

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06391

研究課題名(和文)全てのヒト骨髄性腫瘍が依存する、新規がん幹細胞維持機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of molecular machineries for the regulation of myeloid leukemia stem cells

研究代表者

赤司 浩一 (AKASHI, KOICHI)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：80380385

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 120,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々はTIM-3分子が骨髄異形成症候群、骨髄増殖性腫瘍からの白血病(AML)への進展など、ヒト骨髄系白血病幹細胞に共通して発現していることを世界に先駆けて報告した。本研究では、TIM-3のリガンドにより惹起される"動"と"静"のシグナルの本質を明らかにするために、ヒトAML検体を対象として新規異種移植システムや超高感度メタボロームを含むオミクス解析に取り組み、TIM-3シグナル解明に加えて、新規のヒト骨髄系白血病幹細胞が依存する幹細胞性維持機構の解明に取り組んだ。その結果、複数の白血病幹細胞が依存する細胞生物学特性および、それらを標的とした新規治療標的分子の導出に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から得られた知見は、ヒト骨髄性腫瘍において、TIM-3シグナルを含めて白血病幹細胞を標的とした治療戦略の合理性を担保するものである。さらに複数のプロジェクトを有機的に結合させることで、新規のヒト白血病幹細胞特異的な治療標的分子群を同定することに成功し、今後の新規研究への発展性も高い研究を遂行することができたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that TIM-3 is universally expressed malignant hematopoietic stem cells of human myeloid malignancies such as acute myelogenous leukemia (AML), myelodysplastic syndromes (MDS), and myeloproliferative neoplasms (MPN). TIM-3 is a functional molecule involved in the pathogenesis of human myeloid malignancies via utilizing TIM-3/galactin-9 autocrine loop. In this study, we focused on molecular mechanisms underlying the maintenance of stemness in human LSCs through the investigation of TIM-3-signaling and other LSCs-specific molecules that human myeloid LSCs universally depend upon. Through performing the multi-omics analysis, we successfully identified several novel LSCs-specific molecular or metabolic mechanisms including the downstream molecules involved in TIM-3-signaling. Furthermore, we also established the therapeutic models of human AML via targeting the novel LSCs-specific molecules in the project.

研究分野：血液内科学

キーワード：白血病幹細胞 TIM-3 治療抵抗性残存白血病 メタボロミクス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

造血器腫瘍分野においては、いわゆる「がん幹細胞」の存在が広く認められている。がん幹細胞はがんを構成する細胞の階層の頂点に位置し、自己複製を行う一方で腫瘍細胞への分化能力を有する幹細胞性を保持したがん細胞である。がん幹細胞は一般的に治療抵抗性であり、治療後に長期残存し、再発において重要な役割を担う。このように環境や外的ストレスに適応し潜むがん幹細胞の可塑性・柔軟性が新たに注目されている。端的に“静(耐える)”と“動(増える)”と表現できるがん幹細胞特有の振る舞いは、転写・シグナル・細胞回転などを制御する代謝・エピゲノムなどの細胞内因子や、がん幹細胞の微小環境からのシグナルなどの細胞外因子などにより規定されると予想され、がん幹細胞制御のためにはこれらのメカニズムを明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

骨髓系腫瘍におけるがん幹細胞である白血病幹細胞の腫瘍特異的分子群の解析を通して、全てのヒト骨髓系悪性腫瘍共通の、がん幹細胞成立・維持機構の解明とその制御基盤を確立することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

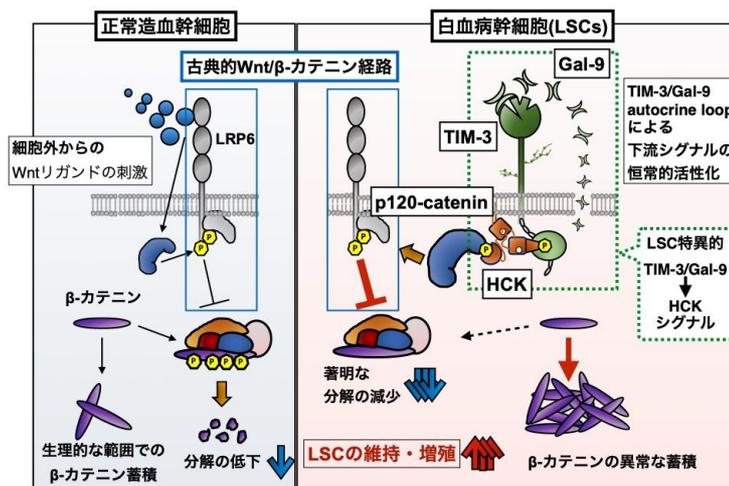
先行研究で我々の同定したヒト白血病幹細胞特異的の表面抗原分子 TIM-3 はじめとしたいいくつかの表面抗原を用いた白血病幹細胞の純化を行い、複数のオミクス解析を通して、ヒト白血病幹細胞の動的シグナルと静的シグナルの解析を行い、悪性幹細胞成立、維持機構の解明に取り組んだ。

4. 研究成果

(1)新規 canonical Wnt pathway 活性化機構としての TIM-3 シグナルの解明

平成 28 年からの研究遂行過程で、骨髓系白血病幹細胞に必須の TIM-3 分子の下流シグナルの探索を進めた。リガンドである galectin-9 の TIM-3 への結合により、ヒト白血病幹細胞においては、Src family kinase の一つである HCK が TIM-3 の細胞質内ドメインに結合し、活性化することを見出した。我々は、先行研究において TIM-3 シグナルが β -catenin 蓄積を生じることを見出しており、HCK と β -catenin を制御する canonical Wnt pathway との関連性を評価したところ、TIM-3 シグナルの下流で活性化した HCK が、canonical Wnt pathway における初期段階の反応である p-120 catenin の活性化を Wnt ligand 非依存的に誘導し、以後の LRP6 のリン酸化を含む canonical Wnt pathway の活性化を生じることを見出した(図 1)。すなわち、TIM-3 シグナルはヒト白血病幹細胞特異的な新規 canonical Wnt pathway 活性化経路であることが明らかになった(Sakoda et al., manuscript in prep)。

図 1 TIM-3シグナルは白血病幹細胞における古典的Wnt pathway活性化機構である



(2)急性前骨髄球性白血病 (APL) における白血病幹細胞の同定

我々の先行研究において APL における造血幹細胞分画は TIM-3 発現を認めないことを報告していた (Kikushige et al., Cell Stem Cell 2010)。しかし、本研究計画において症例数を増やして APL における TIM-3 発現を解析したところ、従来の報告と同一の造血幹細胞分画において TIM-3 を全く発現しない症例と、他の AML と同様に高発現する症例の 2 群に分けられることを見出した。この差異は PML -RARA 融合遺伝子のゲノム上の切断点の違いによることを見出した。すなわち、多数例 (~60%) を占める long type PML-RARA 融合遺伝子の症例は、造血幹細胞分画は TIM-3 陰性であり PML -RARA 融合遺伝子を検出しない。一方、少数例 (~30%) を占める short type PML-RARA 融合遺伝子を有する症例は、全例 TIM-3 を高発現し、幹細胞分画に PML -RARA 融合遺伝子の発現を認めた。この short type PML-RARA 融合遺伝子を有する症例における CD34+CD38-TIM-3+ の白血病幹細胞様 APL 細胞は異種移植系において、高効率にヒト APL を再構築し、連続移植実験系においてもヒト APL を再構築することができた。すなわち、short type

PML-RARa 融合遺伝子を有する APL では、自己複製能力を有する APL 白血病幹細胞により、他の AML と同様に白血病幹細胞を頂点とする APL 階層構造が形成されていることを見出した。このように同一の融合遺伝子であっても白血病幹細胞性が short type と long type APL で大きく異なるメカニズムの解明を継続している (Minami et al., manuscript in prep)。

(3)治療抵抗性 TIM-3+ヒト白血病幹細胞測定による微小残存病変評価系の確立
治療抵抗性ヒト白血病幹細胞をモニタリングするために、我々はマルチカラーFCM を用いた微小残存病変 (MRD) 測定系の構築に取り組み、その臨床的意義について解明を行なった。TIM-3 分子は正常造血幹細胞と白血病幹細胞を識別するのに最も適切なマーカーであることから同種造血幹細胞移植後にドナー由来正常造血幹細胞と患者の残存白血病幹細胞の識別を試みた。移植後早期の骨髄中の CD34+CD38-造血幹細胞分画内の TIM-3 陽性率を元に層別化を行ったところ、幹細胞分画内の TIM-3 発現率が非常に強力な再発因子であることを見出した。すなわち、治療抵抗性 TIM-3+白血病幹細胞を可視化することで臨床的に再発高リスク群を同定することが可能であることが示された(Kikushige et al., EHA 2020 presentation, Sakoda et al., manuscript in prep)。本研究の遂行により、研究計画における治療抵抗性白血病幹細胞の純化、およびその臨床的意義を明らかにすることができた。

(4)新たな AML 治療標的分子 DCPS の同定

平成 28-30 年度の研究遂行過程で、CRISPR による機能的スクリーニングを用いたアプローチによって、AML に対する新規治療標的分子探索を行った。その結果、AML 細胞が生存するために必須の遺伝子として 130 の遺伝子を同定し、そのなかから、既に阻害薬が入手可能であった DCPS(mRNA decapping enzyme scavenger)に着目した。DCPS 阻害薬(RG3039)を用いて、その抗白血病効果を検証したところ、RG3039 は濃度依存性に AML 細胞増殖を抑制した。さらに、PDX モデルを用いた実験結果から、in vivo における抗白血病効果も確認された。抗白血病効果の背景にある分子機構を探るために行った IP-Mass spectrometry・RNA-seq から、DCPS は mRNA export、pre-mRNA スプライシングといった、pre-mRNA 代謝経路と関与していることが示され、DCPS 阻害は AML 細胞に mRNA 異常スプライシングを引き起こすことが明らかとなった。さらに、RG3039 処理後 AML 細胞においては、I 型インターフェロン応答に類似したトランスクリプトーム変化がみられ、細胞内に惹起されるインターフェロン様変化が、DCPS 阻害剤の抗白血病効果の一端を担っている可能性が示唆された(Yamauchi et al., Cancer Cell 2018)。

(5)ヒト急性白血病に共通する幹細胞性維持機構としてのアミノ酸代謝経路の同定

本研究遂行過程で、マルチオミクス解析によるがん幹細胞の不均一性維持機構の解明に取り組んだ。オミクス解析の一つの柱であるメタボローム解析を純化した CD34+AML 細胞および同一の表面形質を有する CD34+急性リンパ芽球性白血病(ALL)細胞と CD34+正常造血幹前駆細胞(HSPC)を用いて行い、正常および悪性造血幹細胞の代謝産物データベースの構築を行った。その結果、分岐鎖アミノ酸(BCAA)の細胞内含有量が、AML と ALL で共通して正常 CD34+HSPCs よりも非常に高いことを見出した。この機構として CD34+AML/ALL 細胞がアミノ酸トランスポーターおよび代謝酵素を異所性に高発現し、このアミノ酸代謝経路を利用していることを確認した。また、ヒト AML および ALL を異種移植により免疫不全マウス内で再構築した後に、食餌中の特定のアミノ酸制限を行うことで in vivo におけるヒト AML/ALL の増殖が抑制され、特に AML においては CD34+CD38-白血病幹細胞分画が選択的に減少した。さらに連続移植実験系における腫瘍再構築能力が著名に低下していたことから、特定のアミノ酸代謝機構が悪性造血幹細胞の幹細胞性制御に重要な役割を担うと考えられた。その分子機構についても網羅的遺伝子発現解析を用いた解明に取り組み BCAA 代謝経路が白血病幹細胞性を制御する新規メカニズムとして報告した(Kikushige et al., in revision)。

(6)急性骨髄性白血病が依存するミトコンドリア制御因子としての分子 X の同定

上記メタボロームデータベースの拡充に伴い、我々は新規のヒト白血病幹細胞特異的な代謝特性として、AML 細胞内での G3P 含有量の低下から、その下流に位置するリン脂質合成経路の活性化が生じていることを見出し、治療標的分子としてこの合成経路の律速段階酵素である分子 X に着目し、ヒト白血病幹細胞と正常造血幹細胞における分子 X の発現を評価したところ、ヒト白血病幹細胞に特異的に発現することを見出した。GPAT1 遺伝子のノックダウンあるいは、抗肥満薬として開発された分子 X 特異的阻害剤を用いた in vitro, in vivo の実験で、分子 X 阻害がヒト白血病幹細胞の自己複製を強力に阻害する一方でヒト正常造血幹細胞には影響を与えないことを確認した。このメカニズムとして、AML 細胞に発現する分子 X がミトコンドリア形態の重要な制御因子であり、白血病幹細胞が依存するミトコンドリアにおける酸化的リン酸化を制御

する重要な分子であることを見出した(Irifune et al., manuscript in prep)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tochigi T, Miyamoto T, Hatakeyama K, Sakoda T, Ishihara D, Irifune H, Shima T, Kato K, Maeda T, Ito T, Handa H, Akashi K, Kikushige Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Aromatase is a novel neo-substrate of cereblon responsible for immunomodulatory drugs-induced thrombocytopenia. Tochigi T, Miyamoto T, Hatakeyama K, Sakoda T, Ishihara D, Irifune H, Shima T, Kato K, Maeda T, Ito T, Handa H, Akashi K, Kikushige Y.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood.	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/blood.2019003749.	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 Jinnouchi F, Yamauchi T, Yurino A, Nunomura T, Nakano M, Iwamoto C, Obara T, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Maeda T, Miyamoto T, Baba E, Akashi K, Takenaka K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Establishment of a human SIRPA knock-in xenograft mouse model to study human hematopoietic and cancer stem cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood.	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/blood.2019002194.	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 Kodama T, Kochi Y, Nakai W, Mizuno H, Baba T, Habu K, Sawada N, Tsunoda H, Shima T, Miyawaki K, Kikushige Y, Mori Y, Miyamoto T, Maeda T, Akashi K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Anti-GPRC5D/CD3 Bispecific T-Cell-Redirecting Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1555-1564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-18-1216	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 Yamauchi Takuji, Masuda Takeshi, Canver Matthew C., Seiler Michael, et al.,	4. 巻 33
2. 論文標題 Genome-wide CRISPR-Cas9 Screen Identifies Leukemia-Specific Dependence on a Pre-mRNA Metabolic Pathway Regulated by DCPS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Cell	6. 最初と最後の頁 386 ~ 400.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2018.01.012	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 Nakano Michitaka, Kikushige Yoshikane, Miyawaki Kohta, Kunisaki Yuya, Mizuno Shinichi, Takenaka Katsuto, Tamura Shingo, Okumura Yuta, Ito Mamoru, Ariyama Hiroshi, Kusaba Hitoshi, Nakamura Masafumi, Maeda Takahiro, Baba Eishi, Akashi Koichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Dedifferentiation process driven by TGF-beta signaling enhances stem cell properties in human colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 780 ~ 793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0480-0	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 Nakano Michitaka, Ito Mamoru, Tanaka Risa, Ariyama Hiroshi, et al.,	4. 巻 109
2. 論文標題 Epithelial-mesenchymal transition is activated in CD44-positive malignant ascites tumor cells of gastrointestinal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3461 ~ 3470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13777	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 Nakano Michitaka, Ito Mamoru, Tanaka Risa, Yamaguchi Kyoko, Ariyama Hiroshi, Mitsugi Kenji, Yoshihiro Tomoyasu, Ohmura Hirofumi, Tsuruta Nobuhiro, Hanamura Fumiyasu, Sagara Kosuke, Okumura Yuta, Nio Kenta, Tsuchihashi Kenji, Arita Shuji, Kusaba Hitoshi, Akashi Koichi, Baba Eishi	4. 巻 109
2. 論文標題 PD-1+ TIM-3+ T cells in malignant ascites predict prognosis of gastrointestinal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2986 ~ 2992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13723	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 Sugio Takeshi, Miyawaki Kohta, Kato Koji, Sasaki Kensuke, Yamada Kyohei, Iqbal Javeed, Miyamoto Toshihiro, Ohshima Koichi, Maeda Takahiro, Miyoshi Hiroaki, Akashi Koichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Microenvironmental immune cell signatures dictate clinical outcomes for PTCL-NOS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2242 ~ 2252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018018754	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 Yamaguchi Kyoko, Mishima Koji, Ohmura Hirofumi, Hanamura Fumiyasu, Ito Mamoru, Nakano Michitaka, Tsuchihashi Kenji, Ota Shun-Ichiro, Wada Naoko, Uchi Hiroshi, Ariyama Hiroshi, Kusaba Hitoshi, Niuro Hiroaki, Akashi Koichi, Baba Eishi	4. 巻 109
2. 論文標題 Activation of central/effector memory T cells and T-helper 1 polarization in malignant melanoma patients treated with anti-programmed death-1 antibody	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3032 ~ 3042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13758	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 Minami M, et al.	4. 巻 177
2. 論文標題 Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Haematol.	6. 最初と最後の頁 578-587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.14608.	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 Miyawaki K, et al.	4. 巻 129
2. 論文標題 Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 3332-3343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2016-09-741611.	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 Kawamura S, et al.	4. 巻 46
2. 論文標題 Identification of a Human Clonogenic Progenitor with Strict Monocyte Differentiation Potential: A Counterpart of Mouse cMoPs.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Immunity.	6. 最初と最後の頁 835-848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2017.04.019.	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 Semba Y, et al.	4. 巻 45
2. 論文標題 Chd2 regulates chromatin for proper gene expression toward differentiation in mouse embryonic stem cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 8758-8772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx475.	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 Yuda J, et al.	4. 巻 108
2. 論文標題 Persistent detection of alternatively spliced BCR-ABL variant results in a failure to achieve deep molecular response.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2204-2212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13353.	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 Fujita S, et al.	4. 巻 32
2. 論文標題 Dual inhibition of EZH1/2 breaks the quiescence of leukemia stem cells in acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Leukemia.	6. 最初と最後の頁 855-864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/leu.2017.300.	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 Espinoza JL, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T-cell attack.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Adv.	6. 最初と最後の頁 390-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2017013342.	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 Yamauchi T, et al.	4. 巻 33
2. 論文標題 Genome-wide CRISPR-Cas9 Screen Identifies Leukemia-Specific Dependence on a Pre-mRNA Metabolic Pathway Regulated by DCPS.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Cell.	6. 最初と最後の頁 386-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2018.01.012.	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 Karube K, et al.	4. 巻 32
2. 論文標題 Integrating genomic alterations in diffuse large B-cell lymphoma identifies new relevant pathways and potential therapeutic targets.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Leukemia.	6. 最初と最後の頁 675-684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/leu.2017.251.	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 Daitoku S, Takenaka K, Yamauchi T, Yurino A, Jinnouchi F, Nunomura T, Eto T, Kamimura T, Higuchi M, Harada N, Saito N, Miyamoto T, Iwasaki H, Akashi K.	4. 巻 44
2. 論文標題 Calreticulin mutation does not contribute to disease progression in essential thrombocythemia by inhibiting phagocytosis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Exp Hematol.	6. 最初と最後の頁 817-825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2016.05.001.	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 Sugio T, Kato K, Aoki T, Ohta T, Saito N, Yoshida S, Kawano I, Henzan H, Kadowaki M, Takase K, Muta T, Miyawaki K, Yamauchi T, Shima T, Takashima S, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Ogawa R, Ohno Y, Eto T, Kamimura T, Miyamoto T, Akashi K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Mogamulizumab Treatment Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Induces Severe Acute Graft-versus-Host Disease.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biol Blood Marrow Transplant.	6. 最初と最後の頁 1608-1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2016.05.017.	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 Yurino A, Takenaka K, Yamauchi T, Nunomura T, Uehara Y, Jinnouchi F, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Miyamoto T, Iwasaki H, Kunisaki Y, Akashi K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with KitWv Mutations.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports.	6. 最初と最後の頁 425-438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2016.07.002.	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 Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji EI, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada KI, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N.	4. 巻 36
2. 論文標題 Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene.	6. 最初と最後の頁 1276-1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2016.293.	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 Shimoji S, Hashimoto D, Tsujigiwa H, Miyawaki K, Kato K, Takahashi S, Ogasawara R, Jiromaru T, Iwasaki H, Miyamoto T, Akashi K, Teshima T.	4. 巻 129
2. 論文標題 Graft-versus-host disease targets ovary and causes female infertility in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood.	6. 最初と最後の頁 1216-1225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2016-07-728337.	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Koichi Akashi
2. 発表標題 Stem Cells in Human Acute Leukemia
3. 学会等名 Irv Weissman's symposium (Stanford University) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤司 浩一
2. 発表標題 ヒト白血病幹細胞の進歩：メタボローム解析が明らかにした新しい幹細胞性維持機構
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤司 浩一
2. 発表標題 がん幹細胞を標的とするプレジジョンメディシンと腫瘍循環器学
3. 学会等名 第1回日本腫瘍循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤司 浩一
2. 発表標題 がん幹細胞研究の進歩と治療開発
3. 学会等名 第114回日本内科学会総会・講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 赤司 浩一
2. 発表標題 ヒト白血病幹細胞研究の進歩
3. 学会等名 第54回日本臨床分子医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 赤司 浩一
2. 発表標題 ヒトがん幹細胞研究の進歩
3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 赤司 浩一
2. 発表標題 The TIM-3/Gal-9 autocrine signaling is critical for myeloid leukemia development from pre-leukemic phases
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koichi Akashi
2. 発表標題 Human Myeloid Leukemia Stem Cells
3. 学会等名 ICKSH2018 & 59th Annual Meeting（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤司 浩一
2. 発表標題 ヒト白血病幹細胞研究の進歩
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Koichi Akashi
2. 発表標題 A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression
3. 学会等名 THE 41st INAITO CONFERENCE
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Koichi Akashi
2. 発表標題 TIM-3 and Its Ligand, Galectin-9, Constitute an Autocrine Loop Universally Critical for Development of Human Myeloid Leukemia Stem Cells
3. 学会等名 JCA-AACR Special Joint Conference
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 赤司 浩一
2. 発表標題 TIM-3/Galectin-9 axis is a potential therapeutic target for human myeloid leukemia stem cells
3. 学会等名 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 赤司 浩一
2. 発表標題 幹細胞コンセプト導入による造血器腫瘍根治への挑戦
3. 学会等名 第17回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Koichi Akashi
2. 発表標題 Targeting leukemic stem cells to cure AML patients
3. 学会等名 The 14th National Congress of Hematology
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Koichi Akashi
2. 発表標題 An Autocrine Loop Involving β -Catenin Pathway is Critical for Development of Human Myeloid Leukemia Stem Cells
3. 学会等名 The 47th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔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	竹中 克斗 (Takenaka Katsuto) (30301295)	愛媛大学・医学系研究科・教授 (16301)	
研究分担者	菊繁 吉謙 (Kikushige Yoshikane) (40619706)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	
研究分担者	曽我 朋義 (Soga Tomoyoshi) (60338217)	慶應義塾大学・環境情報学部(藤沢)・教授 (32612)	

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	宮本 敏浩 (Miyamoto Toshihiro) (70343324)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	国崎 祐哉 (Kunisaki Yuya) (80737099)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	

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