

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08365

研究課題名（和文）造血不全における造血支持細胞異常と赤芽球島形成障害の解明

研究課題名（英文）The abnormalities of Haematopoietic supporting cells and impaired erythroblast island formation in bone marrow failure disease.

研究代表者

小原 直 (Obara, Naoshi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：70422178

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）：本研究では、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、骨髄線維症など造血不全・汎血球減少をきたし、骨髄における造血異常がある疾患群において、主に骨髄生検検体を用いて解析を行った。造血を支持していると考えられるNestin陽性細胞の解析を主に免疫染色を用いて試みた。線維化を伴うMDS患者の骨髄において、Nestin陽性細胞が著明に増加していることを見出した。また、MDS患者由来のマクロファージを分取し、コントロール赤芽球と混合して赤芽球島の再構築実験を行ったところ、コントロールマクロファージを使用した時と比較して赤芽球島の数が少ない傾向にあった。マクロファージに付着する赤芽球も少ない傾向にあった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨髄における神経外胚葉形細胞の役割とその異常による造血障害の可能性：骨髄中で、神経外胚葉関連と考えられるNestin陽性の造血支持細胞の存在が確認されており、造血幹細胞ニッチを形成していることが報告されている。これらの機序については主にマウスモデルからの解明されてきたが、実際のヒト疾患でこれらの造血支持細胞が病態に関与しているかどうかは明らかではなかった。本研究では、一部の造血不全疾患でNestin陽性の造血支持細胞が病態に関与している可能性をヒトサンプルの解析から明らかにした。また、貧血の要因として、赤芽球を支持しているマクロファージの異常に関与している可能性が示された。。

研究成果の概要（英文）：In this study, analyses were performed mainly on bone marrow biopsy specimens in disease groups with bone marrow failure and pancytopenia, such as myelodysplastic syndromes, aplastic anaemia and myelofibrosis. Analysis of Nestin-positive cells in bone marrow, which may support haematopoiesis, was attempted mainly using immunostaining.

We found a marked increase in Nestin-positive cells in the bone marrow of patients with MDS with fibrosis. In addition, when macrophages derived from MDS patients were collected and mixed with control erythroblasts in an erythroblast island reconstruction experiment, the number of erythroblast islands tended to be lower than when control macrophages were used. There was also a tendency for fewer erythroblasts to adhere to the macrophages. In some MDS, anemia via impaired erythroblast formation is present.

研究分野：血液学

キーワード：bone marrow failure Nestin GFPD aplastic anemia

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 骨髄異形成症候群 (MDS) における正常造血障害: MDS は異常造血細胞のクローン性増殖性疾患であり汎血球減少を伴う。血球減少は、正常造血が抑制される一方で、クローン性造血細胞が無効造血を行うことによる。正常造血抑制には、骨髄環境の異常が関与していることが示唆されているが、その詳細は不明であった。

(2) 骨髄における神経外胚葉形細胞の役割とその異常による造血障害の可能性: 骨髄中で、神経外胚葉関連と考えられる Nestin 陽性のストローマ細胞の存在が確認されており、造血幹細胞ニッチを形成していることが報告されている。一方、神経外胚葉形由来と考えられるグリア細胞繊維性酸性タンパク質 (GFAP) 陽性細胞が、造血幹細胞の細胞周期を休止期にとどめる役割を果たすことも報告されている。これらの細胞に焦点を当てることで、骨髄環境異常による造血障害の機序を知る手がかりが得られるかもしれない、と考えられた。

(3) 以前、Notch 遺伝子特異的にノックアウトしたマウスで赤芽球島の形成不良が生じることを報告している。MDS などの造血不全では造血支持細胞にも障害が生じている可能性があるが、赤芽球等の形成不良があるという仮説を立て、ヒトサンプルで検証することとした。

2. 研究の目的

(1) MDS 患者骨髄における Nestin 陽性あるいは GFAP 陽性の神経外胚葉由来の造血支持細胞 (NGC) に異常が生じているか、生じているとすればどのような異常が生じているかを調べる。

(2) もし NGC が障害を受けている証拠が得られれば、MDS クローン細胞に由来する NGC 障害因子を同定する。

(3) 造血支持細胞と赤血球造血不全のマウスモデルに基づき、ヒト造血不全疾患でも造血支持細胞の異常が炎症性サイトカイン・ケモカインを介して赤芽球島形成障害をきたし、赤血球造血障害を引き起こす、という仮説を立て、本研究計画を立案した。

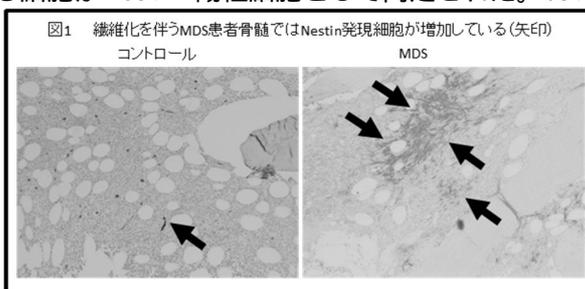
3. 研究の方法

(1) MDS および骨髄浸潤陰性の悪性リンパ腫 (コントロール) 骨髄生検検体を用いた、Nestin 陽性細胞の解剖学的解析: 筑波大学附属病院病理部で保存されている、MDS および骨髄浸潤陰性であることが明確な悪性リンパ腫の骨髄生検検体について、Nestin、血管内皮細胞マーカー等を中心とする免疫染色を行った。抗体は、脳腫瘍などの病理診断のために病理部で日常的に染色しているものを用いた。

(2) MDS 患者および骨髄浸潤陰性の悪性リンパ腫 (コントロール) の骨髄から骨髄由来マクロファージを採取し、コントロール赤芽球 (骨髄浸潤のない、悪性リンパ腫患者のステージングとして採取した検体の残余) と混合し、赤芽球島を再構築させる。その後、赤芽球島を構成するマクロファージのマーカーである CD11b+ CD163+ 及び赤芽球のマーカーである CD71 を用いて共染色し、赤芽球島の数及び形態について蛍光免疫染色を用いて評価した。これにより貧血が赤芽球島の形成能障害に由来するものか評価した。同時に骨髄生検検体のパラフィン切片を作成し、上記同様に CD11b+ CD163+ 及び CD71 を用いて共染色し、生体の骨髄内で赤芽球島数や形態の変化があるかどうか、レーザー共焦点顕微鏡を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) ヒトコントロール骨髄及び MDS 患者由来骨髄における、Nestin 陽性細胞の解剖学的解析: コントロール骨髄では、少数の紡錘形を呈する細胞が Nestin 陽性細胞として同定された。Nestin 陽性細胞は、血管壁を構成細胞として描出されたが、CD34 あるいは CD31 陽性の血管内皮細胞とは明確に異なり、血管内皮細胞と隣接して血管壁を構成している様子が観察された。一方、MDS 患者骨髄では、血管壁構成とは関連しない Nestin 陽性細胞が多数観察された (図 1)。Nestin 陽性細胞を含む解剖学的組織構築が破壊されている可能性が示唆された。線維化を同時にグレンジングし、比較を行うと、Nestin 陽性細胞が増加している MDS 症例 (MDS-MF3) では線維化が強い傾向にあった (図 2)。また、このような症例では、GFAP 陽性細胞も増加している傾向にあった。今後は、網羅的遺伝子解析を行い、分子基盤について解析を行う予定である。

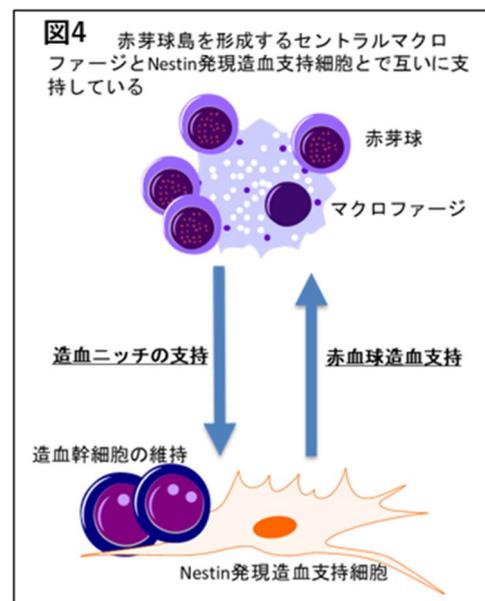
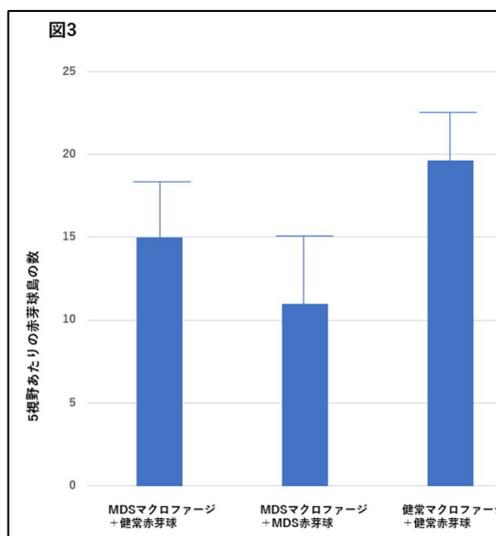
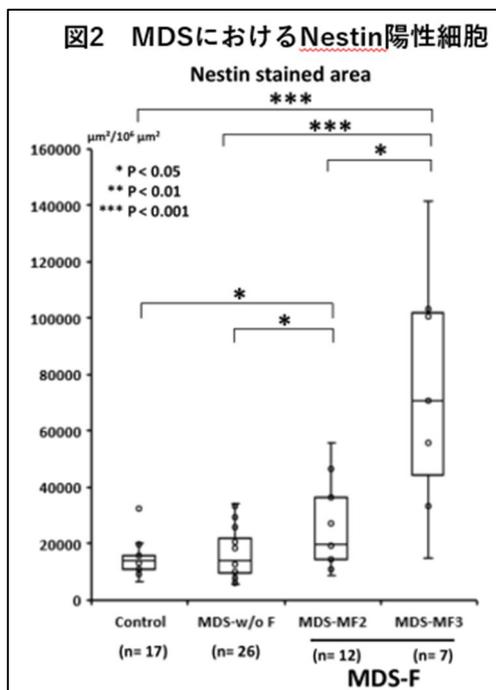


(2) ヒト骨髄からマクロファージを採取し、赤芽球を共培養することで赤芽球形成能評価を試みた。基本的には以前我々が報告した、マウス造血細胞で用いたものと同じ方法を用いた (Sakamoto T et al. Cell Stem Cell, 2019)。まず、貧血がメイン症状の、低リスク MDS 患者骨髄からマクロファージを分取し、健常と考えられる骨髄 (骨髄浸潤のない、悪性リンパ腫ステージ用の骨髄) から赤芽球を分取した。マクロファージと赤芽球の比率についてはあらかじめ条件検討を繰り返しおこなった。また、健常マクロファージと MDS 患者由来の赤芽球を共培養し、赤芽球島形成能を解析し、MDS マクロファージの場合と比較を行った。

ヒトサンプルを用いた実験のため、また健常サンプルとのタイミングがなかなか合わず、各群で N = 3 または 4 でしか検討ができなかった。条件検討がマウス実験の時と比較して難しく、時間が大幅に必要であったこともある。限られたデータの中で、3 群で解析は可能であった。MDS マクロファージ + 健常赤芽球、MDS マクロファージ + MDS 赤芽球、健常マクロファージ + 健常赤芽球、の 3 群で比較を行った。5 視野あたりの赤芽球を計測すると、で 12-18 個、群で 5-15 個、群で 16-26 個であった (図 3)。MDS マクロファージでは赤芽球の形成が不良である可能性がある。すなわち、低リスク MDS での貧血の要因として、造血細胞の異常の他に赤芽球の形成不良も関与している可能性が示唆された。今回の回帰では症例数が集まらず、さらに症例を増やして検討が執拗である。また、今後、骨髄線維症や MDS リスク別に赤芽球島形成能が貧血影響を及ぼしているのか、検証が必要である。

(3) 考察

マウスでは、様々な造血支持細胞が報告されているが、我々は Nestin 陽性細胞、GFAP 陽性細胞を遺伝子改変マウスの解析を介して報告してきた。今回ヒトサンプルでの解析を試みた。一部の MDS において、Nestin 陽性細胞が極めて増加しており、それが骨髄線維化を伴う MDS に集積していることが見出された。この Nestin 陽性細胞の増加が病態の進展との詳細な関連は不明であるが、線維化および造血不全と何らかの関連が示唆される。Nestin 陽性細胞そのものに質的異常があることも考えられ、現在遺伝子発現などについて、解析中である。また、遺伝子改変マウスの実験から、造血支持細胞が赤芽球島を形成するセントラルマクロファージとで互いに支持していることを報告しているが、ヒト造血細胞でもそのような機序があることが示唆される (図 3)。しかし、赤芽球島形成に関する今回の実験では予備実験に多くの時間を費やし、またヒトサンプルで患者数もさほど多くないことから解析数がなかなか集まらず、今後解析数を増やして検証が必要である。ヒトサンプルであるため、同意取得や採取タイミングの工夫が必要と考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24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 OBARA Naoshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Hemolysis induced by SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis	6. 最初と最後の頁 572～575
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2491/jjsth.33.572	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 栗田 尚樹、坪井 宥璃、小原 直、錦井 秀和、坂田（柳元） 麻実子、千葉 滋、加藤 貴康、南木 融、丸山 ゆみ子、末原 泰人、服部 圭一朗、坂本 竜弘、横山 泰久、吉田 近思	4. 巻 63
2. 論文標題 NUP98::DDX10融合遺伝子を有した急性骨髄性白血病	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1397～1401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.63.1397	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 Matsuda Akira, Imada Kazunori, Obara Naoshi, Iida Hiroatsu, Yamazaki Hirohito, Tomiyama Yoshiaki, Miyamura Koichi, Sasaki Osamu, Maeda Tetsuo, Ohta Kensuke, Usuki Kensuke, Tokumine Yukihiko, Imajo Kenji, Okamoto Yuji, Murakami Mami, Nakao Shinji	4. 巻 158
2. 論文標題 Dysmegakaryopoiesis and Transient Mild Increase in Bone Marrow Blasts in Patients With Aplastic Anemia Treated With Eltrombopag May Be Signs of Hematologic Improvement and Not Portend Clonal Evolution	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 604～615
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ajcp/aqac094	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 Kanda Yoshinobu, Usuki Kensuke, Inagaki Mitsuhiro, Ohta Akiko, Ogasawara Yoji, Obara Naoshi, Kako Shinichi, Kurokawa Mineo, Shimada Naoki, Suzuki Takahiro, Hama Asahito, Yamaguchi Hiroki, Nakao Shinji, Yamazaki Hirohito	4. 巻 117
2. 論文標題 Decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy for young adult patients with aplastic anemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 660～668
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-022-03530-6	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 宝田 亜矢子、横山 泰久、錦井 秀和、丸山 ゆみ子、小原 直、千葉 滋、坂田(柳元) 麻実子、百瀬 春佳、栗田 尚樹、松岡 亮太、中村 直哉、坂本 竜弘、加藤 貴康、服部 圭一朗、末原 泰人	4. 巻 64
2. 論文標題 高度な骨髄線維化を認めたリンパ形質細胞性リンパ腫	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 54 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.64.54	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 Ishitsuka Kantaro, Yoshizawa Yuki, Nishikii Hidekazu, Kusakabe Manabu, Ito Yufu, Inadome Yukinori, Sakamoto Tatsuhiro, Kato Takayasu, Kurita Naoki, Yokoyama Yasuhisa, Obara Naoshi, Hasegawa Yuichi, Nannya Yasuhito, Ogawa Seishi, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Chiba Shigeru	4. 巻 63
2. 論文標題 Novel translocation of POGZ/STK11 in de novo mast cell leukemia with KIT D816H mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 3475 ~ 3479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2022.2123235	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 宝田 亜矢子、横山 泰久、錦井 秀和、丸山 ゆみ子、小原 直、千葉 滋、坂田(柳元) 麻実子、百瀬 春佳、栗田 尚樹、松岡 亮太、中村 直哉、坂本 竜弘、加藤 貴康、服部 圭一朗、末原 泰人	4. 巻 64
2. 論文標題 高度な骨髄線維化を認めたリンパ形質細胞性リンパ腫	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 54 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.64.54	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 清水 百萌、服部 圭一朗、丸山 ゆみ子、南谷 泰仁、小川 誠司、坂田(柳元) 麻実子、千葉 滋、小原 直、錦井 秀和、飯塚 正、松岡 亮太、栗田 尚樹、坂本 竜弘、横山 泰久、加藤 貴康、末原 泰人	4. 巻 64
2. 論文標題 免疫抑制療法後にASXL1変異クローンで造血が回復した重症再生不良性貧血	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 49 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.64.49	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 法岡 菜月、高橋 華、中馬越 清隆、石井 亜紀子、松岡 亮太、南木 融、玉岡 晃、千葉 滋、栗田 尚樹、加村 雄哉、坂本 竜弘、加藤 貴康、横山 泰久、錦井 秀和、小原 直、坂田(柳元) 麻実子	4. 巻 64
2. 論文標題 神経浸潤による末梢神経障害を合併した原発性マクログロブリン血症	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 18~22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.64.18	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 Kamura Yuya, Sakamoto Tatsuhiro, Yokoyama Yasuhisa, Nishikii Hidekazu, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Chiba Shigeru, Obara Naoshi	4. 巻 116
2. 論文標題 Hemolysis induced by SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 55~59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03387-9	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 Tsuboi Yuri, Sakamoto Tatsuhiro, Makishima Kenichi, Suehara Yasuhito, Hattori Keiichiro, Kurita Naoki, Yokoyama Yasuhisa, Kato Takayasu, Nishikii Hidekazu, Obara Naoshi, Matsumura Fumiaki, Matsuoka Ryota, Chiba Shigeru, Sakata-Yanagimoto Mamiko	4. 巻 online
2. 論文標題 Triple-negative Thrombocythemia and Subsequent Acute Lymphoblastic Leukemia with Additional Somatic Mutations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0269-22	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 Ishitsuka Kantaro, Yokoyama Yasuhisa, Baba Naoko, Matsuoka Ryota, Sakamoto Noriaki, Sakamoto Tatsuhiro, Kusakabe Manabu, Kato Takayasu, Kurita Naoki, Nishikii Hidekazu, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Obara Naoshi, Hasegawa Yuichi, Chiba Shigeru	4. 巻 62
2. 論文標題 Administration of brentuximab vedotin to a Hodgkin lymphoma patient with liver dysfunction due to vanishing bile duct syndrome resulting in a partial response without any severe adverse events	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 154~157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslirt.21035	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 Tsuboi Yuri, Iimura Yumoe, Matsumura Fumiaki, Nanmoku Toru, Suma Sakurako, Matsuoka Ryota, Nakagawa Tomoki, Nakagawa Daishi, Suehara Yasuhito, Hattori Keiichiro, Sato Kimi, Maruyama Yumiko, Sakamoto Tatsuhiro, Yokoyama Yasuhisa, Kato Takayasu, Kurita Naoki, Nishikii Hidekazu, Obara Naoshi, et al.	4. 巻 62
2. 論文標題 Cardiac Tamponade as a Recurrence of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma with the Detection of a p.Gly17Val RHOA Mutation in the Pericardial Effusion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 595 ~ 600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9248-22	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 Ikezoe Takayuki, Noji Hideyoshi, Ueda Yasutaka, Kanda Yoshinobu, Okamoto Shinichiro, Usuki Kensuke, Matsuda Takahisa, Akiyama Hirozumi, Shimono Akihiko, Yonemura Yuji, Kawaguchi Tatsuya, Chiba Shigeru, Kanakura Yuzuru, Nishimura Jun?ichi, Ninomiya Haruhiko, Obara Naoshi	4. 巻 115
2. 論文標題 Long-term follow-up of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: post-marketing surveillance in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 470 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03287-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 Kiyoki Yusuke, Kato Takayasu, Kito Sakura, Matsuzaka Takashi, Morioka Shin, Sasaki Junko, Makishima Kenichi, Sakamoto Tatsuhiro, Nishikii Hidekazu, Obara Naoshi, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Sasaki Takehiko, Shimano Hitoshi, Chiba Shigeru	4. 巻 37
2. 論文標題 The fatty acid elongase Elovl6 is crucial for hematopoietic stem cell engraftment and leukemia propagation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 910 ~ 913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-023-01842-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 Ikezoe Takayuki, Noji Hideyoshi, Ueda Yasutaka, Kanda Yoshinobu, Okamoto Shinichiro, Usuki Kensuke, Matsuda Takahisa, Akiyama Hirozumi, Shimono Akihiko, Yonemura Yuji, Kawaguchi Tatsuya, Chiba Shigeru, Kanakura Yuzuru, Nishimura Jun?ichi, Ninomiya Haruhiko, Obara Naoshi	4. 巻 115
2. 論文標題 Long-term follow-up of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: post-marketing surveillance in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 470 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03287-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 Suma Sakurako, Yokoyama Yasuhisa, Momose Haruka, Makishima Kenichi, Kiyoki Yusuke, Sakamoto Tatsuhiro, Kusakabe Manabu, Kato Takayasu, Kurita Naoki, Nishikii Hidekazu, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Obara Naoshi, Hasegawa Yuichi, Chiba Shigeru	4. 巻 60
2. 論文標題 Salvage Cord Blood Transplantation Using a Short-term Reduced-intensity Conditioning Regimen for Graft Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 7836-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7836-21	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 小原 直	4. 巻 62
2. 論文標題 オーバービュー	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 370 ~ 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.62.370	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 Imada Kazunori, Obara Naoshi, Iida Hiroatsu, Imajo Kenji, Maeda Tetsuo, Usuki Kensuke, Fanghong Zhang, Hombo Yosuke, Tajima Takeshi, Kumagai Akiko, Matsuda Akira, Nakao Shinji	4. 巻 60
2. 論文標題 Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-na?ve Patients with Aplastic Anemia in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1159 ~ 1168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6063-20	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 Hosokawa Kohei, Ishiyama Ken, Ikemoto Toshiyuki, Sugimori Chiharu, Noji Hideyoshi, Shichishima Tsutomu, Obara Naoshi, Chiba Shigeru, Ninomiya Haruhiko, Nguyen Mai Anh Thi, Shirasugi Yukari, Nakamura Yoshihiko, Ando Kiyoshi, Ueda Yasutaka, Yonemura Yuji, Kawaguchi Tatsuya, et al.	4. 巻 100
2. 論文標題 The clinical significance of PNH-phenotype cells accounting for 0.01% of total granulocytes detected by the Clinical and Laboratory Standards Institute methods in patients with bone marrow failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1975 ~ 1982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04314-w	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 Yanagimachi Naoya, Obara Naoshi, Sakata Yanagimoto Mamiko, Chiba Shigeru, Doki Kosuke, Homma Masato	4. 巻 35
2. 論文標題 A simple HPLC assay for determining eltrombopag concentration in human serum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.5049	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 百瀬 春佳、加藤 貴康、栗田 尚樹、五月女 礼乃、坂田 (柳元) 麻実子、小原 直、長谷川 雄一、小川 誠司、千葉 滋、錦井 秀和、上妻 行則、太田 (堤) 育代、南谷 泰仁、吉田 近思、米野 琢哉、日下部 学、横山 泰久	4. 巻 62
2. 論文標題 後天性血小板機能異常による著明な出血傾向を呈したtriple negative原発性骨髓線維症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1406 ~ 1411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.62.1406	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 Kurita Naoki, Sakamoto Tatsuhiro, Kato Takayasu, Kusakabe Manabu, Yokoyama Yasuhisa, Nishikii Hidekazu, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Obara Naoshi, Hasegawa Yuichi, Chiba Shigeru	4. 巻 100
2. 論文標題 Early administration of cyclosporine may reduce the incidence of cytokine release syndrome after HLA-haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1295 ~ 1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-021-04439-6	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 丸山 ゆみ子、小原 直、中村 直哉、千葉 滋、錦井 秀和、松岡 亮太、横島 健一、栗田 尚樹、日下部 学、横山 泰久、加藤 貴康、坂田 (柳元) 麻実子	4. 巻 62
2. 論文標題 髄液細胞のMYD88 L265P変異により診断に至ったIgG型Bing-Neel症候群	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1493 ~ 1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.62.1493	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24件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 上原 惇; 錦井秀和; 末原泰人; 服部圭一朗; 佐々木裕哉; 丸山ゆみ子; 坂本竜弘; 加藤貴康; 栗田尚樹; 横山泰久; 小原
2. 発表標題 BTK 阻害薬が著効した脳神経障害を有する再発難治 MYD88 変異陽性 B 細胞リンパ腫
3. 学会等名 第18回 日本血液学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丸山ゆみ子; 錦井秀和; 新井裕介; 栗田尚樹; 坂本竜弘; 服部圭一朗; 末原泰人; 加藤貴康; 横山泰久; 坂田(柳元)麻実子; ... 第45回 日本造血・免疫細胞療法学会総会/2023-02-10--2023-02-12
2. 発表標題 ABO 不適合造血幹細胞移植後における ABO 血液型の経時的変化と臨床的意義に関する検討
3. 学会等名 第45回 日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nishikii Hidekazu; Saito Mizuki; Kimura Takaharu; Kiyoki ...
2. 発表標題 Tumor Necrosis Factor from Leukemic Microenvironment Provides Non-Leukemic Hematopoietic Stem Cells with Megakaryocyte Lineage Bias
3. 学会等名 64th ASH Annual Meeting and Exposition
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kato Takayasu; Kiyoki Yusuke; Kito Sakura; Matsuzaka Tak...
2. 発表標題 Elongation of Long-Chain Fatty Acids Is Crucial for Hematopoietic Stem Cell Engraftment and Leukemia Propagation
3. 学会等名 64th ASH Annual Meeting and Exposition
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Izutsu Koji; Kato Hisashi; Sekiguchi Naohiro; Fujisaki T...
2. 発表標題 日本人 WM 患者に対するイブルチニブ・リツキシマブ併用療法の多施設共同臨床第 2 相試験主要解析結果
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河村浩二; 塚田信弘; 木村俊一; 賀古真一; 皆方大佑; 榎並輝和; 浜埜康晴; 内田直之; 太田秀一; 小原 直; 安藤 潔;
2. 発表標題 多発性骨髄腫に対する同種移植後のレナリドミド維持療法の至適投与量の検討
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Junichi Nishimura; Miklos Egyed; Satoshi Ichikawa; Yoshik...
2. 発表標題 PNH 患者を対象としたクロバリマブ長期投与の結果: COMPOSER 試験オープンラベル継続投与試験
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宝田亜矢子; 栗田尚樹; 丸山ゆみ子; 末原泰人; 服部圭一朗; 坂本竜弘; 加藤貴康; 横山泰久; 錦井秀和; 小原 直; 坂田(...
2. 発表標題 同種造血幹細胞移植後に発症した肝類洞閉塞症候群 24 例に対する治療の後方視的検討
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加村雄哉; 末原泰人; 服部圭一朗; 丸山ゆみ子; 坂本竜弘; 加藤貴康; 栗田尚樹; 横山泰久; 錦井秀和; 坂田(柳元)麻実子; ...
2. 発表標題 発作性夜間血色素尿症患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチン誘発性の溶血
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kiyoki Yusuke; Kato Takayasu; Kito Sakura; Matsuzaka Tak...
2. 発表標題 ELOVL6 は PI3K 経路を介して造血細胞の生着を制御する
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 法岡菜月; 坂本竜弘; 末原泰人; 服部圭一朗; 丸山ゆみ子; 加藤貴康; 栗田尚樹; 横山泰久; 錦井秀和; 坂田(柳元)麻実子; ...
2. 発表標題 再生不良性貧血に対する免疫抑制療法後の PNH 血球の長期経時的観察
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 錦井秀和; 斎藤美月; 木村隆治; 清木祐介; 加藤貴康; 坂本竜弘; 坂田(柳元)麻実子; 小原 直; 山崎 聡; 千葉 滋
2. 発表標題 白血病環境由来の TNFa は造血幹細胞の巨核球バイアスを促進する
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Suehara Yasuhito; Sakamoto Kana; Fujisawa Manabu; Fukumot...
2. 発表標題 血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫の遺伝子異常に基づく亜分類は予後と関連する
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪井宥璃; 飯村百萌; 松村文明; 南木 融; 須摩桜子; 松岡亮太; 中川智貴; 末原泰人; 服部圭一朗; 丸山ゆみ子; 坂本竜弘...
2. 発表標題 心タンポナーデを来たし, 心嚢水中 p.Gly17Val RHOA 変異の検出により AITL と診断した症例
3. 学会等名 第17回 日本血液学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪井宥璃; 飯村百萌; 松村文明; 南木 融; 須摩桜子; 松岡亮太; 中川智貴; 末原泰人; 服部圭一朗; 丸山ゆみ子; 坂本竜弘...
2. 発表標題 心外膜液にRHOAのp.Gly17Val RHOA変異が検出されたことによりAITLの再発と診断された心タンポナーデの一例
3. 学会等名 第62回日本リンパ網内系学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸山ゆみ子; 錦井秀和; 栗田尚樹; 坂本竜弘; 服部圭一朗; 末原泰人; 日下部学; 横山泰久; 加藤貴康; 坂田(柳元)麻実子; ...
2. 発表標題 PTCY を用いた HLA 半合致同種末梢血幹細胞移植における至適 CD34 陽性細胞数に関する検討
3. 学会等名 第44回 日本造血・免疫細胞療法学会 総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	松村文明; 栗田尚樹; 森 悠樹; 川崎彰子; 丸山ゆみ子; 末原泰人; 服部圭一朗; 坂本竜弘; 加藤貴康; 日下部学; 横山泰久...
2. 発表標題	同種移植前に未受精卵子または受精卵保存を行った B-ALL の 4 例
3. 学会等名	第44回 日本造血・免疫細胞療法学会 総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	坂本竜弘; 小原 直; 加藤貴康; 栗田尚樹; 日下部学; 横山泰久; 錦井秀和; 坂田(柳元)麻実子; 白杵憲祐; 千葉 滋
2. 発表標題	再生不良性貧血に対するウサギATGを用いた2度目の免疫抑制療法についての検討
3. 学会等名	第119回日本内科学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	宝田 垂矢子; 百瀬 春佳; 栗田 尚樹; 坂本 竜弘; 加藤 貴康; 服部 圭一朗; 末原 泰人; 横山 泰久...
2. 発表標題	高度な骨髓線維化を認め診断に苦慮したリンパ形質細胞性リンパ腫の1例
3. 学会等名	第16回 日本血液学会関東甲信越地方会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	松村 文明; 坂本 竜弘; 甲斐 平康; 加藤 貴康; 栗田 尚樹; 横山 泰久; 錦井 秀和; 坂田(柳元) ...
2. 発表標題	Birt-Hogg-Dube症候群に合併した多発性骨髓腫の1例
3. 学会等名	第675回日本内科学会関東地方会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Yasutaka Ueda, Kohei Hosokawa, Ken Ishiyama, Hiroyuki Takamori, Yuji Yonemura, Naoshi Obara, Hideyoshi Noji, Kiyoshi Ando, Tsutomu Shichishima, Takayuki Ikezoe, Shigeru Chiba, Haruhiko Ninomiya, Tatsuya Kawaguchi, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura, Shinji Nakao
2. 発表標題	Clinical Significance of Small PNH-Type Cell Populations in Bone Marrow Failure Syndromes - an Interim Analysis of Japanese Multicentre Prospective Study -
3. 学会等名	63rd ASH Annual Meeting and Exposition
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Naoshi Obara, Regis Peffault de Latour, Simona Sica, Julia Ramos, Jules Hernandez-Sanchez, Jin Seok Kim, Anna Kiialainen, Sung-Soo Yoon, Sasha Sreckovic, Antoine Soubret, Alexandre Sostelly, Jens Panse, Simon Buatois, Hubert Schrezenmeier, Ido Paz-Priel, Alexander Roeth, Jun-ichi Nishimura
2. 発表標題	"COMPOSER Part 4: an optimized dosing strategy for crovalimab in patients with PNH"
3. 学会等名	第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Tatsuhiko Sakamoto, Naoshi Obara, Takayasu Kato, Naoki Kurita, Manabu Kusakabe, Yasuhisa Yokoyama, Hidekazu Nishikii, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Kensuke Usuki, Shigeru Chiba
2. 発表標題	Repeated immunosuppressive therapy using rabbit anti-thymocyte globulin for aplastic anemia
3. 学会等名	第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	法岡菜月, 栗田尚樹, 加村雄哉, 日下部学, 坂本竜弘, 加藤貴康, 横山泰久, 錦井秀和, 坂田(柳元)麻実子, 小原直, 高橋華, 中馬越清隆, 石井亜紀子, 松岡亮太, 玉岡晃, 千葉滋
2. 発表標題	腫瘍細胞の神経浸潤による末梢神経障害を合併した原発性マクログロブリン血症
3. 学会等名	第15回日本血液学会関東甲信越地方会
4. 発表年	2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小原 直	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医師会雑誌	5. 総ページ数 367
3. 書名 巨赤芽球性貧血	

1. 著者名 小原 直	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 300
3. 書名 貧血総論と各種貧血へのアプローチ	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------