

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461422

研究課題名(和文) 骨髄腫骨髄微小環境がもたらす骨髄腫増殖制御機構の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Mechanisms of myeloma growth in bone marrow microenvironment and development of novel therapeutic options for myeloma

研究代表者

安倍 正博 (ABE, Masahiro)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・教授

研究者番号：80263812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄腫(MM)骨病変部では酸性環境が形成されているが、酸はMM細胞のPI3K-Akt生存経路の活性化すると共にpHセンサーTRPV1の発現を亢進させ、同時にHDAC1の発現誘導を介し遺伝子発現を制御し、MM細胞が酸感受性を高めつつ生存シグナルの活性化を獲得するという骨病変部酸環境へのMM細胞の順応機序が示された。また、MM細胞と骨髄微小環境側の骨髄間質細胞および破骨細胞との相互作用によりこれらの細胞全てにおいて、TAK-1-Pim-2キナーゼ経路が活性化され腫瘍進展と骨病変の形成に重要なシグナルを媒介していた。TAK-1はMMの腫瘍進展と骨破壊病変形成を促進する枢軸的な制御因子と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Acid activates the TRPV1-PI3K-Akt survival signaling in MM cells, which further upregulates the pH sensor TRPV1 while inducing HDAC-mediated gene repression, suggesting a positive feedback loop between acid sensing and the PI3K-Akt signaling. Cocultures of MM cells with bone marrow stromal cells (BMSCs) or osteoclasts (OCs) activate the TGF- $\beta$ -activated kinase-1 (TAK-1)-Pim-2 pathway in these cells to enhance MM tumor progression and bone destruction. TAK-1 inhibition not only directly suppressed MM cell growth but also impaired MM cell adhesion to BMSCs to reduce BMSC support for MM cell growth. In addition, TAK-1 inhibition was able to restore osteoblastogenesis suppressed by MM cells and abolish RANKL-induced osteoclastogenesis. Thus, TAK1 may become an efficacious therapeutic target in MM to suppress tumor burden while restoring bone.

研究分野：血液内科

キーワード：骨髄腫 骨破壊病変 酸環境 骨形成

### 1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫は現有の治療では依然治療が困難であり骨喪失は進行性であるため、新規機序による腫瘍抑制と骨病変を防止し骨喪失部に骨再生をもたらす治療法の開発が残された重要な臨床課題である。骨髄腫細胞により骨病変部に誘導される破骨細胞、間質細胞や血管内皮細胞は“骨髄腫ニッチ”と言うべき骨髄腫細胞の生存・増殖に好適な細胞環境を形成しており、骨髄腫細胞は、骨髄腫ニッチで育まれ、骨破壊・骨喪失を進行させつつ骨髄腫ニッチを拡大し、骨髄腫細胞が治療抵抗性を獲得するという悪循環が形成されている。我々はこれまで研究してきた骨環境内の細胞間ネットワークの分子機序を統合的に理解し新規治療標的を探索し、腫瘍抑制とともに破骨細胞形成を抑制し骨形成を誘導し、骨再生と腫瘍抑制性の細胞環境を構築するという治療の開発を目指した研究を進めてきた。

### 2. 研究の目的

(1) 骨髄腫骨病変部の特徴を反映した酸性環境や破骨細胞との共存下で骨髄腫細胞を培養し、酸がもたらす各種生存シグナル経路の活性化を解析し、骨髄腫骨病変酸性環境が賦与する腫瘍進展と薬剤耐性の機序とそれを克服しうる新規治療標的を同定する。また、酸性環境下における骨髄腫細胞の癌抑制遺伝子などの遺伝子発現のエピジェネティックな制御機構の基礎的検討も行う。

(2) 治療抵抗性を克服し腫瘍抑制性の骨環境を誘導する治療および骨破壊病変部に骨を再生させる新たな治療戦略の開発を目指す。特にトランスレショナルリサーチのシーズとして、Pim-2 キナーゼ、さらに新規の候補因子として TAK-1 を標的とし、薬剤耐性を克服しかつこれまでになかった骨喪失部に骨再生をもたらすことのできる画期的な治療法を開発する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 酸性環境で活性化する骨髄腫細胞の生存シグナル経路の同定

骨髄腫細胞が酸を感受し、酸環境下で生存・増殖を促進させ薬剤耐性を獲得する機序を明らかにするため、乳酸を添加し作成した酸性培地で培養後、骨髄腫細胞における細胞外 pH 受容器である G タンパク共役受容体の TDAG8, OGR1, G2A, およびパニロイド受容体の TRPV1 の発現量とその下流シグナルの変化を調べる。次いで、を行い酸性環境で骨髄腫細胞において変化する遺伝子発現を cDNA マイクロアレイ解析で、また活性化する腫瘍細胞内生存・増殖シグナル経路を解析し、酸性環境下での腫瘍の生存・増殖、薬剤耐性に関与するシグナル経路や分子を明

らかにし治療標的となるものを同定する。また、腫瘍細胞では癌抑制遺伝子等がエピジェネティックな機序によりその発現が抑制されているが、酸環境下での骨髄腫細胞のヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)活性の変化や、酸性環境下で HDAC 阻害薬の添加により発現が回復する癌抑制遺伝子や向アポトーシス因子などを解析し、エピジェネティックな制御による酸性環境下での薬剤耐性機序を解明する。また、酸により骨髄腫細胞で活性化するシグナル経路を介する骨髄腫細胞の HDAC 活性制御の分子機構を解明する。

#### (2) Pim-2 キナーゼ、TAK-1 の骨髄腫の骨形成抑制と骨微小環境内での腫瘍進展・薬剤抵抗性に及ぼす影響

骨髄腫細胞において Pim-2 (Asano, et al. Leukemia, 2011)や TAK1 を介する生存・増殖シグナル経路は既知の PI3K/Akt 経路などとは独立した重要な新規治療標的と考えられるため、Pim-2 阻害薬や TAK-1 阻害薬の、破骨細胞および間質細胞との共存下における骨髄腫細胞の治療抵抗性に及ぼす影響を検討する。単離マウス骨髄細胞や前破骨細胞株 RAW264.7 に骨髄腫細胞培養上清を添加あるいは骨髄腫細胞を共存培養し、Pim-2 阻害薬や TAK-1 阻害薬の骨髄腫細胞による破骨細胞分化誘導に対する抑制効果を検討する。また、c-fos、NFATc1、NF- $\kappa$ Bなどを指標に TAK-1 阻害薬の破骨細胞分化の主要なシグナル経路に及ぼす影響を明らかにする。前骨芽細胞株 MC3T3-E1 に  $\alpha$ -glycerophosphate、vitamin C および rhBMP-2 を添加した骨芽細胞分化培養系を用い、Pim 阻害薬と TAK-1 阻害薬の Runx2、Osterix や ATF4 など骨芽細胞分化に必須の転写因子の発現・活性化に及ぼす影響や骨髄腫細胞共存下での骨芽細胞分化誘導活性を調べる。Pim 阻害薬は市販の SMI-16a および TAK-1 阻害薬は市販の (5Z)-7-oxozeanol を用いる。

#### (3) 骨微小環境を標的とした治療法の開発とその骨髄腫動物モデルでの効果

骨形成誘導と腫瘍抑制効果が示された Pim 阻害薬と TAK-1 阻害薬の治療効果を骨髄腫動物モデルで明らかにする。骨髄腫モデルは、ヒト骨髄腫に類似した腫瘍病変と骨破壊病変を形成する同系マウスの脛骨内にマウス骨髄腫株 5TGM1 を移植したモデルを用いる。腫瘍増殖を確認後、Pim 阻害薬および TAK-1 阻害薬は 20mg/kg で週3回腹腔内投与し、M 蛋白などの腫瘍マーカー、 $\mu$ CT、病理組織、骨形態学的評価を行い、抗腫瘍効果と骨髄腫骨病変に及ぼす影響を検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) 骨髄腫細胞の酸感受と生存シグナルの悪循環

破骨細胞は強力な酸産生細胞であり、増殖している骨髄腫細胞は多量の乳酸を産生するため、骨髄腫細胞と破骨細胞が相互に活性化し合っている骨破壊性病変部では、酸性環境が形成されている。腫瘍の酸性環境は腫瘍細胞に治療抵抗性を惹起することが知られているが、骨髄腫細胞での発現や酸性環境による影響は明らかでないため、腫瘍酸性環境への骨髄腫細胞の順応・生存機序を検討した。MM 細胞株 RPMI8226 を用いた動物モデルでの腫瘍内 pH は約 6.8 であった。腫瘍病変部の RPMI8226 細胞は通常培養のものに比べ、イオンチャネル型パニロイド受容体の transient receptor potential cation channel subfamily V member1 (TRPV1) の発現が亢進し、TRAIL 受容体 DR4 の発現が減弱していた。TRPV1 は、酸、熱やカプサイシン等を感じする侵害受容体であり、乳癌、尿路上皮癌、膠芽腫などさまざまな腫瘍細胞に高発現している。酸性培地(pH6.8)で骨髄腫細胞株を培養すると、骨髄腫細胞内の PI3K ならびに Akt のリン酸化が起こり、TRPV1 の発現が亢進した(図1)。PI3K 阻害薬 LY294002 の添加に

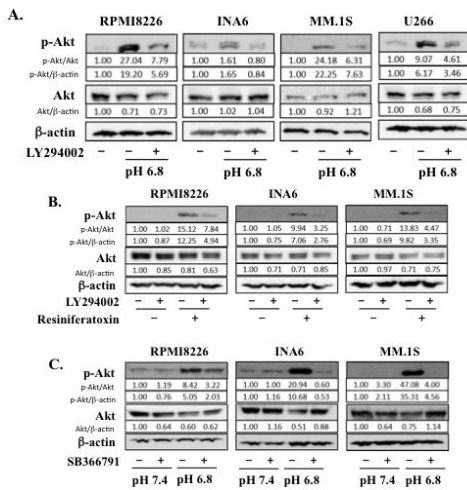


図1. 骨髄腫細胞の酸感受と生存シグナルの悪循環

より、酸性環境下での Akt のリン酸化の誘導が消失するとともに、TRPV1 の発現亢進が減弱した。酸性環境下での骨髄腫細胞の Akt のリン酸化誘導は TRPV1 アンタゴニスト SB36679 の添加で大部分が消失し、さらに TRPV1 アゴニスト resiniferatoxin により骨髄腫細胞の Akt のリン酸化が PI3K 依存性に誘導されたことより、酸は骨髄腫細胞の TRPV1 により感受され、PI3K-Akt 経路を活性化すると考えられた。また、破骨細胞の共存や IGF-1 の添加下では pH7.4 においても骨髄腫細胞の Akt のリン酸化が誘導されるが、このような状況下でも TRPV1 の発現が亢進したことより、PI3K-Akt 経路の下流で TRPV1 の発現が誘導されることが示唆された。酸性環境にある骨髄腫細胞では、PI3K-Akt 経路の活性化に加え、JAK2-STAT3、NF-κB や JNK 経路の活性化も惹起されていた(図2)。

また、酸性環境下での骨髄腫細胞では

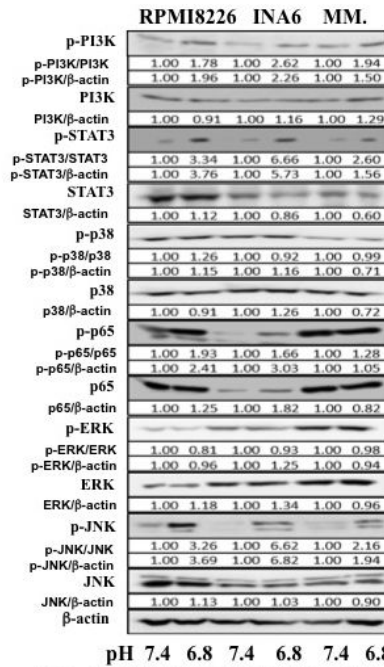


図2. 骨髄腫細胞の酸感受と下流シグナル

PI3K-Akt 経路の活性化により転写因子 Sp1 の核移行が促進され、Sp1 の標的である TRPV1 やクラス 1 のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の発現が亢進していた。酸性下での骨髄腫細胞の Sp1 の核移行は LY294002 の添加によって抑制され、また Sp1 阻害薬 terameprocol の添加により TRPV1 の酸性下での発現亢進が抑制された。このような結果から、骨髄腫細胞は酸を感受すると PI3K-Akt-Sp1 経路の活性化を介し TRPV1 の発現を増強し、より酸を感知し生存シグナル経路を活性化するというポジティブフィードバックを形成していること、また酸性環境下では骨髄腫細胞の遺伝子発現が HDAC を介するエピジェネティックな機序により制御調節されていることが考えられる。実際に、酸性環境下では骨髄腫細胞のヒストン H3、ヒストン H4 のアセチル化が抑制されており、HDAC 活性が亢進している。また、cDNA マイクロアレイによる解析を行なうと、酸性環境下では骨髄腫細胞の生存や代謝に関わる多くの遺伝子の発現が低下し、HDAC 阻害で TRAIL 受容体 DR4 などの約 3/4 の遺伝子の発現が回復した。

従って、骨髄腫骨病変部酸性環境は、骨髄腫細胞の酸感受性を亢進させつつ生存シグナルを活性化し、同時に遺伝子の発現を大きく変化させ、骨髄腫細胞は酸によるストレスに順応していることが示唆される。このようなストレスに骨髄腫細胞が順応する過程が、薬剤耐性あるいは癌幹細胞のような性質の獲得に結びついている可能性がある。

(2) 骨髄腫の生存・増殖と骨破壊病変形成における TAK1-Pim-2 経路の役割  
骨髄腫腫瘍進展における TAK1 の役割  
骨髄腫細胞と骨髄微小環境との相互作用

により両者に Pim-2 キナーゼが発現誘導され、腫瘍進展と骨病変の形成に重要なシグナルを媒介していることが判明したため、Pim-2 の発現誘導に関わる上流因子を探索したところ TGF- $\beta$ -activated kinase 1 (TAK1) の重要な役割を見出した。TAK-1 は、TGF- $\beta$  ファミリーサイトカインにより活性化される mitogen-activated protein kinase kinase kinase (MAP3K) として同定されたセリンスレオニンキナーゼである。TAK-1 は、TNF ファミリーサイトカイン、IL-1 や Toll-like receptor (TLR) リガンドなどによって活性化され、ストレス応答、炎症や免疫シグナルの制御分子として重要な役割を演じている。

TAK1 蛋白は正常末梢血球にはほとんど発現しておらず、多くの骨髄腫細胞株や CD138 陽性骨髄腫患者細胞に構成的に高発現しており、そのリン酸化も亢進していた。この骨髄腫細胞での TAK1 のリン酸化は骨髄間質細胞との共存によりさらに亢進した。さらに骨髄腫細胞における TAK-1 の役割を検討するために、骨髄腫細胞に TAK1 阻害薬である LLZ1640-2 ((5Z)-7-oxozeaenol) を処理すると、用量依存的に骨髄腫細胞株に細胞死を誘導した。TAK1 阻害は、骨髄腫細胞の TNF- $\alpha$  による NF- $\kappa$ B、p38MAPK、ERK および IL-6 による STAT3 の活性化を抑制し、骨髄腫細胞の生存・増殖に深くかかわっている Pim-2 の発現を抑制するだけでなく、転写因子 Sp1 の発現誘導も抑制し、骨髄腫細胞に細胞死を誘導した。従って、TAK1 は骨髄腫細胞の増殖や生存に重要なシグナルの枢軸的な媒介因子として作用していることが考えられた。また、骨髄腫細胞との共培養における骨髄間質細胞からの IL-6 の産生や VCAM-1 の発現亢進も TAK1 阻害により抑制されたことから、TAK1 阻害は直接的に骨髄腫細胞を傷害するだけでなく、骨髄間質細胞を介した骨髄腫細胞の増殖や生存も抑制すると考えられる。

### 骨髄腫骨病変形成における TAK1 の役割

骨髄腫細胞は、骨髄微小環境に依存した進展を示し、破骨細胞による骨吸収の亢進のみならず、骨髄間質細胞の骨芽細胞分化を抑制し広範な骨破壊性病変を形成する。そこで、骨髄腫での破骨細胞形成における TAK-1 の役割について検討を行った。TAK1 は、無刺激の破骨前駆細胞においては発現が低いですが、骨髄腫細胞培養上清や骨髄腫骨病変にて過剰産生されている RANKL や TNF- $\alpha$  により TAK1 の発現とそのリン酸化が誘導された。また、TAK1 は TRAF6 と複合体を形成し、RANK/RANKL シグナルを媒介することが報告されている。我々の検討でも、TAK1 阻害は骨髄腫培養上清や RANKL により誘導される破骨細胞形成を TAK1 阻害は抑制し、破骨細胞形成に重要な NF- $\kappa$ B 経路や MAP キナーゼ経路も顕著に抑制した。また、骨髄腫細胞との共培養における骨髄間質細胞からの RANKL の発現亢進も TAK1 阻害により抑制

されたことから、TAK1 阻害は直接的に破骨細胞分化を抑制するだけでなく、骨髄間質細胞の RANKL 発現を介した破骨細胞形成も抑制することが示唆された。

また、骨髄腫では骨髄間質細胞からの骨芽細胞分化が抑制されているが、骨髄腫細胞培養上清や骨髄腫において骨芽細胞分化抑制因子として過剰産生されていることが報告されている IL-3、IL-7、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  や activin A は、いずれも骨髄間質細胞に TAK1 のリン酸化を誘導した。さらに、TAK1 阻害は骨髄腫培養上清やこれらの抑制因子による骨髄間質細胞の Pim-2 の発現誘導を抑制し、骨芽細胞分化を回復させ石灰化結節の形成を惹起させた。したがって、骨髄腫においては骨形成抑制因子が複数過剰に産生されているが、これらの刺激により骨髄間質細胞で活性化された TAK1-Pim-2 経路は、骨髄腫における骨形成抑制に関わる枢軸的な細胞内シグナル媒介因子として作用していることが考えられる。

TAK1 阻害による骨髄腫骨形成抑制解除メカニズムをさらに検討するため、骨形成抑制因子である TNF- $\alpha$  および TGF- $\beta$ 、骨形成促進因子である BMP のシグナル経路における TAK-1 の役割について検討をした。その結果、前骨芽細胞株である MC3T3-E1 細胞において TNF- $\alpha$  による NF- $\kappa$ B および MAPK の活性化や、TGF- $\beta$  による Smad2/3 のリン酸化は TAK1 阻害により抑制された。一方、BMP-2 による Smad1/5 のリン酸化は TAK1 阻害により増強した。また、Smad1/5 のリン酸化抑制因子である Smad6 の発現が TAK-1 阻害剤前処理により低下したことから、TAK1 阻害により骨形成促進性の BMP-2 シグナルが増強し、骨形成抑制性の TGF- $\beta$  および TNF- $\alpha$  シグナルが減弱することが示された。

TAK1 の阻害は Pim-2 阻害と同様に骨髄微小環境がもたらす腫瘍進展や骨病変形成を効率よく抑制することが可能である。TAK1 阻害は Pim-2 を抑制することに加え、Pim-2 経路以外の腫瘍生存や骨芽細胞の分化抑制に関わる TGF- $\beta$  などのシグナル経路をも抑制しうるため、TAK1 阻害薬はより強力な腫瘍抑制と骨破壊防止・骨再生誘導活性を備えた新規の抗骨髄腫薬の候補となることが期待される。さらに、正常細胞の TAK1 の発現はごくわずかであることから、TAK1 を標的とした治療は腫瘍特異性が高く、副作用が少ない治療法になりうると考えられる。

### 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 26 件)

1. Harada T, Miki H, Cui Q, Oda A, Amachi R, Teramachi J, Bat-Erdene A, Sogabe K, Iwasa M, Fujii S, Nakamura S, Kagawa K, Yoshida S, Endo I, Aihara K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M. Expansion of Th1-like V $\gamma$ 9 $\delta$ 2T cells by

- new generation IMiDs, lenalidomide and pomalidomide, in combination with zoledronic acid. **Leukemia**. 査読有、31(1):258-262,2017. DOI: 10.1038/leu.2016.273.
2. Teramachi J, Hiasa M, Oda A, Harada T, Nakamura S, Amachi R, Tenshin H, Iwasa M, Fujii S, Kagawa K, Miki H, Kurahashi K, Yoshida S, Endo I, Haneji T, Matsumoto T, Abe M. Pim-2 is a critical target for treatment of osteoclastogenesis enhanced in myeloma. **Br J Haematol**. 査読有、 [Epub ahead of print] 2016 Oct 17. DOI: 10.1111/bjh.14388.
  3. Bat-Erdene A, Miki H, Oda A, Nakamura S, Teramachi J, Amachi R, Tenshin H, Hiasa M, Iwasa M, Harada T, Fujii S, Sogabe K, Kagawa K, Yoshida S, Endo I, Aihara K, Abe M. Synergistic targeting of Sp1, a critical transcription factor for myeloma cell growth and survival, by panobinostat and proteasome inhibitors. **Oncotarget**. 査読有、7(48):79064-79075,2016. DOI: 10.18632/oncotarget.12594.
  4. Amachi R, Hiasa M, Teramachi J, Harada T, Oda A, Nakamura S, Hanson D, Watanabe K, Fujii S, Miki H, Kagawa K, Iwasa M, Endo I, Kondo T, Yoshida S, Aihara KI, Kurahashi K, Kuroda Y, Horikawa H, Tanaka E, Matsumoto T, Abe M. A vicious cycle between acid sensing and survival signaling in myeloma cells: acid-induced epigenetic alteration. **Oncotarget**. 査読有、7(43):70447-70461, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.11927
  5. Tokunaga N, Inoue C, Sakata T, Kagawa K, Abe M, Takamatsu N, Nakao T, Doi T. Usefulness of the second-derivative curve of activated partial thromboplastin time on the ACL-TOP coagulation analyzer for detecting factor deficiencies. **Blood Coagul Fibrinolysis**. 査読有、27(4):474-476, 2016. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000436
  6. Okada N, Hanafusa T, Abe S, Sato C, Nakamura T, Teraoka K, Abe M, Kawazoe K, Ishizawa K. Evaluation of the risk factors associated with high-dose chemotherapy-induced dysgeusia in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: possible usefulness of cryotherapy in dysgeusia prevention. **Support Care Cancer**. 査読有、24(9):3979-3985, 2016. DOI: 10.1007/s00520-016-3244-9.
  7. Shimazaki C, Fuchida S, Suzuki K, Ishida T, Imai H, Sawamura M, Takamatsu H, Abe M, Miyamoto T, Hata H, Yamada M, Ando Y. Phase I study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. **Int J Hematol**. 査読有、103(1):79-85, 2016. DOI: 10.1007/s12185-015-1901-2.
  8. Ozaki S, Hata H, Abe M, Saitoh T, Hanamura I, Yano H, Sunami K, Kosugi H, Sawamura M, Nakazato T, Masunari T, Mori M, Takagi T, Murakami H, Shimizu K. Reduced frequency treatment with bortezomib plus dexamethasone for elderly patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase 2 study of the Japanese Myeloma Study Group (JMSG-0902). **Ann Hematol**. 査読有、95(6):921-929, 2016. DOI: 10.1007/s00277-016-2661-7.
  9. Kondo T, Endo I, Aihara KI, Onishi Y, Dong B, Ohguro Y, Kurahashi K, Yoshida S, Fujinaka Y, Kuroda A, Matsuhisa M, Fukumoto S, Matsumoto T, Abe M. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen levels are associated with carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors. **Endocr J**. 査読有、63(4):397-404, 2016. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0589.
  10. Okada N, Fushitani S, Azuma M, Nakamura S, Nakamura T, Teraoka K, Watanabe H, Abe M, Kawazoe K, Ishizawa K. Clinical evaluation of pharmacist interventions in patients treated with anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents in a hematological ward. **Biol Pharm Bull**. 査読有、39(2):295-300, 2016. DOI: 10.1248/bpb.b15-00774.
  11. Nakamura S, Miki H, Oda A, Amachi R, Teramachi J, Sogabe K, Fujino H, Maruhashi T, Fujii S, Kagawa K, Abe M. Susceptibility to bendamustine considerably varies among myeloma cells, but is enhanced in acidic conditions. **International Journal of Myeloma**. 査読有、6(1):7-11, 2016. <http://www.jsm.gr.jp/journal.html>
  12. Kondo T, Endo I, Ooguro Y, Morimoto K, Kurahashi K, Yoshida S, Kuroda A, Aihara KI, Matsuhisa M, Abe M, Fukumoto S. Suppression of the Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis by Maximum Androgen Blockade in a Patient with Prostate Cancer. **Internal medicine** 査読有、2016;55(24):3623-3626. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.7359
  13. 安倍正博、三木浩和、中村信元。「臨床血液学-最新情報と今後の展望 2016年版」多発性骨髄腫・臨床血液。査読有、57巻2号 260-269, 2016. <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/rinketsu>
  14. Yamashita M, Fujii Y, Ozaki K, Urano Y, Iwasa M, Nakamura S, Fujii S, Abe M, Sato Y, Yoshino T. Human immunodeficiency virus-positive secondary syphilis mimicking cutaneous T-cell lymphoma. **Diagn Pathol**. 査読有、2015;10(1):185. DOI: 10.1186/s13000-015-0419-5
  15. Hanson DJ, Nakamura S, Amachi R, Hiasa M, Oda A, Tsuji D, Itoh K, Harada T, Horikawa K, Teramachi J, Miki H, Matsumoto T, Abe M. Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by blockade of monocarboxylate transportation. **Oncotarget**. 査読有、6(32):33568-33586, 2015. DOI: 10.18632/oncotarget.5598.
  16. Dong B, Endo I, Ohnishi Y, Kondo T, Hasegawa T, Amizuka N, Kiyonari H, Shioi G, Abe M, Fukumoto S, Matsumoto T. Calcilytic ameliorates abnormalities of mutant calcium-sensing receptor (CaSR) knock-in mice mimicking autosomal dominant hypocalcemia (ADH). **J Bone Miner Res**. 査読有、30(11):1980-1993, 2015. DOI:

- 10.1002/jbmr.2551
17. Watanabe T, Mitsuhashi M, Sagawa M, Ri M, Suzuki K, Abe M, Ohmachi K, Nakagawa Y, Nakamura S, Chosa M, Iida S, Kizaki M. Lipopolysaccharide-Induced CXCL10 mRNA Level and Six Stimulant-mRNA Combinations in Whole Blood: Novel Biomarkers for Bortezomib Responses Obtained from a Prospective Multicenter Trial for Patients with Multiple Myeloma. **PLoS One**. 査読有、10(6): e0128662, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0128662.
  18. Temma J, Matsuhisa M, Horie T, Kuroda A, Mori H, Tamaki M, Endo I, Aihara K, Abe M, Matsumoto T. Non-invasive Measurement of Skin Autofluorescence as a Beneficial Surrogate Marker for Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. **J Med Invest**. 査読有、62(3-4):126-129, 2015. DOI: 10.2152/jmi.62.126.
  19. Hiasa M, Teramachi J, Oda A, Amachi R, Harada T, Nakamura S, Miki H, Fujii S, Kagawa K, Watanabe K, Endo I, Kuroda Y, Yoneda T, Tsuji D, Nakao M, Tanaka E, Hamada K, Sano S, Itoh K, Matsumoto T, Abe M. Pim-2 kinase is an important target of treatment for tumor progression and bone loss in myeloma. **Leukemia**. 査読有、29(1):207-217, 2015. DOI: 10.1038/leu.2014.147.
  20. Miki H, Nakamura S, Oda A, Amachi R, Watanabe K, Hanson D, Teramachi J, Hiasa M, Yagi H, Sogabe K, Takahashi M, Maruhashi T, Udaka K, Harada T, Fujii S, Nakano A, Kagawa K, Ri M, Iida S, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M. Induction of endoplasmic reticulum stress by bortezomib sensitizes myeloma cells to DR5-mediated cell death. **International Journal of Myeloma**. 査読有、5(1): 1-7, 2015. <http://www.jsm.gr.jp/journal.html>
  21. 安倍正博 . 「骨髄腫～いつ治療するのか？～初発、再発、そして早期介入」骨髄腫骨病変の管理：ゾレドロン酸かデノスマブか臨床血液 . 査読有、56(8):997-1004, 2015 . <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/rinketsu>
  22. Abe M. Bench work for the targeted therapy to the microenvironment of myeloma bone disease. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk**. 査読有、14(1):8-9, 2014. DOI: 10.1016/j.clml.2013.12.006.
  23. Abe M, Harada T and Matsumoto T. Defining and targeting myeloma stem cell-like cells. **Stem Cells**. 査読有、32(5):1067-1073, 2014. DOI: 10.1002/stem.1643
  24. Hayashi K, Nakamura M, Miki H, Ozaki S, Abe M, Matsumoto T, Sakamoto W, Yogo T, Ishimura K. Magnetically responsive smart nanoparticles for cancer treatment with a combination of magnetic hyperthermia and remote-control drug release. **Theranostics**. 査読有、4(8):834-844, 2014. DOI: 10.7150/thno.9199.
  25. Okada N, Hanafusa T, Sakurada T, Kawazoe K, Teraoka K, Kujime T, Abe M, Shinohara Y, Minakuchi K. Risk factors for early-onset peripheral neuropathy caused by vincristine in

- patients with a first administration of R-CHOP or R-CHOP-like chemotherapy. **J Clin Med Res**. 査読有、6(4):252-260, 2014. DOI: 10.14740/jocmr1856w
26. Hayashi K, Nakamura M, Miki H, Ozaki S, Abe M, Matsumoto T, Kori T, Ishimura K. Photostable Iodinated Silica/Porphyrin Hybrid Nanoparticles with Heavy-Atom Effect for Wide-Field Photodynamic/Photothermal Therapy Using Single Light Source. **Adv Funct Mater**. 査読有、24:503-513, 2014. DOI: 10.1002/adfm.201301771

[学会発表](計 3 件)

1. 安倍正博 . 多発性骨髄腫：QoL の改善に向けた治療の進歩 . 教育講演 35 . 第 78 回日本血液学会学術集会 . 2016 年 10 月 14 日 . パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
2. M Abe. Scientific basis of new targeted therapies for myeloma. International Symposium 29 (JSH/JSMO Joint Symposium). 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2016 年 7 月 30 日 . 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市)
3. 安倍正博 . How to manage bone disease in myeloma: zoledronic acid or denosumab. Symposium 2. When to start treatment in myeloma patients? ~ First-line, relapsed diseases, and early intervention ~ . 第 76 回血液学会学術集会 2014 年 10 月 31 日大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

安倍 正博 (ABE, Masahiro)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部 (医学系)・教授  
研究者番号 : 80263812