

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16095

研究課題名（和文）成人T細胞白血病/リンパ腫を対象としたTCR遺伝子導入Tリンパ球療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of the TCR-T cell therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma

研究代表者

正木 彩子（Masaki, Ayako）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・准教授

研究者番号：40648044

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）：ATLに対するTCR遺伝子導入Tリンパ球（TCR-T）療法の開発のためにNY-ESO-1特異的TCR-Tの抗腫瘍活性と、活性増強の可能性について検証した。ATL患者末梢血中の腫瘍特異的CTLにおけるPD-1発現が、サイトカイン産生の減弱と関連していることを証明した。患者由来ATL細胞におけるNY-ESO-1発現を証明した。健康人由来NY-ESO-1特異的TCR-Tの抗原特異的細胞障害活性をin vitroで証明した。また、低トリプトファン、高キヌレニンの環境下において、NY-ESO-1特異的TCR-Tの細胞株に対する細胞障害活性が低下する傾向にあることをin vitroで確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ATLに対するTCR-T療法は、ドナー確保が容易で、移植片対宿主病に伴うさまざまな合併症を抑制することができるため、幅広い年齢の患者に対して安全に使用できる治療となることが期待できる。

本研究では患者由来ATL細胞でのNY-ESO-1発現と、NY-ESO-1特異的TCR-Tがepitope peptideおよび細胞株を認識して細胞障害活性を発揮することを見出し、NY-ESO-1特異的TCR-T療法の有望性を示した。また、ATL患者由来の腫瘍特異的CTLにおけるPD-1発現とサイトカイン産生の減弱の関連を見出した。ATLに対する免疫チェックポイント阻害剤の有効性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：For establishment of the TCR-T therapy for adult T-cell lymphoma/leukemia, we investigate the factors suppressing antitumor immune responses, and evaluated the activity of NY-ESO-1 specific TCR-T cells. We demonstrated that the percentage of PD-1-positive Tax-CTL was inversely correlated with their function in ATL patients. We found NY-ESO-1 expression in some of ATL patients, and confirmed activity of the NY-ESO-1 specific TCR-T cells against epitope peptide and NY-ESO-1-positive cell line in vitro. The activity of NY-ESO-1 specific TCR-T tended to decrease in the high-kynurenine and low-tryptophan culture medium.

研究分野：Lymphoma

キーワード：ATLL TCR-T

1. 研究開始当初の背景

成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)は難治性リンパ腫として知られ、特に急性型および慢性型の治療成績は不良で、多剤併用化学療法を施行してもなお、4 年生存率は 10%を下回る。現時点で唯一長期生存が期待できるのは同種造血幹細胞移植で、移植片対白血病/リンパ腫効果(GVL 効果)が、腫瘍の排除に重要な役割を果たしていると考えられる。これは、ドナー血球が宿主の腫瘍細胞を非自己と認識して排除する、一種の抗腫瘍免疫反応と考えられる。一方で、同種造血幹細胞移植は治療関連死亡が多く、移植の適応となるのは比較的若年の患者(70 歳未満)に限られる。ATL 患者の多くは高齢のため移植の適応とならない。また、移植適応患者であってもドナー確保が困難で移植を断念せざるを得ない場合も多い。ドナー確保が容易で、幅広い年齢の患者に対して安全に使用できる抗腫瘍免疫療法の開発が望まれている。

一方、悪性腫瘍は様々なメカニズムにより抗腫瘍免疫を回避することが知られている。免疫チェックポイント分子を標的とした抗体薬(抗 CTLA4 抗体: イピリムマブ、抗 PD1 抗体/ニボルマブ、ペンブロリズマブ)の劇的な効果(N Engl J Med. 2010;363:711-23, N Engl J Med. 2012;366:2443-54, N Engl J Med. 2015;372:2018-2)は、悪性腫瘍において抗腫瘍免疫の抑制解除が、新たな治療戦略として有用であることを裏付けている。これ以外にも、抗腫瘍免疫抑制機構の一つとしてトリプトファン代謝が注目されている。トリプトファンをキヌレニンに分解する経路の律速酵素である indoleamine 2,3-dioxygenase(IDO)は、代謝産物の蓄積もしくは局所でのトリプトファンの枯渇から、T 細胞の増殖抑制やアポトーシスの誘導を引き起こし、腫瘍細胞が宿主免疫を回避するのに適した微小環境を形成する(Nat Rev Cancer. 2009;9:445-52)。我々も ATL 患者における IDO 活性の上昇が独立した予後不良因子であることを見出した(Clin Cancer Res. 21:2830-9)。我々はこれまでに、成人 T 細胞白血病(ATL)に対するヒト化 CCR4 モノクローナル抗体(モガムリズマブ)第二相治験において、CCR4 を発現する制御性 T 細胞除去を介した、抗腫瘍免疫応答活性化が、本剤の治療効果に深く寄与することを示す知見を得た(J Clin Oncol. 2012;30:837-42)。これらの悪性腫瘍による抗腫瘍免疫応答からの回避は、抗腫瘍免疫療法の効果を妨げると考えられているが、免疫チェックポイント分子に対する抗体薬や IDO 阻害剤は、生体内で抗腫瘍免疫応答の増強を可能とするのか、科学的な検証は不十分である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、難治性疾患である ATL に対する TCR 遺伝子導入 T リンパ球(TCR-T)療法の開発である。我々は三重大学との共同研究により、同大学で開発された TCR 遺伝子導入用レトロウイルスベクターを用いて、腫瘍精巢抗原の一種である NY-ESO-1 特異的 TCR-T を製造することが可能となった。この手法では患者本人もしくは健康人のリンパ球から特異的 TCR-T の製造が可能であり、ドナー確保が容易である。患者由来リンパ球から作成した TCR-T は移植片対宿主病を来さないため、安全の高い新規治療となることが期待される。NY-ESO-1 特異的 TCR 遺伝子導入 T リンパ球の抗腫瘍活性の検証と、活性の増強を検証した。

3. 研究の方法

ATL 患者における抗腫瘍免疫抑制機構の解明

ATL 患者および HTLV-1 無症候性キャリアの末梢血を採取して HTLV-1 Tax epitope peptide を添加し、HTLV-1 Tax 特異的 CTL における PD-1 の発現およびサイトカイン産生をフローサイトメトリーを用いて評価した。

患者由来 ATL 細胞における NY-ESO-1 発現の検索

ATL 患者から ATL 腫瘍細胞を採取し、RT-PCR 法により NY-ESO-1 発現の有無を検索した。

健康人由来 NY-ESO-1 特異的 TCR-T の作成と機能解析

健康人から採取した末梢血単核球に TCR 遺伝子導入用レトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行い、NY-ESO-1 特異的 TCR-T を作成した。この NY-ESO-1 特異的 TCR-T に対し、NY-ESO-1 特異的 epitope peptide および細胞株を反応させ、サイトカイン産生の有無を確認した。さらに、低トリプトファン、高キヌレニンの培地中での NY-ESO-1 特異的 TCR-T のサイトカイン産生能を解析し、IDO 活性が NY-ESO-1 特異的 TCR-T に与える影響を解析した。

濾胞性リンパ腫および多発性骨髄腫における IDO の意義

IDO はトリプトファンを、中間代謝産物を経てキヌレニンに分解するため、IDO 活性の上昇はキヌレニン/トリプトファン比の上昇をもたらす。濾胞性リンパ腫患者および多発性骨髄腫患者から採取した血清中のキヌレニンおよびトリプトファン濃度を、HPLC/MS を用いて測定し、キヌレニン/トリプトファン比を算出し、overall survival (OS)や臨床病気などの臨床情報との関連を検索した。

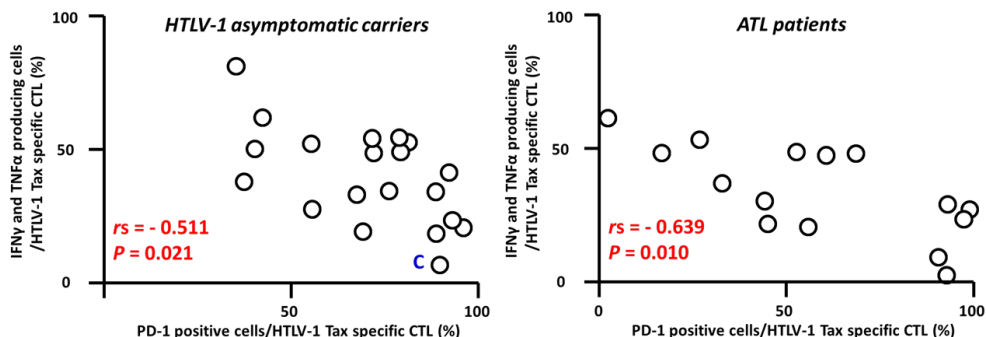
4. 研究成果

ATL 患者における抗腫瘍免疫抑制機構の解明

ATL 患者および HTLV-1 無症候性キャリアの末梢血中の HTLV-1 Tax 特異的 CTL における PD-1 発現が、サイトカイン産生の減弱と関連していることを証明した (Cancer Sci.

2018;109:2383-90) (図 1)。これは、HTLV-1 特異的 CTL における PD-1 の発現が機能低下と関連していることを、培養細胞ではなく、実際の患者生体内の細胞で示した結果である。TCR-T においても PD-1 発現が機能低下と関連する可能性があり、TCR-T と免疫チェックポイント阻害薬の併用が有望であることを示唆する結果である。

図1



Cancer Sci. 2018;109:2383-90から改変

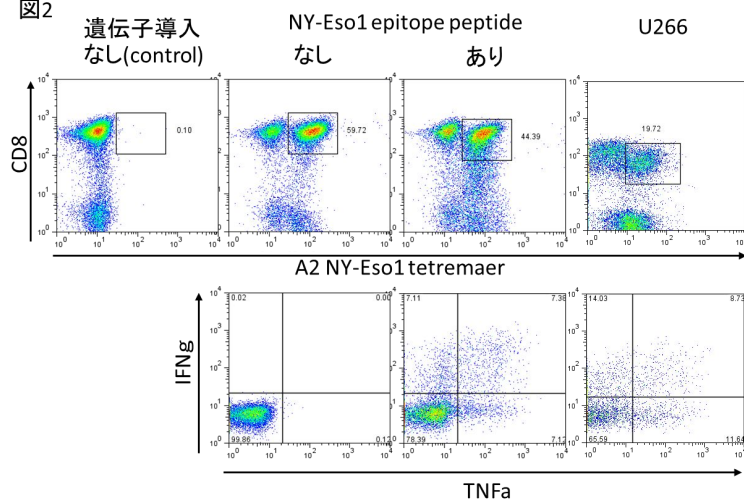
患者由来 ATL 細胞における NY-ESO-1 発現の検索

ATL 患者由来腫瘍細胞の一部で NY-ESO-1 が発現していることを、RT-PCR 法で確認した (57 人中 35 名で発現あり)。

健常人由来 NY-ESO-1 特異的 TCR-T の作成と機能解析

NY-Eso-1 特異的 TCR-T は健常人末梢血単核球から作成した。この NY-ESO-1 特異的 TCR-T が、in vitro において NY-ESO-1 特異的エピートペプチドに対して反応することを確認した (図 2)。ATL 細胞株では NY-ESO-1 陽性かつ HLA A2 を発現している細胞株が得られなかったため、代わりに NY-Eso1 および HLA A2 を発現している骨髓腫細胞株である U266 を用いて、NY-ESO-1 特異的 TCR-T が、in vitro において U266 を認識してサイトカインを産生することを確認した (図 2)。低トリプトファン、高キヌレニンの環境下において、NY-ESO-1 特異的 TCR-T の U266 に対する細胞障害活性が低下する傾向にあることを in vitro で確認した。

図2

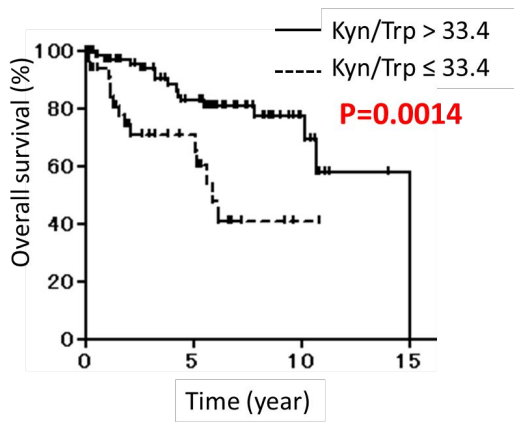


濾胞性リンパ腫および多発性骨髄腫におけるIDOの意義

濾胞性リンパ腫患者において、血清中のキヌレニン/トリプトファン比は健常人と比較して優位に上昇していた。濾胞性リンパ腫患者において、キヌレニン/トリプトファン比の高い群は低い群と比較して、有意にOSが不良であった (図 3) (Hematol Oncol. 38:742-53)。多発性骨髄腫患者においても、血清中のキヌレニン/トリプトファン比は健常人と比較して優位に上昇していた。多発性骨髄腫患者においても、キヌレニン/トリプトファン比の高い群は低い群と比較して、有意にOSが不良であった (図 3) (2019年 日本血液学会学術集会)。

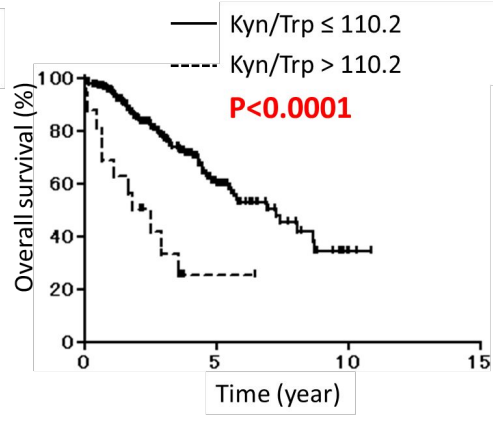
図3

OS of the FL patients
according to serum Kyn/Trp ratio



Hematol Oncol.38:742-53から改変

OS of the MM patients
according to serum Kyn/Trp ratio



2019年 日本血液学会学術集会

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 39件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Sakamoto Yuma, Ishida Takashi, Masaki Ayako, Takeshita Morishige, Iwasaki Hiromi, Yonekura Kentaro, Tashiro Yukie, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Iida Shinsuke, Utsunomiya Atae, Ueda Ryuzo, Inagaki Hiroshi	4. 巻 113
2. 論文標題 Clinicopathological significance of CD28 overexpression in adult T cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 349 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15191	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 Murase Takayuki, Ishibashi Kenichiro, Okumura Yoshihide, Ueda Kaori, Nakano Satsuki, Fujii Keiichiro, Masaki Ayako, Nagao Toru, Inagaki Hiroshi	4. 巻 120
2. 論文標題 Pleomorphic adenoma: detection of PLAG1 rearrangement-positive tumor components using whole-slide fluorescence in situ hybridization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2021.11.010	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 Yuma Sakamoto, Takashi Ishida, Ayako Masaki, Takayuki Murase, Morishige Takeshi, Reiji Muto, Hiromi Iwasaki, Asahi Ito, Shigeru Kusumoto, Nobuaki Nakano, Masahito Tokunaga, Kentaro Yonekura, Yukie Tashiro, Shinsuke Iida, Atae Utsunomiya, Ryuzo Ueda, Hiroshi Inagaki	4. 巻 195
2. 論文標題 Clinical significance of TP53 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Haematol .	6. 最初と最後の頁 571-584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17749.	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 Sakane Tadashi, Murase Takayuki, Okuda Katsuhiro, Masaki Ayako, Nakanishi Ryoichi, Inagaki Hiroshi	4. 巻 71
2. 論文標題 Expression of cancer testis antigens in thymic epithelial tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 471 ~ 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13103	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 Marumo Yoshiaki, Kusumoto Shigeru, Masaki Ayako, Nakashima Takahiro, Kikuchi Takaki, Mori Fumiko, Komatsu Hirokazu, Inagaki Hiroshi, Iida Shinsuke, Inagaki Atsushi	4. 巻 114
2. 論文標題 Newly diagnosed follicular lymphoma during pembrolizumab treatment for lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 280 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03135-5	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 Marumo Yoshiaki, Kusumoto Shigeru, Masaki Ayako, Nakashima Takahiro, Kikuchi Takaki, Mori Fumiko, Komatsu Hirokazu, Inagaki Hiroshi, Iida Shinsuke, Inagaki Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Newly diagnosed follicular lymphoma during pembrolizumab treatment for lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03135-5	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 Sakamoto Yuma, Ishida Takashi, Masaki Ayako, Takeshita Morishige, Iwasaki Hiromi, Yonekura Kentaro, Tashiro Yukie, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Utsunomiya Atae, Iida Shinsuke, Ueda Ryuzo, Inagaki Hiroshi	4. 巻 192
2. 論文標題 Clinical significance of CD28 gene related activating alterations in adult T cell leukaemia/lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 281 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17211	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 Fujii Keiichiro, Sakamoto Yuma, Masaki Ayako, Murase Takayuki, Tashiro Yukie, Yonekura Kentaro, Utsunomiya Atae, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Iida Shinsuke, Ueda Ryuzo, Ishida Takashi, Inagaki Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Immunohistochemistry for CCR4 C terminus predicts CCR4 mutations and mogamulizumab efficacy in adult T cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology: Clinical Research	6. 最初と最後の頁 52 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cjp2.180	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 Masaki Ayako, Ishida Takashi, Maeda Yasuhiro, Ito Asahi, Suzuki Susumu, Narita Tomoko, Kinoshita Shiori, Yoshida Takashi, Ri Masaki, Kusumoto Shigeru, Komatsu Hirokazu, Inagaki Hiroshi, Ueda Ryuzo, Choi Ilseung, Suehiro Youko, Iida Shinsuke	4. 巻 38
2. 論文標題 Clinical significance of tryptophan catabolism in follicular lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 742 ~ 753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2804	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 Saito Masato, Ishii Toshihiko, Urakawa Itaru, Matsumoto Asuka, Masaki Ayako, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Suzuki Susumu, Takahashi Takeshi, Morita Akimichi, Inagaki Hiroshi, Iida Shinsuke, Ishida Takashi	4. 巻 4
2. 論文標題 Robust CD8+ T-cell proliferation and diversification after mogamulizumab in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2180 ~ 2191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020001641	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 Yuma Sakamoto, Keiichiro Fujii, Shunji Murase, Satsuki Nakano, Ayako Masaki, Takayuki Murase, Shigeru Kusumoto, Shinsuke Iida, Atae Utsunomiya, Ryuzo Ueda, Takashi Ishida, Hiroshi Inagaki	4. 巻 110
2. 論文標題 CCR4 Is Rarely Expressed in CCR4-mutated T/NK-cell Lymphomas Other Than Adult T-cell Leukemia/Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 389-392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02728-5	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 Morita Maki, Murase Takayuki, Okumura Yoshihide, Ueda Kaori, Sakamoto Yuma, Masaki Ayako, Kawakita Daisuke, Tada Yuichiro, Nibu Ken Ichi, Shibuya Yasuyuki, Inagaki Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinicopathological significance of EGFR pathway gene mutations and CRTC1/3 MAML2 fusions in salivary gland mucoepidermoid carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14100	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 Kanemitsu Y, Suzuki M, Fukumitsu K, Asano T, Takeda N, Nakamura Y, Ozawa Y, Masaki A, Ono J, Kurokawa R, Yap J, Nishiyama H, Fukuda S, Ohkubo H, Maeno K, Ito Y, Oguri T, Izuhara K, Takemura M, Niimi A	4. 巻 13
2. 論文標題 A novel pathophysiologic link between upper and lower airways in patients with chronic rhinosinusitis: Association of sputum periostin levels with upper airway inflammation and olfactory function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Allergy Organ J	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.waojou	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 Ueda Kaori, Murase Takayuki, Nagao Toshitaka, Kusafuka Kimihide, Urano Makoto, Yamamoto Hidetaka, Nakaguro Masato, Taguchi Ken ichi, Masaki Ayako, Hirai Hideaki, Kawakita Daisuke, Tsukahara Kiyooki, Hato Naohito, Nagao Toru, Fujimoto Yasushi, Sakurai Kazuo, Hanai Nobuhiro, Kano Satoshi, Inagaki Hiroshi, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Central pathology review of salivary gland adenoid cystic carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.26081	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 Murase Takayuki, Inagaki Atsushi, Masaki Ayako, Fujii Keiichiro, Narita Tomoko, Ri Masaki, Hanamura Ichiro, Iida Shinsuke, Inagaki Hiroshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Plasma cell myeloma positive for t(14;20) with relapse in the central nervous system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 135 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslirt.19011	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 Murase Takayuki, Ri Masaki, Narita Tomoko, Fujii Keiichiro, Masaki Ayako, Iida Shinsuke, Inagaki Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Immunohistochemistry for identification ofCCND1,NSD2, andMAFgene rearrangements in plasma cell myeloma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14109	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 Sakane Tadashi, Murase Takayuki, Okuda Katsuhiko, Saida Kosuke, Masaki Ayako, Yamada Takeshi, Saito Yushi, Nakanishi Ryoichi, Inagaki Hiroshi	4. 巻 75
2. 論文標題 A mutation analysis of the EGFR pathway genes, RAS, EGFR, PIK3CA, AKT1 and BRAF, and TP53 gene in thymic carcinoma and thymoma type A/B3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 755 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13936	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 T, Ri M, Fujinami H, Oshima Y, Tachita T, Marumo Y, Sasaki H, Kinoshita S, Totani H, Narita T, Masaki A, Ito A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Iida S	4. 巻 110
2. 論文標題 Impact of chromosomal abnormalities on the efficacy of lenalidomide plus dexamethasone treatment in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 228-236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02669-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 Ashour R, Ri M, Aly SS, Yoshida T, Tachita T, Kanamori T, Aoki S, Kinoshita S, Narita T, Totani H, Masaki A, Ito A, Kusumoto S, Komatsu H, Mansour S, Elsaied AA, Iida S	4. 巻 110
2. 論文標題 Expression analysis of two SLAM family receptors, SLAMF2 and SLAMF7, in patients with multiple myeloma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 69-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02649-3	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 該当する

1. 著者名 Suzuki Yui, Saito Masato, Ishii Toshihiko, Urakawa Itaru, Matsumoto Asuka, Masaki Ayako, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Suzuki Susumu, Hiura Masanori, Takahashi Takeshi, Morita Akimichi, Inagaki Hiroshi, Iida Shinsuke, Ishida Takashi	4. 巻 25
2. 論文標題 Mogamulizumab Treatment Elicits Autoantibodies Attacking the Skin in Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4388 ~ 4399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-2575	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 Masaki Ayako, Ishida Takashi, Suzuki Susumu, Ito Asahi, Narita Tomoko, Kinoshita Shiori, Ri Masaki, Kusumoto Shigeru, Komatsu Hirokazu, Inagaki Hiroshi, Ueda Ryuzo, Iida Shinsuke	4. 巻 109
2. 論文標題 Human T-cell lymphotropic/leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax-specific T-cell exhaustion in HTLV-1-infected individuals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2383 ~ 2390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13654	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 Sakamoto Yuma, Ishida Takashi, Masaki Ayako, Murase Takayuki, Yonekura Kentaro, Tashiro Yukie, Tokunaga Masahito, Utsunomiya Atae, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Iida Shinsuke, Ueda Ryuzo, Inagaki Hiroshi	4. 巻 132
2. 論文標題 CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 758 ~ 761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-02-835991	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 Kinoshita Shiori, Ishida Takashi, Ito Asahi, Narita Tomoko, Masaki Ayako, Suzuki Susumu, Yoshida Takashi, Ri Masaki, Kusumoto Shigeru, Komatsu Hirokazu, Shimizu Norio, Inagaki Hiroshi, Kuroda Taruho, Scholz Arne, Ueda Ryuzo, Sanda Takaomi, Iida Shinsuke	4. 巻 103
2. 論文標題 Cyclin-dependent kinase 9 as a potential specific molecular target in NK-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 2059 ~ 2068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2018.191395	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 Suzuki Yui, Saito Masato, Ishii Toshihiko, Urakawa Itaru, Matsumoto Asuka, Masaki Ayako, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Suzuki Susumu, Hiura Masanori, Takahashi Takeshi, Morita Akimichi, Inagaki Hiroshi, Iida Shinsuke, Ishida Takashi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Mogamulizumab treatment elicits autoantibodies attacking the skin in patients with adult T cell leukemia-lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-2575	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 Suzuki Tomotaka, Yokomori Rui, Sanda Takaomi, Kikuchi Takaki, Marumo Yoshiaki, Kinoshita Shiori, Narita Tomoko, Masaki Ayako, Ito Asahi, Ri Masaki, Kusumoto Shigeru, Komatsu Hirokazu, Inagaki Hiroshi, Iida Shinsuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Case report: Genomic analysis of a therapy-related chronic myelomonocytic leukemia with KMT2A rearrangement that progressed to acute myeloid leukemia with acute promyelocytic leukemia-like features	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1116418	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 Asano Arisa, Ri Masaki, Masaki Ayako, Maeda Yasuhiro, Tachita Takuto, Hirade Kentaro, Marumo Yoshiaki, Nakashima Takahiro, Hagiwara Shinya, Kinoshita Shiori, Suzuki Tomotaka, Narita Tomoko, Kusumoto Shigeru, Komatsu Hirokazu, Inagaki Hiroshi, Iida Shinsuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Aberrant tryptophan metabolism leads to unfavorable outcomes in lenalidomide treated myeloma patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.3108	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 Sakamoto Yuma, Ishida Takashi, Masaki Ayako, Murase Takayuki, Ohtsuka Eiichi, Takeshita Morishige, Muto Reiji, Iwasaki Hiromi, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Nakano Nobuaki, Tokunaga Masahito, Yonekura Kentaro, Tashiro Yukie, Iida Shinsuke, Utsunomiya Atae, Ueda Ryuzo, Inagaki Hiroshi	4. 巻 40
2. 論文標題 CCR7 alterations associated with inferior outcome of adult T cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 876 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.3072	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 Takase Hiroshi, Murase Takayuki, Hachisuka Daisuke, Sakamoto Yuma, Sugiura Mariko, Nakano Satsuki, Fujii Keiichiro, Masaki Ayako, Inagaki Hiroshi	4. 巻 98
2. 論文標題 7-Amino-4-methylcoumarin as a fluorescent substitute for Schiff's reagent: a new method that can be combined with hemalum and eosin staining on the same tissue section	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biotechnic & Histochemistry	6. 最初と最後の頁 54 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10520295.2022.2101144	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 Shintani Yasuhiro, Nakayama Takafumi, Masaki Ayako, Yokoi Masashi, Wakami Kazuaki, Ito Tsuyoshi, Goto Toshihiko, Sugiura Tomonori, Inagaki Hiroshi, Seo Yoshihiro	4. 巻 362
2. 論文標題 Clinical impact of the pathological quantification of myocardial fibrosis and infiltrating T lymphocytes using an endomyocardial biopsy in patients with hypertrophic cardiomyopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 110 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2022.05.068	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 Iwaki Sho, Kawakita Daisuke, Sawabe Michi, Matoba Takuma, Takano Gaku, Oguri Keisuke, Murashima Akihiro, Minohara Kiyoshi, Tanaka Nobukazu, Tsuge Hiroshi, Imaizumi Sae, Matsumura Ayano, Masaki Ayako, Murase Takayuki, Ogawa Masaki, Iwasaki Shinichi	4. 巻 49
2. 論文標題 Long-term efficacy of weekly paclitaxel therapy in unresectable primary squamous cell carcinoma of the thyroid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 1083 ~ 1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.06.005	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 Kurokawa Ryota, Kanemitsu Yoshihiro, Fukumitsu Kensuke, Takeda Norihisa, Yap Jennifer Maries, Ozawa Yoshiyuki, Masaki Ayako, Ono Junya, Izuhara Kenji, Nishiyama Hirono, Fukuda Satoshi, Uemura Takehiro, Tajiri Tomoko, Ohkubo Hirotsugu, Maeno Ken, Ito Yutaka, Oguri Tetsuya, Takemura Masaya, Suzuki Motohiko, Niimi Akio	4. 巻 59
2. 論文標題 Nasal polyp eosinophilia and FeNO may predict asthma symptoms development after endoscopic sinus surgery in CRS patients without asthma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Asthma	6. 最初と最後の頁 1139 ~ 1147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02770903.2021.1897837	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 Hagiwara Shinya, Kusumoto Shigeru, Ito Asahi, Masaki Ayako, Shiraga Kazuhide, Tachita Takuto, Hirade Kentaro, Oiwa Kana, Suzuki Tomotaka, Kinoshita Shiori, Ri Masaki, Ito Yasuhiko, Komatsu Hirokazu, Inagaki Hiroshi, Iida Shinsuke	4. 巻 2
2. 論文標題 Volunteer unrelated donor cell derived acute myeloid leukemia with RUNX1 RUNX1T1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 285 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.169	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 Sakane Tadashi, Sakamoto Yuma, Masaki Ayako, Murase Takayuki, Okuda Katsuhiko, Nakanishi Ryoichi, Inagaki Hiroshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Mutation Profile of Thymic Carcinoma and Thymic Neuroendocrine Tumor by Targeted Next-generation Sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 92 ~ 99.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2020.11.010	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 Kanemitsu Yoshihiro, Fukumitsu Kensuke, Kurokawa Ryota, Takeda Norihisa, Ozawa Yoshiyuki, Masaki Ayako, Ono Junya, Izuhara Kenji, Yap Jennifer Maries, Nishiyama Hirono, Fukuda Satoshi, Uemura Takehiro, Tajiri Tomoko, Ohkubo Hirotsugu, Maeno Ken, Ito Yutaka, Oguri Tetsuya, Takemura Masaya, Suzuki Motohiko, Niimi Akio	4. 巻 6
2. 論文標題 Moulds and Staphylococcus aureus enterotoxins are relevant allergens to affect Type 2 inflammation and clinical outcomes in chronic rhinosinusitis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ERJ Open Research	6. 最初と最後の頁 00265 ~ 2020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/23120541.00265-2020	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 Yamamoto Shuhei, Sakamoto Yuma, Nakano Satsuki, Fujii Keiichiro, Ueda Kaori, Okumura Yoshihide, Tsuda Kana, Masaki Ayako, Kawakita Daisuke, Murase Takayuki, Inagaki Hiroshi	4. 巻 49
2. 論文標題 Next generation sequencing assay in salivary gland cytology: A pilot study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Pathology & Medicine	6. 最初と最後の頁 1037 ~ 1043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jop.13109	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 Sone Kazuki, Maeno Ken, Masaki Ayako, Kunii Eiji, Takakuwa Osamu, Kagawa Yusuke, Takeuchi Akira, Fukuda Satoshi, Uemura Takehiro, Fukumitsu Kensuke, Kanemitsu Yoshihiro, Ohkubo Hirotsugu, Takemura Masaya, Ito Yutaka, Oguri Tetsuya, Inagaki Hiroshi, Niimi Akio	4. 巻 10
2. 論文標題 Nestin Expression Affects Resistance to Chemotherapy and Clinical Outcome in Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.01367	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 Totani Haruhito, Shinjo Keiko, Suzuki Miho, Katsushima Keisuke, Mase Shoko, Masaki Ayako, Ito Asahi, Ri Masaki, Kusumoto Shigeru, Komatsu Hirokazu, Ishida Takashi, Inagaki Hiroshi, Iida Shinsuke, Kondo Yutaka	4. 巻 39
2. 論文標題 Autocrine HGF/c-Met signaling pathway confers aggressiveness in lymph node adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5782 ~ 5794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01393-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 Kanemitsu Yoshihiro, Kurokawa Ryota, Ono Junya, Fukumitsu Kensuke, Takeda Norihisa, Fukuda Satoshi, Uemura Takehiro, Tajiri Tomoko, Ohkubo Hirotosugu, Maeno Ken, Ito Yutaka, Oguri Tetsuya, Takemura Masaya, Yap Jennifer, Nishiyama Hirono, Masaki Ayako, Ozawa Yoshiyuki, Izuhara Kenji, Suzuki Motohiko, Niimi Akio	4. 巻 181
2. 論文標題 Increased Serum Periostin Levels and Eosinophils in Nasal Polyps Are Associated with the Preventive Effect of Endoscopic Sinus Surgery for Asthma Exacerbations in Chronic Rhinosinusitis Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Archives of Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 862 ~ 870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000509253	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 Takashi, Ri Masaki, Fujinami Haruna, Oshima Yoshiko, Tachita Takuto, Marumo Yoshiaki, Sasaki Hirokazu, Kinoshita Shiori, Totani Haruhito, Narita Tomoko, Masaki Ayako, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Ishida Takashi, Komatsu Hirokazu, Iida Shinsuke	4. 巻 110
2. 論文標題 Impact of chromosomal abnormalities on the efficacy of lenalidomide plus dexamethasone treatment in patients with relapsed/refractory multiple myeloma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 228 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02669-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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤 真理子、鈴木 智貴、加藤寛之、中山貴文、正木彩子、伊藤 旭、李 政樹、楠本 茂、小松弘和、稲垣 宏、飯田真介
2. 発表標題 感染性心内膜炎に類似した臨床像を呈した、本態性血小板血症から進展した急性骨髄性白血病の一例
3. 学会等名 日本血液学会 東海地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本祐真、石田高司、正木彩子、村瀬貴幸、竹下盛重、岩崎浩己、田代幸恵、米倉健太郎、徳永雅仁、伊藤旭、楠本茂、飯田真介、宇都宮 與、上田龍三、稲垣宏
2. 発表標題 Clinical significance of TP53 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma
3. 学会等名 第61回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸茂 義晃、吉田 嵩、正木 彩子、松永 尚大、片岡 孝江、稲垣 宏、粥川 哲
2. 発表標題 第61回日本リンパ網内系学会総会
3. 学会等名 第61回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 正木彩子、楠本茂、前田康博、上田 佳緒璃、坂本祐真、村瀬貴幸、稲垣宏
2. 発表標題 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫における indoleamine 2,3-dioxygenase活性の臨床的
3. 学会等名 日本病理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayako Masaki, Arisa Asano, Masaki Ri, Yasuhiro Maeda, Takuto Tachita, Asahi Ito, Shiori Kinoshita, Shigeru Kusumoto, Hirokazu Komatsu, Hiroshi Inagaki, Shinsuke Iida
2. 発表標題 Clinical significance of tryptophan catabolism in newly diagnosed multiple myeloma
3. 学会等名 日本血液学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaki A, Ishida T, Maeda Y, Sakamoto Y, Murase T, Inagaki H
2. 発表標題 Prognostic significance of tryptophan catabolism in newly diagnosed follicular lymphoma
3. 学会等名 The 107th Annual Meeting of The Japanese Society of Pathology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 正木彩子、楠本茂、前田康博、成田朋子、伊藤旭、木下史緒理、吉田嵩、李政樹、小松弘和、石田高司、稲垣宏、上田龍三、飯田真介
2. 発表標題 Diffuse large B-cell lymphomaの予後におけるトリプトファン代謝の意義
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Arisa Asano, Ayako Masaki, Masaki Ri, Yasuhiro Maeda, Kentaro Hirade, Takuto Tachita, Takahiro Nakashima, Shinya Hagiwara, Tomotaka Suzuki, Tomoko Narita, Asahi Ito, Atsushi inagaki, Shigeru Kusumoto, Hirokazu Komatsu, and Shinsuke Iida
2. 発表標題 Clinical significance of tryptophan catabolism in patients with myeloma receiving lenalidomide
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 Shinya Hagiwara, Masaki Ri, Kentaro Hirade, Takahiro Nakashima, Arisa Asano, Tomotaka Suzuki, Tomoko Narita, Ayako Masaki, Asahi Ito, Atsushi Inagaki, Shigeru Kusumoto, Hirokazu Komatsu, Shinsuke Iida
2. 発表標題 Immunosuppressive effect of serum extracellular vesicles from patients with multiple myeloma
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 Tomotaka Suzuki, Shigeru Kusumoto, Hiroya Hashimoto, Shinya Hagiwara, Hiroya Yano, Takayuki Kanamori, Takaki Kikuchi, Satoshi Kayukawa, Takashi Yoshida, Shiori Kinoshita, Kazuhiro Sasaki, Keiko Oshima, Ayako Masaki, Tomoko Narita, Asahi Ito, Atsushi Inagaki, Masaki Ri, Hirokazu Komatsu, Hiroshi Inagaki, Shinsuke Iida
2. 発表標題 Evaluating an Optimal Treatment for DLBCL Patients Relapsed in Central Nervous System
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床病態病理学 業績集 http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/patho2.dir/mysite1/gyouseki.html 名古屋市立大学 血液・腫瘍内科学 教室案内 http://ncu-ketsuekishuyo.jp/outline
--

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