回避に必須である。おそらく骨髄腫幹細胞も造血幹細胞と同様、骨髄間質細胞とくに骨芽細胞との相互作用によって細胞周期停止やアポトーシス抵抗性が賦与されているものと推測される。このことは薬剤耐性や晩期再発の主因と考えられ、その詳細の解明は骨髄腫の治療成績向上に必須である。

一方、骨髄腫幹細胞の同定には、骨髄腫組織の階層構造に関する理解も不可欠である。癌幹細胞が分化して癌組織全体を形成しているとすれば、娘細胞の分化過程をさかのぼることで、癌幹細胞にアプローチできる。癌細胞の分化過程を把握することは必ずしも容易でないが、B リンパ系腫瘍の場合、正常分化を分子レベルでトレースできるので、initial hit が生じた分化段階を推定できる。骨髄腫が由来する形質細胞は、B リンパ球系の最終分化段階に位置する。骨髄において pro B 細胞がまず Igh 遺伝子の D 領域と J 領域で遺伝子再構成をおこし、pre B 細胞へと分化する。Pre B 細胞において V 領域と DJ 領域の結合がおこり、V 鎖遺伝子再構成が完了して V 鎖が発現、 $\mu$  鎖と結合して細胞表面に IgM が出現し mature B 細胞となる。Mature B 細胞は骨髄からリンパ節に移動し、germinal center (GC) において抗原に暴露すると VDJ 領域に somatic hypermutation (SHM) がおこり、1 抗原に対応する特異抗体産生細胞に分化する。この際に自己抗原に反応する細胞はアポトーシスによって除去される (selection)。このようにして特異抗体産生能を獲得した B リンパ球 (post GC cell) は、骨髄に移動して形質細胞に分化するが、一部はメモリーB 細胞としてリンパ節にとどまり、再度抗原に暴露すると増殖・分化して液性免疫を活性化する。すなわちメモリーB 細胞は

特異免疫を維持する幹細胞の役割を担っているといえる。実際、メモリーB 細胞の遺伝子発現プロファイルを解析すると、造血幹細胞や ES 細胞に似たパターンをとっており、自己複製に関係する遺伝子が多数発現していた (Luckey, C. J. et al. *PNAS* 103: 3304, 2006)。

## 2. 研究の目的

以上の背景より骨髄腫幹細胞は、大多数の成熟した骨髄腫細胞よりも未熟な形質を有すると考えられ、post GC cell からメモリーB 細胞に近い可能性が高い。本研究課題においては、1) post GC cell/メモリーB 細胞マーカー・VLA-4 発現・薬剤耐性の3つを手がかりとして骨髄腫幹細胞を同定し、さらに2) 骨髄腫幹細胞における細胞周期停止とアポトーシス抵抗性のメカニズムを解明して、多発性骨髄腫の治療成績向上に貢献することを目的として研究を遂行した。

## 3. 研究の方法

### 1) 骨髄腫幹細胞の同定

一般的にがん幹細胞の同定は、特異的な表面分子 (CD34・CD133・CD44 など) ないしはフローサイトメトリー上 side population (SP) として検出される G0 期停止・低代謝状態を目安としてがん組織から幹細胞に相当する細胞を分離し、免疫不全マウスに移植して確認するという方法が用いられている。本研究においては、表面マーカーに加えて、薬剤抵抗性を利用して機能的な骨髄腫幹細胞を同定することを試みた。

### 2) 骨髄腫幹細胞の生物学的特性の解明

同定した骨髄腫幹細胞より mRNA を精製し、T7 RNA polymerase にて増幅した後に DNA microarray にかき、遺伝子発現を網羅的に解析した。またタンパク質レベルでは Proteome Profiler Array™ (R&D Systems ARY003) を用い、代表的なシグナル分子のリン酸化状態を解析、骨髄腫細胞全体および正常形質細胞と比較して、骨髄腫幹細胞に特異的なシグナル伝達とその背景を解析した。

## 4. 研究成果

### 1) 骨髄腫幹細胞の同定

骨髄腫細胞の表面にはセレクチン・ファミリーに属する CD44 (HCAM)・L-Selectin・PSGL-1・ESL-1、ケモカイン受容体である CD184 (CXCR4)・CD138 (syndecan-1)・CD22・CD40、インテグリン・ファミリーに属する CD11b (LFA-1)・CD18 ( $\beta$ 2-integrin)・CD29 ( $\beta$ 1-integrin)・CD49d ( $\alpha$ 4-integrin; VLA-4 サブユニット)・CD49e ( $\alpha$ 5-integrin; VLA-5 サブユニット)・CD54 (ICAM-1)・CD56 (NCAM) などの接着分子が発現しており、骨

髄間質細胞との相互作用に重要な役割を果たしている。これらの中で薬剤耐性に関与する分子を同定するため、それぞれを特異的にノックダウンする siRNA/shRNA を骨髄腫細胞に導入し、薬剤耐性に及ぼす影響を調べた。その結果、骨髄間質細胞との接着による薬剤耐性（接着耐性）には、CD49d/CD29 複合体すなわち VLA-4 が関与することがわかった。VLA-4 は急性骨髄性白血病でも薬剤耐性における役割が報告されている (Matsunaga, T. et al. Nat. Med. 9:1158, 2003)。また血中 VLA-4 高値の骨髄腫患者は治療抵抗性であることが示されている (Schmidmaier, R. et al. Int. J. Biol. Marker 21:218, 2006)。以上から骨髄腫幹細胞は VLA-4 を発現すると考えた。

一方、骨髄腫細胞の大多数は CD138 を発現しているが、5%未満の細胞は発現を欠いていた。この CD138 細胞を純化して培養すると、CD138<sup>+</sup>群に比べて旺盛なクローン性増殖を示した。また骨髄腫細胞株から SP を分離すると、CD138 は陰性であった。他の表面分子の発現を比較すると、CD138 群では B 細胞マーカーである CD19/CD20 の発現が観察された。すなわち形質細胞よりも未分化な段階に位置する細胞群と考えられた。そこで NOD/SCID マウスへの移植を行うと、CD138 陽性細胞は定着しなかったが、陰性細胞はマウス体内で増殖した。CD138<sup>-</sup>細胞はほとんどが G0/G1 期に停止しており、種々の抗がん剤に抵抗性を示した。すなわち骨髄腫幹細胞としての要件を満たすと考えられる。さらに接着耐性の原因分子である CD49d が陽性で、CD138 が陰性の分画に骨髄腫幹細胞が存在することを確認した (図 1)。

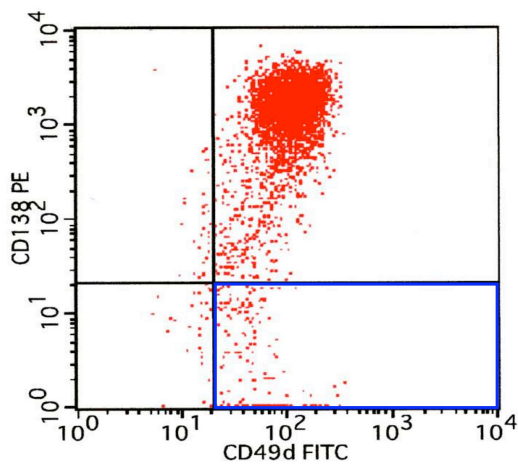


図 1 フローサイトメトリーによる骨髄腫幹細胞の分離

以上より CD138<sup>-</sup>/CD19<sup>+</sup>/CD49d<sup>+</sup>が骨髄腫幹細胞のマーカーと考えられたが、骨髄腫患者の骨髄サンプルからこのパターンを有する細胞を分離すると CD27 を発現していた。そこで CD19<sup>+</sup>/CD27<sup>+</sup>細胞を純化すると、G0/G1 期

に停止しており、薬剤耐性を示し、NOD/SCID マウスへの移植により骨髄腫を発症した。Rasmussen らは、多発性骨髄腫患者の末梢血中に、CD19<sup>+</sup>/CD27<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>のクローナルな B 細胞が存在することを報告している (Leuk. Lymphoma 45:1413, 2004)。これらは成熟骨髄腫細胞と同一の CDR 配列を有していた。また Pilarski らも、形質細胞性白血病において末梢血中の芽球が CD138<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>という表面マーカーを呈した 1 例を報告している (Exp. Hematol. 30:221, 2002)。この例の末梢血芽球は NOD/SCID マウスへの移植により骨髄腫を発症したが、定着した細胞は CD138 が陽性化しており、CD138 陰性の骨髄腫幹細胞が骨髄微小環境において分化したと考えられる。申請者らも形質細胞性白血病で、末梢血の異型細胞で造血前駆細胞のマーカーである CD41 の発現が強く、骨髄においては低かった症例を経験している (日本検査血液学会雑誌 5:323, 2004)。これらは骨髄腫幹細胞の一部が末梢血中に存在している可能性を示しており、自家幹細胞移植の際に考慮すべきである。

## 2) 骨髄腫幹細胞の生物学的特性の解明

同定した骨髄腫幹細胞より mRNA を精製し、DNA microarray を用いて強発現している遺伝子をスクリーニングした。その結果、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の 1 つである HDAC1 が骨髄腫幹細胞に強く発現していることがわかった (図 2)。

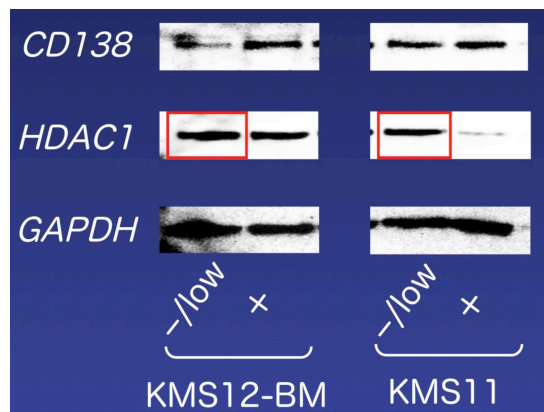


図 2 骨髄腫幹細胞における HDAC1 発現

HDAC1 は抗がん剤耐性への関与が示されており、骨髄腫をより有効に治療するための分子標的の 1 つと考えられる。

## 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 15 件)

1) Kikuchi, J., Wada, T., Shimizu, R.,

- Izumi, T., Akutsu, M., Mitsunaga, K., Noborio-Hatano, K., Nobuyoshi, M., Ozawa, K., Kano, Y. and Furukawa, Y.: Histone Deacetylases Are Critical Targets of Bortezomib-induced Cytotoxicity in Multiple Myeloma. **Blood** 116: 406-417, 2010.
- 2) Shimizu, R., Kikuchi, J., Wada, T., Ozawa, K., Kano, Y. and Furukawa, Y.: HDAC Inhibitors Augment Cytotoxic Activity of Rituximab by Upregulating CD20 Expression on Lymphoma Cells. **Leukemia** 24: 1760-1768, 2010.
- 3) Odgerel, T., Kikuchi, J., Wada, T., Shimizu, R., Kano, Y. and Furukawa, Y.: MSK1 Activation in Acute Myeloid Leukemia Cells with FLT3 Mutations. **Leukemia** 24: 1087-1090, 2010.
- 4) Hirose, K., Inukai, T., Kikuchi, J., Furukawa, Y., Ikawa, T., Kawamoto, H., Oram, S.H., Gottgens, B., Kiyokawa, N., Miyagawa, Y., Okita, H., Akahane, K., Zhang, X., Kuroda, I., Honna, H., Kagami, K., Goi, K., Kurosawa, H., Look, A.T., Matsui, H., Inaba, T. and Sugita, K.: Aberrant Induction of LMO2 by the E2A-HLF Chimeric Transcription Factor and Its Implication in Leukemogenesis of B-Precursor ALL with t(17;19). **Blood** 116: 962-970, 2010.
- 5) Okuya, M., Kurosawa, H., Kikuchi, J., Furukawa, Y., Matsui, H., Aki, D., Matsunaga, T., Inukai, T., Goto, H., Altura, R.A., Sugita, K., Arisaka, O., Look, A.T. and Inaba, T.: Up-regulation of Survivin by the E2A-HLF Chimera Is Indispensable for the Survival of t(17;19)-positive Leukemia Cells. **J. Biol. Chem.** 285: 1850-1860, 2010.
- 6) Ohmori, T., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Madoiwa, S., Mimuro, J., Furukawa, Y. and Sakata, Y.: Vinculin Is Indispensable for Repopulation by Hematopoietic Stem Cells, Independent of Integrin Function. **J. Biol. Chem.** 285: 31763-31773, 2010.
- 7) Kobayashi, Y., Kobayashi, T., Kikuchi, J., Futaki, K., Wada, T., Kusano, E., Murata, S., Ohtsuki, M. and Furukawa, Y.: Inactivation of the Retinoblastoma Protein by Mutant B-Raf in Malignant Melanoma. **Nature Precedings** hdl:10101/npre.2010.4875.1, 2010.
- 8) Tauchi, T., Kizaki, M., Okamoto, S., Tanaka, H., Tanimoto, M., Inokuchi, K., Murayama, T., Saburi, Y., Hino, M., Tsudo, M., Shimomura, T., Isobe, Y., Oshimi, K., Dan, K., Ohyashiki, K., Ikeda, Y. and the TARGET Investigators (including Furukawa, Y.): Seven-year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for the Treatment of Newly Diagnosed Chronic Myelogenous Leukemia by the TARGET System. **Leuk. Res.** 35: 585-590, 2011.
- 9) Wada, T., Kikuchi, J. and Furukawa, Y.: Histone Deacetylase 1 Enhances microRNA Processing via Deacetylation of DGCR8. **EMBO Rep.** 13: 142-149, 2012.
- 10) Mitsunaga, K., Kikuchi, J., Wada, T. and Furukawa, Y.: Latexin Regulates the Abundance of Multiple Cellular Proteins in Hematopoietic Stem Cells. **J. Cell. Physiol.** 227: 1138-1147, 2012.
- 11) Azuma, M., Koyama, D., Kikuchi, J., Yoshizawa, H., Thasinas, D., Shiizaki, K., Kuro-o, M., Furukawa, Y. and Kusano, E.: Promoter Methylation Confers Kidney-specific Expression of the *Klotho* Gene. **FASEB J.** 26: 4264-4274, 2012.
- 12) Ishikawa-Kobayashi, E., Ushijima, K., Ando, H., Maekawa, T., Takuma, M., Furukawa, Y. and Fujimura, A.: Reduced Histone H3K9 Acetylation of Clock Genes and Abnormal Glucose Metabolism in ob/ob Mice. **Chronobiol. Int.** 29: 982-993, 2012.
- 13) Kikuchi, J., Shibayama, N., Yamada, S., Wada, T., Nobuyoshi, M., Izumi, T., Akutsu, M., Kano, Y., Sugiyama, K., Ohki, M., Park, S.-Y. and Furukawa, Y.: Homopiperazine Derivatives as a Novel Class of Proteasome Inhibitors with a Unique Mode of Proteasome Binding. **PLoS One** 8: e60649, 2013.
- 14) Kuroda, I., Inukai, T., Zhang, X., Kikuchi, J., Furukawa, Y., Nemoto, A., Akahane, K., Hirose, K., Honna-Ooshiro, H., Goi, K., Kagami, K., Yagita, H., Tauchi, T., Maeda, Y. and Sugita, K.: BCR-ABL Regulates Death Receptor Expression for TNF-related Apoptosis-inducing Ligand (TRAIL) in Philadelphia Chromosome-

positive Leukemia. **Oncogene** 32: 1670-1681, 2013.

15) Kikuchi, J., Yamada, S., Koyama, D., Wada, T., Nobuyoshi, M., Izumi, T., Akutsu, M., Kano, Y. and Furukawa, Y.: The Novel Orally Active Proteasome Inhibitor K-7174 Exerts Anti-myeloma Activity in vitro and in vivo by Down-regulating the Expression of Class I Histone Deacetylases. **J. Biol. Chem.**, in press.

[学会発表] (計9件)

1) Mitsunaga, K., Kikuchi, J., Wada, T. and Furukawa, Y.: Latexin Regulates the Abundance of Multiple Cellular Proteins in Hematopoietic Stem Cells. **The 9th Stem Cell Research Symposium**, Roppongi, Tokyo, Japan, May 14, 2011.

2) Mitsunaga, K., Kikuchi, J., Wada, T. and Furukawa, Y.: Latexin Regulates the Abundance of Multiple Cellular Proteins in Hematopoietic Stem Cells. **The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases**, Hongo, Tokyo, Japan, September 15, 2011.

3) Furukawa, Y.: Multiple Myeloma Cells Acquire Anti-cancer Drug Resistance via Interaction with Bone Marrow Microenvironment. **The 9th Nikko International Symposium**, Shimotuke, Tochigi, Japan, October 12, 2012.

4) Furukawa, Y. and Kikuchi, J.: Bortezomib Overcomes the Cell Adhesion-mediated Drug Resistance by Down-regulating HDAC Expression in Multiple Myeloma. **The 14th International Myeloma Workshop**, Kyoto, Kyoto, Japan, April 4, 2013.

5) 菊池次郎、和田妙子、清水瑠美、和泉 透、光永佳奈枝、畑野かおる、信吉正治、小澤敬也、加納康彦、古川雄祐: ボルテゾミブの抗骨髄腫作用はヒストン脱アセチル化酵素の発現抑制を介する。**第35回日本骨髄腫研究会総会**、富山、2010年11月20日。

6) 古川雄祐: Multiple myeloma: Introduction of novel drugs with unique mechanisms of action to overcome drug resistance. **第9回日本臨床腫瘍学会学術**

**総会**、日本臨床腫瘍学会/日本血液学会合同シンポジウム”分子標的治療薬導入から10年を迎えて”、横浜、2011年7月21日。

7) 光永佳奈枝、菊池次郎、和田妙子、古川雄祐: Latexin regulates the abundance of multiple cellular proteins in hematopoietic stem cells. **第73回日本血液学会学術集会**、名古屋、2011年10月14日。

8) 和田妙子、菊池次郎、古川雄祐: Low HDAC expression contributes to insufficient maturation of microRNAs in hematopoietic stem cells. **第73回日本血液学会学術集会**、名古屋、2011年10月15日。

9) 古川雄祐: How to overcome the cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma. **第74回日本血液学会学術総会**、Symposium 6 “Multiple Myeloma: Topics in Basic Science Applicable to the Development of Novel Therapies”、京都、2012年10月21日。

[図書] (計22件)

1) 古川雄祐、菊池次郎: 多発性骨髄腫における薬剤耐性機序。 **Annual Review 血液** (中外医学社): 139-145, 2010。

2) 菊池次郎、古川雄祐: 骨髄腫幹細胞研究の進展。 **血液・腫瘍科** 61: 206-211, 2010。

3) 古川雄祐、加納康彦: B白血病/リンパ芽球性リンパ腫。押味和夫編、**悪性リンパ腫の基礎と臨床 改訂版** (医薬ジャーナル社): 344-3348, 2011。

4) 古川雄祐、平岡信弥、和田妙子、菊池次郎、加納康彦: 新規抗腫瘍薬ベンダムスチンの作用機序と臨床効果。 **日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn)** 1382: 26-32, 2011。

5) 古川雄祐、菊池次郎: 多発性骨髄腫における細胞死の抑制。 **血液内科** 62: 178-184, 2011。

6) 古川雄祐、菊池次郎: 骨髄腫幹細胞を標的とする薬剤。 **最新医学** 66: 432-440, 2011。

7) 古川雄祐、清水瑠美、和田妙子、菊池次郎: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤によるリツキシマブ耐性の克服。 **血液内科** 62: 499-506, 2011。

8) 古川雄祐: 血漿蛋白とその働き。小澤敬也監修、**図説臨床看護医学** (エディターシ

ップ) : 5: [1.1] 3、2011。

9) 古川雄祐 : 血清蛋白の検査。小澤敬也監修、**図説臨床看護医学** (エディターシップ) : 5: [3] 7、2011。

10) 古川雄祐 : 染色体分析とFISH。小澤敬也監修、**図説臨床看護医学** (エディターシップ) : 5: [3] 10、2011。

11) 古川雄祐 : 白血球減少症と無顆粒球症。小澤敬也監修、**図説臨床看護医学** (エディターシップ) : 5: [4.2] 1、2011。

12) 古川雄祐 : 好中球機能異常症。小澤敬也監修、**図説臨床看護医学** (エディターシップ) : 5: [4.2] 15、2011。

13) 木崎昌弘、Meletios A. Demopoulos、安部正博、石田禎夫、古川雄祐 : ボルテゾミブによる未治療多発性骨髄腫の治療戦略。**血液フロンティア** 21: 1784-1793, 2011。

14) 古川雄祐、東 昌広、草野英二 : *Klotho* 遺伝子の発現調節機構。**Annual Review 腎臓** (中外医学社) : 2-10, 2012。

15) 東 昌広、古川雄祐、草野英二 : *Klotho* 遺伝子の発現調節機構。**腎と透析** (中外医学社) 72: 305-310, 2012。

16) 菊池次郎、古川雄祐 : 多発性骨髄腫の薬剤耐性化とボルテゾミブの抗がん剤併用による抗腫瘍効果増強。**血液フロンティア** 22: 625-633, 2012。

17) 古川雄祐、菊池次郎 : ボルテゾミブの新たな作用機序と他剤との併用の理論的妥当性。**血液内科** 64: 424-431, 2012。

18) 小山大輔、古川雄祐 : 造血器腫瘍の治療標的としての DNA 修復機構。**血液内科** 64: 775-782, 2012。

19) 菊池次郎、古川雄祐 : ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による多発性骨髄腫の治療。**医学のあゆみ** 242: 1209-1214, 2012。

20) 菊池次郎、古川雄祐 : ボルテゾミブの新たな作用機序 : エピジェネティック制御を介する骨髄腫細胞の制御。木崎昌弘編、**造血器腫瘍とエピジェネティクス—治療への応用と新たな展開—** (医薬ジャーナル社) : 237-244、2012。

21) 平岡信弥、古川雄祐 : アルキル化剤の作用機序、適応、副作用。**血液内科** 65: 546-554,

2012。

22) 菊池次郎、古川雄祐 : 骨髄腫細胞と間質細胞の相互作用 : 薬剤耐性とその対策。**BIO Clinica** 27: 1212-1217, 2012。

[産業財産権]  
○取得状況 (計1件)

名称 : ホモピペラジン化合物を主成分とするプロテアソーム阻害剤

発明者 : 菊池次郎・古川雄祐

権利者 : 菊池次郎・古川雄祐

種類 :

番号 : 特願 2011-13923

取得年月日 :

国内外の別 : 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.jichi.ac.jp/stem/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

古川 雄祐 (FURUKAWA YUSUKE)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 00199431

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :