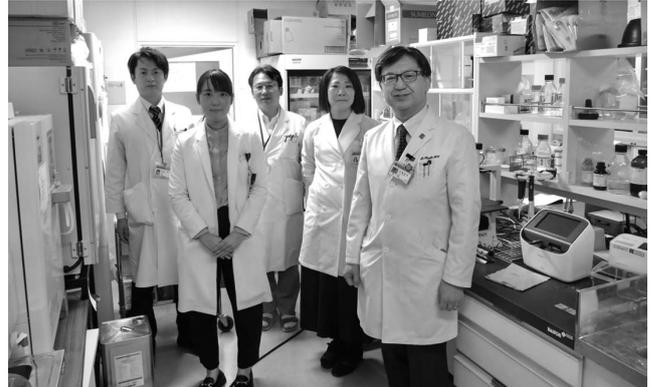


**研究室紹介**

医学部 総合医療センター 血液内科

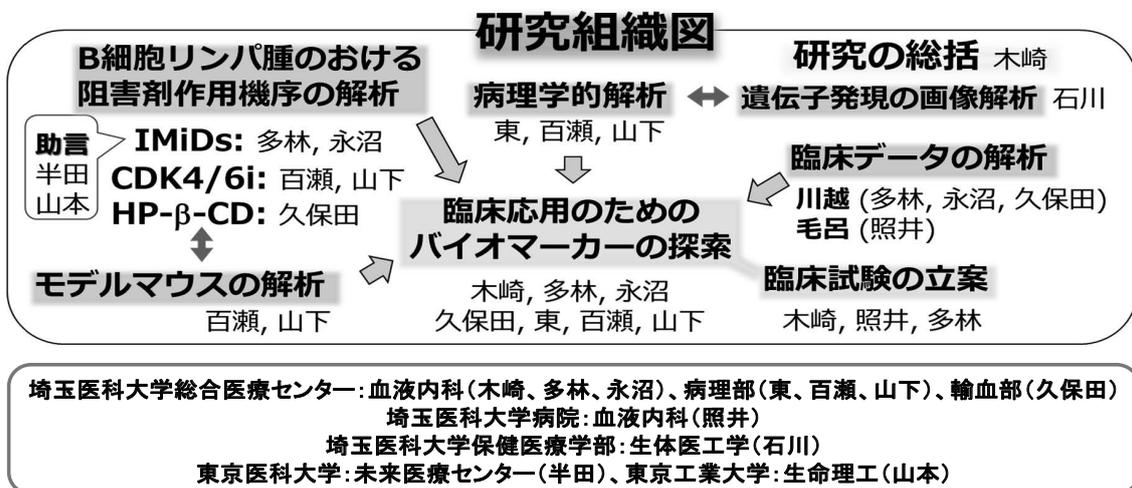
木崎 昌弘



総合医療センター血液内科では、造血器腫瘍の病態解析や新規治療法開発に関する基礎研究・臨床研究を積極的に行っている。基礎研究は、本館の専用研究室、BSL-2レベルの研究室（病理部研究室）および共同利用研究施設にて、実験助手1名とともに白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫を中心とした造血器腫瘍性疾患の分子病態解明とそれらを基盤とした新しい治療法の開発を研究テーマに臨床応用を目指した基礎研究を行っている。また、臨床研究は、臨床の現場での Clinical Question をテーマとし、全てのスタッフが基礎研究、臨床研究のいずれかあるいは双方に携わり、2022年9月には本学創立50周年を記念して公募された「埼玉医科大学創立50周年特別研究費」に応募した課題「難治性B細胞リンパ腫に対する革新的治療法の開発と分子基盤の解明」（研究代表者：木崎昌弘）が採択された。この結果、血液内科、病理部を中心とし3キャンパス及び保健医療学部にもまたがる研究体制を構築し、造血器腫瘍の新たな治療法開発のための基盤研究がなお一層拡充し進展している。

**難治性B細胞リンパ腫に対する革新的治療法の開発と分子基盤の解明**

本研究助成は、これまでの我々の研究成果を基盤として2022年より3年間の予定で行われる。研究目的は、難治性B細胞リンパ腫の新規治療法を開発し、その分子病態を解明することにある。B細胞リンパ腫のうち、特に根治困難な濾胞性リンパ腫（FL）と標準治療の確立していない高悪性度B細胞リンパ腫（HGBL）に焦点をあて、合成CDK4/6阻害剤であるPalbociclibとAbemaciclib、環状オリゴ糖およびLenalidomide、Pomalidomideなどの既存の免疫調節薬（IMiDs）に加え、共同研究者の半田宏博士（東京医大／東京工業大学）らにより新たに開発された種々のCereblon Modulators（CELMoDs）による、難治性B細胞リンパ腫に対する革新的な治療法の確立とその分子基盤を明らかにする。本研究は、特に難治ならびに根治困難なFLとHGBLの新たな治療法確立のためのevidenceを集積し臨床応用への橋渡しを主眼とするものである。基礎研究から本学の有する豊富な症例を用いての臨床試験までもを視



野に入れた包括的な研究を推進することで、本学からの新規治療法を提示し本学のブランド力のなご一層の向上を目指したい。

## 個別研究

### 1. 細胞周期関連因子を標的とした悪性リンパ腫に対する新規治療法の開発

濾胞性リンパ腫 (FL) をはじめとする悪性リンパ腫全般における細胞周期関連因子 Cyclin D3 の生物学的意義を明らかにするとともに、Cyclin D3 を標的とした新たな FL に対する分子標的療法開発のための基盤研究を推進している。

### 2. CD38 を介する骨髄微小環境との相互作用を基盤とする多発性骨髄腫の新規治療法開発

多くの機能を有する分子 CD38 は細胞間の接着／ホーミングに関する受容体としての機能を有することも明らかにされているために、CD38 を介する多発性骨髄腫細胞と骨髄微小環境の生物学的相互作用に基づく生体侵襲の少ない新たな多発性骨髄腫に対する治療法開発を行っている。

### 3. 活性酸素 (ROS) を介する間葉系幹細胞制御に基づく多発性骨髄腫の新たな治療法の開発

活性酸素 (Reactive oxygen species: ROS) を介する骨髄腫細胞および骨髄微小環境としての間葉系幹細胞を標的とした生体侵襲の少ない新たな治療理念を確立することを目的とした研究を推進し、これまでに多くの成果を公表してきた。我々は、免疫チェックポイント阻害薬や細胞周期チェックポイント阻害を行う WEE-1 に注目し、ROS による WEE-1 の発現制御と細胞死誘導効果の関連を中心に研究を進めている。

### 4. 造血器腫瘍幹細胞／前駆細胞の同定とそれらを標的とした新たな治療法の開発

造血器幹細胞／前駆細胞を標的にするような低分子化合物や生理活性物質の同定と、それらの分子作用機構の詳細を解明すべく研究を続けてきた。引き続き、マウスモデルを用いて造血幹細胞／前駆細胞を標的とした革新的な造血器腫瘍の治療理念を確立するための研究を推進している。

### 5. 間葉系幹細胞の生物学的特性を基盤とした生体侵襲の少ない新たな多発性骨髄腫治療戦略の開発

組織幹細胞である間葉系幹細胞は、骨や軟骨などへの多分化能を有し多発性骨髄腫の新たな治療標的として肝要と考えられる。本課題においては、それらを標的とした ROS を介した生体侵襲の少ない新たな治療理念を確立するための研究を行っている。

### 6. 白血病幹細胞に対する Ribonucleotide reductase を標的とした治療法の開発

DNA 修復機構に関連する Ribonucleotide Reductase (RR) large subunit (M1) および RR small subunit (M2) 阻害薬などによる急性骨髄性白血病 (AML) の治療に導くことが可能な新規治療薬の開発に関する研究を推進している。

## 臨床研究

血液内科では下記の通り、県内外から集まる数多くの症例をもとにした臨床研究を継続している。

### 1. 造血器腫瘍データベースの構築による分子病態の解明

病理学教室と共同で、血液内科が有する豊富な造血器腫瘍症例の詳細なデータベースを構築し、臨床病理学的な病態解析研究を推進している。その上で日常診療の中で患者の診療を通して提出された Clinical Question を解決するための取り組みを行なっている。

### 2. 後方視的臨床研究

血液内科では造血器腫瘍から、後天性血友病、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血などの自己免疫性疾患まで様々な血液疾患を対象として、病態解明とより良い治療法を開発するために、日常診療の中より得られた Clinical Question をもとに多くの後方視的臨床解析を行い、積極的に学会発表を行っている。その際には、血液内科で構築している造血器腫瘍データベースを積極的に活用し、それらの結果は学術論文として発表することで、広く医学の発展に貢献できるように努めている。

### 3. 症例報告の推奨

珍しい症例や示唆に富む症例に関しては、毎週のカンファレンス等で徹底的に議論を行い、初期臨床研修医や専攻医、時にはローテートしている医学部学生に国内外の学会において症例報告させるような指導をしている。

### 4. 全国規模の臨床試験への参加

#### 1) JALSG (日本成人白血病治療共同研究グループ) 臨床試験

JALSG (日本成人白血病治療共同研究グループ) は 1987 年に設立された多施設による白血病臨床研究グループである。より良い診断・治療法を開発し、白血病など造血器腫瘍の治療率ならびに治療の質を向上させることを目指しており、2014 年 2 月現在、国内 229 施設が JALSG に参加しており、多くの医師、研究者、医療従事者らが参加・協力している。総合医療センター血液内科でも積極的に参加している。詳細は <http://www.jalsg.jp> を参照のこと。

#### 2) JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) 臨床試験

JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) は、国立がん研究センターがん研究開発費 (旧がん研究助成金) 研究班を中心とする共同研究グループで、国立がん研究センター多施設臨床試験支援センターが研究を直接支援する研究班の集合体である。JCOG においては、がんに対する標準治療の確立と進歩を目的として様々な研究活動 (多施設共同臨床試験) を行っている。血液内科では血液腫瘍における JCOG の臨床試験に積極的に参加し、またそのプロトコル立案の一施設としても選ばれている。詳細につきましては <http://www.jcog.jp> を参照のこと。

#### 3) W-JHS (西日本血液臨床研究グループ) 臨床試験

大阪大学、九州大学を中心とする西日本の施設を中心とした血液腫瘍のより良い治療法を開発を目的に設立された

多施設共同臨床研究グループ。血液内科も2016年から参加し、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群などの疾患の病態解明と新しい治療法開発のための臨床研究に参加している。

#### 4) KSGCT (関東造血幹細胞移植共同研究グループ)

関東周辺の造血幹細胞移植実施施設が集まって1995年に設立された臨床研究グループ。2020年現在は27施設が参加し、年に3回の定例会やメーリングリストでの議論などを介して造血幹細胞移植診療の向上のために活発に活動している。我々も積極的に参加し、患者さんの生活の質(Quality of life)を含めた移植成績の改善、そして次世代の移植医療を担う若手医師の育成活動に協力している。

#### 5) 日本血液学会 (JSH) 登録事業

学会主導の疾患登録事業と、これらにより集積された全国規模での臨床データをもとにした我が国独自の情報を発信している。これまでに慢性骨髄性白血病(CML)の登録事業である新TARGET試験では、中心施設として論文発表などを行ってきた。さらに、多発性骨髄腫や骨髄増殖性腫瘍、さらに最近ではCOVID-19感染血液疾患の登録事業に参加し、我が国の血液学の発展に積極的に寄与している。

#### 5. 早期臨床試験(治験)への積極的な参加(臨床第1, 2相試験)

血液内科では多発性骨髄腫、急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、発作性夜間ヘモグロビン尿症など様々な血液疾患に対する新規薬剤の早期臨床試験(臨床第1・2相試験)を実施できる体制を構築し、積極的に実施している。血液疾患に対する新規治療薬承認に向けての貢献を行うとともに、患者さんには幅広い治療選択肢をご提供いたしている。詳細は、埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会HPを参照のこと。

#### 英文論文

Tanaka Y, Momose S, Takayanagi N, Tabayashi T, Tokuhira M, Tamaru J, Kizaki M: Rapid deterioration of intravascular large B-cell lymphoma with mass formation in the trigeminal nerve and multiple organ infiltration: An autopsy case report. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 2022; 62(1): 41-5.

Higashi M, Momose S, Takayanagi N, Tanaka Y, Anan T, Yamashita T, Kikuchi J, Tokuhira M, Kizaki M, Tamaru J: CD24 surrogate for "immune cold" phenotype in aggressive large B-cell lymphoma. *Journal of Pathology and Clinical Research* 2022; 8(4): 340-54.

Higashi M, Kikuchi J, Murakami C, Takayanagi N, Momose S, Kizaki M, Tamaru J: Better method for detection of CD30: immunohistochemistry or flow cytometry? *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 2021; 61(4): 221-3.

Takayanagi N, Momose S, Kikuchi J, Tanaka Y, Anan T, Yamashita T, Higashi M, Tokuhira M, Kizaki M, Tamaru J: Fluorescent nanoparticle-mediated semiquantitative MYC protein expression analysis in morphologically diffuse large

B-cell lymphoma. *Pathology International* 2021; 71(9): 594-603.

Tanaka Y, Anan T, Tabayashi T, Tokuhira M, Momose S, Tamaru J, Kizaki M: Systemic Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoma in an adult patient with chronic myeloid leukemia receiving a tyrosine kinase inhibitor. *Journal of Saitama Medical University* 2021; 47(2): 91-5.

Naganuma K, Chan A, Zhang Y, Lewis N, Xiao W, Roshal M, Dogan A, Kizaki M, Ho C, Yabe M: Molecular genetic analysis with flow cytometry sorting identifies angioimmunoblastic T-cell lymphoma and concomitant de novo myelodysplastic syndrome arising from the same hematopoietic progenitor. *Journal of Hematology* 2020; 9(4): 140-6.

Kobayashi D, Watanabe R, Yamamoto M, Kizaki M: Efficacy of physical exercise using the balance board game on physical and psychological function in patients with hematological malignancies confined to a bioclean room. *Physical Therapy Research* 2020; 23(2): 172-9.

Yamamoto J, Suwa T, Murase Y, Tateno S, Mizutome H, Asatsuma-Okumura T, Shimizu N, Kishi T, Momose S, Kizaki M, Ito T, Yamaguchi Y, Handa H: ARID2 is a pomalidomide-dependent CRL4<sup>CRBN</sup> substrate critical for the survival of lenalidomide-resistant multiple myeloma cells. *Nature Chemical Biology* 2020; 16(11): 1208-17.

Yamashita T, Higashi M, Momose S, Adachi A, Watanabe T, Tanaka Y, Tokuhira M, Kizaki M, Tamaru J: Decreased MYC-associated factor X (MAX) is a new potential biomarker for adverse prognosis in anaplastic large cell lymphoma. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 10391. doi: 10.1038/s41598-020-67500-w.

Tanaka Y, Momose S, Tabayashi T, Yamashita T, Sawada K, Higashi M, Sagawa M, Tokuhira M, Rosenwald A, Kizaki M, Tamaru J: Abemaciclib, a CDK4/6 inhibitors, exerts preclinical activity against aggressive germ center derived B-cell lymphomas. *Cancer Science* 2020; 112(2): 749-59.

Tokuhira M, Tanaka Y, Takahashi Y, Kimura Y, Tomikawa T, Anan T, Watanabe J, Sagawa M, Higashi M, Momose S, Amano K, Tabayashi T, Nakaseko R, Tamaru J, Kizaki M: The clinical impact of absolute lymphocyte count in patients with methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 2020; 60(2): 41-50.

Tokuhira M, Saito S, Suzuki K, Higashi M, Momose S, Shimizu T, Mori T, Kimura Y, Amano K, Okamoto S, Takeuchi T, Tamaru J, Kizaki M: Clinicopathological features of clinical methotrexate-related lymphoproliferative disorders (c-MTX-LPD). *Leukemia and Lymphoma* 2019; 60(10): 2508-15.

Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi

- K, Matsumura I, Naoe T, and the New TARGET investigators. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system. *International Journal of Hematology* 2019; 109(4): 426-39.
- Yamashita T, Higashi M, Kawano R, Momose S, Tokuhira M, Kizaki M, Tamaru J: Anaplastic large cell lymphoma with TP63 rearrangement: a dismal prognosis. *Pathology International* 2019; 69(3): 155-9.
- Tokuhira M, Saito S, Okuyama A, Suzuki K, Higashi M, Momose S, Shimizu T, Mori T, Anan-Nemoto T, Amano K, Okamoto S, Takeuchi T, Tamaru JI, Kizaki M: Clinicopathologic investigation of methotrexate-induced lymphoproliferative disorders, with a focus on regression. *Leukemia and Lymphoma* 2018; 59(5): 1143-52.
- Sagawa M, Ohguchi H, Harada T, Samur MK, Tai Y-Z, Munishi NC, Kizaki M, Hideshima T, Anderson KC: Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) as a novel therapeutic target in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research* 2017; 23(17): 5225-37.
- Tokuhira M, Tabayashi T, Tanaka Y, Takahashi Y, Tomikawa T, Anan T, Momose S, Higashi M, Okuyama A, Watanabe R, Amano K, Tamaru J, Kizaki M: The aggressive clinical courses of Hodgkin lymphoma primarily diagnosed as methotrexate-induced non-specific lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Experimental Hematopathology* 2017; 56(3): 165-9.
- Higashi M, Tokuhira M, Fujino T, Yamashita T, Abe K, Arai E, Kizaki M, Tamaru J: Loss of HLA-DR expression is related to tumor microenvironment and predicts adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2016; 57(1): 161-6.
- Kizaki M, Tabayashi T: The role of intracellular signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma and novel therapeutic approach. *Journal of Clinical Experimental Hematopathology* 2016; 56(1):20-7.
- Watanabe R, Tabayashi T, Tomikawa T, Sagawa M, Anan-Nemoto T, Kimura Y, Takahashi Y, Tokuhira M, Otaki S, Oi H, Sawano M, Sugiyama S, Kizaki M: Successful early romiplostim use in a case of severe immune thrombocytopenia with critical carotid arterial injury. *International Journal of Hematology* 2016; 105(1): 100-3.
- Sagawa M, Tabayashi T, Kimura Y, Tomikawa T, Nemoto T, Watanabe R, Tokuhira M, Ri M, Hashimoto Y, Iida S, Kizaki M: TM-233, a novel analog of l'-acetoxychavicol acetate (ACA), induces cell death in myeloma cells by inhibiting both JAK/STAT and proteasome activities. *Cancer Science* 2015; 106(4): 438-46.