

平成30年9月7日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04303

研究課題名(和文)エクソソーム解析系に基づく造血器腫瘍の新規診断法の開発

研究課題名(英文) Development of novel diagnostics for hematological malignancy on basis of the exosome analysis

研究代表者

大屋敷 一馬 (Ohyashiki, Kazuma)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：20201387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、造血器腫瘍における骨髓内での腫瘍細胞と周辺細胞である骨髓間質細胞との細胞間コミュニケーション機構の解明を目的として、骨髓異形成症候群患者由来骨髓間質細胞より分泌されるエクソソームの疾患特異的miRNAの同定を行った。その結果、high-risk群の骨髓間質細胞で特異的に発現が変化するexosomal miRNA群を見出した。miR-101を含むこれらの骨髓間質細胞由来のmiRNAが、腫瘍細胞と間質細胞の相互作用を制御し、腫瘍細胞自身の増殖を促進していることも実験的に明らかにした。これらの疾患特異的miRNAは、骨髓異形成症候群の病勢診断、予後診断に応用可能であると示唆された。

研究成果の概要(英文)：Bone marrow stromal cells (BMSCs) play an important role in bone marrow environment. Recent evidences suggest that extracellular vesicles (EVs) act as a mediator of cell-cell interaction in hematologic neoplasms. To clarify the possible association between the cargo of BMSC-EVs and disease severity, we performed miRNA profiling in BMSC-EVs derived from MDS patients. BMSCs from 29 MDS patients were obtained by classical adhesion methods. We tentatively separated MDS patients into two groups according to the IPSS-R: low-risk and high-risk group. We found that a subset of EV-miRNA was differentially expressed between the two groups. Among them, we in particular focus on EV-miR-101: the expression level was significantly lower in high-risk MDS. Cell-cell communication via EV-miR-101 may play in part some role between BMSC and MDS cells. Our study shed light on the biological relevance of BMSC-EV and EV-miRNA in MDS bone marrow microenvironment.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：miRNA 細胞外小胞 骨髓異形成症候群 骨髓間質細胞

## 1. 研究開始当初の背景

近年、体液を用いた悪性腫瘍の診断は非侵襲的手法としてがんの臨床で注目されている。たとえば、循環がん細胞 (circulating cancer cell: CTC) の DNA を用いた遺伝子変異解析、メチル化異常解析などが国内外で精力的に行われている。一方、血清・血漿を用いた診断は従来では試料中のタンパク質を ELISA で同定する手法が主体で、RNA などの核酸に関しては RNase などの分解酵素の存在のため不可能と考えられていた。しかし、現在では細胞から放出された細胞外小胞に miRNA を含む核酸が内包されて血清中に拡散し、且つ安定的に存在していることが明らかとなってきた。我々はこれまでに白血病患者血漿中の miR -92a が健常人と比較して著減していることを世界に先駆けて見出し (引用文献 1) 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など、血液中に腫瘍細胞が流れていない場合でも miR-92a の測定値が予後マーカーとなることを報告した (引用文献 2, 3)。同様に血清 miRNA を用いた解析手法を用いて固形がんを中心に国内外で多くの知見が報告されたが、cell-free 分画に存在する miRNA の由来、生物学的意義などについては依然として不明な点が多く、血清を含む体液を試料とした漠然とした解析の方法論的限界と共に、細胞外小胞 (エクソソーム) に含まれる miRNA の挙動を明らかにすることの重要性が認識されるようになった。

## 2. 研究の目的

従来の細胞間シグナル伝達機構には、1) cell to cell contact によるもの、2) 液性因子によるものが知られているが、エクソソームによる細胞間シグナル伝達機構が新たなメカニズムとして注目を集めている。本研究では、造血器腫瘍のなかでも高齢者で好発する骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) や多発性骨髄腫において、加齢に伴う造血環境や腫瘍周辺組織 (がん微小環境) の変化が疾患病態と深く関わっていることに注目し、エクソソームによる新たながん微小環境内での細胞間相互作用メカニズムを明らかにし、ターゲットとなるエクソソーム含有 miRNA を同定して新規診断法に応用することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究は、MDS 患者の骨髄血から骨髄間質細胞 (bone marrow stromal cells: BMSCs) を樹立し、これらが放出するエクソソームおよび含有 miRNA のプロファイリングを行った。そして、「骨髄間質細胞より分泌されるエクソソームの疾患特異的 miRNA の同定」および「Cell-free 分画より単離したエクソソームの疾患特異的 miRNA の同定」の 2 方向から研究を展開し、疾患特異的 miRNA の細胞間相互作用における役割の解明を行った。

### (1) MDS 患者由来骨髄間質細胞ライブラリーの構築

29 名の患者 (MDS: 22 名、post-MDS AML: 7 名) の骨髄血を培養皿に播種し、付着細胞を単離して BMSCs とした (IRB 承認番号 No. 2684)。MDS 患者は IPSS-R によって low-risk 群 (n=12; very low to intermediate risk) と high-risk 群 (n=10; high and very high risk group) の 2 群に分類した。コントロールとして、健常人ドナーから採取された正常 BMSCs (Lonza 社から購入) を用いて検討した。

### (2) BMSC 由来エクソソームの単離と性状解析

各 BMSCs をカルチャーフラスコ (無血清培地: AIM-V, Invitrogen) で 2 日間培養後、培養上清を回収して Exoquick-TC (SBI) を用いてエクソソーム分画を単離した。ナノ粒子トラッキング解析によって、単離エクソソームの粒子径、放出量を測定した。

### (3) BMSC 由来エクソソーム内 miRNA の同定

単離したエクソソームから RNA を回収し、TaqMan PCR アレイを用いてエクソソーム内 miRNA (exosomal miRNA) のプロファイリングを行った。GeneSpring software (Tomy) を用いてアレイデータを ANOVA 解析後、post-hoc test (Tukey-Kramer 法) を行い、候補 miRNA を抽出した。

### (4) BMSC 由来 exosomal miRNA の機能解析

BMSCs からレシピエント細胞 (腫瘍細胞) へのエクソソームを介した miRNA の移行を、蛍光標識した miRNA mimic を用いて可視化した。また、miRNA mimic もしくは miRNA inhibitor を導入し、レシピエント細胞内に取り込まれた後の exosomal miRNA の作用機序を解析した。

## 4. 研究成果

### (1) MDS 患者由来骨髄間質細胞の樹立とエクソソーム内疾患特異的 miRNA の同定

初年度では、造血器腫瘍における骨髄間質細胞と腫瘍細胞におけるエクソソームを介した細胞間コミュニケーションの検討を行うことを目的として、MDS 患者の骨髄間質細胞の樹立を試みた。すなわち、白血病などの細胞成分が採血などで容易に得られる造血器腫瘍ではエクソソームを用いる検討よりも、直接的に腫瘍細胞の解析が重要であるが、幼若な細胞の頻度が少ない MDS ではエクソソームが病勢に及ぼす可能性が大きいと考え、MDS を対象疾患として絞った。MDS low-risk 群 (12 例)、high-risk 群 (10 例)、白血病化例の MDS (post-MDS AML) 患者 (7 例) より文書にて同意を得て、骨髄間質細胞を樹立した (IRB 承認番号 2648)。

これらの患者由来の骨髄間質細胞とにおける exosomal miRNA のプロファイルを比較し、high-risk 群に特徴的な 7 種類の exosomal miRNA を抽出した (表 1 参照)。

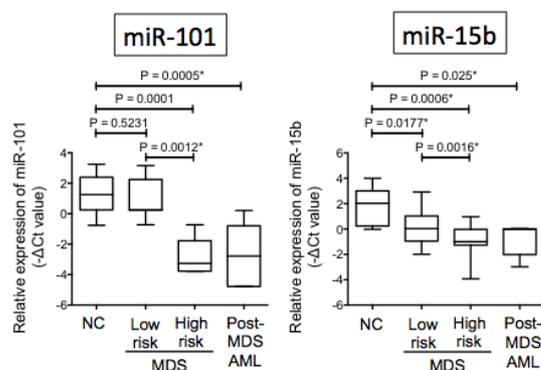
表 1. High-risk 群に特徴的なエクソソーム内 miRNAs

Rank	miRNA	P value
1	miR-101	1.14×10 <sup>-5</sup>
2	miR-92a	8.72×10 <sup>-4</sup>
3	miR-20a	1.46×10 <sup>-3</sup>
4	miR-375	1.16×10 <sup>-2</sup>
5	miR-483-5p	2.03×10 <sup>-2</sup>
6	miR-15b	2.49×10 <sup>-2</sup>
7	miR-106b	4.26×10 <sup>-2</sup>

(2) 患者試料を用いた個別 PCR による候補 miRNA の定量化

上記の候補 miRNA において健常者由来骨髄間質細胞を用いてさらに解析を進め、miR-101 では健常者由来と low-risk 群由来のエクソソームでは有意な差が無いのに対し、low-risk 群と high-risk 群由来エクソソーム内で顕著な差が見受けられた (図 1 参照)。

図 1. エクソソーム内 miRNA の発現解析

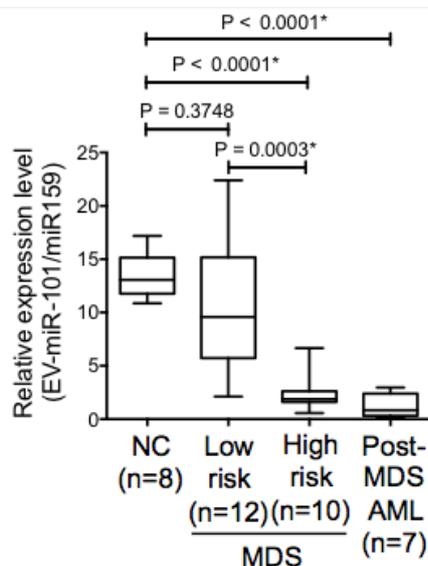


そこで個別 PCR によって miR-101 の定量解析を行い、同様の結果が得られることを確かめた (図 2 参照)。すなわち、miR-101 は MDS の病型進展 (low-risk から high-risk に移行) に伴い特異的に変化するエクソソーム内 miRNA であることが示唆された。

(3) 患者 (training cohort) の cell-free 分画より単離したエクソソーム内の疾患特異的 miRNA の同定

骨髄間質細胞が放出したエクソソームの一部は患者血漿中に遊離して末梢血中にも存在すると仮定し、MDS 患者血漿サンプルを用いて解析を行った。健常者 10 名、MDS 患者 20 名 (low-risk 群: 10 名、high-risk 群: 10 名) の末梢血 (血漿) からエクソソーム分画を単離し、miR-101 について個別 PCR を用いて解析すると、骨髄間質細胞由来エクソソームでの発現パターンとは相反する発現パターンを示すものの、MDS の病型進展に伴い (low-risk から high-risk に移行) 変化することを見出した。

図 2. 個別 PCR によるエクソソーム内 miR-101 の発現解析



(4) 疾患特異的 miRNA の細胞間コミュニケーションにおける役割の解明

miR-101 の役割を解明する事を目的に、miRNA の標的をまとめたデータベース miRtarBase で miR-101 の標的遺伝子を検索し、信頼度の高い実験的証拠のある標的遺伝子 57 種類を選択した。これら 57 種類の遺伝子の機能を注釈情報解析ツール DAVID によって調べたところ、DNMT3A や EZH2 のようなエピジェネティクス制御因子や、N-MYC や c-FOS のような細胞増殖制御因子が含まれることが明らかになった (図 2 参照)。そこで、ヒト白血病細胞 HL60 に miR-101 mimic や miR-101 inhibitor を導入したところ、DNMT3A、EZH2、N-MYC、c-FOS のタンパク質量に顕著な変化が生じることが確認され、miR-101 がエピジェネティクス制御や細胞増殖制御を介して MDS の病型進展に関与することが示唆された。

表 2. DAVID を用いた miR-101 が標的とするパスウェイ解析

Term	P-Value
negative regulation of gene expression, epigenetic	3.20E-05
negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	2.10E-04
response to estradiol	4.70E-04
positive regulation of mesenchymal cell proliferation	4.80E-04
intrinsic apoptotic signaling pathway in response to DNA damage	1.60E-03

総括: エクソソーム内 miR-101 と cell-free 分画 miR-101 の発現パターンが相反するメカニズムなどさらなる解析が必要ではあるが、本研究において見出された知見から、エクソソーム miR-101 を用いた解析系が MDS の臨床病態の把握に有用であると考えられた。

< 引用文献 >

1. Tanaka M, Oikawa K, Takanashi M, Kudo M, Ohyashiki J, Ohyashiki K, Kuroda M, Down-regulation of miR-92 in human plasma is a novel marker for acute leukemia patients, *PLoS One*, 4(5), 2009, e5532
2. Ohyashiki K, Umezu T, Yoshizawa S, Ito Y, Ohyashiki M, Kawashima H, Tanaka M, Kuroda M, Ohyashiki JH, Clinical impact of down-regulated plasma miR-92a levels in non-Hodgkin's lymphoma, *PLoS One*, 6(2), 2011, e16408
3. Yoshizawa S, Ohyashiki JH, Ohyashiki M, Umezu T, Suzuki K, Inagaki S, Iida S, Ohyashiki K, Downregulated plasma miR-92a levels have clinical impact on multiple myeloma and related disorders, *Blood Cancer J*, 2(1), 2012, e53

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 13 件)

1. Ohyashiki JH, Umezu T, Ohyashiki K, Extracellular vesicle (EV)- mediated cell-cell communication in hematologic neoplasms, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 査読有, 373, 2018, 1737, DOI: 10.1098/rstb.2016.0484
2. Azuma K, Umezu T, Imanishi S, Asano M, Yoshizawa S, Katagiri S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Genetic alterations are uncommon in bone marrow mesenchymal stromal cells derived from myeloid malignancies, *Leukemia Research*, 査読有, 62, 2017, 23-28, DOI: 10.1016/j.leukres.2017.09.008
3. Imanishi S, Takahashi R, Katagiri S, Kobayashi C, Umezu T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Teriflunomide restores 5-azacytidine sensitivity via activation of pyrimidine salvage in 5-azacytidine-resistant leukemia cells, *Oncotarget*, 査読有, 8(41), 2017, 69906-69915, DOI: 10.18632/oncotarget.19436
4. Umezu T, Imanishi S, Azuma K, Kobayashi C, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Replenishing exosomes from older bone marrow stromal cells with miR-340 inhibits multiple myeloma-related angiogenesis, *Blood Advances*, 査読有, 1(13), 2017, 812-823, DOI:10.1182/bloodadvances.2016003251
5. Ueda T, Ogura M, Miyakoshi S, Suzuki T, Heike Y, Tagashira S, Tsuchiya S, Ohyashiki K, A Phase 1/2 study of WT1 peptide cancer vaccine WT4869 in patients with myelodysplastic syndromes, *Cancer Science*, 査読有, 108(12), 2017, 2445-2453, DOI: 10.1111/cas.13409
6. Asano M, Umezu T, Katagiri S, Kobayashi C, Tauchi T, Gotoh M, Ando K, Okabe S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Up-regulated exosomal miRNA-140-3p in CML patients with musculoskeletal pain associated with discontinuation of tyrosine kinase inhibitors, *International Journal of Hematology*, 査読有, 105(4), 2017, 419-422, DOI: 10.1007/s12185-017-2199-z
7. Katagiri S, Umezu T, Asano M, Akahane D, Azuma K, Makishima H, Yoshida K, Watatani Y, Chiba K, Miyano S, Ogawa S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Hidden FLT3-D835Y clone in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia that evolved into very late relapse with T-lymphoblastic leukemia, *Leukemia and Lymphoma*, 査読有, 3, 2017, 1-4, DOI: 10.1080/10428194.2017.1382696
8. Ohyashiki K, Umezu T, Katagiri S, Kobayashi C, Azuma K, Tauchi T, Okabe S, Fukuoka Y, Ohyashiki JH, Down-regulation of plasma miR-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful imatinib discontinuation, *The International Journal of Molecular Sciences*, 査読有, 17(4), 2016, 570, DOI: 10.3390/ijms17040570
9. Ohyashiki JH, Umezu T, Ohyashiki K, Exosomes promote bone marrow angiogenesis in hematologic neoplasia: The role of hypoxia, *Current Opinion in Hematology*, 査読有, 23(3), 2016, 268-273, DOI: 10.1097/MOH.0000000000000235
10. 梅津知宏、大屋敷純子、大屋敷一馬、造血器腫瘍におけるエクソソームを介した細胞間相互作用機構：多発性骨髄腫を中心に、*血液内科*、査読無、71(3)、2015、396-400
11. Imanishi S, Takahashi R, Ohsuga M, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Effect of deferasirox with 5-azacytidine in human leukemia cells in vitro. *Annals of Hematology*, 査読有, 94(9), 2015, 1601-1602, DOI: 10.1007/s00277-015-2417-9
12. Bräulke F, Ohyashiki K, et al., Frequency of del(12p) is commonly undetermined in myelodysplastic syndromes: Results from a German

diagnostic study in comparison with an international control group. *Genes Chromosomes and Cancer*, 査読有, 54(12), 2015, 809-817, DOI: 10.1002/gcc.22292

13. Braulke F, Ohyashiki K, et al., Validation of cytogenetic risk groups according to International Prognostic Scoring Systems by peripheral blood CD34+ FISH: Results from a German diagnostic study in comparison with an international control group, *Haematologica*. 査読有, 100(2), 2015, 205-213, DOI: 10.3324/haematol.2014.110452

[学会発表](計 26 件)

1. Sashida G, Kubota S, Tokunaga K, Oshima M, Umezumi T, Kanai A, Tan KT, Yang H, Iwanaga E, Asou N, Maeda T, Iwama A, Ohyashiki K, Osato M, RUNX2 super enhancer promotes the development of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. 21th RUNX meeting, 21th RUNX meeting (国際学会), 2017
2. Umezumi T, Imanishi S, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Inhibition of extracellular vesicle secretion induces apoptosis of bone marrow stroma cells, 第76回日本癌学会学術総会, 2017
3. Nannya Y, Takeda J, Sato S, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Chiba S, Asou N, Kiyoi H, Imai K, Hirase C, Dobashi N, Kiguchi T, Nakao S, Ohyashiki K, Miyazaki Y, Naoe T, Makishima H, Miyano S, Kenichi Yoshida K, Ogawa S, Molecular signatures that predict response to azacitidine treatment for myelodysplastic syndromes, 59th ASH annual meeting and exposition (国際学会), 2017
4. Tauchi T, Okabe S, Katagiri S, Tanaka Y, Ohyashiki K, Combining effects of the SMO inhibitor and BCL-2 inhibitor in MDS-derived induced potent stem cells (iPS), 59th ASH annual meeting and exposition (国際学会), 2017
5. Ohyashiki K, Saitoh Y, Imanishi S, Umezumi T, Yoshizawa S, Asano M, Fujimoto H, Akahane D, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Extracellular vesicles (EVs) released by bone marrow stromal cells show a distinct miRNA profiling in high-risk MDS patients, The 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (国際学会), 2017
6. Imanishi S, Takahashi R, Katagiri S, Umezumi T, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Teriflunomide restores

5-azacytidine sensitivity via activation of pyrimidine salvage in 5-azacytidine-resistant leukemia cells, The 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (国際学会), 2017

7. Tauchi T, Okabe S, Katagiri S, Tanaka Y, Ohyashiki K, Combining effects of the SMO inhibitor and JAK1 inhibitor in MDS-derived induced potent stem cells (iPS), 22th European Hematology Association (国際学会), 2017
8. Ohyashiki K, Asano M, Umezumi T, Katagiri S, Kobayashi C, Tauchi T, Gotoh M, Ando K, Okabe S, Ohyashiki JH, miRNA profiling of circulating extracellular vesicles in CML patients with musculoskeletal pain associated with discontinuation of tyrosine kinase inhibitors, 22th European Hematology Association (国際学会), 2017
9. Umezumi T, Imanishi S, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Inhibition of extracellular vesicle secretion induces apoptosis of bone marrow stromal cells: Towards stroma-targeted therapy in multiple myeloma, 22th European Hematology Association (国際学会), 2017
10. 浅野倫代、梅津知宏、片桐誠一郎、小林千晶、田内哲三、岡部聖一、大屋敷純子、大屋敷一馬、慢性骨髄性白血病におけるチロシンキナーゼ阻害薬中止後の筋骨格痛ではエクソソームmiR-140-3pの上昇がみられる、第178回東京医科大学医学学会総会、2016年11月05日、東京
11. 高橋諒子、今西 哲、梅津知宏、小林千晶、大屋敷一馬、大屋敷純子、アザシチジン耐性白血病細胞におけるヒストン化学修飾の役割の解明、第178回東京医科大学医学学会総会、2016年11月05日、東京
12. 関野知聖、梅津知宏、吉澤成一郎、大屋敷一馬、大屋敷純子、骨髄間質細胞が放出するエクソソーム内加齢関連miRNAの同定と機能解析、第178回東京医科大学医学学会総会、2016年11月05日、東京
13. Katagiri S, Azuma K, Umezumi T, Akahane D, Wataya Y, Yoshida K, Makishima H, Ogawa S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Clonal evolution in AML which relapsed 15 years after BMT, 第78回日本血液学会総会、2016年10月13日～2016年10月15日、横浜
14. Azuma K, Umezumi T, Imanishi S, Asano M, Yoshizawa S, Katagiri S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Mutation analysis of bone marrow stromal cells derived from AML and MDS, 第78回日本血液学会総会、2016年10月13日～2016年10月15日、横浜

15. Katagiri S, Umez T, Kobayashi C, Azuma K, Tauchi T, Okabe S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Clinical relevance of plasma miR-215 level in CML patients treated with imatinib, 7th JSH International Symposium (国際学会), 2016年05月13日～2016年05月14日, Awajishima
  16. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Toward exosome-based cancer therapy: rejuvenation of exosomes derived from normal bone stroma cells, ISEV 2016 (国際学会), 2016年05月04日～2016年05月07日, Rotterdam
  17. Ohyashiki K, Umez T, Katagiri S, Kobayashi C, Azuma K, Tauchi T, Okabe S, Fukuoka Y, Ohyashiki JH, Down-regulation of plasma miR-215 in chronic myeloid leukemia patients with successful imatinib discontinuation, 10th AACR-JCA Joint Conference (国際学会), 2016年02月16日～2016年02月20日, Maui, Hawaii
  18. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Kobayashi C, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Bone marrow stromal cells from young healthy donors secrete exosomes that inhibit in vivo angiogenesis in multiple myeloma, 10th AACR-JCA Joint Conference (国際学会), 2016年02月16日～2016年02月20日, Maui, Hawaii
  19. Yoshizawa S, Umez T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Exosomal miRNA signature of late onset acute GVHD in allogeneic HSCT, 第77回日本血液学会学術集会, 2015年10月16日～2015年10月18日, 金沢
  20. Saitoh Y, Imanishi S, Umez T, Yoshizawa S, Asano M, Fujimoto H, Akahane, D, Yamamoto Y, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Exosomal miRNA signature of bone marrow mesenchymal stromal cells derived from MDS patients, 第77回日本血液学会学術集会, 2015年10月16日～2015年10月18日, 金沢
  21. Suzuki T, Ohyashiki K, A Phase 1/2 study of WT1 peptide cancer vaccine WT4869 in patients with myelodysplastic syndromes (MDS), 第77回日本血液学会学術集会, 2015年10月16日～2015年10月18日, 金沢
  22. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Exosome-based therapeutic approach using exosomal miRNAs derived from bone marrow mesenchymal stromal cells. 第74回日本癌学会学術総会, 2015年10月08日～2015年10月10日, 名古屋
  23. Yoshizawa S, Umez T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Distinct exosomal miRNA expression of late onset graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, 20th European Hematology Association Congress (国際学会), 2015年06月11日～2015年06月14日, Wien, Austria
  24. Umez T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Bone marrow mesenchymal stromal cells from healthy donors secrete exosomes that inhibit in vivo tumor growth and angiogenesis in multiple myeloma. 20th European Hematology Association Congress (国際学会), 2015年06月11日～2015年06月14日, Wien, Austria
  25. Asao M, Kobayashi C, Umez T, Ohyashiki K, Ohyashiki K, The genome-wide DNA methylation status as a predictor of 5-azacytidine in clinical responses, 6th JSH International symposium (国際学会), 2015年05月22日～2015年05月23日, 軽井沢
  26. Umez T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Age-related alterations in exosomal miRNAs derived from bone marrow mesenchymal stromal cells, 6th JSH International symposium (国際学会), 2015年05月22日～2015年05月23日, 軽井沢
- 〔図書〕(計 4 件)
1. 大屋敷一馬、日本臨牀、貧血学 最新の診断・治療動向 : MDS診療ガイドラインにおける治療戦略・概論、2017、641
  2. Ohyashiki K, Kuroda M, Ohyashiki JH, Springer, Chromosomes and chromosomal instability in human cancer. The Molecular Basis of Human Cancer (2nd Edition), 2016, 873
  3. 大屋敷一馬、朝倉書店、内科学第10版、2015、2548
  4. 大屋敷一馬、大屋敷純子、篠原出版、入門腫瘍内科学(改訂第2版)、2015、234
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
大屋敷 一馬 (OHYASHIKI, Kazuma)  
東京医科大学・医学部・主任教授  
研究者番号: 2 0 2 0 1 3 8 7
  - (2)研究分担者  
大屋敷 純子 (OHYASHIKI, Junko)  
東京医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 2 0 1 9 1 9 5 0
  - (3)研究分担者  
梅津 知宏 (UMEZU, Tomohiro)  
東京医科大学・医学部・講師(特任)  
研究者番号: 4 0 3 8 5 5 4 7