

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05340

研究課題名(和文) 骨髄性およびリンパ性白血病幹細胞に共有されるTIM-3増殖シグナル機構の解析

研究課題名(英文) Elucidation of TIM-3 signaling pathway involved in leukemic stem cells

研究代表者

宮本 敏浩 (Miyamoto, Toshihiro)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：70343324

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、TIM-3分子がヒト骨髄系腫瘍における白血病幹細胞特異的表面抗原であると同時に、その自己複製能力を正に制御する機能分子であることを報告してきた。本研究においてTIM-3シグナルが幹細胞性維持に必須のcanonical Wnt pathwayの活性化をヒト白血病幹細胞特異的に誘導することを明らかにし、下流分子群を同定することに成功した。また、白血病幹細胞におけるTIM-3シグナルと疲弊化T細胞におけるTIM-3シグナルの差異が下流シグナル分子の違いに依存していることを見出した。本研究により、白血病幹細胞におけるTIM-3シグナルの全体像を明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の遂行により、ヒト白血病幹細胞特異的なTIM-3シグナルの下流分子群を初めて明らかにすることができた。TIM-3シグナルはヒト白血病幹細胞の幹細胞性維持に必須のシグナルであることから、抗体によるTIM-3分子を直接標的とする治療戦略に加えて、本研究で同定した下流シグナル分子群は小分子化合物を用いたTIM-3シグナル阻害という新しい治療戦略の重要な治療標的分子候補である。したがって、ヒト白血病幹細胞を特異的に標的とする新規治療法確立のために本研究の果たした意義は非常に大きいものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：TIM-3 is a leukemia stem cell (LSC)-specific surface molecule that is essential for maintaining the self-renewal capacity of LSCs. In the present study, we comprehensively analyzed the signaling molecules involved in the signal transduction of LSCs, and found that TIM-3 could activate canonical Wnt pathway independent of Wnt ligands via several LSCs-specific mechanisms. Furthermore, we compared TIM-3 signaling outcome between human TIM-3+ exhausted T cell and TIM-3+ LSCs, and found that LSCs, but not exhausted T cells, efficiently activate canonical Wnt pathway via the interaction between TIM-3 and galectin-9, a TIM-3 ligand. This study provides the novel evidence that TIM-3 represents a novel canonical Wnt pathway activator specifically utilized in LSCs.

研究分野：血液内科

キーワード：TIM-3 白血病幹細胞 Wnt pathway

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者は癌幹細胞を標的とした治療モデルを白血病において確立するべく、世界に先駆けて白血病幹細胞特異的表面抗原 TIM-3 を同定し、その機能の解明に取り組んできた。我々は、TIM-3 はヒト骨髄系腫瘍における白血病幹細胞特異的表面抗原であると同時に、その自己複製能力を正に制御する機能分子であることを報告してきた(Kikushige et al., Cell Stem Cell 2010, Kikushige et al., Cell Stem Cell 2015)。しかしながら、白血病幹細胞における TIM-3 分子下流で作用するシグナル経路について、詳細は不明であり、T 細胞における TIM-3 シグナルとの差についても全く不明であったために、これらの点を明らかにするために本研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究計画においては、ヒト白血病幹細胞における TIM-3 分子の下流シグナルの詳細について、具体的な下流分子群の同定を行うことで、T 細胞における exhaustion signal としての TIM-3 signal と白血病幹細胞における幹細胞性維持のための TIM-3 signal の差を明らかにすることが目的である。また、この差を明らかにすることにより、我々の取り組んできた表面抗原としての TIM-3 分子を標的とした治療戦略に加えて、白血病幹細胞特異的な下流シグナルを標的とする治療戦略の構築のための基盤的研究となることを目指す。さらに先行研究において、T 細胞性急性リンパ球性白血病(T-ALL)においても異所性の TIM-3 発現を見出しており、骨髄性白血病のみならず、一部のリンパ球性白血病においても TIM-3 シグナルが共通の機能を有している可能性を見出しており、この点についても本研究課題で取り組む。

3. 研究の方法

(1) ヒト白血病幹細胞における TIM-3 シグナルの機能および下流経路の探索

先行研究の結果から、白血病幹細胞は TIM-3 リガンドである galectin-9 を autocrine 様式で分泌することで恒常的な TIM-3 シグナルを生じていることを見出していたが、下流の詳細なシグナル伝達分子群については不明であった。そこで、TIM-3 陽性急性骨髄性白血病細胞株 KASUMI-3 を用いた TIM-3 分子のノックダウンを行い、*in vivo*, *in vitro* でその影響を評価し、網羅的遺伝子発現解析により、ヒト白血病幹細胞における TIM-3 シグナルの下流分子群の探索を行った。

(2) 白血病幹細胞特異的 TIM-3 シグナル下流分子群の同定

Exhausted T 細胞における TIM-3 シグナルにおいては、TIM-3 分子の細胞質内ドメインにある SH2 binding motif に Src family kinases が結合して活性化することでシグナル伝達が生じることが知られている。従って、本研究においてはヒト白血病幹細胞における TIM-3 分子の下流で活性化する Src family kinases の探索をそれぞれの Src family kinases に特異的な阻害剤を用いて行った。

(3) Exhausted T 細胞と白血病幹細胞における TIM-3 シグナルの差異の解明

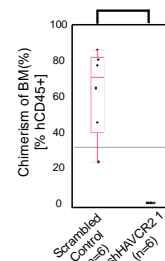
上記探索的研究から、ヒト白血病幹細胞特異的な TIM-3 下流シグナル分子を同定することで、実際に抑制的シグナルが生じることが知られている exhausted T 細胞とのシグナルの差異を明確にする探索を行った。

4. 研究成果

(1) ヒト白血病幹細胞における TIM-3 シグナルは幹細胞性維持に必須である。

TIM-3 分子を発現するヒト急性骨髄性白血病細胞株 KASUMI-3 を用いて shRNA による TIM-3 のノックダウン実験を行った結果、ノックダウンした KASUMI-3 株は WT と比較して、*in vitro* における増殖が抑制されており、免疫不全マウスへの移植系において生着能を喪失していた(図 1)。すなわち、受容体である TIM-3 分子のノックダウンのみで、*in vivo* における白血病再構築能力の喪失が生じることから、TIM-3/galectin-9 autocrine 機構による恒常的 TIM-3 シグナルの存在が *in vivo* における白血病幹細胞性維持に必須であることが明らかとなった。

図1 TIM-3シグナルは白血病幹細胞性維持に必須である
TIM-3ノックダウン細胞株を用いた異種移植実験



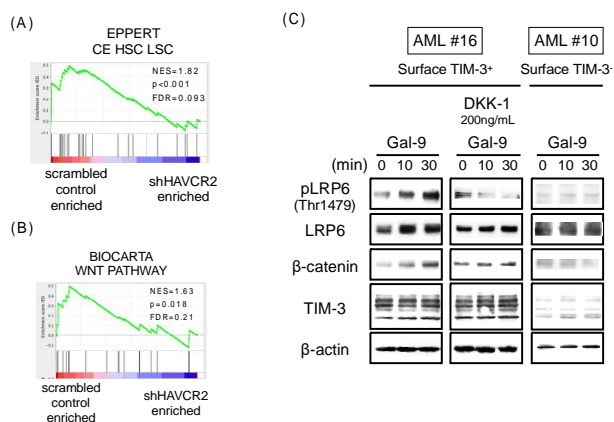
TIM-3をノックダウン(shHAVCR2)したKASUMI-3細胞は免疫不全マウスへの移植系において白血病再構築能力を喪失した

(2) ヒト白血病幹細胞における TIM-3 シグナルは canonical Wnt pathway の活性化を生じる。

上記 shRNA を用いた TIM-3 ノックダウン細胞株を用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、GSEA 解析を行った。コントロールと比較して、TIM-3 ノックダウン KASUMI-3 細胞においては、白血病幹細胞における幹細胞性を定義する遺伝子セット(図 2A)および、canonical Wnt pathway 経

路関連遺伝子セット(図2B)の有意な発現低下を認めた。Canonical Wnt pathwayは多くのがん幹細胞性維持に必須であることが知られていることから、我々はTIM-3シグナルがヒト急性骨髄性白血病において、canonical Wnt pathwayを活性化するシグナルである可能性を考慮し、TIM-3リガンドであるgalectin-9刺激によるcanonical Wnt pathwayの活性化を評価した。その結果、galectin-9刺激により、TIM-3陽性primary AML細胞において、canonical Wnt pathwayの活性化で生じるLRP6のリン酸化およびその下流における β -cateninの蓄積が認められた。またこの活性化はcanonical Wnt pathway経路特異的な阻害効果を有するDKK-1によりブロックされ、TIM-3を発現しないprimary AML細胞では、galectin-9刺激によるcanonical Wnt pathwayの活性化は認められなかった(図2C)。以上の結果から、TIM-3シグナルはAMLおよび白血病幹細胞において直接的にcanonical Wnt pathway活性化を誘導するシグナルであることが明らかとなった。

図2 TIM-3シグナルはCanonical Wnt pathwayを活性化する



(3) TIM-3シグナルの下流でSrc family kinasesの一つであるHCKがTIM-3分子に結合し活性化する。

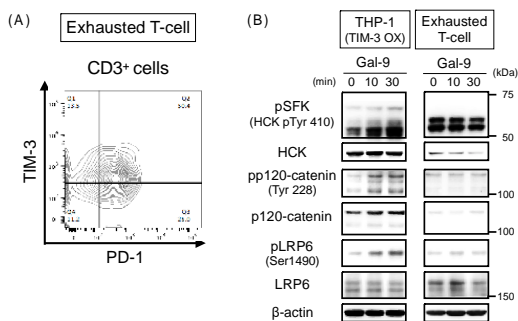
引き続き、TIM-3シグナルの下流でcanonical Wnt pathway経路活性化を誘導するシグナル分子群の同定に取り組んだ。T細胞におけるTIM-3シグナルの下流ではLCK等のSrc family kinaseがTIM-3分子の細胞質内ドメインに結合して活性化することにより、下流のシグナル伝達が生じることが知られている。そこで我々はAML細胞において、どのSrc family kinasesがシグナル伝達に寄与しているのかを明らかにするために、それぞれのSrc family kinasesに特異的な阻害剤を用いてTIM-3シグナルの遮断の有無を評価した。その結果、HCK特異的な阻害剤によってのみ、TIM-3シグナルによるcanonical Wnt pathwayの活性化がブロックされることを見出した。他のSrc kinase inhibitorによってはTIM-3シグナルの遮断は認められなかった。また、galectin-9刺激後のTIM-3分子との免疫沈降実験を行い、刺激後にHCK分子とTIM-3分子がSH2-binding domainを介して結合し、HCKの活性化が生じることを見出した。これらの結果から、ヒト白血病幹細胞におけるTIM-3分子のシグナル伝達に関するSrc family kinaseはHCKであることが確認された。

(4) HCKはp-120 cateninをリン酸化することでTIM-3シグナルとcanonical Wnt pathwayシグナルと橋渡しする。

上述のように、ヒト白血病幹細胞においては、TIM-3分子とHCKが会合しシグナル伝達を行うことを確認したが、HCKが次にどのようなシグナル分子との相互作用によりcanonical Wnt pathwayの活性化を生じるか不明であった。そこで、我々は、canonical Wnt pathwayにおいて活性化の過程においてSrc family kinasesによるリン酸化が必要であることが知られているp-120 cateninに着目した。Galectin-9によるTIM-3刺激により、primary AML細胞においてHCKの活性化に引き続き、p-120 cateninの226番目のtyrosine残基のリン酸化が生じることを確認した。また、galectin-9刺激後のTIM-3分子との免疫沈降実験を行い、HCK分子とp-120 catenin分子の会合がヒト白血病幹細胞において生じていることを確認した。これらの結果から、TIM-3シグナルの下流において、HCKはp-120 cateninを活性化することでcanonical Wnt pathwayを直接的に活性化すると考えられた。

(5) Exhausted T細胞と白血病幹細胞におけるTIM-3シグナルは異なる。

図3 Exhausted T cellとAML細胞のTIM-3シグナルは異なる



In vitroでヒト CD3+PD-1+TIM-3+ exhausted T cellを誘導

exhausted T cellでは、HCKおよびp120-cateninの発現を認めないためにAMLと異なり canonical Wnt pathwayの活性化は生じない

次に同じTIM-3分子を発現するexhausted T細胞と白血病幹細胞におけるTIM-3シグナルの差異について検討を行った。In vitroでヒトCD3+ T細胞を培養し、適切なサイトカイン条件とTCR刺激条件を用いることでPD-1+TIM-3+ exhausted T cellを誘導した(図3A)。このヒトexhausted T細胞とTIM-3を発現させたAML細胞(THP-1)細胞株を用いて、TIM-3シグナルの下流シグナル分子の評価を行った。AML細胞株はHCKを発現しており、galectin-9で刺激するとその下流でp120-cateninのリン酸化、LRP6のリン酸化が認められcanonical Wnt pathwayの活性化が生じる

一方で、exhausted T cell においては、HCK、p120-catenin の発現が共に認められずに LRP6 のリン酸化も生じなかった (図 3 B)。これらの結果から、同一の TIM-3/galectin-9 相互作用によっても下流のシグナル分子群の発現が大きく異なるために、TIM=3 シグナルの下流で誘導される経路が全く異なっていることが明らかとなった。

(6) AML 細胞分画における TIM-3 シグナル強度は p120-catenin の発現レベルにより規定される。

T 細胞と AML 細胞における TIM-3 シグナルアウトプットが下流分子の差によるものであることが明らかとなったので、次に我々は、同一症例の中において TIM-3 下流に位置する HCK および p120-catenin の発現レベルを評価した。その結果、一般的に白血病幹細胞が濃縮される CD34+CD38-AML 細胞分画において、同一症例内の他の AML 亜分画と比較して p120-catenin が転写およびタンパクレベルで最も高発現していることを見出した。さらにこれらの亜分画ごとに同一濃度の galectin-9 を用いて TIM-3 シグナル強度を評価した。その結果、TIM-3 分子の発現レベルは変わらないものの p120-catenin の発現レベルが高い CD34+CD38-AML 細胞分画において最も強く、canonical Wnt pathway の活性化と引き続いた catenin の蓄積が生じることが確認された。すなわち、p120-catenin のレベルにより、ヒト白血病幹細胞の TIM-3 シグナル強度が規定されることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tochigi Taro, Miyamoto Toshihiro, Hatakeyama Kiwamu, Sakoda Teppei, Ishihara Daisuke, Irifune Hidetoshi, Shima Takahiro, Kato Koji, Maeda Takahiro, Ito Takumi, Handa Hiroshi, Akashi Koichi, Kikushige Yoshikane	4. 巻 -
2. 論文標題 Aromatase is a novel neo-substrate of cereblon responsible for immunomodulatory drugs-induced thrombocytopenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	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) 10.1182/blood.2019003749	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 Jinnouchi Fumiaki, Yamauchi Takuji, Yurino Ayano, Nunomura Takuya, Nakano Michitaka, Iwamoto Chika, Obara Teppei, Miyawaki Kohta, Kikushige Yoshikane, Kato Koji, Maeda Takahiro, Miyamoto Toshihiro, Baba Eishi, Akashi Koichi, Takenaka Katsuto	4. 巻 135
2. 論文標題 A human SIRPA knock-in xenograft mouse model to study human hematopoietic and cancer stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1661 ~ 1672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019002194	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 Kodama Tatsushi, Kochi Yu, Nakai Waka, Mizuno Hideaki, Baba Takeshi, Habu Kiyoshi, Sawada Noriaki, Tsunoda Hiroyuki, Shima Takahiro, Miyawaki Kohta, Kikushige Yoshikane, Mori Yasuo, Miyamoto Toshihiro, Maeda Takahiro, Akashi Koichi	4. 巻 18
2. 論文標題 Anti-GPRC5D/CD3 Bispecific T-Cell Redirecting Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1555 ~ 1564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-18-1216	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 Yoshimoto G, Mori Y, Kato K, Shima T, Miyawaki K, Kikushige Y, Kamezaki K, Numata A, Maeda T, Takenaka K, Iwasaki H, Teshima T, Akashi K, Miyamoto T	4. 巻 24
2. 論文標題 Human herpes virus-6-associated encephalitis/myelitis mimicking calcineurin inhibitor induced pain syndrome in allogeneic stem cell transplantation recipients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Blood Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 2540-2548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2018.07.017.	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 Y, Yoshimoto G, Nishida R, Sugio T, Miyawaki K, Shima T, Nagasaki Y, Miyake N, Harada Y, Kunisaki Y, Kamezaki K, Numata A, Kato K, Shiratsuchi M, Maeda T, Takenaka K, Iwasaki H, Shimono N, Akashi K, Miyamoto T	4. 巻 24
2. 論文標題 Gastrointestinal graft-versus-host disease is a risk factor for postengraftment bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Blood Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 2302-2309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2018.06.002.	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 158.Sugio T, Miyawaki K, Kato K, Sasaki K, Yamada K, Iqbal J, Miyamoto T, Ohshima K, Maeda T, Miyoshi H, Akashi K	4. 巻 2
2. 論文標題 Microenvironmental immune cell signatures dictate clinical outcomes for PTCL-NOS.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 2242-2252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018018754.	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 Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, Uchida N, Matsue K, Henzan H, Ogawa R, Takase K, Aoki T, Hidaka M, Teshima T, Taniguchi S, Akashi K, Harada M; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT).	4. 巻 107
2. 論文標題 Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 468-477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2389-8.	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 Minami Mariko, Arita Takeshi, Iwasaki Hiromi, Muta Tsuyoshi, Aoki Takatoshi, Aoki Kenichi, Yamasaki Satoshi, Matsushima Takamitsu, Kato Koji, Takenaka Katsuto, Tanimoto Kazuki, Kamimura Tomohiko, Ogawa Ryosuke, Akashi Koichi, Miyamoto Toshihiro	4. 巻 177
2. 論文標題 Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 578 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.14608	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 Yuda Junichiro, Miyamoto Toshihiro, Odawara Jun, Ohkawa Yasuyuki, Semba Yuichiro, Hayashi Masayasu, Miyamura Koichi, Tanimoto Mitsune, Yamamoto Kazuhito, Taniwaki Masafumi, Akashi Koichi	4. 巻 108
2. 論文標題 Persistent detection of alternatively spliced BCR-ABL variant results in a failure to achieve deep molecular response	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2204 ~ 2212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13353	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 Takamatsu H., Takezako N., Zheng J., Moorhead M., Carlton V. E. H., Kong K. A., Murata R., Ito S., Miyamoto T., Yokoyama K., Matsue K., Sato T., Kurokawa T., Yagi H., Terasaki Y., Ohata K., Matsumoto M., Yoshida T., Faham M., Nakao S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Prognostic value of sequencing-based minimal residual disease detection in patients with multiple myeloma who underwent autologous stem-cell transplantation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Oncology	6. 最初と最後の頁 2503 ~ 2510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/annonc/mdx340	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 Ogata M, Oshima K, Ikebe T, Takano K, Kanamori H, Kondo T, Ueda Y, Mori T, Hashimoto H, Ogawa H, Eto T, Ueki T, Miyamoto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Fukuda T	4. 巻 52
2. 論文標題 Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 1563 ~ 1570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bmt.2017.175	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 Minami Yosuke, Minami Hironobu, Miyamoto Toshihiro, Yoshimoto Goichi, Kobayashi Yukio, Munakata Wataru, Onishi Yasushi, Kobayashi Masahiro, Ikuta Mari, Chan Geoffrey, Woolfson Adrian, Ono Chiho, Shaik Mohammed Naveed, Fujii Yosuke, Zheng Xianxian, Naoe Tomoki	4. 巻 108
2. 論文標題 Phase I study of glasdegib (PF-04449913), an oral smoothened inhibitor, in Japanese patients with select hematologic malignancies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1628 ~ 1633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13285	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 Kohta, Iwasaki Hiromi, Jiromaru Takashi, Kusumoto Hirotake, Yurino Ayano, Sugio Takeshi, Uehara Yasufumi, Odawara Jun, Daitoku Shinya, Kunisaki Yuya, Mori Yasuo, Arinobu Yojiro, Tsuzuki Hirofumi, Kikushige Yoshikane, Iino Tadafumi, Kato Koji, Takenaka Katsuto, Miyamoto Toshihiro, Maeda Takahiro, Akashi Koichi	4. 巻 129
2. 論文標題 Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 3332-3343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2016-09-741611	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 Miyamura K, Miyamoto T, Tanimoto M, Yamamoto K, Kimura S, Kawaguchi T, Matsumura I, Hata T, Tsurumi H, Saito S, Hino M, Tadokoro S, Meguro K, Hyodo H, Yamamoto M, Kubo K, Tsukada J, Kondo M, Aoki M, Okada H, Yanada M, Ohyashiki K, Taniwaki M	4. 巻 51
2. 論文標題 Switching to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with molecular suboptimal response to frontline imatinib: SENSOR final results and BIM polymorphism substudy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Leuk Res	6. 最初と最後の頁 11-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.leukres.2016.09.009	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 Yurino A, Takenaka K, Yamauchi T, Nunomura T, Uehara Y, Jinnouchi F, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Miyamoto T, Iwasaki H, Kunisaki Y, Akashi K	4. 巻 7
2. 論文標題 Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with Kit(Wv) Mutations.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 425-438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2016.07.002.	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 Sugio T, Kato K, Aoki T, Ohta T, Saito N, Yoshida S, Kawano I, Henzan H, Kadowaki M, Takase K, Muta T, Miyawaki K, Yamauchi T, Shima T, Takashima S, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Ogawa R, Ohno Y, Eto T, Kamimura T, Miyamoto T, Akashi K	4. 巻 22
2. 論文標題 Mogamulizumab treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation induces severe acute graft-versus-host disease.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biol Blood Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 1608-1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2016.05.017.	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 Daitoku S, Takenaka K, Yamauchi T, Yurino A, Jinnouchi F, Nunomura T, Eto T, Kamimura T, Higuchi M, Harada N, Saito N, Miyamoto T, Iwasaki H, Akashi K.	4. 巻 44
2. 論文標題 Calreticulin mutation does not contribute to disease progression in essential thrombocythemia by inhibiting phagocytosis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Exp Hematol	6. 最初と最後の頁 817-825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2016.05.001.	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6件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Miyamoto T
2. 発表標題 Novel therapeutic strategy for AML
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本 敏浩
2. 発表標題 初発AMLの層別化治療 -AML at the crossroads-
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会・教育講演 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊繁吉謙、宮本敏浩、赤司浩一
2. 発表標題 A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会 腫瘍別シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菊繁吉謙、宮本敏浩、赤司浩一
2. 発表標題 A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression
3. 学会等名 45th Annual Scientific Meeting of International Society of Experimental Hematology (ISEH), (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 菊繁吉謙、宮本敏浩、赤司浩一
2. 発表標題 TIM-3/galectin-9 autocrine loop enhances self-renewal capacity of human leukemic stem cells through mimicking canonical Wnt signaling
3. 学会等名 US-Japan Symposium on Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologica Malignancies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 迫田哲平、菊繁吉謙、宮本敏浩、赤司浩一
2. 発表標題 TIM-3/Gal-9 signaling enhances self-renewal capacity of AML-LSCs through mimicking canonical Wnt signaling
3. 学会等名 59th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 宮本敏浩、島隆宏	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 565
3. 書名 EBM血液疾患の治療2019-2020	

〔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・医学研究院・助教 (17102)	
研究 分 担 者	赤司 浩一 (Akashi Koichi) (80380385)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	