

令和 2 年 4 月 15 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09007

研究課題名(和文) iPS細胞由来ヒト造血幹細胞を用いた自己免疫性造血不全の発症機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathogenesis of auto immune-bone marrow failure with human hematopoietic stem cells derived from iPS cells

研究代表者

片桐 孝和 (KATAGIRI, Takamasa)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：60621159

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性骨髄不全では、自己免疫異常により造血幹細胞が傷害される。異常免疫から回避する手段は造血幹細胞ごとに異なるため、造血の経時的様相に直接影響している可能性が考えられる。作製したiPS細胞から誘導した造血幹細胞を免疫不全マウスへ移植することにより、CTLにより造血幹細胞のサイズが縮小した後の造血構築において、各クローンの選択性およびサイズの乖離の有無を明らかにすることを目的とした。マウス体内で特定の表現型を有する造血幹前駆細胞のみが選択的に増殖し、その他の表現型を有する造血幹前駆細胞による造血はほとんど認められなかったことから、特定のクローンに選択的な造血優位性があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、難治性血液疾患である再生不良性貧血における造血様相を明らかにすることを目的としている。本研究は、患者の体内で起きている造血をiPS細胞を用いて再現し、それらの動態を明らかにした学術的意義が高いものであり、病態形成過程を解明するための重要な成果である。本研究の成果は、日本血液学会、アメリカ血液学会などの年次学術集会や国際誌での論文発表を通して、再生不良性貧血患者およびPNH患者の新規治療法の解明につながるものであり、社会的意義が高い。

研究成果の概要(英文)：Hematopoietic stem cells are injured by auto immune cells in aplastic anemia. Hematopoietic stem cells escape the attack of T cells with various way to keep the production of blood cells as that way could directly effects on the hematopoiesis. The purpose of that research is that each clone could have the different ability of hematopoiesis in the situation of recovery. To clarify that difference, we set up mouse model that have human hematopoiesis by transplanted with hematopoietic stem cells derived from iPS cells. We found that the hematopoietic stem cells with specific phenotype have the advantage ability of hematopoiesis better than others, resulting in the specific clone contribute the hematopoiesis in the recovery situation with immune suppressive therapy.

研究分野：免疫学

キーワード：自己免疫疾患 iPS細胞 HLA 骨髄移植 免疫不全マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)自己免疫性骨髄不全は、造血幹前駆細胞(Hematopoietic Stem Progenitor Cell: HSPC)に対する自己の細胞傷害性T細胞(Cytotoxic T Lymphocyte: CTL)の攻撃が発端となって発症する再生不良性貧血(再不貧)を代表とする造血不全である。これまでの検討で、約13%において第6染色体短腕の片親性ダイソミーにより、一側のHLAハプロタイプを欠失したloss of heterozygosity 血球(6pLOH 血球)が検出され、それらの血球がクローン性に造血を支持していることを、世界で初めて明らかにした。

(2)6pLOHにより最も欠失しやすいHLA-B*40:02 遺伝子に着目し、シーケンシングによりこの領域を詳細に検討した結果、全体の75%がHLA-B*40:02 欠失血球陽性であり、その80%ではHLA-B*40:02の機能喪失型変異によるHLA-B*40:02 単独欠失血球が検出されることを見出し、変異を起こしたHSPCの造血は、クローンサイズとともに経時的に変化していることを明らかにした。ただし、HSPCがCTLからの免疫学的攻撃を回避する手段として、上述のメカニズム以外の機構が存在する可能性が考えられる。実際に、6pLOHのハプロタイプに含まれないHLA 遺伝子を保有し、かつ、HLA-B*40:02の機能喪失型変異を保有しない例のHLAクラスI領域をシーケンシングしたところ、特定のHLA 遺伝子で新たな変異を同定した。

(3)本疾患では、HSPCがCTLから攻撃を受ける結果、HSPCが何らかの遺伝子変異を起こすことによりその攻撃を回避し、恒常的に造血が維持されていると考えられた。

2. 研究の目的

6pLOH または機能喪失型変異により特定の遺伝子を欠失したHSPCを有する再不貧患者において、HLAクラスI 遺伝子非欠失HSPCがCTLの異常免疫を回避して造血を支持している可能性が考えられた。その機序として、HSPCの体細胞変異によって生じたHLAクラスI 遺伝子欠失HSPC固有の遺伝子変異が考えられたが、エクソームシーケンシングの結果、HLAクラスI 遺伝子欠失顆粒球に固有の体細胞変異は検出されなかった。しかし、変異遺伝子の種類により各症例の臨床経過が異なっていたため、異常免疫の回避手段が造血の経時的様相に直接影響している可能性が考えられる。本疾患において、CTLによりHSPCのサイズが縮小した後の造血構築において、各クローンの選択性およびサイズを明らかにすることにより、各表現型を有するHSPCの造血能の乖離を明らかにする。

3. 研究の方法

患者の末梢血単球から樹立したWT、6pLOH(+)のiPS細胞からHSPCを誘導し、単離したCD34陽性細胞をそれぞれ単独、またはWTと6pLOHを併せたCD34陽性細胞をBRGSマウスに骨髄内移植し、WTと6pLOH(+)のiPSC-HSPCが、T細胞の存在しないマウスの体内でどのような比率でヒト造血を構築するかを、移植12週後のマウスの骨髄、胸腺、脾臓、末梢血におけるヒトCD45陽性細胞で、6pLOH(+)のHLA-Aアレルの発現をFCM解析により明らかにする。WTと6pLOH(+)の血球が同じ割合で検出されれば、ヒトの体内では、CTLによる造血系へのプレッシャーが持続していることを示唆している。逆に、6pLOH(+)血球の割合がWTよりも高ければ、6pLOH(+)HSPCが、本来持っている高い増殖能に応じてクローン性に造血を維持していることが示唆される。また、ヒトのHSPCには、マウスと同様に造血維持能や分化能に多様性があると想像されているが、個々の幹細胞をマーキングすることができないため、恒常的な造血に関わっている個々のHSPの増殖能

力や維持能力を評価することは不可能である。我々が同定した HLA クラス I アレル欠失 HSPC による造血は、HLA の表現型以外は正常と変わらない形質を保っている HSPC の能力を評価できる唯一の系であるため、白血球由来の iPSC から作製した HSPC は、epigenetic memory のために、その白血球を産生する HSPC の性質を持っていることが報告されているが、白血球が由来する HSPC の増殖能力を、その白血球から作製した iPSC-HSPC が保持しているか否かは明らかではない。そこで、すでに作製している WT iPSC について、誘導した iPSC-HSPC の生着能と未分化造血幹細胞分画を、HLA クラス I 欠失 iPSC-HSPC との間で比較する。

4. 研究成果

(1) 6pLOH 陽性症例のうち、ハイリスクアレルである HLA-B*4002 を含んで片側の HLA 発現が低下している例または、HLA-B*4002 を保有する症例のうち、その遺伝子領域に変異を起こしている例も同定した。これらは、いずれも CTL により HSPC が攻撃された結果、その標的分子を発現している HLA 分子の構造を変化させることにより、CTL からの攻撃をエスケープしている結果と考えられる。実際に CTL が標的にしている分子を同定するためには、それらの特異な HLA 発現をもつ HSPC が大量に必要であるが、平成 29 年度の研究で、計画通り iPS 細胞を作製し、HSPC を誘導することに成功した。

(2) 誘導した iPS 細胞から様々な phenotype の HSPC を誘導し、CD34 陽性細胞に純化した後、BRGS マウスへ移植した。各 phenotype のヒト造血マウスモデルの作製に成功した。マウスに生着後の HLA 欠失単球由来 iPSC-HSPC は、野生型の iPSC-HSPC に比べて、より未分化な HSPC を産生することを明らかにした。ただし、これは WT の一つの iPSC に由来する HSPC との比較であるため、クローンサイズが小さい WT の HSPC すべてに当てはまるかどうかは不明である。

(3) 造血前駆細胞ごとに関連分子の発現を確認したところ、特定の表現型由来の iPS 細胞から誘導した造血幹前駆細胞を移植したマウスでは、複数の分子の発現に乖離が認められたことから、造血幹前駆細胞の挙動に対して何らかの機序が作用し、特定の造血集団において造血優位性を獲得している可能性が示唆された。本疾患では、自己免疫が異常となっており、免疫抑制剤により自己免疫反応を制御するのが一般的な治療法である。本症例は、免疫抑制療法に依存性があり、約 3 年ごとに再燃する例である。従って、免疫抑制療法により寛解状態であったとしても、何らかの免疫異常は体内で継続しているため、正常細胞がドミナントにならないことが考えられた。実際に、末梢血中で認められる血液細胞の表現型は多様であった。

(4) 各表現型を有する iPS 細胞由来造血幹前駆細胞を、同細胞数ずつ、あるいは細胞数を変えて BRGS (免疫不全) マウスに骨髄移植したところ、非常に興味深いことに、マウス体内で特定の表現型を有する造血幹前駆細胞のみが選択的に増殖し、その他の表現型を有する造血幹前駆細胞による造血はほとんど認められなかった。マウス体内では、患者の免疫細胞は存在していないため、移植された iPS 細胞由来造血幹前駆細胞は CTL からの攻撃を受けることなく、個々の表現型を有する造血幹前駆細胞ごとに本来の造血態度を振る舞うことになる。従って、本実験の結果から、特定の表現型を有する iPS 細胞由来造血幹前駆細胞は、造血寄与への貢献度が高く、免疫異常が起きている患者体内であれば尚更、特定の造血幹前駆細胞が継続的に造血を維持することが示唆されたため、クローン間で造血増力は異なっており、特定のクローンに選択的な造血優位性があることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ogawa-Ochiai Keiko†, Takamasa Katagiri† (†0.0.K. and K.T. contributed equally to this work.), Yuki Sato, Akiko Shirai, Ken Ishiyama, Akiyoshi Takami, Eriko Morishita	4. 巻 -
2. 論文標題 Natural Killer Cell Function Changes by the Japanese Kampo Medicine Juzentaihoto in General Fatigue Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advances in Integrative Medicine	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.aimed.2019.12.003	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, Mizumaki Hiroki, Elbadry I Mahmoud, Saito Chizuru, Espinoza J. Luis, Thi Thanh Dao An, Katagiri Takamasa, Harashima Ai, Kikuchi Akihiro, Kanai Akinori, Matsui Hirotaka, Inaba Toshiya, Taniwaki Masafumi, Yamamoto Yasuhiko, Nakao Shinji.	4. 巻 33
2. 論文標題 Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2732-2766
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41375-019-0510-0	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 Elbadry I Mahmoud, Mizumaki Hiroki, Hosokawa Kohei, Espinoza J. Luis, Nakagawa Noriharu, Chonabayashi Kazuhisa, Yoshida Yoshinori, Katagiri Takamasa, Hosomichi Kazuyosi, Zaimoku Yoshitaka, Imi Tatsuya, Mai Anh Thi Nguyen, Fujii Youichi, Tajima Atsushi, Ogawa Seishi, Takenaka Katsuto, Akashi Koichi, Nakao Shinji.	4. 巻 104
2. 論文標題 Escape hematopoiesis by HLA-B5401-lacking hematopoietic stem progenitor cells in men with acquired aplastic anemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 e447-e450
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3324/haematol.2018.210856	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 Imi Tatsuya, Katagiri Takamasa, Hosomichi Kazuyoshi, Zaimoku Yoshitaka, Hoang Nguyen Viet, Nakagawa Noriharu, Tajima Atsushi, Yoshizato Tetsuichi, Ogawa Seishi, Nakao Shinji.	4. 巻 2
2. 論文標題 Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 1000-1012
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/bloodadvances.2017013953.	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 Espinoza J. Luis, Elbadry Mahmoud I., Chonabayashi Kazuhisa, Yoshida Yoshinori, Katagiri Takamasa, Harada Kenichi, Nakagawa Noriharu, Zaimoku Yoshitaka, Imi Tatsuya, Hassanein Hassan A., Khalifa A. Noreldin Amal, Takenaka Katsuto, Akashi Koichi, Hamana Hiroshi, Kishi Hiroyuki, Akatsuka Yoshiki, Nakao Shinji	4. 巻 2
2. 論文標題 Hematopoiesis by iPSC-derived hematopoietic stem cells of aplastic anemia that escape cytotoxic T-cell attack	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 390-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2017013342	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 Maruyama Kana, Aotsuka Nobuyuki, Kumano Yoshihisa, Sato Naoko, Kawashima Naomi, Onda Yoshiyuki, Maruyama Hiroyuki, Katagiri Takamasa, Zaimoku Yoshitaka, Nakagawa Noriharu, Hosomichi Kazuyoshi, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 24
2. 論文標題 Immune-Mediated Hematopoietic Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Common Cause of Late Graft Failure in Patients with Complete Donor Chimerism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Blood Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 43-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2017.08.018	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 Zaimoku Yoshitaka, Takamatsu Hiroyuki, Hosomichi Kazuyoshi, Ozawa Tatsuhiko, Nakagawa Noriharu, Imi Tatsuya, Maruyama Hiroyuki, Katagiri Takamasa, Kishi Hiroyuki, Tajima Atsushi, Muraguchi Atsushi, Kashiwase Koichi, Nakao Shinji	4. 巻 129
2. 論文標題 Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2908-2916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2016-11-752378	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19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Kohei Hosokawa, Eiji Kobayashi, Yoshiki Akatsuka, Luis Espinoza, Noriharu Nakagawa, Tanabe Mikoto, Noriaki Tsuji, Takeshi Yoroidaka, Hiroki Mizumaki, Thi Mai Anh Nguyen, Takamasa Katagiri, Kiyomi Shitaoka, Hiroshi Hamana, Hiroyuki Kishi, Shinji Nakao
2. 発表標題 Identification of T-Cell Receptors Specific to Antigens Presented By HLA-B4002 and B5401 in Acquired Aplastic Anemia.
3. 学会等名 61th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Mizumaki, Kazuyoshi Hosomichi, Tatsuya Imi, Noriaki Tsuji, Tanabe Mikoto, Dung Cao Tran Thi, Kohei Hosokawa, Yoshitaka Zaimoku, Takamasa Katagiri, Fumihiro Azuma, Atsushi Tajima, Shinji Nakao.
2. 発表標題 A Common HLA Allelic Mutation of exon1 in Leukocytes Defines Class I Alleles Responsible for Autoantigen Presentation of Acquired Aplastic Anemia
3. 学会等名 61th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Ogawa, Takamasa Katagiri, Eriko Morishita, Akiyoshi Takami
2. 発表標題 Natural Killer Cell Function Changes by the Japanese Kampo Medicine Juzentaihoto in General Fatigue Patients.
3. 学会等名 2019 AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Mizumaki, Kazuyoshi Hosomichi, Mikoto Tanabe, Takeshi Yoroidaka, Tatsuya Imi, Kohei Hosokawa, Takamasa Katagiri, Hiroyuki Takamatsu, Tatsuhiko Ozawa, Fumihiro Azuma, Hiroyuki Kishi, Atsushi Tajima, Shinji Nakao.
2. 発表標題 THE IDENTIFICATION OF A COMMON LOSS-OF-FUNCTION MUTATION ACROSS DIFFERENT HLA CLASS ALLELES FREQUENTLY DETECTED IN PATIENTS WITH ACQUIRED APLASTIC ANEMIA
3. 学会等名 24th Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水牧裕希、細道一善、井美達也、材木義隆、細川晃平、片桐孝和、高松博幸、小澤龍彦、東史啓、岸裕幸、田嶋敦、中尾眞二
2. 発表標題 再生不良性貧血の白血球では、異なるHLAクラスIアレル間に共通するナンセンス変異が高頻度に検出される
3. 学会等名 第11回日本血液免疫療法学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水牧 裕希, 細道 一善, 井美 達也, 田辺 命, 材木 義隆, 細川 晃平, 片桐 孝和, 高松 博幸, 小澤 龍彦, 東 史啓, 岸 裕幸, 田嶋 敦, 中尾 眞二
2. 発表標題 再生不良性貧血患者において検出される異なるHLAクラスIアレル間に共通する機能喪失型変異の同定
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細川 晃平, 小林 栄治, 赤塚 美樹, エスピノーザ ルイス, 中川 紀温, 田辺 命, 辻 紀章, 鎧高 健志, 水牧 裕希, ティングエン マイアン, 片桐 孝和, 下岡 清美, 浜名 洋, 岸 裕幸, 中尾 眞二
2. 発表標題 再生不良性貧血においてHLA-B4002によって提示される抗原特異的T細胞受容体の同定.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Mizumaki, , Kazuyoshi Hosomichi, Tanabe Mikoto, Takeshi Yoroidaka, Tatsuya Imi, Yoshitaka Zaimoku, Kohei Hosokawa, Takamasa Katagiri, Hiroyuki Takamatsu, Tatsuhiko Ozawa, Fumihiro Azuma, Hiroyuki Kishi, Atsushi Tajima and Shinji Nakao.
2. 発表標題 Loss-of-Function Mutations in HLA-Class I Alleles in Acquire Aplastic Anemia: Evidence for the Involvement of Limited Class I Alleles in the Auto-Antigen Presentation of Aplastic Anemia.
3. 学会等名 60th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Kohei Hosokawa, Mahmoud Ibrahim Elbadry, Hiroki Mizumaki, Luis Espinoza, Noriharu Nakagawa, Kazuhisa Chonabayashi, Yoshinori Yoshida, Takamasa Katagiri, Yoshitaka Zaimoku, Tatsuya Imi, Nguyen Thi Mai Anh, Yoichi Fujii, Seishi Ogawa, Katsuto Takenaka, Koichi Akashi and Shinji Nakao.
2. 発表標題	Escape Hematopoiesis By HLA-B5401-Lacking Hematopoietic Stem Progenitor Cells in Male Patients with Acquired Aplastic Anemia.
3. 学会等名	60th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Tanabe Mikoto, Noriharu Nakagawa, Kohei Hosokawa, Luis Espinoza, Kana Maruyama, Takamasa Katagiri, Hirohito Yamazaki and Shinji Nakao.
2. 発表標題	The Depletion of TGF- Co-Receptor CD109 Induces Erythroid Differentiation of TF-1 Cells: A Model of Preferential Commitment of Piga-Mutated Hematopoietic Stem Cells in Immune-Mediated Bone Marrow Failure.
3. 学会等名	60th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Takeshi Yoroidaka, Kohei Hosokawa, Tatsuya Imi, Takamasa Katagiri, Fumihito Azuma and Shinji Nakao.
2. 発表標題	Bystander Proliferation of Piga-Mutated Hematopoietic Progenitor Cells in Acquired Aplastic Anemia Patients Possessing HLA Class I Allele-Lacking Leukocytes.
3. 学会等名	60th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	細川晃平、Elbadry Mahmoud、Espinoza Luis、蝶名林和久、吉田善紀、水牧裕希、中川紀温、片桐孝和、井美達也、竹中克斗、赤司浩一、浜名洋、岸裕幸、赤塚美樹、中尾眞二
2. 発表標題	B*54:01欠失血球陽性再生不良性貧血は効率に男性に発症する
3. 学会等名	第10回血液免疫療法学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 佐藤祐樹、片桐孝和、森広太郎、小川恵子、森下英理子
2. 発表標題 十全大補湯による NK 細胞機能増強効果の検討
3. 学会等名 第57回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mikoto Tanabe, Hiroki Mizumaki, Tatsuya Imi, Takeshi Yoroidaka, Noriharu Nakagawa, Ken Ishiyama, Hirohito Yamazaki, Yoshitaka Zaimoku, Takamasa Katagiri, Kazuyoshi Hosomichi, Atsushi Tajima and Shinji Nakao
2. 発表標題 Limited class I HLAs are involved in the auto-antigen presentation in acquired aplastic anemia.
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 佐藤 祐樹、片桐 孝和、小川 恵子、森下 英理子
2. 発表標題 十全大補湯によるNK細胞機能増強効果の検討
3. 学会等名 第42回北陸臨床病理集団会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河内 佑紀、佐藤 佑樹、片桐 孝和、森下 英理子
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来造血幹細胞を用いた6pL0Hマウスモデルの作製
3. 学会等名 第42回北陸臨床病理集団会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名	Mahmoud I. Elbadry, Luis Espinoza, Takamasa Katagiri, Noriharu Nakagawa, Tatsuya Imi, Yoshinori Yoshida, Kazuhisa Chonabayashi, Katsuto Takenaka, Koichi Akashi, Shinji Nakao
2. 発表標題	The hematopoietic reconstitution of mice with HLA(-) HSPCs derived from aplastic anemia patients
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	Kohei Hosokawa, Luis Espinoza, Dao Thi An, Chizuru Saito, Takamasa Katagiri, Ai Harashima, Akinori Kanai, Akari Kazami, Hiroataka Matsui, Toshiya Inaba, Masafumi Taniwaki, Yasuhiko Yamamoto, Shinji Nakao
2. 発表標題	Molecular mechanisms of clonal hematopoiesis by SLIT1-mutant HSC clones in acquired aplastic anemia
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	井美達也、片桐孝和、細道一善、中川紀温、材木義隆、石山謙、山口正木、田嶋敦、中尾眞二
2. 発表標題	再生不良性貧血患者の6pLOH 造血幹前駆細胞による長期クローン性造血のメカニズム
3. 学会等名	第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>金沢大学研究者情報 http://ridb.kanazawa-u.ac.jp/public/detail.php?id=4033</p>

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	細道 一善 (HOSOMICHI Kazuyoshi) (50420948)	金沢大学・医学系・准教授 (13301)	