

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02951

研究課題名(和文) 治療後微小残存する白血病幹細胞に対する新規治療標的の開発

研究課題名(英文) Targeting minimal residual leukemic stem cells

研究代表者

宮本 敏浩 (Miyamoto, Toshihiro)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：70343324

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：急性骨髄性白血病(AML)のCD34+CD38-白血病幹細胞(LSC)内に、LSC活性が濃縮されたTIM-3+亜分画を同定した。治療後寛解期に微小残存するCD34+CD38-TIM-3+細胞の生物学的特性をマルチオミクス解析し、診断・再発時と比較して、残存潜伏した後にクローン進化する機構を検討した。各治療期CD34+CD38-TIM-3+分画は共通したRNA-seqクラスターにあり、診断時遺伝子変異を共有し、再発時に付加の変異を認めた。AMLは共通CD34+CD38-TIM-3+ファウンダーを基に多様な変異を獲得して治療抵抗へと進化するので、その直接標的治療の開発が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LSCはAML治療抵抗性獲得の中心的な役割を担うが、治療後に微小残存するLSCのみを純化して直接研究対象として残存潜伏する機構を解析することは技術的に困難であった。我々が同定したLSC機能分子TIM-3を指標とすることで全治療期を通して真の治療抵抗へと進展する微小残存LSCを正確に捕捉することが可能となり、LSCが依存する生存機構をシングルセル・マルチオミクス解析で明らかにした。さらにTIM-3シグナルによるLSCの制御機構を解明したことで、CD34+CD38-TIM-3+ LSCを直接標的とした治療開発を行なっている。

研究成果の概要(英文)：Relapse still remains the crucial obstacle for the treatment of AML. We evaluated measurable residual leukemic stem cells (MR-LSC) by utilizing TIM-3 expression, a functional marker of LSC. Gene analysis of CD34+CD38- cells disclosed TIM-3+ cells share patient-specific mutations identical to the initial, remission, and relapsed AML clones, but TIM-3- did not. RNA-seq analysis demonstrated most CD34+ cells at diagnosis/relapse belonged to the same AML-cluster, showing higher LSC-related expression. Notably a tiny population at remission was again distributed within the same AML-cluster. TIM-3 was highly expressed in AML-cluster at diagnosis/relapse as well as remission. Frequency of CD34+CD38-TIM-3+ LSC were enumerated by flowcytometry in patients with remission. Only ~20% who achieved MR-LSClow status relapsed, but ~80% with MR-LSCint/high relapsed. MR-LSC is useful to predict outcomes of AML, and targeting TIM-3 signaling would pave the way for eradicating self-renewing AML-LSC.

研究分野：血液内科学

キーワード：急性白血病 白血病幹細胞 微小残存病変 治療抵抗性 TIM-3

1. 研究開始当初の背景

(1) 免疫不全マウス異種移植によるヒト造血再構築系とマルチカラーフローサイトメトリー(MFC)による高純度細胞単離技術により、急性骨髄性白血病(AML)の白血病幹細胞(LSC)は正常造血幹細胞(HSC)と同一の表面形質 CD34⁺CD38⁻分画内に存在することが証明された。単離したLSCを用いて、造腫瘍能・自己複製能を主にゲノミクスによる幹細胞研究が展開されてきた。しかし、LSCとHSCを明確に区別することができず、LSCの生物学的特性の解明および直接的な標的治療開発は未だ不十分である。

(2) 新規分子標的薬は高率に初回血液寛解を獲得させるものの、その後に大多数のAMLは再発・難治となる。LSCは治療抵抗性の獲得に中心的な役割を担うが、実際に治療後寛解期に微小ながら残存潜伏するLSCを直接対象とする研究は非常に困難であった。HSCとLSCを識別する有効な表面マーカーが欠如していることに加え、当時の技術では極少数の細胞集団の多層的な解析が困難であることに起因していた。

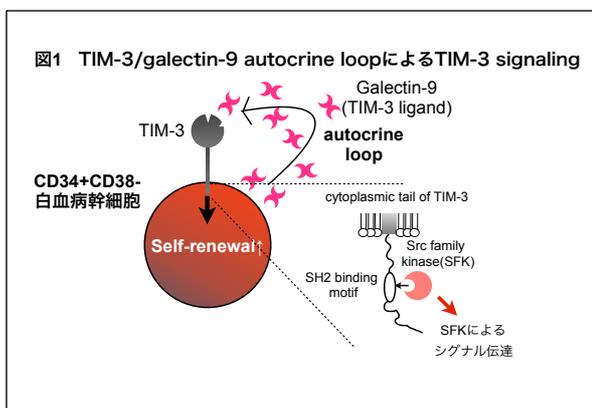
(3) 我々が同定したLSC特異的の表面機能分子TIM-3は、HSCとLSCを識別する有効な分子で、TIM-3発現により極少数LSCを捕捉することが可能である^{1,2)}。また本研究構想時から、革新的な解析技術が個々のラボにも導入され、極少数の細胞集団またはシングルセル・レベルでDNA配列変異、RNA発現量、蛋白発現量、エピゲノム修飾などマルチオミクス解析が可能となり、本研究の目的である微小残存LSCの生物学的特性解明を行う準備が整った。

2. 研究の目的

(1) AML患者検体において、CD34⁺CD38⁻細胞をLSC機能分子TIM-3とその他のLSCマーカー(CD99, CD123など)と分化逸脱マーカー(CD7, CD56など)と組み合わせ、細かく亜分画して真のLSC分画を同定する。化学療法・同種移植前後で連続的にCD34⁺CD38⁻TIM-3⁺LSCの残存推移をモニターして、患者予後との関係を検討する。その中で、最も効率よく予後を予測可能な、TIM-3を含むLSC検出抗体パネルを構築し、AMLにおける微小残存測定可能病変(measurable/minimal residual disease; MRD)の測定法を確立する。

(2) 先行研究においてLSC自身がTIM-3のリガンドであるgalectin-9をautocrine様式で産生・分泌し、恒常的にTIM-3シグナルを活性化させることで、LSCにとっての機能的分子であることを見出している(図1)。本研究ではTIM-3シグナル阻害療法の開発を見据えて、TIM-3でマークされる治療後残存する

治療抵抗性LSCの細胞生物学的特性の解明に取り組む。TIM-3⁺LSCシングルセルで、DNA配列



変異、RNA 発現、蛋白発現量、エピゲノム解析などマルチオミクス解析により TIM-3⁺ LSC 集団の多様性・不均一性を解明する。残存する TIM-3⁺ LSC クローンの中でも、微小集団のまま増殖せずに潜伏する TIM-3⁺ LSC と、クローン進化を遂げて再発難治に向かう TIM-3⁺ LSC との生物学的特性の相違を解明する。その中でバイオマーカーが同定できれば、寛解期 TIM-3 MRD 陽性患者群の中で、高率に再発する群を予測可能となり、寛解期間中から TIM-3 および関連分子の特異標的治療を行うことで、より副作用の少ない効率的な個別化医療が可能となる。

3. 研究の方法

(1) 化学療法や同種移植を施行された AML 患者サンプルを用いて、TIM-3 による残存 LSC の推移解析とモニタリングシステムを構築する。LSC 分画内の TIM-3 陽性率と予後との相関関係を検討し、最も予後予測に有効な MRD 測定ポイント、MRD 閾値を決定する。

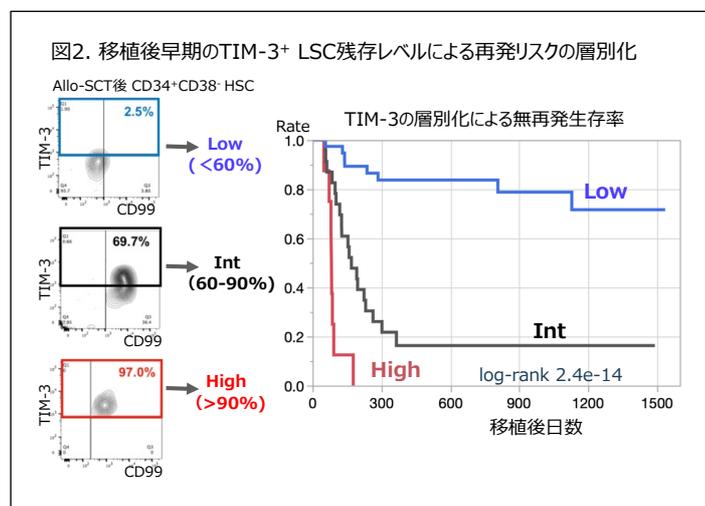
(2) シングルセル・トランスクリプトミクス解析により、治療後に残存する CD34⁺CD38⁻TIM-3⁺ LSC の細胞生物学的特性および多様性を、診断時・再発時と比較することにより、残存潜伏するメカニズムとその後クローン進化する様式を解明し、AML 治療抵抗性を打破する治療開発へと繋げる。

(3) 潜伏する LSC の遺伝子発現解析に加えて、ゲノミクス解析による治療抵抗性 TIM-3⁺ LSC のクローン進化を解明する。

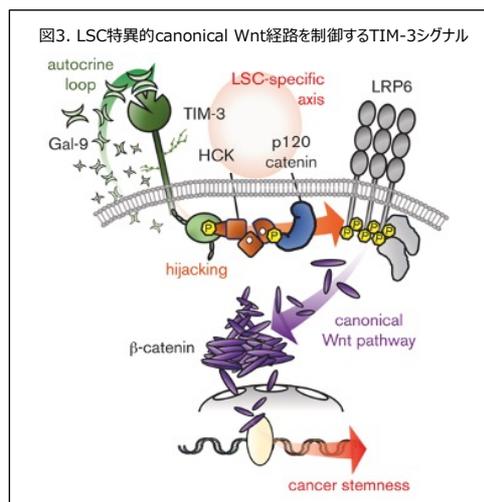
4. 研究成果

(1) 臨床検体を用いた研究において、化学療法施行 66 例の治療 2 サイクル終了後 CD34⁺CD38⁻ 幹細胞分画内に微小残存する TIM-3 発現率に従い 3 群に分類すると、3 年無再発生存率が低発現群 80%、中発現群 50%、高発現群 0% と極めて有意に予後と相関した。さらに同種造血細胞移植後において検討したところ、移植後にドナー完全キメラおよび血液寛解を獲得した 77 例で、微小残存する幹細胞分画 TIM-3 発現率に従って 3 群間で比較すると、TIM-3 発現率と移植後再発率が有意に相関し

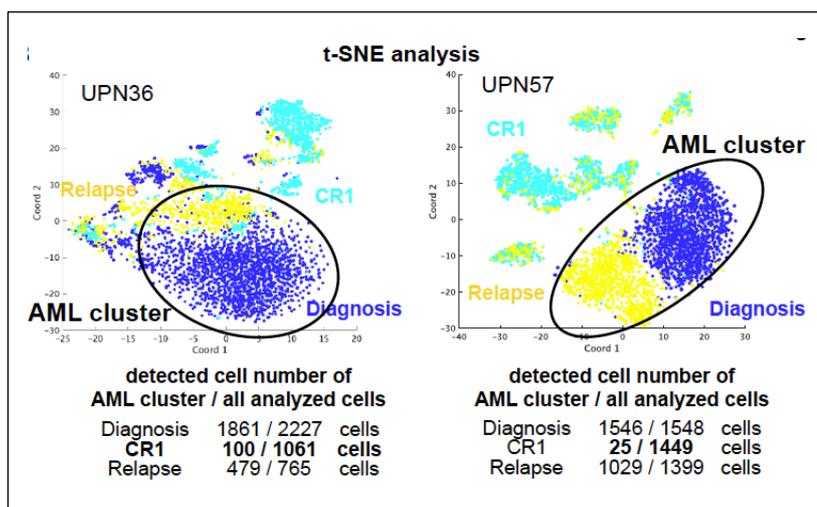
($p < 0.0001$, HR=8.56)、移植後早期に残存する TIM-3⁺ LSC の頻度が予後予測バイオマーカーとして有用であることを見出した(図 2)。TIM-3 の発現率は再発に寄与する LSC 特異性が高く、かつ AML 機能分子であることから、移植後ドナー由来の正常 HSC と残存 LSC を識別するのに非常に有効なマーカーと考えられた。



(2) TIM-3は広くLSCに発現するが、正常HSCには発現せず、LSC自身がTIM-3リガンドGal9を産生・分泌してLSCの生存強化を可能とするオートクライン機構を有する機能分子である。その下流の分子機構を解明し、治療標的となり得るか検討した。TIM-3シグナルにより、まずHCK分子が活性化され、引き続きcanonical Wnt経路初期段階の反応であるp-120catenin活性化をWntリガンド非依存的に誘導された。以降のLRP6リン酸化を含んだcanonical Wnt経路の活性化が生じることを明らかにした³⁾。以上からTIM-3とGal9の結合阻害抗体、TIM-3標的antibody-drug conjugate(ADC)、TIM-3下流シグナル関連分子に対する阻害薬の開発を検討してきた。現時点までのin vitroおよびin vivo実験において、TIM-3 ADCが最も効果的なLSC特異的治療というデータを基に、第1相臨床試験の実施移行の準備中である。



(3) 初診時、治療後寛解期、再発時に得られた臨床検体を用いてCD34⁺CD38⁻分画内でのTIM-3陽性と陰性分画に分けて、BD Rapsodyにて435種類からなる遺伝子発現プロファイリングを基に、クラスター解析を行なった。図4に代表的な2症例の骨髓CD34陽性細胞のRNA遺伝子発現解析結果を示す。それぞれの治療フェーズで複数のクラスターを形成するものの、診断時・第1寛解時(CR1)・再発時の全フェーズに共通して検出されるクラスターを認めた(AML cluster)。



AML clusterは未分化なAML芽球に特異的と既報のLSC-signatureであるLSC17遺伝子群(Ng S, Dick JE, et al. Nature 2016)を他のクラスターよりも有意に高発現していた。興味深いことに、各治療期でのAML clusterはLSC signatureは共通するが、骨髓微小環境のニッチ関連遺伝子群およびdormancy関連遺伝子の発現様式は、寛解期と診断・再発時とは大きく異なっており、寛解期の潜伏する幹細胞分画に特異的に高発現した。CD34陽性細胞群のTIM-3発現をBD AbSeqで検討したところ、全フェーズにおいてAML clusterは全細胞においてTIM-3を発現し、かつ他のクラスターよりもTIM-3の発現率は有意に高値であった。初診時から全経過を通してCD34陽性分画内のTIM-3陽性細胞はLSCクローン進化の基盤であり、寛解期微小潜伏時に治療標的とするのが合目的であることを改めて示した。

(4) ゲノミクス視点からもTIM-3陽性LSCのクローン進化について検討した。

初診時・再発時にバルクで検出された遺伝子変異を指標として、CD34⁺CD38⁻分画でTIM-3⁺LSCを純化

し、ddPCRにてシングルセルで標的遺伝子変異の検出率を検討した。表に、典型的な

Patient	Case-specific Mutation	Mutant allele frequency						Frequency of TIM-3+ cells in CD34+CD38- fraction at CR phase
		Diagnostic phase		CR phase		Relapse phase		
		TIM-3+	TIM-3-	TIM-3+	TIM-3-	TIM-3+	TIM-3-	
UPN19	IL2RA V143M	0.46	0.41	0.49	0.00	0.52	0.00	69.2%
UPN28	PTEN R233Q	<0.01	N.D	0.14	N.D	0.51	N.D	68.8%
UPN59	SMC1A R586W	0.50	N.D	0.52	0.08	0.50	0.52	91.7%

3症例を示す。例えばUPN59では、診断時のCD34⁺CD38⁻分画における正常幹細胞TIM-3⁻細胞ではSMC1A変異は全く検出されないが、TIM-3⁺細胞の半数にSMC1A変異を検出した。寛解期の微小CD34⁺CD38⁻TIM-3⁺細胞の半数にはSMC1A変異が検出され、再発時にも検出された。TIM-3は分子学的にも再発に寄与する治療抵抗性残存LSCを捕捉する機能的MRDマーカーとして有用であることを明らかにした。

(5) 臨床上演用性の高いMRD検出マルチパラメーター・フローサイトメトリー(MFC)検査の構築
TIM-3に複数の白血病形質(leukemia-associated immune phenotype)や正常逸脱形質(different from normal)と組み合わせて、10種類の抗原を1チューブで検出するMFCパネルを作成し、高感度でAML-MRDを検出する手法を開発した。迅速性と汎用性を高めるために、MRDを自動検出するソフトウェアで迅速解析し、リアルタイムで臨床に役立つよう改良を重ねた。複数施設間でバリデーションを行い、中央施設に集約して高い再現性を確認した。今後はMRDを連続的に測定し、臨床結果と紐付けて、predictive markerとしての有用性を検証し、AML個別化精密医療の臨床実装を目指す。

参考文献

- 1) Kikushige Y, Shima T, Takayanagi S, Urata S, Miyamoto T, Iwasaki H, Takenaka K, Teshima T, Tanaka T, Inagaki Y & Akashi K. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 7, 708-717, 2010.
- 2) Kikushige Y, Miyamoto T, Yuda J, Tabrizi S-J, Shima T, Takayanagi S, Niino H, Yurino ., Miyawaki K, Takenaka K, Iwasaki H & Akashi K. A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression. *Cell Stem Cell* 17,341-52, 2015.
- 3) Sakoda T, Kikushige Y, Miyamoto T, Irifune H, Harada T, Hatakeyama K, Kunisaki Y, Kato K, Akashi K. TIM-3 signaling hijacks the canonical Wnt/β-catenin pathway to maintain cancer stemness in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 23, 2053-2065, 2023

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Kikushige Yoshikane, Miyamoto Toshihiro, Kochi Yu, Semba Yuichiro, Ohishi Maki, Irifune Hidetoshi, Hatakeyama Kiwamu, Kunisaki Yuya, Sugio Takeshi, Sakoda Teppei, Miyawaki Kohta, Kato Koji, Soga Tomoyoshi, Akashi Koichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Human acute leukemia uses branched-chain amino acid catabolism to maintain stemness through regulating PRC2 function	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 3592 ~ 3603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2022008242	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 Sakoda Teppei, Kikushige Yoshikane, Miyamoto Toshihiro, Irifune Hidetoshi, Harada Takuya, Hatakeyama Kiwamu, Kunisaki Yuya, Kato Koji, Akashi Koichi	4. 巻 7
2. 論文標題 TIM-3 signaling hijacks the canonical Wnt/ -catenin pathway to maintain cancer stemness in acute myeloid leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2053 ~ 2065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2022008405	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 Irifune Hidetoshi, Kochi Yu, Miyamoto Toshihiro, Sakoda Teppei, Kato Koji, Kunisaki Yuya, Akashi Koichi, Kikushige Yoshikane	4. 巻 114
2. 論文標題 GPAM mediated lysophosphatidic acid synthesis regulates mitochondrial dynamics in acute myeloid leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3247 ~ 3258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15835	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 Harada Takuya, Kikushige Yoshikane, Miyamoto Toshihiro, Uno Kazuko, Niino Hiroaki, Kawakami Atsushi, Koga Tomohiro, Akashi Koichi, Yoshizaki Kazuyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Peripheral helper-T-cell-derived CXCL13 is a crucial pathogenic factor in idiopathic multicentric Castlemans disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6959 ~ 6959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-42718-0	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 Mori Yasuo, Uchida Naoyuki, Wake Atsushi, Tanimoto Kazushi, Katayama Yuta, Imamura Yutaka, Kamimura Tomohiko, Yoshimoto Goichi, Ogawa Ryosuke, Miyamoto Toshihiro, Akashi Koichi, Nagafuji Koji	4. 巻 41
2. 論文標題 Impact of a third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine in hematopoietic cell transplant recipients: A Japanese multicenter observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 6899 ~ 6903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2023.08.066	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 Ito Yoshikiyo, Ozawa Hidetoshi, Eto Tetsuya, Miyamoto Toshihiro, Kamimura Tomohiko, Ogawa Ryosuke, Uchida Naoyuki, Wake Atsushi, Fujisaki Tomoaki, Ohno Yuju, Takase Ken, Okumura Hirokazu, Takamatsu Yasushi, Kawano Noriaki, Akashi Koichi, Nagafuji Koji	4. 巻 111
2. 論文標題 IKZF1-plus alterations are not associated with outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia patients enrolled in the FBMTG ALL MRD2008 trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 103 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejh.13972	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 Yamada Shinya, Asakura Hidesaku, Kubo Masayuki, Sakai Kazuya, Miyamoto Toshihiro, Matsumoto Masanori	4. 巻 7
2. 論文標題 Distinguishing immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura from septic disseminated intravascular coagulation using plasma levels of haptoglobin and factor XIII activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 100076 ~ 100076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rpth.2023.100076	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, Kato K, Sugio T, Sasaki K, Miyoshi H, Semba Y, Kikushige Y, Mori Y, Kunisaki Y, Iwasaki H, Miyamoto T, Kuo FC, Aster JC, Ohshima K, Maeda T, Akashi K.	4. 巻 6
2. 論文標題 A germinal center-associated microenvironmental signature reflects malignant phenotype and outcome of DLBCL.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 2388-2402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021004618.	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 Kobayashi S, Kanda Y, Konuma T, Inamoto Y, Matsumoto K, Uchida N, Ikegame K, Miyamoto T, Doki N, Nakamae H, Katayama Y, Takahashi S, Shiratori S, Saito S, Kawakita T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Kimura F.	4. 巻 57
2. 論文標題 Outcomes of third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute leukemia after a second transplantation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 43-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-021-01485-6.	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 Saito N, Yamauchi T, Kawano N, Ono R, Yoshida S, Miyamoto T, Kamimura T, Shultz LD, Saito Y, Takenaka K, Shimoda K, Harada M, Akashi K, Ishikawa F.	4. 巻 115
2. 論文標題 Circulating CD34+ cells of primary myelofibrosis patients contribute to myeloid-dominant hematopoiesis and bone marrow fibrosis in immunodeficient mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 198-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03239-y	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 Miyamoto T, Sanford D, Tomuleasa C, Hsiao HH, Olivera LJE, Enjeti AK, Gimenez Conca A, Castillo TBD, Girshova L, Martelli MP, Guvenc B, Delgado A, Duan Y, Garbayo Guijarro B, Llamas C, Lee JH.	4. 巻 63
2. 論文標題 Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with AML unfit for first-line intensive chemotherapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leuk Lymphoma	6. 最初と最後の頁 928-938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2021.2002321.	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 該当する

1. 著者名 Morita Y, Nannya Y, Ichikawa M, Hanamoto H, Shibayama H, Maeda Y, Hata T, Miyamoto T, Kawabata H, Takeuchi K, Tanaka H, Kishimoto J, Miyano S, Matsumura I, Ogawa S, Akashi K, Kanakura Y, Mitani K.	4. 巻 116
2. 論文標題 ASXL1 mutations with serum EPO levels predict poor response to darbepoetin alfa in lower-risk MDS: W-JHS MDS01 trial.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 659-668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03414-9.	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 Ikezoe T, Ando K, Onozawa M, Yamane T, Hosono N, Morita Y, Kiguchi T, Iwasaki H, Miyamoto T, Matsubara K, Sugimoto S, Miyazaki Y, Kizaki M, Akashi K.	4. 巻 113
2. 論文標題 Phase I study of alvocidib plus cytarabine/mitoxantrone or cytarabine/daunorubicin for acute myeloid leukemia in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 4258-4266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15458.	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 Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, Aoki T, Kuriyama T, Kadowaki M, Odawara J, Ueno T, Kohno K, Harada T, Yoshimoto G, Takase K, Henzan H, Kato K, Ito Y, Kamimura T, Ohno Y, Ogawa R, Eto T, Nagafuji K, Akashi K, Miyamoto T*.	4. 巻 56
2. 論文標題 Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 853-862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-020-01082-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 Mori Y, Sasaki K, Ito Y, Kuriyama T, Ueno T, Kadowaki M, Aoki T, Sugio T, Yoshimoto G, Kato K, Maeda T, Nagafuji K, Akashi K, Miyamoto T.	4. 巻 100
2. 論文標題 Outcome predictors after retransplantation in relapsed acute lymphoblastic leukemia: a multicenter, retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Hematologist	6. 最初と最後の頁 197-208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04310-0.	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 Morishige S, Miyamoto T, Eto T, Uchida N, Kamimura T, Miyazaki Y, Ogawa R, Okumura H, Fujisak T, Iwasaki H, Kawano N, Wake A, Ohta T, Takamatsu Y, Kurokawa T, Ito Y, Maeda T, Akashi K, Nagafuji K	4. 巻 113
2. 論文標題 Clinical features and chromosomal/genetic aberration in adult acute lymphoblastic leukemia in Japan: results of Fukuoka Blood & Marrow Transplant Group Studies ALL MRD 2002 and 2008.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 815-822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03116-8	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 Nakano N, Utsunomiya A, Matsuo K, Yoshida N, Seto M, Ohshima K, Fujiwara H, Fuji S, Takatsuka Y, Ito A, Miyamoto T, Suehiro Y, Nakamae H, Sawayama Y, Yuasa M, Miyazaki Y, Ota S, Imada K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kato K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Chromosomal defects and survival in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic HSCT.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 475-486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003639	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 Yoshimoto G, Mori Y, Kato K, Odawara J, Kuriyama T, Ueno T, Obara T, Yurino A, Yoshida S, Ogawa R, Ohno Y, Iwasaki H, Eto T, Akashi K, Miyamoto T.	4. 巻 62
2. 論文標題 Azacitidine for the treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leuk Lymphoma	6. 最初と最後の頁 2939-2948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2021.1941937.	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5件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 宮本敏浩
2. 発表標題 新規分子標的薬時代における真菌症マネジメント
3. 学会等名 第46回日本造血・免疫細胞療法学会/シンポジウム5 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Zaimoku Y, Imi T, Hatada T, Mura H, Yoshino H, Tran DCC, Nannya Y, Ogawa S, Hosomichi K, Doki N, Katayama Y, Koike T, Matsuoka K, Nishida T, Takahashi Y, Kataoka K, Nakazawa H, Ueda Y, Fukuda T, Ichinohe T, Ishimaru F, Onizuka M, Atsuta Y, Miyamoto T
2. 発表標題 Prevalence and Outcome of Vexas Syndrome in Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation Suppressed expression of ASCT1 contributes to the maintenance of leukemia stemness via the enhancement of antioxidant capacity.
3. 学会等名 65th ASH meeting (2023/12/09 San Diego) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tran DCC , Zaimoku Y, Hosomichi K, mizumaki H, Hosokawa K, Yamazaki H, Miyamoto T , Nakao S.
2. 発表標題 Single-Cell Dissection Reveals a Distinct Origin of Small Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones in Immune Aplastic Anemia and Healthy Individuals.
3. 学会等名 65th ASH meeting (2023/12/09 San Diego) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮本敏浩
2. 発表標題 急性骨髄性白血病の新規治療
3. 学会等名 第22回日本薬学会Pharmacology-Hematologyシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本敏浩
2. 発表標題 クローン性造血に潜む内科併存疾患
3. 学会等名 第86回日本内科学会北陸支部生涯教育講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022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	菊繁 吉謙 (Kikushige Yoshikane) (40619706)	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
---------	---------