

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08871

研究課題名(和文) 骨髄内細胞外小胞によるAML/MDSの病態進展機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of the development and pathogenesis of AML/MDS via extracellular vesicles

研究代表者

小船 雅義 (Kobune, Masayoshi)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：90336389

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)：最近、ヒトMDS/AMLの発症進展における間質機能異常の重要性がクローズアップされている。本研究では、AML細胞由来の細胞外小胞中に高濃度に内包されるマイクロRNAとして、miR-7977、miR-8073およびmiR-4286を同定した。特にmiR-7977は間葉系幹細胞(MSC)に作用してPCBP1およびSTK4の発現を低下させることで複数の遺伝子発現の低下、Hippoシグナルを解除することで、白血病細胞の生存に有利な骨髄微細環境構築に関与する。さらに幼若細胞由来の細胞外小胞によるMSCの若返りを検討した。限定的効果として老化マーカー分子 ガラクトシダーゼの発現の低下のみが検出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、MDSやAMLで見られる間質機能異常を誘導する機序の一つとして、白血病細胞から放出される細胞外小胞が関与する可能性が明らかとなった。また、骨髄細胞外小胞を骨髄微細環境の一部と捉えている点も独創的な研究である。この研究成果から白血病由来の細胞外小胞の内容物を用いた分子診断や治療標的とする研究に発展する可能性があり学術的意義が高い。この成果は他の血液腫瘍疾患の他、他の臓器の固形癌にも応用できる研究成果であり、幅広い社会的意義がある。また、細胞外小胞を用いることで老化間葉系幹細胞の一部の老化マーカーを解除できたことは、若返り研究の一つの戦略法として意義がある成果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The analysis of exome in MDS and AML has revealed the multiple mutations involved in the pathogenesis of these disorders. On the other hand, it has been increasingly focused on the dysfunction of BM microenvironment in the MDS/AML. However, little is known how the dysfunction of BM microenvironment was induced. In this study, high level of miR-7977, miR-8073, and miR-4286 were identified in extracellular vesicles from AML cells. In particular, miR-7977 effect on BM MSCs to reduce the expression of PCBP1 and STK4, resulting in the reduction of multiple mRNA and Hippo signaling, suggesting that it could be involved in the alteration of BM microenvironment favorable to leukemia cell survival. In addition, the possibility of rejuvenation by extracellular vesicles derived from immature cells was investigated. Although the expression of galactosidase was slightly decreased, no changes of other aging markers were detected. Other strategy may be required for rejuvenation of aging MSCs.

研究分野：血液学

キーワード：細胞外小胞 骨髄間葉系幹細胞 マイクロRNA miR-7977 HIPPO STK4 PCBP1 急性骨髄性白血病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、血液腫瘍に対する化学療法や分子標的療法は日々進歩をとげているが、骨髄異形成症候群 (MDS) や難治性急性骨髄性白血病 (AML) においては腫瘍細胞を根絶することが困難で、特に高齢者や骨髄移植が困難な症例においては根治治療が無いのが現状である。したがって、MDS/AML の初期病態を明らかとし、その進展を食い止める手段を探索することは、同疾患の新たな治療戦略を確立する上で意義が高い。最近、次世代シーケンサー (NSG: next generation sequencing) を用いたエクソン領域の解析より MDS の原因として、様々なドライバー遺伝子群の異常が報告されて来た。一方で、最近、MDS/AML においてはヒト骨髄間質細胞のマイクロ RNA (miRNA) プロセッシングに係わる Drosha や血管新生因子 PIGF などの発現異常が証明され、さらに間質細胞特異的な カテニンあるいは Shwachman-Diamond (SBDS) 遺伝子をノックアウト (KO) したマウスにおいて、MDS/AML が自然発症することが示された。これらのことから、MDS/AML において、間質細胞機能異常の重要性が国内外で認識されてきた。しかしながら、その機能異常がどのように惹起されるのかについての詳細な分子機構は不明であった。

これまで、申請者らは、MDS/AML の細胞外マトリックスおよび骨髄間質細胞の研究を展開してきた。その結果、間葉系幹細胞 (MSC) から産生される複数のサイトカインの発現異常が検出されることや、一部のサイトカイン遺伝子のプロモータ領域でメチル化が惹起されることを見出してきた。後者は MSC の機能異常が惹起される機序の一部を説明する結果と思われるが、その他、複数の分子機構が潜在することを示す結果であった (Kobune-M et al. BCJ 2012)。最近、骨髄間質液中には 5×10^9 /mL 以上の高濃度細胞外小胞が存在し、MDS/AML 細胞由来の細胞外小胞中 miRNA が、間質細胞の造血支持機能の異常を惹起する可能性を報告した (Horiguchi-H, Kobune-M et al. Hematologica 2016)。しかしながら、細胞外小胞中 miRNA の包括的解析はなされておらず、その全体像は不明である。また、造血幹細胞移植後には正常造血幹細胞から産生される細胞外小胞中 miRNA が周囲組織に作用して、間質機能をリプログラミングするの否かについても全く解析がなされていなかった。

2. 研究の目的

本研究の主な目的は、2 つあり第一に造血器腫瘍細胞由来の細胞外小胞の骨髄微細環境、特に骨髄間葉系幹細胞への影響を詳細に解析することである。第二に、治療法への発展性として正常な細胞外小胞を機能異常を呈した MSC に作用させることで、その機能異常をリプログラミングできるか検討することである。

理想的には CD34+造血幹細胞分画を用いるのが良いが、商用で購入可能な個数には限りがあるため、現実的対応として、継代数の少ない MSC、不死化間葉系幹細胞 (申請者らが作成樹立: Kawano-Y, Kobune-M et al. Blood 2003) あるいは iPS 細胞由来間葉系幹細胞から大量産生して、大量の正常細胞外小胞を産生し、それを作用させることとした。

3. 研究の方法

(1) 造血器腫瘍細胞 (AML) 由来の細胞外小胞の分離精製

初代 AML 細胞の培養液からエクソソームを抽出するときは既報のサイトカイン含有無血清培養系を用い (Kawano-Y, Kobune-M et al. Exp Hematol 2008)、白血病細胞株 (KG1, Kasumi-1 および TF-1) の培養には細胞外小胞が除去されている 10% vesicle-free FBS (SBI 社) を用い培養する。血清および培養上清からの細胞外小胞 (エクソソーム) の抽出の方法論は急速に進展しているが、高純度のエクソソームを分離する時には超遠心分離法を用いる。一方、エクソソームのみならず他の細胞外小胞の混入が許容される研究を実施する場合には、PureExo® エクソソーム単離キット (101 Bio, LLC) で、5 ml 未満の少量の培養上清および血清からエクソソームを抽出する。

(2) エクソソーム分画から Total RNA を抽出し、miRNA に対するアレイを施行することで、AML で高率に産生される miRNA を同定する。miRNA のアレイ解析はヒト miRNA Oligo chip (Human miRNA V20) および 3D-Gene® miRNA labeling kit (TORAY, Kanagawa, Japan) を用いておこなった。得られた結果は Bioconductor (R commander 3.4.1) を用い、amap および gplots パッケージを用い可視化した。

(3) 白血病由来の細胞外小胞 miRNA のアレイを用いたターゲット・スクリーニング

白血病由来の細胞外小胞 miRNA で最も高頻度に検出される miRNA を選別し、5 nM miRNA mimics (QIAGEN) の MSC への導入は、Lipofectamine™ LTX Reagent を用いておこなった。導入 48 時間後の MSC における MSC における遺伝子発現の解析は、アレイおよび定量 RT-PCR を用いておこなった。

(4) miRNA mimic あるいはコントロール導入導入後の MSC における mRNA 発現の解析は Human

Gene 2.0ST Array® を用いて行った。得られた CEL データは、rma 法で正規化し Bioconductor (R commander 3.4.1) の limma パッケージを用いて、遺伝子変動の大きい遺伝子 (DEGs: Differentially Expressing genes) を同定した後、amap および gplots パッケージでヒートマップとして可視化した。遺伝子変動の表現には intensity-based Z-score を用いた。パスウェイ解析には Gene set enrichment analysis (GSEA) を用い、オープンソース・ソフトウェアである GSEA 3.0 によってパスウェイを同定した。また、適時、ウエスタンブロット (WB) 法によりシグナル伝達経路の確認を行った。

(5) MSC 由来 iPS 細胞の作製

a) BM MSC の iPS 化は次の 2 つの方法を準備した。

Human iPS Cell Generation™ Episomal Vector Mix (OCT3/4, KLF4, SOX2, L-MYC, LIN28, および p53DD、タカラバイオ) をエレクトロポレーション法 (LONZA「P1 初代細胞 4D-Nucleofector™ X キット L」) で市販の骨髄由来 MSC に遺伝子導入した。

レトロウイルスベクタープラスミドである pDON-5 OKSLN DNA (OCT3/4, SOX2, KLF4, LIN28 および NANOG、タカラバイオ) を用いた遺伝子導入には、レトロウイルスベクター (pDON-5 OKSLN DNA) を、一過性のパッケージング細胞である Phoenix AMP (HEK293 ヒト細胞由来) にリポフェクションし、レトロウイルスを含む培養上清を 0.45 μm (ミリポア社) を通すことで、細胞破片およびアポトーシス小体を除去する。Polybrene (Santa Cruz 社) を最終濃度 8 μg/ml に混和した後、-80 に凍結保存した。この 3 日間の工程では Phoenix AMP に形態上の変化は観察されなかった。適時、上清を解凍し、市販の骨髄由来 MSC に感染させることで遺伝子導入を行った。

b) 山中因子導入細胞からの MSC 由来 iPS 細胞の樹立

遺伝子導入後の細胞は、予め Cellartis DEF CS COAT 1 を用いてコートした T25 フラスコに播種する。専用培養液として growth factor 添加 Cellartis DEF CS Basal Medium (TAKARA) を用いて、毎日培地を交換した。iPS 細胞のフォーカスが検出されるまで培養を継続した。本手法では、のベクター系の方が MSC 由来 iPS 細胞樹立の効率が高かったため、以下の研究では同手法を用いて樹立した MSC 由来 iPS 細胞を用いて行った。

(6) PD-MSC (iPS を幼若 MSC に分化誘導して得た細胞) 由来細胞外小胞によるリプログラミング
Pluripotent-derived (PD)-MSC は、La Greca らの方法で作成した (Experimental & Molecular Medicine 2018)。分化誘導の初日に、iPS 細胞が完全に解離するまでアクターゼ (StemPro Accutase Cell Dissociation Reagent, Gibco™ A1110501, Thermo Fisher) と共にインキュベートした後、細胞を回収し、Geltrex コーティングプレート上に播種した。培養液として、血小板溶解物 10%PL (PLTMAX® Platelet Lysate Human) および B-27™ 添加物 (50 倍溶液を希釈して使用、Thermo Fisher) 添加 -MEM を用いた。その他、ROCK 阻害剤 (Y27632, 10 μM 最終濃度; Calbiochem) を、分化誘導後 14 日目まで細胞を継代するたびに添加した。14 日目以降から、細胞を Geltrex コーティングの無いプラスチック dish に移し、10%PL 添加 -MEM 培地中で培養した。コントロールの MSC は、10% PL 添加 -MEM で培養した。エクソソームの回収は、継代 10 回以内までで培養された MSC および PD-MSC を用いて行った。

(7) エクソソームの調整・分離

BM MSC および iPS 化 MSC の培養液を、エクソソームフリーの 10%FBS 添加 DMEM に置き換えた後、24 時間以上経過した後に培養上清を回収し、細胞外小胞を分離する (PureExo(R) Exosome Isolation kit 使用、コスモバイオ)。得られた細胞外小胞を老化 MSC に 24 時間毎に 4 日間作用させた後の MSC 細胞の形質および機能を解析した。解析項目は以下とした。

(8) 細胞の老化および若返りの評価

本研究では老化細胞として、商用で購入した BM MSC (タカラバイオ) を 10~20 継代以上行った細胞で、ガラクトシダーゼなどの老化マーカー分子の発現が確認されたものを第一に用いることとする。

- ガラクトシダーゼ (SA-β-Gal 染色) (Cellular Senescence Detection キット) の発現
- 抗 Lamin B1 (D9V6H) 抗体を用いた蛍光免疫染色による核膜の状態の解析
- 抗 Di/Tri-Methyl-Histone H3 (Lys9) (6F12) 抗体によるヒストン・トリメチル化の解析
- CellIROX Green を用いた細胞内活性酸素の解析

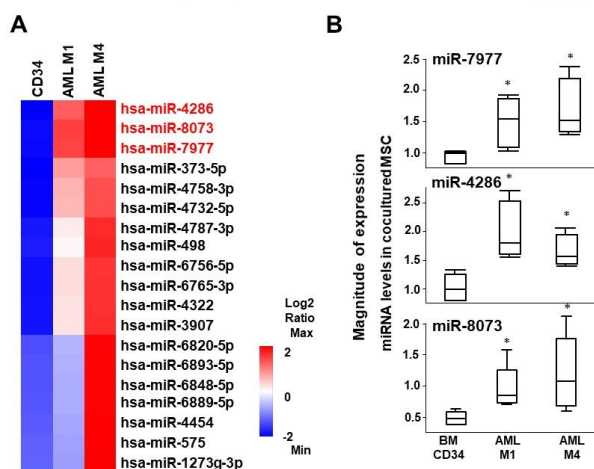
4. 研究成果

(1) AML 由来の細胞外小胞 miRNA の解析

初代 AML 由来の細胞外小胞中に高濃度に内包されるマイクロ RNA を miRNA アレイを用いて解析

した(図1)。AML由来の細胞外小胞中には、miR-7977の他に、miR-8073やmiR-4286が高濃度に内包されていることが明らかとなった。文献を検索するとmiR-8073およびmiR-4286の機能の解析は他の癌腫で進められていることが報告されていたため、十分な解析がなされていないmiR-7977について詳細な解析を行った。対照(限局器リンパ腫：骨髄浸潤なし)MDS, AML患者骨髄間質液中の細胞外小胞内miRNA-7977の発現を定量的RT-PCRで測定したところ、対照では低値であるものの、低リスクMDS、高リスクMDS、AMLと病態が進展するにしたがって高値となることが明らかになった(図2A)。すなわち、細胞外小胞miR-7977はMDSからAMLへの病態進展のマーカーとなる可能性が示唆された。

図1. AML由来の細胞外小胞内miRNAの解析



次に、miR-7977の機能について解析を行った。miR-7977 mimicを市販の骨髄MSCに導入し、コントロールを導入したMSCと比較解析を行った。その結果、miR-7977導入MSC細胞内で、STEAP3, GDF15, SLC7A11の遺伝子発現が増加し、STK4, ZNF439, STEAP1, SOD2, ZNF383, PCBP1, MT1X, VAMP3の発現低下が認められた(図2B)。これらの遺伝子は、スプライシングの他、鉄、銅、亜鉛代謝、Hippoシグナルに係わることが知られている。有意差検定では、これらのDEGsの中でPCBP1の発現低下が顕著であった。PCBP1は細胞質では2価鉄輸送に関与し、核内ではmRNAの安定化やスプライシングに関与して複数の遺伝子発現増加に関与する重要な遺伝子である。miR-7977mimic、ターゲットプロテクター、miR-7977のターゲット配列をクローニングしたLuc発現ベクターを用いた詳細な解析の結果(図3A-B)miR-7977はPCBP1mRNAに直接結合して、その発現を低下させる他、SCFやANGPT1といった造血幹細胞制御に係わるサイトカインの発現を低下させることが明らかとなった(図3C-D)。

図2. MDSおよびAML由来の骨髄内細胞外小胞内miR-7977の定量とmiR-7977のターゲットスクリーニング

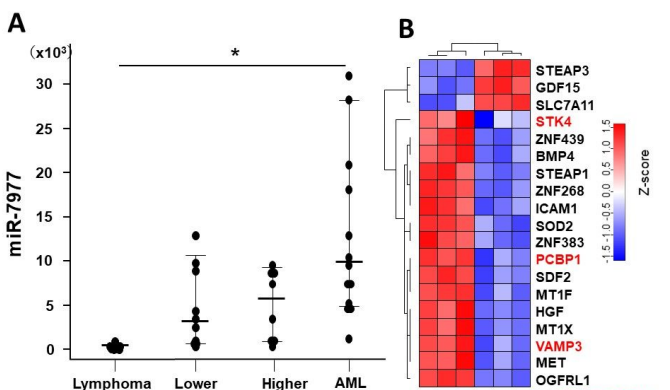
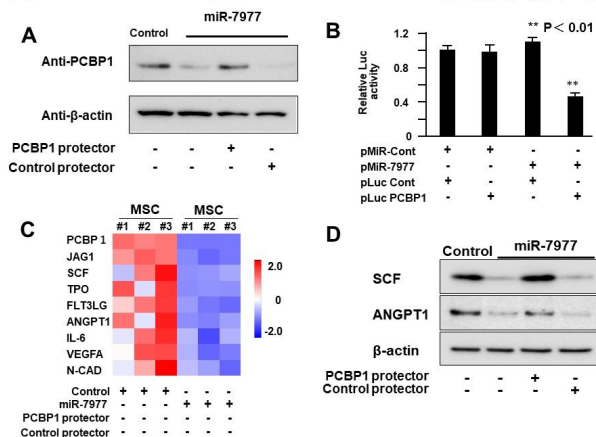


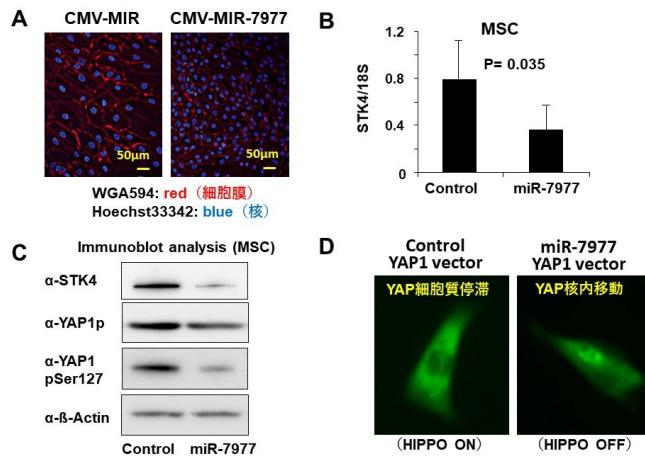
図3. miR-7977はPCBP1 mRNAに直接作用する。



パスウェイ解析としてGSEA解析を行ったところ、鉄・亜鉛代謝経路に係わるパスウェイ以外に、HIPPOシグナル経路の下流である標的蛋白YAPに関するパスウェイが同定された。特にHIPPOシグナル経路のfalse discovery ratio (FDR)<0.25であったため、miR-7977導入後の間葉系幹細胞(MSC)におけるHIPPOシグナル経路の変化を詳細に解析することとした。CMVプロモータでmiR-7977を強制発現させたMSCでは、細胞密度が優位に増加することが示された(図4A)。qRT-PCRおよびWB法による解析により、miR-7977導入MSC内で、Hippoコアキナーゼであるserine/threonine kinase 4

(STK4)の蛋白発現が低下し、その下流であるYAP1のセリン127のリン酸化が低下することが確認されたことから(図4B-C)、miR-7977がSTK4発現低下を介してHippoシグナルを制御する可能性が示唆された。GFP標識YAP1およびYAP1の結合配列TAEDをもつプラスミドを用いたレポーターアッセイにより、miR-7977導入後の細胞ではYAP1核内移行が示されたことから(図4D)、HIPPOシグナルがoffとなり、細胞増殖の抑制効果が解除された結果、細胞密度が増加す

図4. miR-7977によるSKT4蛋白低下によるHIPPOシグナル低下効果



ることが明らかとなった。

これらのことから、細胞外小胞を介して miR-7977 が伝達された MSC では、正常造血を支持するためのサイトカイン産生が低下し、さらに増殖抑制が解除されるため、正常 MSC に打ち勝って miR-7977 導入 MSC が増殖する可能性が示唆された。今後、miR-7977 導入 MSC が白血病細胞のサポートに有利に働くか課題が残るものの、白血病患者骨髄内では正常造血が破綻し、白血病細胞が増殖しやすい環境に変わっていることが想定される結果であった。

この他、若い細胞から産生された細胞外小胞を用いて、MSC のリプログラミングが惹起されるか検討した。若い細胞として、iPS 細胞から分化誘導した PD-MSC を用い、標的細胞として老化 MSC を用いて解析をおこなった。PD-MSC は老化 MSC に比較して、老化マーカー分子 -Gal の発現低下などが確認された(表 1)。従って、iPS 化を経た MSC リプログラミングは可能と推察された。一方、PD-MSC の培養上清から抽出したエクソソームを、4 日間老化 MSC に一過性暴露させた結果、軽度の -Gal の発現低下が観察されたものの、Lamin B1、ヒストン・トリメチル化、細胞内活性酸素に変化は認めなかった(表 2)。今回計画した手法では軽度の変化は誘導できる点があるものの、リプログラミング法としては不十分であり、細胞外小胞の暴露量、長時間暴露の検討を含めた手法の改善が必要な可能性が考慮された。

表 1. 老化 MSC を iPS 細胞化してから MSC に分化誘導した PD-MSC との比較

	老化 MSC	PD-MSC
-Gal 染色性	増加	染色性なし
LaminB 核膜異常	異常あり	異常なし
ヒストン・トリメチル化	亢進	低下
細胞内活性酸素	亢進	低下

表 2. PD-MSC 由来の細胞外小胞を老化 MSC に 4 時間暴露させた効果

	老化 MSC 細胞外小胞暴露前	MSC 細胞外小胞暴露後
-Gal 染色性	亢進	-Gal 染色性低下
LaminB 核膜異常	異常あり	異常あり
ヒストン・トリメチル化	亢進	変化なし
細胞内活性酸素	亢進	変化なし

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 池田 博、井山 諭、加藤 淳二、小船 雅義、長島 加奈、藤田 千紗、後藤 亜香利、堀口 拓人、菊地 尚平、村瀬 和幸、高田 弘一	4. 巻 61
2. 論文標題 ART療法中に播種性血栓症を呈したHIV合併diffuse large B cell lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1595 ~ 1599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.61.1595	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 Iyama Satoshi, Takada K., Yoshida M., Takahashi D., Kobune M.	4. 巻 99
2. 論文標題 Acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura possibly induced by anti-PD-1 antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1669 ~ 1670
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00277-020-04053-y	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 小船 雅義	4. 巻 61
2. 論文標題 骨髄異形成症候群などの骨髄不全症候群における鉄過剰症の治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 753 ~ 763
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.61.753	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 Nakamura Hajime, Takada Kohichi, Murase Kazuyuki, Sakamoto Hiroki, Hayasaka Naotaka, Ishikawa Kazuma, Ikeda Yuki, Yoshida Makoto, Iyama Satoshi, Kobayashi Ko, Shindo Tetsuya, Sugita Shintaro, Miyanishi Koji, Kobune Masayoshi, Masumori Naoya, Kato Junji	4. 巻 2020
2. 論文標題 Successful Treatment by Surgery and Lenvatinib of a Patient with Adrenal Metastasis of Papillary Thyroid Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncological Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2020/2107430	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 Iyama Satoshi, Tatsumi Hiroomi, Shiraishi Tsukasa, Yoshida Masahiro, Tatekoshi Ayumi, Endo Akihito, Ishige Taichiro, Shiwa Yuh, Ibata Soushi, Goto Akari, Nagashima Kana, Horiguchi Hiroto, Fujita Chisa, Ikeda Hiroshi, Takada Kohichi, Kobune Masayoshi, et al	4. 巻 83
2. 論文標題 Possible clinical outcomes using early enteral nutrition in individuals with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 111093 ~ 111093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2020.111093	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 Miura, S. Kobune, M. Horiguchi, H. Kikuchi, S. Iyama, S. Murase, K. Goto, A. Ikeda, H. Takada, K. Miyanishi, K. Kato, J.	4. 巻 78
2. 論文標題 EPO-R+ myelodysplastic cells with ring sideroblasts produce high erythroferrone levels to reduce hepcidin expression in hepatic cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Cells Mol Dis	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) 10.1016/j.bcnd.2019.04.014	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 Yoshida, M. Horiguchi, H. Kikuchi, S. Iyama, S. Ikeda, H. Goto, A. Kawano, Y. Murase, K. Takada, K. Miyanishi, K. Kato, J. Kobune, M.	4. 巻 14
2. 論文標題 miR-7977 inhibits the Hippo-YAP signaling pathway in bone marrow mesenchymal stromal cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0213220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0213220	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4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Horiguchi H, Kobune M, Ono K, Shimoyama S, Fujita C, Goto A, Ikeda H, and Iyama S.
2. 発表標題 CD34+ Positive Myelodysplastic Cells with Ring Sideroblasts or SF3B1 Mutation Produce High Erythroferrone and GDF15
3. 学会等名 American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小船雅義, 堀口拓人.
2. 発表標題 シンポジウム18「がん診療と輸血医療」:総論 がん診療と貧血.
3. 学会等名 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀口拓人, 小船雅義.
2. 発表標題 シンポジウム4「輸血医療と鉄代謝」: 輸血後鉄過剰症が引き起こす細胞・臓器障害.
3. 学会等名 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小船雅義
2. 発表標題 Treatment of iron overload in myelodysplastic syndromes and other bone marrow failure diseases.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会.
4. 発表年 2019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	井山 諭 (Iyama Satoshi) (50398319)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	

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	池田 博 (Ikeda Hiroshi) (60570132)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	
研究分担者	後藤 亜香利 (Goto Akari) (60722387)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	
研究分担者	菊地 尚平 (Kikuchi Shohei) (80515792)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	

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