

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08415

研究課題名（和文）白血病幹細胞の不均一性を誘導する自律的サイトカインシグナルを標的とした治療開発

研究課題名（英文）Therapeutic Development Targeting Autonomous Cytokine Signaling Inducing Leukemia Stem Cell Heterogeneity

研究代表者

横田 貴史（Takafumi, Yokota）

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教授

研究者番号：60403200

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：申請者は、独自に見出した造血幹細胞表面抗原Endothelial cell-selective adhesion moleculeの発現を指標として、ヒト急性骨髄性白血病の腫瘍幹細胞の性質を解析した。その結果、腫瘍幹細胞の集団は均一で静止したものではなく、不均一で可塑性を持つことが明らかとなった。さらに可塑性を誘導する分子機序として、自己分泌するサイトカインが関与していることを見出した。特異的阻害剤を用いてサイトカインシグナルを抑制すると、腫瘍幹細胞は可塑性を失い、抗がん剤に対して脆弱な集団となった。この結果は、腫瘍幹細胞のサイトカインシグナルを標的とした新たな治療開発に寄与すると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性骨髄性白血病は均一な腫瘍細胞の増殖によると考えられてきたが、移植実験において腫瘍細胞の一部が疾患を再構築することから、腫瘍幹細胞という概念が提唱された。近年今まで治療困難であった悪性腫瘍の治療成績が向上している一方、急性骨髄性白血病に対する治療開発は遅れており、同種移植を行っても再発率が高い。原因が腫瘍幹細胞の残存と考えられ、それらの特質を踏まえた治療戦略の構築が喫緊の課題であった。本研究の成果は、腫瘍幹細胞の不均一性と可塑性を捉え、その制御による治療感受性の誘導を示した。可塑性の抑制という新たな角度からの治療戦略を提示すると同時に、広く悪性腫瘍の治療に応用可能な基盤を形成したと考える。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the properties of tumor stem cells of human acute myeloid leukemia (AML) using the expression of the hematopoietic stem cell surface antigen Endothelial cell-selective adhesion molecule, which we originally discovered. The results revealed that AML stem cell population is not homogeneous and stationary, but heterogeneous and plastic. Furthermore, we found that autocrine cytokines are involved in the molecular mechanism of inducing plasticity. When cytokine signaling was suppressed using specific inhibitors, AML stem cells lost their plasticity and became a vulnerable population to anticancer drugs. We believe that these results will contribute to the development of new therapies targeting cytokine signaling in tumor stem cells.

研究分野：血液内科学

キーワード：急性骨髄性白血病 腫瘍幹細胞 サイトカインシグナル 可塑性

1. 研究開始当初の背景

急性骨髄性白血病は、造血幹細胞あるいは造血前駆細胞に遺伝子異常が生じることによって発生する造血器腫瘍である。従来、白血病は腫瘍細胞のモノクローナルな増殖による疾患と考えられてきたが、免疫不全マウスへの異種移植実験において白血病細胞の一部が腫瘍を再構築することから、「白血病幹細胞」という概念が提唱されるようになった。白血病細胞の中に幹細胞としての性質を持つ細胞が存在し、治療抵抗性や疾患の再発の原因となるという概念である。血液内科学の領域において、新規分子標的薬・抗体薬に加え、キメラ抗原受容体を導入した T 細胞を用いた細胞療法の登場により、今まで治療困難であった疾患の治療成績が飛躍的に向上した。その一方、急性骨髄性白血病に対する治療開発は遅れており、造血幹細胞移植を行っても再発率が高く、長期的な予後が不良であることが大きな問題となっていた。この再発の主要な原因が白血病幹細胞の残存と考えられ、それらの特質を踏まえた治療戦略の構築が課題であった。

申請者は、独自の研究で見出した造血幹細胞表面抗原 **Endothelial cell-selective adhesion molecule (ESAM)** の発現を指標として、ヒト急性骨髄性白血病の幹細胞集団を解析した。その結果、ESAM 陽性の集団に増殖能力の盛んな白血病幹細胞が存在する一方で、ESAM 陰性の集団にも細胞周期が緩やかな幹細胞が存在し、単一の白血病幹細胞クローンが両方の状態を変動する知見を得た (Blood 2018)。この細胞学的なゆらぎは、白血病幹細胞集団に多様性を付与し、化学療法に対する抵抗性を誘導する機序のひとつとなっていると推測された。このゆらぎを人為的に制御し、白血病幹細胞の多様性を狭めることができれば、細胞の増殖・生存に関わる遺伝子の発現状態のみならず表面抗原の発現様式も単純化でき、特異的な分子標的治療の開発にもつながると考えられた。そこで申請者は、白血病幹細胞のゆらぎを誘導する分子基盤を明らかにし、ヒト急性骨髄性白血病の幹細胞を駆逐する新たな治療戦略の創造を目標として本研究計画を策定した。

2. 研究の目的

本研究は、ヒト急性骨髄性白血病における白血病幹細胞の不均一性・多様性を、幹細胞の細胞学的な変動・ゆらぎの観点から分子遺伝学的に解析し、治療抵抗性の機序を明らかにすることを第一の目的とする。次にヒト急性骨髄性白血病幹細胞のクローン内での変動・ゆらぎを誘導する分子を同定し、その分子の阻害剤を用いた新規治療方法を開発することを第二の目的とする。さらに白血病幹細胞の変動を停止させたときの表面抗原を解析することにより、抗体療法や CAR-T 療法の標的となる白血病幹細胞特異的な治療標的分子の探索を行い、次世代の治療戦略のシーズを見出すことを第三の目的とする。これらの研究成果を基盤にして、急性骨髄性白血病の治療成績を大きく向上することを目指す。

3. 研究の方法

(材料) 診断時または再発時の急性骨髄性白血病患者からの検体は、ヘルシンキ宣言に従った文書によるインフォームド・コンセントを得た後に入手した。この研究プロトコールは、大阪大学医学部附属病院の機関審査委員会により承認された (承認番号 13167)。検体から得られた白血病細胞は、10%FBS と 1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含む MEM α (Gibco) 培養液で、組換えヒト SCF (10ng/mL, Biologend)、組換えヒト Flt3-リガンド (100ng/mL, Biologend)、組換えヒト TPO (100ng/mL, Biologend) を添加し、37°C、5%CO₂ で培養した。ヒト急性骨髄性白血病の細胞株 KG1a は ATCC から購入し、CMK は大塚製薬株式会社から提供された。細胞株は 37°C、5%CO₂ で培養し、10%FBS と 1%ペニシリン/ストレプトマイシンを添加した RPMI1640 で維持した。

(方法)

(1) フローサイトメトリー分析と細胞のソーティング

ヒト ESAM 抗体は、EZ-Link Sulfo-NHS-Biotin とビオチン化キット (Thermo Fisher Scientific) を用いて、製造元の指示に従ってビオチン化した。APC Streptavidin は、ビオチン化抗体の可視化に用いた。死細胞は、7-アミノアクチノマイシン D (7-AAD, Calbiochem) で染色して除外した。細胞は洗浄後、3%FBS (MP Biomedicals) を含む PBS に再懸濁した。細胞は FACS Aria IIIu (BD Biosciences) を用いて分析した。FACS データは、FlowJo ソフトウェア (FlowJo, LLC) を用いて解析した。

(2) リアルタイム RT-PCR

Total RNA は、PureLink RNA Mini Kit (Invitrogen 社製) を用いて抽出した。cDNA 合成には High Capacity RNA-to-cDNA Kit (Applied Biosystems) を用いた。リアルタイム RT-PCR は、ABI PRISM 7900 HT (Applied Biosystems, Inc) で行った。発現レベルは β -アクチンの発現レベルに対して正規化した。

(3) TGF β 1 の濃度測定

KG1a を SF-03 (積水メディカル) 培地で 3 日間培養した後、上清を回収し、LEGEND MAX Total

TGF- β 1 ELISA Kit (Biolegend) を用いて測定した。

(4) アポトーシスの解析

KG1a 細胞または患者検体急性骨髄性白血病細胞を、SB525334 (CAS356559-20-1, Calbiochem) とダウノルビシン塩酸塩 (CAS23541-50-6, Sigma-Aldrich) 存在下で培養した。SB525334 を含まないコントロールサンプルには DMSO を加えた。その後、細胞を Annexin V Binding Buffer (BD Pharmingen) に再懸濁し、FITCAnnexinV と 7-AAD で染色し、FACSAria IIIu を用いて分析した。

(5) RNA シークエンシング解析

KG1a 細胞中、CD34+CD38- ESAM 陰性または CD34+CD38- ESAM 高発現細胞をソーティングし、その全 RNA を RNeasy Mini Kit (Qiagen) を用いて抽出した。ライブラリー調製は、TruSeq stranded mRNA sample prep kit (Illumina) を用いた。シーケンシングは、イルミナ HiSeq 2500 プラットフォームを用い、75 塩基シングルエンドモードで行った。塩基配列は、TopHat v2.0.13 と Bowtie2 ver. 2.2.3 および SAMtools ver. 0.1.19 を組み合わせて、ヒト参照ゲノム配列 (hg19) にマッピングした。この研究のデータへのアクセスは、Gene Expression Omnibus (GEO) アクセション番号 GSE150081 で提出した。データセットは Ingenuity Pathway Analysis (Qiagen) を用いて解析した。

(6) 免疫ブロッティング解析

全細胞溶解液を溶解バッファー [10 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 1% TritonX-100, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40 and proteaseinhibitor cocktail (Nacalai Tesque)] で調製した。細胞溶解液 (1 レーンあたり総タンパク質 5-10 μ g) を 4-12% NuPAGE ゲルシステム (Invitrogen) を用いて還元条件下で分離し、適切な抗体を用いて免疫ブロッティングを行った (表 S1)。免疫反応性タンパク質は、Odyssey 赤外線イメージングシステム (LI-CORBiotechnology) を用いて可視化した。

(7) 統計解析

2 群間のデータ比較には Student's t-tests を用いた。統計解析は GraphPad Prism7 (GraphPad) を用いて行った。P 値 < 0.05 の結果は統計的に有意であるとみなした。

4. 研究成果

(1) ヒト急性骨髄性白血病症例における ESAM の発現様式

フローサイトメトリー解析の結果、ヒト急性骨髄性白血病 21 例のうち 12 例が白血病細胞濃縮画分に ESAM を 20% 以上の頻度で発現していた。その一方、急性リンパ性白血病では 1 例も発現していなかった。白血病幹細胞活性は CD34+CD38+ および CD34-画分でも観察されるが、CD34+CD38- 集団は他の 2 つの画分と比較して高い幹細胞頻度を示すことが多い。ESAM が白血病幹細胞を濃縮できるかどうかを調べるため、個々の患者検体の 3 つの画分における ESAM 発現白血病細胞の頻度を評価した。その結果、多くの症例において ESAM+細胞の頻度は CD34+CD38-画分で有意に高かったが、CD38 の発現と CD34 の消失に伴って減少した。

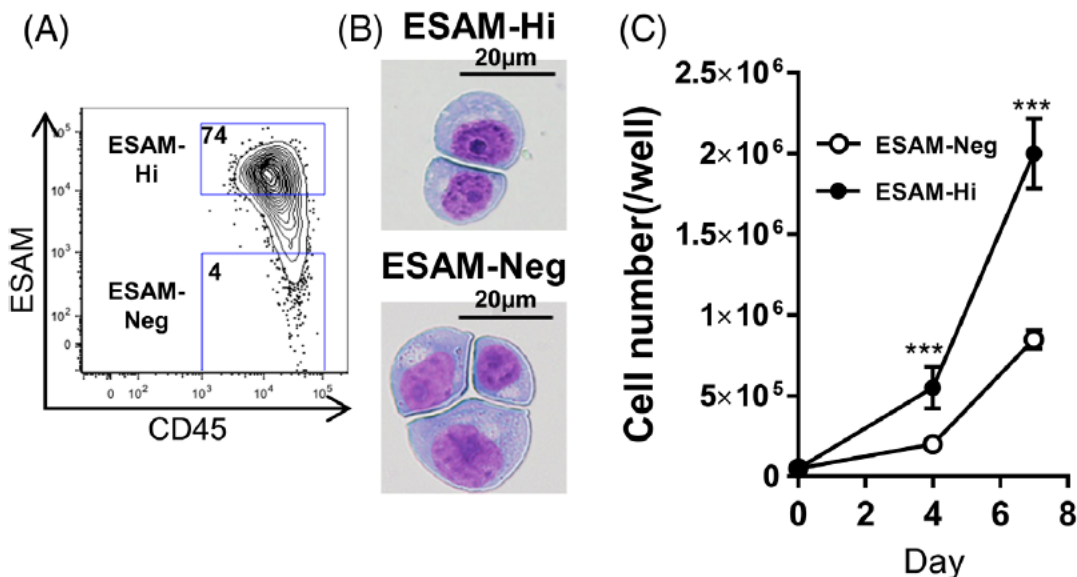
しかし注目すべきことに、ESAM の発現パターンは症例間で著しく異なっていた。実際、ESAM の発現は、一部の急性骨髄性白血病患者の CD34+CD38-画分では陰性または非常に低かった。正常 CD34+CD38-細胞の 80% 以上が ESAM を発現しているため、これは異常な発現様式であると考えられる。これらの結果から、ESAM の発現は急性骨髄性白血病症例の一部で白血病幹細胞をマークしていると考えられるが、患者間や個々の症例内でも本質的な不均一性があることが明らかとなった。

CD34+CD38-画分と CD34+CD38+画分における急性骨髄性白血病の幹細胞に階層的関係があることを示した研究もあるが、異なる表現型を持つ白血病幹細胞間の可逆的変動性も報告されている。この問題は、それぞれの症例における白血病幹細胞クローンの起源にせまる上で重要である。そこで、白血病症例の CD34+細胞を ESAM-画分と ESAM+画分に分け、培養してその相互変換を検討した。この実験では、CD34+画分が ESAM-細胞集団と ESAM+細胞集団からなる 2 例の急性骨髄性白血病症例を選択した。症例#4 の CD34+ESAM+細胞は、微妙ではあるが検出可能な可逆性が観察されたものの、階層的な順序に沿って CD34+ESAM-細胞を生成した。その一方で症例#21 では、ESAM+細胞と ESAM-細胞の両方が、ほぼ同等にもう一方の集団を生み出した。これらの結果は、いくつかの症例では白血病幹細胞間に階層的関係が存在する一方、白血病幹細胞間の表現型変異は、程度の差こそあれ一般的に存在するというを示した。さらに、正常人の骨髄検体からの CD34+ESAM-細胞は、in vitro でも in vivo でも CD34+ESAM+集団を生成しなかったことから、表現型の可塑性は正常な造血幹細胞よりも白血病幹細胞の性質に関係している可能性が高いことが示唆された。

(2) 遺伝子的にクローナルな白血病幹細胞集団における細胞生物学的多様性

次に、白血病幹細胞における表現型の多様性がクローンレベルで生じるかどうかを評価した。この目的のために、クローン性白血病幹細胞モデルとしてヒト急性骨髄性白血病細胞株を利用した。試験した細胞株のうち、KG1a と CMK は ESAM レベルの幅広い分布を示した (図 A)。KG1a 細胞はもっぱら未熟な CD34+CD38-表現型を示し、幅広い ESAM 発現を示した。ESAM-Hi 細胞と比較して、ESAM-Neg 細胞は、豊富な細胞質、顕著な核周囲のハロー、微細なクロマチン構造を特徴としていた (図 B)。この 2 つの細胞集団を標準的な増殖培地で培養したところ、増殖速度に

著しい差が認められた (図 C)。しかし、各集団は親集団と同様の不均一な ESAM 発現プロファイルを再現した。同じ結果が CMK 細胞でも得られた。再ソートした ESAM-Hi 細胞と ESAM-Neg 細胞を用いて、元の親プロファイルの復元も観察された。これらの結果を総合して、ヒト急性骨髄性白血病の白血病幹細胞は遺伝子的に同じクローンであっても、細胞生物学的に不均一な集団を形成することが明らかとなった。



(3) 自律的な TGF β 1 シグナルと白血病幹細胞集団における細胞生物学的多様性

白血病幹細胞クローンにおけるトランスクリプトーム変異制御の根底にあるメカニズムを解明するため、RNA シークエンシングデータのアップストリーム解析を行った。このアプローチにより、ESAM-Neg と ESAM-Hi の間のトランスクリプトームの違いの原因となりうるいくつかのサイトカインシグナル伝達経路を同定することができた。同定された経路のうち、TGF β シグナルが ESAM-Hi で活性化していることがわかった。ESAM-Hi では、Smad2/3 のリン酸化レベルがより高く検出された。さらに、TGFβ1 転写産物の量は KG1a 細胞で顕著であったが、TNFA や IFNA の転写産物は検出されなかった。このことは、TGF β が ESAM-Hi 細胞のトランスクリプトーム・シグネチャーにより直接的に関与している可能性を示唆している。KG1a 細胞の 10%FBS 入り標準増殖培地には、天然の TGF β 1 が約 1 ng/mL 含まれているため、FBS 非存在下で ESAM の発現がどのように変化するかを解析した。無血清状態で培養すると、細胞集団全体が均質に ESAM 中間段階に収束した。しかし、無血清培地に 1 ng/mL TGF β 1 を加えると、不均一な ESAM 発現が回復した。これらの結果は、TGF β 1 が ESAM 発現の制御に直接関与していることを示唆していた。次に、TGF β 1 が ESAM-Neg 細胞の ESAM 発現にどのように影響するかを解析した。TGF β 1 を培地に添加すると、選別された ESAM-Neg 細胞では ESAM の平均発現強度が有意に増加したことから、TGF β 1 シグナルがこれらの細胞の ESAM レベルをアップレギュレートしていることが示唆された。この観察から、オートクリン/パラクリン TGF β 1 が白血病幹細胞の表現型可変性に関与している可能性が推測された。実際、KG1a を無血清培地で培養した後、培養上清中の TGF β 1 濃度は細胞数依存的に増加した。さらに、リアルタイム RT-PCR によって、ESAM-Hi は ESAM-Neg よりも高レベルの TGFβ1 を発現していることが示された。興味深いことに、TGF β シグナル伝達経路の活性化と相関する TGFβ の受容体 R2 の発現量は逆の変化を示した。

(4) TGF β シグナルの阻害による白血病幹細胞への効果

我々の最終目標は、急性骨髄性白血病の白血病幹細胞を根絶する効率的な治療戦略を特定することである。上述の結果によると、白血病幹細胞はトランスクリプトームだけでなく表面表現型も変動しており、その少なくとも一因はオートクリン/パラクリン TGF β 1 にあり、この TGF β 1 が治療抵抗性に関与している可能性が推定される。そこでわれわれは、TGF β シグナルを阻害することで、AML 細胞の化学感受性の変動が抑制され、化学感受性が增強されるかどうかを検討した。ESAM 陰性 KG1a では、少量の SB525334 の添加で ESAM 発現のアップレギュレーションが抑制された。驚くべきことに、SB525334 で 3 日間培養すると、ESAM の発現量が減弱し、KG1a 細胞の増殖は著しく阻害された。さらにアネキシン V 染色により、SB525334 による TGF β シグナル伝達の遮断が KG1a の細胞死を誘導することが明らかになった。これらの結果は、TGF β シグナル伝達を阻害すると、KG1a 細胞の表現型変動が抑制されるだけでなく、アポトーシスも誘導されることを示していた。TGF β シグナル伝達の長期的阻害は有意な細胞死を誘導したが、24 時間の短期的 SB525334 の効果はわずかであった。しかし、抗腫瘍薬ダウノルビシンと併用すると、

SB525334 の短期投与は抗腫瘍効果を有意に増強した。このことは、TGF β シグナル伝達阻害と他の薬剤との併用が、より強い抗腫瘍活性を持つことを示唆している。

最後に、ヒト急性骨髄性白血病患者から得た白血病細胞に対する TGF β シグナル伝達阻害の効果を分析した。初代 CD34+急性骨髄性白血病細胞の ESAM 画分において、SB525334 による TGF β シグナル遮断は、KG1a で観察された ESAM のアップレギュレーションを阻害した。さらに、SB525334 は、症例#4 および#17 において、一次 CD34+急性骨髄性白血病細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。症例#8 では、SB525334 単独では細胞増殖が抑制されず、アポトーシスも誘導されなかったが、ダウノルビシンの抗腫瘍効果は増強された。これらの結果から、我々は、オートクリン/パラクリン TGF β シグナル伝達機構を阻害することが、治療に抵抗性の急性骨髄性白血病細胞を治療するための有望な新戦略になりうると結論付けた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hino Akihisa, Fukushima Kentaro, Kusakabe Shinsuke, Ueda Tomoaki, Sudo Takao, Fujita Jiro, Motooka Daisuke, Takeda Aya K., Shinozaki Natsuko O., Watanabe Satoshi, Yokota Takafumi, Shibayama Hirohiko, Nakamura Shota, Hosen Naoki	4. 巻 201
2. 論文標題 Prolonged gut microbial alterations in post transplant survivors of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 725 ~ 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.18574	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 Yuda Junichiro, Doki Noriko, Matsuoka Hiroshi, Yokota Takafumi, Tomita Akihiro, Takahashi Naoto, Matsumura Itaru, Kubo Kohmei, Goto Tatsunori, Kirito Keita, Maki Akio, Aoki Makoto, Allepuz Alex, Minami Yosuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Asciminib vs bosutinib in CML patients pretreated with 2 tyrosine kinase inhibitors: Results from the Japanese subgroup analysis of ASCEMBL study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 2990 ~ 2998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.5212	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 Hamanaka Yuri, Tanimura Akira, Yokota Takafumi, Ezoe Sachiko, Ichii Michiko, Nagate Yasuhiro, Oritani Kenji, Kanakura Yuzuru, Hosen Naoki, Shibayama Hirohiko	4. 巻 603
2. 論文標題 Impaired B cell terminal differentiation in B cell-specific knockout mice of cell death-defying factor anamorsin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.03.018	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 Ozawa Takayuki, Fujii Kentaro, Sudo Takao, Doi Yukiko, Nakai Ritsuko, Shingai Yasuhiro, Ueda Tomoaki, Baba Yoshihiro, Hosen Naoki, Yokota Takafumi	4. 巻 208
2. 論文標題 Special AT-Rich Sequence-Binding Protein 1 Supports Survival and Maturation of Naive B Cells Stimulated by B Cell Receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1937 ~ 1946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2101097	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 Yasumi Masato, Yokota Takafumi, Endo Takaya, Kusakabe Shinsuke, Koh Yangsook, Sakamoto Hiroe, Inoue Hiroko, Sudo Takao, Hosen Naoki, Karasuno Takahiro	4. 巻 115
2. 論文標題 Relationship between donor-specific HPA-15 antibodies and poor graft function in HPA-15 mismatched cord blood transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 753 ~ 758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03286-z	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 Ueda Tomoaki, Fukushima Kentaro, Kusakabe Shinsuke, Yoshida Koki, Suga Makiko, Nakai Ritsuko, Koike Midori, Hino Akihisa, Akuta Keigo, Toda Jun, Nagate Yasuhiro, Doi Yukiko, Fujita Jiro, Yokota Takafumi, Hosen Naoki	4. 巻 17
2. 論文標題 Inotuzumab ozogamicin and blinatumomab sequential therapy for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia Research Reports	6. 最初と最後の頁 100294 ~ 100294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2022.100294	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 Akuta Keigo, Fukushima Kentaro, Nakata Keiichi, Hayashi Satoru, Toda Jun, Shingai Yasuhiro, Tsutsumi Kazuhito, Machida Tomohisa, Hino Akihisa, Kusakabe Shinsuke, Doi Yukiko, Fujita Jiro, Kato Hisashi, Maeda Tetsuo, Yokota Takafumi, Tomiyama Yoshiaki, Hosen Naoki, Kashiwagi Hirokazu	4. 巻 115
2. 論文標題 Autoimmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 322 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03272-x	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 横田 貴史	4. 巻 63
2. 論文標題 造血幹細胞とリンパ球系前駆細胞を制御する分子の探索	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 906 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.63.906	査読の有無 無
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 Shingai Yasuhiro, Yokota Takafumi, Okuzaki Daisuke, Sudo Takao, Ishibashi Tomohiko, Doi Yukiko, Ueda Tomoaki, Ozawa Takayuki, Nakai Ritsuko, Tanimura Akira, Ichii Michiko, Shibayama Hirohiko, Kanakura Yuzuru, Hosen Naoki	4. 巻 39
2. 論文標題 Autonomous TGF signaling induces phenotypic variation in human acute myeloid leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells	6. 最初と最後の頁 723 ~ 736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.3348	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 Sudo Takao, Motomura Yasutaka, Okuzaki Daisuke, Hasegawa Tetsuo, Yokota Takafumi, Kikuta Junichi, Ao Tomoka, Mizuno Hiroki, Matsui Takahiro, Motooka Daisuke, Yoshizawa Ryosuke, Nagasawa Takashi, Kanakura Yuzuru, Moro Kazuyo, Ishii Masaru	4. 巻 218
2. 論文標題 Group 2 innate lymphoid cells support hematopoietic recovery under stress conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20200817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20200817	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8件(うち招待講演 1件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 草壁信輔, 福島健太郎, 吉田好機, 紀田修平, 柴田久美, 倉重隆明, 西東秀晃, 高森弘之, 戸田淳, 日野彬央, 上田智明, 数藤孝雄, 藤田二郎, 横田貴史, 保仙直毅
2. 発表標題 有核細胞数低値の非血縁者間同種骨髄移植後の早期救済的臍帯血移植の意義
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 2023年

1. 発表者名 Ritsuko Nakai, Takafumi Yokota, Takao Sudo, Tomoaki Shinohara, Masashi Suganuma, Naoki Hosen
2. 発表標題 Mitochondrial dysfunction impairs differentiation capability of hematopoietic stem/progenitor cells
3. 学会等名 第84回 日本血液学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ritsuko Nakai, Tokunaga Masahiro, Takao Sudo, Naoki Hosen, Takafumi Yokota, Junji Takeda
2. 発表標題 Identifying a Novel Gene Essential for Hematopoiesis by Screening with Homozygous Mutant Embryonic Stem Cells
3. 学会等名 第84回 日本血液学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横田貴史
2. 発表標題 Exploring new molecules that regulate the early stages of lympho-hematopoiesis; functional significance of ESAM and SATB1
3. 学会等名 日本血液学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 数藤孝雄、横田 貴史 ら
2. 発表標題 骨髄内自然リンパ球は造血ストレス後の血球回復を促進する
3. 学会等名 日本血液学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土居由貴子, 横田 貴史 ら
2. 発表標題 新規経口抗腫瘍薬forodesineにより治療し得たPTCL-NOS中枢神経浸潤の一例
3. 学会等名 日本血液学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noriko Doki, Junichiro Yuda, Hiroshi Matsuoka, Takafumi Yokota, Akihiro Tomita, Naoto Takahashi, Itaru Matsumura, Kohmei Kubo, Koichi Miyamura, Keita Kirito, Akio Maki, Makoto Aoki, Alex Allepuz, Yosuke Minami
2. 発表標題 Asciminib in Japanese CML patients previously treated with 2 tyrosine kinase inhibitors: ASCSEMBL Phase 3 study subgroup analysis
3. 学会等名 日本血液学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ritsuko Nakai, Takafumi Yokota, Takao Sudo, Daisuke Okuzaki, Yoshihiro Uno, Tomoaki Ueda, Yasuhiro Shingai, Takayuki Ozawa, Tomoaki Shinohara, Masashi Suganuma, Naoki Hosen
2. 発表標題 Mitochondrial complex-I dysfunction impairs the early stage of B-lymphoid differentiation in mice
3. 学会等名 日本免疫学会 (国際学会)
4. 発表年 2021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	上田 智朗 (Ueda Tomoaki) (60747517)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	新開 泰宏 (Shingai Yasuhiro) (70791614)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員 (14401)	

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