

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09851

研究課題名(和文)細胞内コレステロールを標的とする新規の白血病治療法の開発

研究課題名(英文)Development of a novel therapy targeting intracellular cholesterol for leukemia

研究代表者

久保田 寧(Kubota, Yasushi)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：60570413

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文):2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CyD)が、慢性骨髄性白血病(CML)細胞からコレステロールを引き抜き、CML細胞のみならずCML幹細胞にも抗腫瘍作用を示す可能性を見出した。本研究では、急性骨髄性白血病(AML)に対する効果と、さらにより高い効果を得るために、葉酸修飾HP-β-CyDの効果も調べた。

AML細胞株にも同様の作用を示した。また、葉酸修飾HP-β-CyDは、HP-β-CyDの10～20倍の抗腫瘍活性を示した。しかも、これらの作用は葉酸受容体発現細胞に特異的であり、白血病細胞標的治療薬剤として有望と考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白血病は医療の進歩により予後は改善されてきたものの依然難治である。そこで、腫瘍細胞の生存や治療抵抗性に関わるとされている細胞内コレステロールを標的とする治療法は、従来の薬剤と作用機序も異なり、新規治療として期待できる。さらに、正常細胞と比較して腫瘍細胞でより高発現している葉酸受容体を標的とする葉酸修飾シクロデキストリンは、無修飾のシクロデキストリンの10～20倍の抗腫瘍活性を示すことがわかり、より有効な白血病治療の開発につながる成果と考えられる。

研究成果の概要(英文):2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin(HP-β-CyD) extracts cholesterol from chronic myelogenous leukemia(CML) cells and may have antitumor effects not only on CML cells but also on CML stem cells. In the present study, we investigated the effects of HP-β-CyD on acute myeloid leukemia(AML). Anti-leukemic effect of folate-appended HP-β-CyD was also examined.

AML cell line showed similar effect. In addition, folate-appended HP-β-CyD showed 10 to 20 times the antitumor activity of HP-β-CyD. Moreover, these actions are specific to folate receptor-expressing cells, and are considered to be promising as leukemia cell-targeted therapeutic agents.

研究分野：血液内科学

キーワード：シクロデキストリン コレステロール 白血病 アポトーシス 葉酸受容体 葉酸修飾シクロデキストリン 慢性骨髄性白血病 急性骨髄性白血病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

シクロデキストリン (cyclodextrin: CyD) は、内腔に種々の分子を包み込む (包接する) ことができる環状オリゴ糖である (図 1)。包接した分子の安定化や徐放性向上、あるいは難溶性分子の可溶化などが可能となるため、医薬品や食品分野で広く用いられる (消臭スプレーのファブリーズが有名)。なかでも Methyl- β -CyD (M- β -CyD) は実験系において細胞膜の脂質ラフトからコレステロールを引き抜き、その構造を破壊することからラフト阻害剤として広く用いられている (Onodera et al. *Int J Pharm.* 2013)。しかし、M- β -CyD は毒性が強く、そのままでは抗腫瘍薬としての応用は困難である。

2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HP- β -CyD) は水溶性で生体適合性に優れ、難水溶性薬物のイトラコナゾール (イトリゾール®) などの HP- β -CyD 含有注射剤に臨床応用されている。また、細胞からコレステロールを引き抜く働きに着目し、製剤添加剤としてではなく、そのもの単体が、小児の難治性脂肪蓄積病である Niemann-Pick 病 C 型 (NPC) の患者の治療薬として既に使用されており、安全性の面ではある一定以上担保されている。

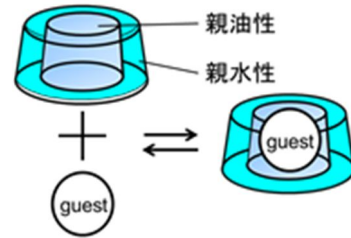


図1. シクロデキストリンの構造

私達は、HP- β -CyD によるコレステロールを引き抜く作用が、悪性腫瘍に対して抗腫瘍作用を有するのではないかと仮説を立てた。そして、HP- β -CyD は単剤でも *in vitro* において慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia: CML) 細胞からコレステロールを引き抜くことにより、アポトーシスと G₂/M 期での細胞周期停止を誘導し、時間・用量依存性に CML 細胞の増殖を抑制することを明らかにした。さらに、低酸素適応によって CML 幹細胞様形質 (多剤耐性、高被移植性、 β -カテニンの増加、など) を得た細胞や ABL 阻害剤が無効な T315I 変異株にも HP- β -CyD は同様に効果を示した。これらの結果から、HP- β -CyD は、再発の原因である ABL 阻害剤が無効な CML 幹細胞や T315I 変異にも臨床的に有効となる可能性が示された。さらに HP- β -CyD は、ヒト CML 細胞を免疫不全マウスに移植して作成した *in vivo* モデルにおいても、有意に生存期間の延長をもたらした。この研究によって、これまで単に溶媒と考えられてきた HP- β -CyD が、単剤でも抗腫瘍剤となり、さらに既存の抗がん剤が無効である癌幹細胞に有望であることを示した (Yokoo, Kubota, et al. *PLoS One.* 2015、特願 2014-547196)。

しかし、現行の HP- β -CyD を抗腫瘍剤として臨床試験を行うには、解明あるいは改善しなくてはいけない点が残されていた。作用機序を明らかにし、より有効な投与方法、がん種、相加的・相乗的效果を示す併用薬を見出すことが必要と考えられた。

2. 研究の目的

難溶性医薬品の溶媒である HP- β -CyD が、CML 細胞からコレステロールを引き抜き、CML 細胞のみならず CML 幹細胞にも抗腫瘍作用を示す可能性を見出した (*PLoS One.* 2015)。本研究では、HP- β -CyD の作用機序をより明確にするとともに、最近の治療法の進歩に乏しい急性骨髄性白血病 (AML) に対する効果についても検討する。さらに臨床応用に向けて、より高い効果を得るために、葉酸など各種修飾を加えた HP- β -CyD の効果についても調べる。

3. 研究の方法

(1) HP- β -CyD の急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) 細胞に対する抗腫瘍効果

AML 細胞株における HP- β -CyD の細胞増殖抑制作用

野生型 p53 を持つ OCI-AML-3, MOLM-13, MV4;11、および変異型 p53 を有する NB4, HL-60, KG-1, THP-1, U937 の各細胞株に対して HP- β -CyD を暴露させ、細胞増殖阻害 (MTT)、アポトーシス誘導能 (Annexin V)、細胞周期の変化 (PI 染色) について検討する。

(2) 葉酸修飾 HP- β -CyD の抗白血病作用の検証

連携研究者の有馬らは、がん細胞上に高発現する葉酸受容体を標的とする、葉酸 (FA) を修飾した FA-M- β -CyD を作成した。これにより M- β -CyD に腫瘍細胞選択性が付与され、実際に担がんマウスの腫瘍成長を著明に抑制することが示された。また、予備的検討の段階だが、BaF3/BCR-ABL 細胞に対して HP- β -CyD よりも高い抗腫瘍活性を有することを確認している。我々が既に示したように HP- β -CyD は、より安全性が高いので、FA-HP- β -CyD を合成し、その抗白血病作用を検討する

4. 研究成果

(1) HP- β -CyD の急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) 細胞に対する抗腫瘍効果

AML 細胞株 HL-60, THP1, SKM1 に HP- β -CyD を曝露し MTT アッセイを行い、IC₅₀ を求めた。いずれの細胞株でも IC₅₀ は 8-9 mM であり、先行研究である CML 細胞に対する IC₅₀ と遜色ない結果であった (表 1)。

表1. AML細胞株に対するHP- β -CyDの効果

Cell		IC ₅₀ (mM)
HL-60	HP- β -CyD	8.85
THP1	HP- β -CyD	8.74
SKM1	HP- β -CyD	9.74

次にアポトーシスについて検討した。HP- β -CyD 曝露後 24 時間後に annexin V、PI の二重染色を行った。その程度に差はあるものの、いずれの細胞株も濃度依存性にアポトーシス細胞が増加した。HP- β -CyD が細胞周期に与える影響も調べたところ、CML 細胞株と同じように G2/M 期で細胞周期が停止することがわかった。

その他、急性リンパ性白血病細胞株 NALM6、T 細胞性白血病細胞株 Jurkat、MOLT4、成人 T 細胞白血病細胞株 MT1、MT2 それぞれで MTT アッセイを行った。いずれの細胞株も IC₅₀ は 4 - 8mM であり、対照として用いた肝細胞より有意に低い濃度であった。

(2) 葉酸修飾 HP- β -CyD の抗白血病作用の検証

葉酸(folic acid: FA)修飾 HP- β -CyD (FA-HP- β -CyD) がいくつかの CML 細胞株において HP- β -CyD の 10 ~ 20 倍の抗腫瘍活性を有し (表 2)、さらに葉酸レセプター (folate receptor, FR) 陰性の A549 細胞に対しては強い細胞障害性を示す HP- β -CyD と対照的に 10 mM でも抗腫瘍活性を示さないこと、つまり腫瘍細胞選択性が高いことを確認した (図 2)。連携している熊大薬学部での FR 陽性腫瘍細胞に対する FA-M- β -CyD の研究によると、抗がん剤による細胞死の多くを占めるアポトーシスではなく、FR 高発現細胞選択的なオートファジー (マイトファジー) を惹起し細胞死を誘導することが示されている (Onodera et al. *Sci Rep* 2014)。FA-M- β -CyD の CML 細胞に対する作用として、アポトーシスだけでなく、オートファジーが関与している結果を得ている。

	HP- β -CyD	FA-HP- β -CyD
K562	5.65	0.685
BV173	3.46	0.16
Ba/F3 BCR-ABL	5.74	0.561

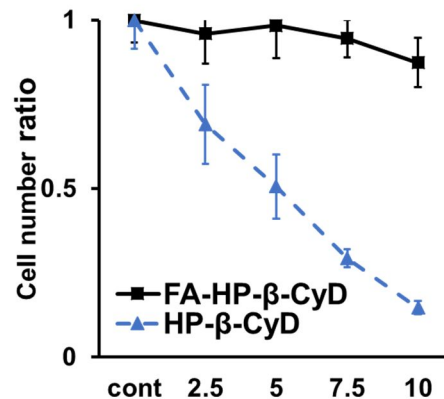


図2. A549に対する細胞増殖抑制効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kamachi K, Kubota Y, Nagaie T, Yamaguchi K, Ogusu S, Kidoguchi K, Kusaba K, Kizuka-Sano H, Nishioka A, Yoshimura M, Yokoo M, Ando T, Kai K, Kojima K, Ohshima K, Sueoka E, Kimura S.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Primary Chest Wall MYC/BCL6 Double-hit Lymphoma with t (3;7) (q27;p12) and t (8;14) (q24;q32) Translocations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2532-18.	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 Sakaguchi M, Yamaguchi H, Najima Y, Usuki K, Ueki T, Oh I, Mori S, Kawata E, Uoshima N, Kobayashi Y, Kako S, Tajika K, Gomi S, Shono K, Kayamori K, Hagihara M, Kanda J, Uchiyama H, Kuroda J, Uchida N, Kubota Y, Kimura S, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Prognostic impact of low allelic ratio FLT3-ITD and NPM1 mutation in acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2744-2754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018020305.	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 Ureshino H, Kusaba K, Kidoguchi K, Sano H, Nishioka A, Itamura H, Yoshimura M, Yokoo M, Shindo T, Kubota Y, Ando T, Kojima K, Sueoka E, Kimura S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Clinical impact of the CONUT score and mogamulizumab in adult T cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 465-471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3502-7.	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 Kubota Y, Kamachi K, Wakayama K, Kitamura H, Yoshihara M, Hisatomi T, Fukushima N, Ichinohe T, Sueoka E, Kimura S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Acute myeloid leukemia with t(19;21)(q13;q22) and marked eosinophilia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 221-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3408-4.	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 Kubota Y, Kusaba K.	4. 巻 131
2. 論文標題 Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma involving the central nervous system.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-11-819136.	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 Ando T, Kojima K, Sano H, Kidoguchi K, Kusaba K, Yoshimura M, Yokoo M, Kubota Y, Nakamura H, Takase Y, Aishima S, Kimura S.	4. 巻 59
2. 論文標題 Successful treatment of post-transplant relapsed adult T cell leukemia after cord blood transplantation with low-dose, short-term lenalidomide.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia and Lymphoma	6. 最初と最後の頁 2474-2477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2018.1427859.	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 Nishioka A, Ureshino H, Ando T, Kizuka H, Kusaba K, Sano H, Itamura H, Kubota Y, Kojima K, Ohshima K, Kimura S.	4. 巻 107
2. 論文標題 Three coexisting lymphomas in a single patient: composite lymphoma derived from a common germinal center B-cell precursor and unrelated discordant lymphoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 703-708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2370-6.	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 Kubota Yasushi, Kusaba Kana	4. 巻 131
2. 論文標題 Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma involving the central nervous system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1765 ~ 1765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-11-819136	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 Ando Toshihiko, Kojima Kensuke, Sano Haruhiko, Kidoguchi Keisuke, Kusaba Kana, Yoshimura Mariko, Yokoo Masako, Kubota Yasushi, Nakamura Hideaki, Takase Yukari, Aishima Shinichi, Kimura Shinya	4. 巻 in press
2. 論文標題 Successful treatment of post-transplant relapsed adult T cell leukemia after cord blood transplantation with low-dose, short-term lenalidomide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2018.1427859	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 Nishioka Atsujiro, Ureshino Hiroshi, Ando Toshihiko, Kizuka Haruna, Kusaba Kana, Sano Haruhiko, Itamura Hidekazu, Kubota Yasushi, Kojima Kensuke, Ohshima Koichi, Kimura Shinya	4. 巻 in press
2. 論文標題 Three coexisting lymphomas in a single patient: composite lymphoma derived from a common germinal center B-cell precursor and unrelated discordant lymphoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2370-6	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 Kitamura H, Kubota Y, Yamaguchi K, Kamachi K, Nishioka A, Yokoo M, Shindo T, Ando T, Kojima K, Kimura S.	4. 巻 57
2. 論文標題 Successful Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Followed by Bortezomib Maintenance in a Patient with Relapsed CD138-low Multiple Solitary Plasmacytomas Harboring a 17p Deletion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 855-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9446-17	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 Ureshino Hiroshi, Ando Toshihiko, Kizuka Haruna, Kusaba Kana, Sano Haruhiko, Nishioka Atsujiro, Itamura Hidekazu, Shindo Takero, Kubota Yasushi, Kojima Kensuke, Kimura Shinya	4. 巻 36
2. 論文標題 Tocilizumab for severe cytokine-release syndrome after haploidentical donor transplantation in a patient with refractory Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 324~327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2481	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 Kubota Yasushi, Hirakawa Yuka, Wakayama Kazuo, Kimura Shinya	4. 巻 34
2. 論文標題 Peculiar cold-induced leukoagglutination in Mycoplasma pneumoniae pneumonia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Turkish Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 354-355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4274/tjh.2017.0203	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 Itamura Hidekazu, Kubota Yasushi, Shindo Takero, Ando Toshihiko, Kojima Kensuke, Kimura Shinya	4. 巻 17
2. 論文標題 Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia Benefit From a Dasatinib Dose as Low as 20 mg	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia	6. 最初と最後の頁 370 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clml.2017.02.023	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 Ureshino Hiroshi, Kizuka Haruna, Kusaba Kana, Sano Haruhiko, Nishioka Atsujiro, Shindo Takero, Kubota Yasushi, Ando Toshihiko, Kojima Kensuke, Kimura Shinya	4. 巻 105
2. 論文標題 5q- syndrome-like features as the first manifestation of myelodysplastic syndrome in a patient with an unbalanced whole-arm translocation der(5;19)(p10;q10)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 692 ~ 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-016-2160-6	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 Kai K., Ryu Y., Kamochi K., Nishioka A., Kubota Y., Nakamura M., Kimura S., Sueoka E., Aishima S.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Synchronous mantle cell lymphoma and lung adenocarcinoma presenting in a pleural effusion: A rare tumour combination and a potential pitfall of cytodiagnosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytopathology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cyt.12532	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 Nishida Y, Maeda A, Kim MJ, Cao L, Kubota Y, Ishizawa J, AlRawi A, Kato Y, Iwama A, Fujisawa M, Matsue K, Weetall M, Dumble M, Andreeff M, Davis TW, Branstrom A, Kimura S, Kojima S.	4. 巻 7
2. 論文標題 The novel BMI-1 inhibitor PTC596 downregulates MCL-1 and induces p53-independent mitochondrial apoptosis in acute myeloid leukemia progenitor cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood Cancer J	6. 最初と最後の頁 e527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bcj.2017.8.	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 該当する
1. 著者名 Itamura H, Shindo T, Tawara I, Kubota Y, Kariya R, Okada S, Komanduri KV, Kimura S.	4. 巻 1
2. 論文標題 The MEK inhibitor trametinib separates murine graft-versus-host disease from graft-versus-tumor effects.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 JCI insight	6. 最初と最後の頁 e86331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ureshino H, Nishioka A, Kojima K, Kizuka H, Sano H, Shindo T, Kubota Y, Ando T, Kimura S.	4. 巻 55
2. 論文標題 Subdural Hematoma Associated with Dasatinib and Intrathecal Methotrexate Treatment in Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2703-2706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.55.6966.	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 Hiroaki Kitamura, Yasushi Kubota, Noriyasu Fukushima, Tatsuo Ichinohe, Daisuke Hayasaka, Kazuharu Kamachi, Mari Yoshihara, Hidekazu Itamura, Takashi Hisatomi, Kazuo Wakayama, Eisaburo Sueoka, Shinya Kimura	4. 巻 9
2. 論文標題 Famotidine-induced reactive plasmacytosis and generalized lymphadenopathy: a case report and review of the literature.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int J Clin Exp Pathol	6. 最初と最後の頁 7680-7685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ureshino H, Nishioka A, Kojima K, Suzuki M, Kizuka H, Sano H, Shindo T, Kubota Y, Ando T, Kimura S.	4. 巻 55
2. 論文標題 Rituximab-induced Acute Thrombocytopenia in High Tumor Burden Follicular Lymphoma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2061-2064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.55.6140.	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 Nishioka A, Kubota Y, Sueoka E, Kimura S.	4. 巻 55
2. 論文標題 Reversible Liver Steatosis Induced by Chemotherapy of Mixed-phenotype Acute Leukemia.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1025-1026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.55.5685.	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 Kitamura H, Shindo T, Yakushiji Y, Yoshihara M, Eriguchi M, Kubota Y, Noguchi T, Kimura S.	4. 巻 73
2. 論文標題 Domino-Style Cerebral Bleeding in a Patient With Immune Thrombocytopenic Purpura.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 JAMA Neurol	6. 最初と最後の頁 474-475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2015.4508.	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 Kubota Y, Ichinohe T, Yoshimura M, Itamura H, Hisatomi T, Fukushima N, Sueoka E, Kimura S.	4. 巻 95
2. 論文標題 Acute myeloid leukemia with t(3;8)(q26;q24) complicated by diabetes insipidus.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 653-655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-016-2595-0.	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 久保田 寧	4. 巻 33
2. 論文標題 赤芽球癆と胸腺過形成	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 1822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 山田尚友、山田麻里江、中尾真実、久保田寧、末岡榮三朗	4. 巻 17
2. 論文標題 移植医療における輸血関連検査 輸血とHLA (human leukocyte antigen) 検査について	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本検査血液学会雑誌	6. 最初と最後の頁 434-440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 草場香那、久保田寧、城戸口啓介、佐野晴彦、吉村麻里子、横尾眞子、安藤寿彦、甲斐敬太、小島研介、大島孝一、木村晋也
2. 発表標題 単一上皮親和性腸管T細胞リンパ腫に対しタンドム自家・同種移植を施行した一例
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 星子亨幹、久保田寧、中川原慧美、秋澤拓也、渡邊達郎、谷川原万顕、矢野純一、木村晋也
2. 発表標題 新たな核酸医薬技術、レナ核酸によるBCR-ABLの抑制効果
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	Dai Maruyama, Yoshitoyo Kagami, Taro Shibata, Kensei Tobinai, Kazuhito Yamamoto, Yoshitaka Imaizumi, Toshiki Uchida, Kazuyuki Shimada, Koichiro Minauchi, Noriko Fukuhara, Hirofumi Kobayashi, Nobuhiko Yamauchi, Hedeki Tsujimura, Akira Hangaishi, Ryo Tominaga, Yasushi Kubota, et al.
2. 発表標題	大量化療前導入治療R-CHOP-14とR-CHOP-14/CHASERの比較試験：JCOG0908
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	Nana Nakajima, Masahiro Sakaguchi, Yuho Najima, Kensuke Usuki, Toshimitsu Ueki, Iekuni Oh, Sinichiro Mori, Eri Kawata, Nobuhiko Uoshima, Yutaka Kobayashi, Shinichi Kako, Kenji Tajika, Katsuhiko Shono, Kensuke Kayamori, Masao Hagihara, Junya Kanda, Hitoji Uchiyama, Junya Kuroda, Naoyuki Uchida, Yasushi Kubota, et al.
2. 発表標題	急性骨髄性白血病におけるFLT3-ITD低アレル比とNPM1の予後因子としての重要性
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	北村浩晃、久保田寧
2. 発表標題	造血管疾患における中心静脈カテーテル関連血流感染症のサーベイランスと中心静脈カテーテル挿入時の環境リスク因子の検討
3. 学会等名	第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	山田麻里江、山田尚友、中尾真実、久保田寧、木村晋也、末岡榮三朗
2. 発表標題	免疫グロブリン大量静注療法により抗Aが移行し、O型赤血球製剤を輸血した1例
3. 学会等名	日本輸血・細胞治療学会九州支部第64回総会・第86回例会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 Yoshitoyo Kagami, Yasushi Kubota et al
2. 発表標題 Randomized Phase II Study of R-CHOP-14 Versus R-CHOP-14 Followed By Chaser As Induction Therapy for High-Dose Chemotherapy (HDT), LEED, and Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT) in Poor-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study (JCOG0908)
3. 学会等名 59th Annual Meeting of the American Society of Hematology (59th ASH Annual Meeting)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kana Kusaba, Yasushi Kubota, Haruhiko Sano, Haruna Kizuka, Hidekazu Itamura, Toshihiko Ando, Kensuke Kojima, Masatomo Miura, Naoto Takahashi, Koichi Ohshima, Shinya Kimura
2. 発表標題 Ponatinib for relapsed Ph+ leukemia with T315I mutation after allogeneic stem cell transplantation
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木塚遥菜、安藤寿彦、七田茂輝、草場香那、佐野晴彦、板村英和、下村光洋、進藤岳郎、久保田寧、小島研介、野出孝一、木村晋也
2. 発表標題 劇症型心筋症として発症した骨髄移植後のcGVHDの1例
3. 学会等名 第7回日本血液学会九州地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中尾真実、山田麻里江、山田尚友、久保田寧、木村晋也、末岡榮三朗
2. 発表標題 B+0血液型キメラにおいて不規則抗Bが疑われた一症例
3. 学会等名 日本輸血・細胞治療学会九州支部会 第64回総会・第85回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田麻里江、山田尚友、中尾真実、久保田寧、木村晋也、末岡榮三朗
2. 発表標題 当院で作製した輸血検査DVDを用いた地域への貢献について
3. 学会等名 日本輸血・細胞治療学会九州支部会 第64回総会・第85回例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田有毅, 前田綾, 久保田寧, 木村晋也, 小島研介
2. 発表標題 The novel BMI-1 inhibitor PTC596 induces p53-independent apoptosis in AML progenitor cells
3. 学会等名 第78回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西田有毅, 前田綾, 久保田寧, 木村晋也, 小島研介
2. 発表標題 The novel BMI-1 inhibitor PTC596 induces apoptosis in a p53-independent manner and targets immature AML cells
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐野 晴彦, 安藤 寿彦, 久保田 寧, 西岡 敦二郎, 木塚 遥菜, 嬉野 博志, 進藤 岳郎, 小島 研介, 大島 孝一, 木村 晋也
2. 発表標題 脾摘後に自然寛解し2年後に再発したCD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
3. 学会等名 第78回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 嬉野 博志, 木塚 遥菜, 佐野 晴彦, 西岡 敦二郎, 進藤 岳郎, 久保田 寧, 安藤 寿彦, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 片山 義雄, 小島 研介, 一瀬 白帝, 木村 晋也
2. 発表標題 広範な皮下血腫と高度の貧血を呈した真性多血症と第XIII/13因子(F13)欠乏症の合併症例
3. 学会等名 第78回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山田 麻里江, 山田 尚友, 中尾 真実, 東谷 孝徳, 久保田 寧, 木村 晋也, 末岡 榮三朗
2. 発表標題 同種血輸血における免疫担当細胞の動態に関する解析
3. 学会等名 第64回日本輸血・細胞治療学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山田 尚友, 山田 麻里江, 中尾 真実, 久保田 寧, 末岡 榮三朗
2. 発表標題 輸血とHLA検査について
3. 学会等名 第17回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐野 晴彦, 久保田 寧, 北村 浩晃, 嬉野 博志
2. 発表標題 少量リバピリン経口投与により軽快した臍帯血移植後播種性アデノウイルス感染症 - 末梢血リンパ球数と治療効果の関連 -
3. 学会等名 第90回日本感染症学会総会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
<http://www.saga-hor.jp/main/1.html>

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
連携研究者	木村 晋也 (Kimura Shinya) (80359794)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	
連携研究者	有馬 英俊 (Arima Hidetoshi) (50260964)	第一薬科大学・薬学部・教授 (37107)	
連携研究者	入江 徹美 (Irie Tetsumi) (60150546)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授 (17401)	