

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07948

研究課題名(和文) サイトカイン遺伝子の一塩基多型解析とEVを用いた難治性ITPの早期診断法の開発

研究課題名(英文) Development of the early diagnostic method of intractable ITP using single nucleotide polymorphism analysis of the cytokine gene and EV

研究代表者

野村 昌作 (NOMURA, Shosaku)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：20218358

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：THP-1由来EVの構造解析、樹状細胞免疫誘導ならびにサイトカイン産生を検討した。ITP患者におけるサイトカインのSNP解析では、TGF- β 1 +869 C/C genotype の頻度が健常コントロールに比較して有意に低値であることが判明した。ITPに対する治療反応性に関しては、ステロイドおよびトロンボポエチン受容体作動薬(エルトロンボパグ)の反応性とサイトカイン遺伝子多型に一定の傾向が得られた。以上の結果より、治療の反応性とEVに関するデータを組み込むことによって、難治性ITPの早期診断および適切な治療ストラテジーの構築に結びつく可能性が高いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ITP患者のTGF- β 1 +869 C/C genotype の頻度が健常コントロールに比較して有意に低値であることが判明した。またITPに対する治療反応性に関してもステロイドおよびトロンボポエチン受容体作動薬(エルトロンボパグ)の反応性とサイトカイン遺伝子多型との関連性について新たな知見を得ることができた。活性化したTHP-1からのEVの構造解析、ITPにおける標的細胞の検討と並行して、EVの樹状細胞免疫誘導ならびにサイトカイン産生が明らかとなった。以上より、治療の反応性とEVデータの組み込みによって、難治性ITPの早期診断および適切な治療ストラテジーの構築が可能となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the structure of EV derived from THP-1, the dendritic cell instruction of immunity and cytokine production. The cytokine-related SNP analysis in ITP patients revealed that low frequency of TGF- β 1 +869 C/C genotype compared to normal controls. About the treatment reactivity to ITP, a constant tendency was provided in reactivity and cytokine genetic polymorphism of a steroid and the thrombopoietin receptor stimulating medicine (eltrombopag). These results suggested that it was more likely to be tied to early checkup of intractable ITP and the construction of the appropriate treatment strategy by incorporating reactivity of the treatment and EV-related data.

研究分野：病態検査学

キーワード：ITP SNP EV

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫性血小板減少症 (ITP) では、ステロイドを中心とした治療薬の適正な使用が、その後の臨床経過を左右しているが、難治性の ITP に関する対策は未だ完全ではない。したがって、難治性の ITP を早期に診断して適切な治療ストラテジーを構築することは、ITP の治療上極めて重要な課題である。Extracellular vesicle (EV) は、細胞が活性化されたりアポト - シスに陥った際に生成される物質であり、細胞間情報伝達物質として作用しながら、生体における恒常性維持や様々な病態の発症メカニズムに関与している。サイトカイン遺伝子の SNP は多くの自己免疫疾患の病態に関与していることが判明しており、海外では ITP の病態に関する検討が一部報告されている。しかし、これまで、EV とサイトカイン遺伝子の SNP 解析を組み合わせた難治性の ITP の病態解析への試みは実施されていない。

2. 研究の目的

難治性 ITP の病態を早期に診断するためには、従来の血小板数と抗血小板抗体の存在による解析だけでは不十分であると考えられる。本研究は EV とサイトカイン遺伝子の SNP 解析を組み合わせた全く新しい病態評価でのアプローチであり、新知見の収穫が大いに期待される。本研究は、申請者が長年に渡って研究してきた EV の構造および機能を十分に利用し、EV の意義を ITP の結果として捉えるのではなく、むしろ病態の導入部分に関わるものとして捉え、それを難治性 ITP の病態評価に積極的に利用しようとするものである。ここ数年、申請者が明らかにしてきた EV の構造および多機能性とそのサブポピュレーションの多様性を考えると、本研究は実現可能な独創的研究と考えられる。また、サイトカイン遺伝子の SNP 解析を組み込んだ病態評価法の確立はこれまでにない新たな取り組みであり、難治性 ITP に対する新しい治療戦略の作成につながる事が期待される。

3. 研究の方法

(1) EV の構造解析ならびに ITP における標的細胞の検討: Exosome・Ectosome・Apoptic Body の 3 種類の EV の構造解析を行う。血小板と白血球は健常人末梢血より遠心分離にて採取し、EV の作成に使用する。また単球系培養細胞の THP-1 (既に所有している) もこれら EV の材料とする。培養血管内皮細胞は、ヒト臍帯静脈より分離培養し、confluent に達した時点で実験に使用し、一部は内皮細胞由来 EV の作成に用いる。血小板および単球で、アゴニストとしてはカルシウム・イオノフォアールおよび TRAP を使用し、血管内皮細胞では TNF と LPS を用いて作成する。EV の表面マーカー解析は、血小板系は CD41 と CD42b の 2 カラー解析により、また単球系は CD14 と TF の 2 カラー解析により検出する。内皮細胞膜糖蛋白関連抗原 (CD31、CD51、CD54、CD62E、CD10、CD144、CD146) をそれぞれ PE 標識抗体で染色し、FITC-Annexin V および FITC-TF との 2 color 解析を行う。また標的細胞の ICAM-1・VCAM-1・L-&E-selectins 発現に対する影響を検討する。標的細胞としては THP-1 を用いて、PDEV 存在下での THP-1 と内皮細胞の接着状態を共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察する。標的細胞への影響は、接着分子 ICAM-1 の発現を誘導し、その原因の一つとしてプロテインキナーゼ C (PKC) および MAP キナーゼ (MAPK) の関与を考えている。PKC は、Western blotting と kinase activity の検出により、PKC isozyme を解析する。MAPK は、p42/p44 MAPK、p38 MAPK、および JNK について phosphorylation と immunoblotting 法で検出する。また、COX-2、c-Jun、Elk-1、CRE の各 transcriptional activity を測定する。。

(2) ITP 患者におけるサイトカイン遺伝子多型の測定 (SNP 解析): ITP 症例からの DNA は、標準的な方法によって末梢血から抽出を行う。以下の polymorphism を決定するために、シーケンスに特有のプロンプを含む市販のキット (OneLamda 社) で PCR-SSP 方法を使用して、サイトカイン遺伝子型を決定する。[1] IL-6: プロモーター領域 -174 で IL-6 をコード化している遺伝子の多型性は、特異プロンプを用いて決定する。アンプリファイ後、PCR 製品長 611bp を含むサンプルを制限酵素 SfaNI で消化し、3% アガロースゲルの上で電気泳動にかける。3 つの消化パターンにより、ヘテロ接合体 GC (611bp-376bp-235bp) ホモ接合体 GG (376bp-235bp) ホモ接合体 CC (611bp) に分類する。[2] TNF : プロモーター領域 -308 で TNF をコード化している遺伝子の多型性を特異プロンプによって、ヘテロおよびホモ接合体に分類する。[3] IL-10: 3 つのプロモーター領域 -1082、-819、-592 で IL-10 をコード化している遺伝子の多型性を特異プロンプによって、ヘテロおよびホモ接合体に分類する。[4] IFN : イントロン 1 の位置 +874 でコード化している遺伝子の多型性を特異プロンプによって、ヘテロおよびホモ接合体に分類する。[5] TGF : コドン 10 およびコドン 25 でコード化している遺伝子の多型性を特異プロンプによって、ヘテロおよびホモ接合体に分類する。

(3) EV の DC 免疫誘導ならびにサイトカイン産生に関する検討: 健常人ヒト末梢血単核球よりミエロイド系 CD11c+DC およびリンパ球系 pDC を単離し実験に用いる。純化した 2 種類のヒト DC 亜群と 3 種類の EV を組み合わせ、それぞれを培養する。各 DC 亜群の成熟活性化度合いを CD40、CD40、

CD80, CD86, CD83 の発現を指標としフローサイトメーターで解析する。また細胞上清におけるサイトカインの量を ELISA 法にて測定する。サイトカインとしては IFN- γ , IL-12, IL-6, IL-10, TNF- α を選定する。さらに活性化の指標となる DC の重要な活性化シグナル分子として、MAPK pathway, PI3K pathway, Rho family, RIG-I, MDA5, NF- κ B, IRF family などをターゲットとして PCR 法や Western Blot 法、PhosFlow 法などを用いて解析する。

(4) ITP 患者の治療経過に基づく患者の層別解析: ステロイド剤や免疫抑制剤は抗血小板抗体の生成抑制に関与する。また、TPO 受容体作動薬は、TGF- β 1 の増加に伴う制御性 T 細胞の機能回復を引き起こし、ITP の根治に関わるトレランスの誘導が期待される。これらの治療反応性による層別解析にサイトカイン遺伝子の SNP 解析および EV に関するデータを組み込んで、本研究の最終目的である難治性 ITP の早期診断および適切な治療ストラテジーの構築に結びつける。

4. 研究成果

(1) EV の構造的特徴

大部分の EV において PS の発現が認められたが、LFA-1 発現は低値群・高値群の 2 群に分類された。標的細胞への影響は、接着分子 ICAM-1 の発現が誘導された。Western blotting と kinase activity の検出により、プロテインキナーゼ C(PKC)活性化が検出された。

MAP キナーゼ(MAPK)は、p42/p44 MAPK、p38 MAPK、および JNK が immunoblotting 法で検出された。以上より、EV は標的細胞の単球と血管内皮細胞の ICAM-1 の発現を亢進し、そのメカニズムに PKC と MAPK の関与が示唆された。

(2) ITP 患者のサイトカイン SNP 解析

150 名の ITP 患者を解析した結果、健常対象者と比較して ITP 患者に、TGF- β 1 +869 C/C 遺伝子型の頻度が有意に低下していた (9.3%対 22.9%; $\chi^2 = 5.4154$; $p = 0.01996$; OR = 0.408) (表 1)。しかし、IFN- γ 、TNF- α または IL-10 遺伝子頻度の違いは、ITP と健常対象者で有意な差は観察されなかった。

| Polymorphism | Genotype | 150 patients N (%) | 70 controls N (%) | χ^2 value | P value | OR | 95% CI |
|--------------------|----------|-----------------------|----------------------|----------------|---------|-------|--------------|
| IL-10-592 | C/C | 24 (16.0) | 17 (24.3) | 1.4468 | 0.22904 | 1.518 | 0.767- 3.005 |
| | A/A | 66 (44.0) | 28 (40.0) | 0.1265 | 0.72206 | 0.909 | 0.538- 1.537 |
| | C/A | 60 (40.0) | 25 (35.7) | 0.1656 | 0.68409 | 0.893 | 0.517- 1.541 |
| IL-10-819 | C/C | 24 (16.0) | 17 (24.3) | 1.4468 | 0.22904 | 1.518 | 0.767- 3.005 |
| | T/T | 66 (44.0) | 28 (40.0) | 0.1265 | 0.72206 | 0.909 | 0.538- 1.537 |
| | C/T | 60 (40.0) | 25 (35.7) | 0.1656 | 0.68409 | 0.893 | 0.517- 1.541 |
| IL-10-1082 | G/G | 0 (0) | 0 (0) | — | — | — | — |
| | A/A | 143 (95.3) | 66 (94.3) | 0.0028 | 0.95755 | 0.989 | 0.658- 1.486 |
| | G/A | 7 (4.7) | 4 (5.7) | 0.0994 | 0.75253 | 1.224 | 0.347- 4.320 |
| TNF- α -308 | G/G | 149 (99.3) | 70 (100) | 0.0011 | 0.97395 | 1.007 | 0.674- 1.504 |
| | A/A | 0 (0) | 0 (0) | — | — | — | — |
| | G/A | 1 (0.7) | 0 (0) | 0.4657 | 0.49498 | — | — |
| TGF β 1 +869 | T/T | 56 (37.3) | 18 (25.7) | 1.4827 | 0.22335 | 0.689 | 0.377- 1.258 |
| | C/C | 14 (9.3) | 16 (22.9) | 5.4154 | 0.01996 | 0.408 | 0.189- 0.883 |
| | T/C | 80 (53.4) | 36 (51.4) | 0.0216 | 0.88315 | 0.964 | 0.594- 1.566 |
| IFN- γ +874 | T/T | 7 (4.7) | 4 (5.7) | 0.0994 | 0.75253 | 1.224 | 0.347- 4.320 |
| | A/A | 121 (80.6) | 55 (78.6) | 0.0146 | 0.90378 | 0.974 | 0.636- 1.492 |
| | T/A | 22 (14.7) | 11 (15.7) | 0.0303 | 0.86189 | 1.071 | 0.492- 2.331 |

表 1 ITP 患者におけるサイトカイン SNP の解析

(3) サイトカイン誘導効果

EV は、OX40L によって媒介される Th2 反応を促進することが予想されたために、まず浄化されたナイーブまたはメモリー CD4+ T 細胞に対する EV の影響を検討した。組み換え型 OX40L または EV 投与をうけている DCs (TSLP-DCs) を検討した結果、T 細胞によるサイトカイン産生誘導の大部分の EV は、フォスファチジルセリンを含むが、リンパ球機能分子抗原の発現はごく軽度であった。EV は、IL-5、IL-9、IL-13 のさらなる産生を誘導し、ナイーブ T 細胞からの TSLP-DC あるいは OX40L による Th2 誘導と CRT 陽性 CD4 陽性 Th2 メモリー細胞の Th2 機能保持を強力に維持した。以上より、EV はそれが開始する TSLP-DC-OX40L 軸のポジティブな監視機構として機能して、細胞媒介 Th2 を持続的に刺激することが判明した。このことから、これらの反応を制御することが ITP における抗血小板抗体産生に対する新しい治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

(4) ITP の層別解析

層別解析として治療の反応性を検討した。ステロイド反応性良好群では、IL-10 - 819 CC と - 592 の CC 遺伝子型の頻度が不良群に比較して有意に上昇していた (26.0%対 3.2%; $\chi^2 = 9.9532$, $p = 0.00161$, OR = 0.124) (表 2)。また、IL-10 - 819 TT と - 592 の AA 遺伝子型の頻度は、良好群で有意に低い結果が得られた (31.5%対 59.7%; $\chi^2 = 4.1178$, $p = 0.04243$, OR = 1.894) (表 2)。

| Polymorphism | Genotype | PSL-res. 73 patients N (%) | PSL-non. 62 patients N (%) | χ^2 value | P value | OR | 95% CI |
|---------------------|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|---------|-------|-------------|
| IL-10-592 | C/C | 19 (26.0) | 2 (3.2) | 9.9532 | 0.00161 | 0.124 | 0.028-0.553 |
| | A/A | 23 (31.5) | 37 (59.7) | 4.1178 | 0.04243 | 1.894 | 1.018-3.524 |
| | C/A | 31 (42.5) | 23 (37.1) | 0.1732 | 0.67730 | 0.874 | 0.462-1.651 |
| IL-10-819 | C/C | 19 (26.0) | 2 (3.2) | 9.9532 | 0.00161 | 0.124 | 0.028-0.553 |
| | T/T | 23 (31.5) | 10 (59.7) | 4.1178 | 0.04243 | 1.894 | 1.018-3.524 |
| IL-10-1082 | C/T | 31 (42.5) | 11 (37.1) | 0.1732 | 0.67730 | 0.874 | 0.462-1.651 |
| | G/G | 0 (0) | 0 (0) | — | — | — | — |
| | A/A | 69 (94.5) | 60 (96.8) | 0.00091 | 0.92399 | 1.024 | 0.631-1.661 |
| TNF- α -308 | G/A | 4 (5.5) | 2 (3.2) | 0.3675 | 0.54437 | 0.589 | 0.104-3.323 |
| | G/G | 73 (100) | 61 (98.4) | 0.0044 | 0.94704 | 0.984 | 0.609-1.590 |
| | A/A | 0 (0) | 0 (0) | — | — | — | — |
| TGF- β 1 +869 | A/A | 0 (0) | 1 (1.6) | 1.1673 | 0.28000 | — | — |
| | T/T | 23 (31.5) | 27 (43.6) | 0.9528 | 0.32901 | 1.382 | 0.721-2.650 |
| | C/C | 5 (6.8) | 9 (14.5) | 1.7141 | 0.19051 | 2.119 | 0.688-6.524 |
| IFN- γ +874 | T/C | 45 (61.7) | 26 (41.9) | 1.6468 | 0.19942 | 0.680 | 0.378-1.225 |
| | T/T | 4 (5.5) | 1 (1.6) | 1.3094 | 0.25251 | 0.294 | 0.036-2.391 |
| | A/A | 58 (79.5) | 52 (83.9) | 0.0442 | 0.83354 | 1.056 | 0.637-1.745 |
| | T/A | 11 (15.0) | 9 (14.5) | 0.0060 | 0.93820 | 0.963 | 0.375-2.475 |

表2 ITP患者におけるステロイド反応性とサイトカイン SNP 解析

エルトロンボパグ反応性良好群では、IL-10 - 819C/T と - 592 の C/A 遺伝子型の頻度が不良群に比較して有意に上昇していた (56.3%対 16.7%; $\chi^2 = 4.9185$, $p = 0.02657$, OR = 0.296) (表 3)。加えて、良好群は、高い TGF- β 1 T/C 遺伝子型の頻度を持っていた (68.7%対 13.3%; $\chi^2 = 8.4153$, $p = 0.00372$, OR = 0.194) (表 3)。一方、TGF- β 1 T/T 遺伝子型の頻度は、良好群で有意に低い結果が得られた (18.8%対 70.0%; $\chi^2 = 6.6407$, $p = 0.00997$, OR = 3.733) (表 3)。

| Polymorphism | Genotype | Elt-res. 32 patients N (%) | Elt-non. 30 patients N (%) | χ^2 value | P value | OR | 95% CI |
|---------------------|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|---------|-------|-------------|
| IL-10-592 | C/C | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 0.7381 | 0.96421 | 1.067 | 0.064-17.82 |
| | A/A | 13 (40.6) | 24 (80.0) | 2.5376 | 0.11122 | 1.970 | 0.855-4.53 |
| | C/A | 18 (56.3) | 5 (16.7) | 4.9185 | 0.02657 | 0.296 | 0.098-0.89 |
| IL-10-819 | C/C | 1 (3.1) | 1 (3.3) | 0.7381 | 0.96421 | 1.067 | 0.064-17.82 |
| | T/T | 13 (40.6) | 24 (80.0) | 2.5376 | 0.11122 | 1.970 | 0.855-4.53 |
| IL-10-1082 | C/T | 18 (56.3) | 5 (16.7) | 4.9185 | 0.02657 | 0.296 | 0.098-0.89 |
| | G/G | 0 (0) | 0 (0) | — | — | — | — |
| | A/A | 32 (100) | 28 (93.3) | 0.0862 | 0.84913 | 0.933 | 0.458-1.90 |
| TNF- α -308 | G/A | 0 (0) | 2 (6.7) | 2.0645 | 0.15080 | — | — |
| | G/G | 32 (100) | 29 (96.7) | 0.0088 | 0.92521 | 0.967 | 0.476-1.96 |
| | A/A | 0 (0) | 0 (0) | — | — | — | — |
| TGF- β 1 +869 | G/A | 0 (0) | 1 (3.3) | 1.0489 | 0.49212 | — | — |
| | T/T | 6 (18.8) | 21 (70.0) | 6.6407 | 0.00997 | 3.733 | 1.326-10.51 |
| | C/C | 4 (12.5) | 5 (16.7) | 0.1616 | 0.68772 | 1.333 | 0.328-5.42 |
| IFN- γ +874 | T/C | 22 (68.7) | 4 (13.3) | 8.4153 | 0.00372 | 0.194 | 0.060-0.62 |
| | T/T | 0 (0) | 1 (3.3) | 1.0489 | 0.49212 | — | — |
| | A/A | 28 (87.5) | 24 (80.0) | 0.0566 | 0.81203 | 0.914 | 0.437-1.91 |
| | T/A | 4 (12.5) | 5 (16.7) | 0.1616 | 0.68772 | 1.333 | 0.328-5.42 |

表3 ITP患者におけるエルトロンボパグ(Elt)反応性とサイトカイン SNP 解析

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 0件 / うちオープンアクセス 23件）

| | |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名 Nomura Shosaku, Taniura Takehito, Ito Tomoki | 4. 巻 Volume 13 |
| 2. 論文標題 <p>Extracellular Vesicle-Related Thrombosis in Viral Infection</p> | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of General Medicine | 6. 最初と最後の頁 559 ~ 568 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IJGM.S265865 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Nakaya Aya, Ishii Kazuyoshi, Nomura Shosaku | 4. 巻 S2531-1379 |
| 2. 論文標題 Primary dural high grade B cell lymphoma mimicking subdural hematoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Hematology, Transfusion and Cell Therapy | 6. 最初と最後の頁 30026 ~ 30028 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.htct.2020.01.006 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Sawai Yusuke, Yamanaka Yuta, Nomura Shosaku | 4. 巻 Volume 16 |
| 2. 論文標題 <p>Clinical Significance of Factor XIII Activity and Monocyte-Derived Microparticles in Cancer Patients</p> | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Vascular Health and Risk Management | 6. 最初と最後の頁 103 ~ 110 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/VHRM.S240500 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Konishi Akiko, Nakaya Aya, Ishii Kazuyoshi, Nomura Shosaku | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Six cases of autoimmune acquired coagulation factor VIII deficiency: Single center experience in Japan | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Hematology Reports | 6. 最初と最後の頁 17 ~ 18 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4081/hr.2020.8525 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Satake Atsushi, Konishi Akiko, Azuma Yoshiko, Tsubokura Yukie, Yoshimura Hideaki, Hotta Masaaki, Nakanishi Takahisa, Fujita Shinya, Nakaya Aya, Ito Tomoki, Ishii Kazuyoshi, Nomura Shosaku | 4. 巻 105 |
| 2. 論文標題 Clinical efficacy of mogamulizumab for relapsed/refractory aggressive adult T cell leukemia/lymphoma: A retrospective analysis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Haematology | 6. 最初と最後の頁 704 ~ 711 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejh.13474 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Phan Vien, Ito Tomoki, Inaba Muneo, Azuma Yoshiko, Kibata Kayoko, Inagaki-Katashiba Noriko, Tanaka Akihiro, Satake Atsushi, Nomura Shosaku | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Immunomodulatory drugs suppress Th1-inducing ability of dendritic cells but enhance Th2-mediated allergic responses | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Blood Advances | 6. 最初と最後の頁 3572 ~ 3585 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001410 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Miyashita Naoyuki, Ogata Makoto, Fukuda Naoki, Nomura Shosaku | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Detection of Mycoplasma pneumoniae using a highly sensitive rapid diagnostic method with silver amplification technology | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy | 6. 最初と最後の頁 527 ~ 530 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.12.021 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Nakaya Aya, Fujita Shinya, Satake Atsushi, Nakanishi Takahisa, Azuma Yoshiko, Tsubokura Yukie, Saito Ryo, Konishi Akiko, Hotta Masaaki, Yoshimura Hideaki, Ishii Kazuyoshi, Ito Tomoki, Nomura Shosaku | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Evaluation of azacitidine in patients with transplant?ineligible myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with myelodysplasia?related changes in a Japanese clinical setting | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Oncology Letters | 6. 最初と最後の頁 1317 ~ 1321 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.11225 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Shigesaka Minoru, Ito Tomoki, Inaba Muneo, Imai Kai, Yamanaka Hideki, Azuma Yoshiko, Tanaka Akihiro, Amuro Hideki, Nishizawa Tohru, Son Yonsu, Satake Atsushi, Ozaki Yoshio, Nomura Shosaku | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Mycophenolic acid, the active form of mycophenolate mofetil, interferes with IRF7 nuclear translocation and type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy | 6. 最初と最後の頁 264 ~ 272 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-02356-z | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Nakanishi Takahisa, Ito Tomoki, Fujita Shinya, Satake Atsushi, Konishi Akiko, Hotta Masaaki, Yoshimura Hideaki, Nomura Shosaku | 4. 巻 Volume 11 |
| 2. 論文標題 Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia with Central Nervous System Involvement: A Case Report with Literature Review | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Blood Medicine | 6. 最初と最後の頁 487 ~ 502 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JBM.S271335 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Ishiura Yoshihisa, Fujimura Masaki, Ohkura Noriyuki, Hara Johsuke, Kasahara Kazuo, Ishii Nobuyasu, Sawai Yusuke, Shimizu Toshiki, Tamaki Takeshi, Nomura Shosaku | 4. 巻 Volume 15 |
| 2. 論文標題 <p>Triple Therapy with Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Improves Inspiratory Capacity in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap</p> | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease | 6. 最初と最後の頁 269 ~ 277 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/COPD.S231004 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Yamanaka Yuta, Sawai Yusuke, Nomura Shosaku | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Platelet-derived microparticles are an important biomarker in patients with cancer-associated thrombosis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of General Medicine | 6. 最初と最後の頁 491-497 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IJGM.S236166. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Nakaya Aya, Fujita Shinya, Satake Atsushi, Nakanishi Takahisa, Azuma Yoshiko, Tsubokura Yukie, Saito Ryo, Konishi Akiko, Hotta Masaaki, Yoshimura Hideaki, Ishii Kazuyoshi, Ito Tomoki, Nomura Shosaku | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Evaluation of azacitidine in patients with transplant-ineligible myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes in a Japanese clinical setting | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Oncology Letters | 6. 最初と最後の頁 1317-1321 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.11225. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Nakaya Aya, Fujita Sshinya, Satake Atsushi, Nakanishi Takahisa, Azuma Yoshiko, Tsubokura Yukie, Saito Ryo, Konishi Akiko, Hotta Masaaki, Yoshimura Hideaki, Ishii Kazuyoshi, Ito Tomoki, Nomura Shosaku | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Trend of salvage treatment in diffuse large B cell lymphoma in the outpatient chemotherapy era | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology | 6. 最初と最後の頁 557-562 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1930. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kibata Kayo, Ito Tomoki, Inaba Muneo, Tanaka Akihiro, Iwata Ryoichi, Inagaki-Katashiba Noriko, Phan Vien, Satake Atsushi, Nomura Shosaku | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 The immunomodulatory-drug, lenalidomide, sustains and enhances interferon- production by human plasmacytoid dendritic cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Blood Medicine | 6. 最初と最後の頁 217-226 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JBM.S206459. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Tanaka Akihiro, Ito Tomoki, Kibata Kayo, Inagaki-Katashiba Noriko, Amuro Hideki, Nishizawa Tohru, Son Yunsu, Ozaki Yoshio, Nomura Shosaku | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- and may predict disease activity in patients with systemic lupus erythematosus | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Lupus | 6. 最初と最後の頁 1120-1127 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0961203319862865. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Inagaki-Katashiba Noriko, Ito Tomoki, Inaba Muneo, Azuma Yoshiko, Tanaka Akihiro, Phan Vien, Kibata Kayo, Satake Atsushi, Nomura Shosaku | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 Statins can suppress DC-mediated Th12 responses through the repression of OX40-ligand and CCL17 expression | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Immunology | 6. 最初と最後の頁 2051-2062 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201847992. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Konishi Akiko, Nakaya Aya, Fujita Shinya, Satake Atsushi, Nakanishi Takahisa, Azuma Yoshiko, Tsubokura Yukie, Saito Ryo, Hotta Masaaki, Yoshimura Hideaki, Ishii Kazuyoshi, Ito Tomoki, Nomura Shosaku | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Evaluation of eltrombopag in patients with aplastic anemia in real-world experience | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Leukemia Research Reports | 6. 最初と最後の頁 11-13 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2019.03.002. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Ishii Kazuyoshi, Nakaya Aya, Fujita Shinya, Satake Atsushi, Azuma Yoshiko, Tsubokura Yukie, Saito Ryo, Konishi Akiko, Hotta Masaaki, Yoshimura Hideaki, Ito Tomoki, Nomura Shosaku | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Myodesopsia is a symptom of central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Leukemia Research Reports | 6. 最初と最後の頁 8-10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2019.03.001. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Niki Maiko, Nakaya Aya, Kurata Takayasu, Nakahama Kaori, Yoshioka Hiroshige, Kaneda Toshihiko, Kibata Kayo, Ogata Makoto, Nomura Shosaku | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Pembrolizumab-induced autoimmune encephalitis in a patient with advanced non-small cell lung cancer: a case report | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology | 6. 最初と最後の頁 267-269 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2018.1777. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Nomura Shosaku, Ito Tomoki, Satake Atsushi, Ishii Kazuyoshi | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Assessment of soluble cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, transforming growth factor 1, and platelet-derived microparticles during dasatinib therapy for patients with chronic myelogenous leukemia | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Blood Medicine | 6. 最初と最後の頁 1-8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JBM.S187005. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Nomura Shosaku, Ito Tomoki, Katayama Yuta, Ota Shuichi, Hayashi Kunio, Fujita Shinya, Satake Atsushi, Ishii Kazuyoshi | 4. 巻 53 |
| 2. 論文標題 Effects of recombinant thrombomodulin therapy and soluble human leukocyte antigen-G levels during hematopoietic stem cell transplantation | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Transplant Immunology | 6. 最初と最後の頁 28-33 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trim.2018.12.001. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Hotta Masaaki, Yoshimura Hideaki, Satake Atsushi, Tsubokura Yukie, Ito Tomoki, Nomura Shosaku | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 GM-CSF therapy inhibits chronic graft-versus-host disease via expansion of regulatory T cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Immunology | 6. 最初と最後の頁 179-191 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2018.07.005. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hotta Masaaki, Satake Atsushi, Tsubokura Yukie, Azuma Yoshiko, Yoshimura Hideaki, Nakanishi Takahisa, Fujita Shinya, Ito Tomoki, Ishii Kazuyoshi, Nomura Shosaku |
| 2. 発表標題 Plasma biomarker predicts lethal acute graft versus host disease and non-relapse mortality in Japanese patients |
| 3. 学会等名 61th ASH Annual Meeting & Exposition (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Azuma Yoshiko, Ito Tomoki, Inaba Muneo, Imai Kai, Hotta Masaaki, Satake Atsushi, Nomura Shosaku |
| 2. 発表標題 Elotuzumab enhances the Th2-mediated immune response of dendritic cell induced by immunomodulatory deugs (IMiDs) |
| 3. 学会等名 61th ASH Annual Meeting & Exposition (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Satake Atsushi, Saito Ryo, Konishi Akiko, Yoshimura Hideaki, Hotta Masaaki, Nakanishi Takahisa, Fujita Shinya, Nakaya Aya, Ito Tomoki, Ishii Kazuyoshi, Nomura Shosaku |
| 2. 発表標題 Efficacy of CMV prophylaxis with letermovir early after transplantation |
| 3. 学会等名 45th ASH Annual Meeting of the EBMT (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|------------------------|---------------------|
| 1. 著者名 野村昌作, 辻本早希 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 東京医学社 | 5. 総ページ数 354-357 |
| 3. 書名 全身性疾患と腎update | |

〔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 | 伊藤 量基 (ITO Tomoki) (70434826) | 関西医科大学・医学部・准教授 (34417) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|