

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02840

研究課題名(和文)新規患者組織移植モデルを用いた全般的疾患モデル構築による腫瘍幹細胞純化と創薬支援

研究課題名(英文) Cancer stem cell purification and drug discovery support by the overall disease model using a new PDX model

研究代表者

竹中 克斗 (Takenaka, Katsuto)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：30301295

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト正常造血幹細胞のアッセイ系として開発された免疫不全マウスによる異種移植の系は、ヒト疾患再現モデルとして、造血器腫瘍・固形腫瘍の幹細胞純化や病態解明、幹細胞標的治療の開発、感染実験モデル、薬剤安全性の前臨床試験への応用が期待されている。本課題では、現在の異種移植系の問題点を克服した次世代患者組織移植モデルの開発を目指した。B6バックグラウンドで、Rag2欠損、IL2Rg欠損に、骨髄ニッチオープン化のためのKit変異を導入し、ヒトSIRPAノックインによって「完全マクロファージ寛容」を導入した次世代PDXモデルの完成形であるBRGhSKの樹立を完了し、本研究課題のマウスモデルの樹立に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題では、これまでの知見と実績をベースに全般的疾患再現モデルを構築可能な患者腫瘍組織移植モデルを開発し、腫瘍性幹細胞純化や創薬開発支援の基盤整備を行った。我々が注目する「SIRPA-CD47を介したマクロファージ寛容」は、異種移植の理論構築を新展開させた極めて独創的かつ有意義な発見であり、これをin vivo実験系に世界で初めて導入することにより、腫瘍性幹細胞の同定感度を飛躍的に上げることができる。本システムは、種々のPDXモデルに適用可能で、さらに、樹立された疾患モデルマウスは、ヒト細胞の薬剤感受性試験、再生医療や分子標的治療・遺伝子治療の前臨床試験などに応用可能である。

研究成果の概要(英文)：The xenotransplantation system using immunodeficient mice, which was developed as an assay system for normal human hematopoietic stem cells, is a model for reproducing human diseases, such as stem cell purification and pathological elucidation of hematopoietic tumors and solid tumors, development of stem cell target therapy, and infection experiment model. We aimed to develop a next-generation patient-derived xenograft model that overcomes the problems of the current xenotransplantation system. In the B6 background, we introduced the Kit mutation for bone marrow niche opening and human SIRPA knock-in into Rag2 deficiency and IL2Rg deficiency, and established BRGhSK, which is the completed form of the next-generation PDX model.

研究分野：がん幹細胞

キーワード：患者腫瘍組織移植モデル 免疫不全マウス SIRPA マクロファージ寛容 がん幹細胞

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞の維持や分化・増殖機構などの解析には、*in vivo* でのアッセイ系の確立が必須である。これまで、ヒト造血幹細胞のアッセイ系として種々の重症免疫不全マウスを用いた異種移植の系が開発されてきた。いずれも T、B 細胞を欠損した NOD-scid マウスを基本として、さらに免疫不全のための修飾を加えたものである。この異種移植アッセイ系は、がん幹細胞アッセイにも応用され、急性骨髄性白血病(AML)における白血病幹細胞(LSC)の純化・同定によって、はじめてがん幹細胞が純化可能であることが証明された。その後、同様なアッセイ系で、固形癌においても、がん幹細胞の存在が次々と明らかにされ、「がん幹細胞」の概念が広く定着するに至った。

がん幹細胞とは、自己複製能力と未分化性の維持能力を新たに獲得した悪性幹細胞であり、このがん幹細胞を有効に死滅させることができれば、理論的には癌の根治が得られる。そのためには、がん幹細胞の高度純化と *in vivo* 動態、その制御機構を明らかにする必要がある。我々は、正常造血幹細胞(HSC)と AML 幹細胞の比較によって、新たな治療標的分子や予後因子の同定を行い、その解析によって臨床応用へ実用化可能な知見が数多く得られた。しかし、その他の造血器腫瘍では、ほとんど腫瘍性幹細胞研究は進んでいない。この問題解決への障壁は、現在の免疫不全マウスでは、腫瘍細胞の生着効率が著しく低く、疾患の再構築が得られないということにある。その理由として、マウスの組織微小環境がこれらの腫瘍性幹細胞を維持できない、もしくは排除している可能性が考えられ、「全般的生着効率の向上」が鍵となる。

現時点では、Il2rg をノックアウトした NOD-scid.II2rgnull(NOG/NSG)マウスが最高の生着効率を誇るが、さらに生着効率を高めた汎用性の高いラインの樹立が必要である。我々は、NOD ライン特有の異種移植寛容の原因が Sirpa 多型にあることを突き止めた。そこで、C57/BL6 バックグラウンドで Rag2 および Il2rg を欠損したマウスに、NOD 型 Sirpa 変異を導入した新規免疫不全マウス(BRGS)を作製し、世界最高レベルの PDX 効率を持つことを報告した。この結果は、CD47-SIRPA 結合の強化によって、さらにヒト細胞の生着高率の改善が期待できることを示している。さらに、BRGS に、c-KitWv 変異を追加導入した BRGSK ラインでは、これまでのモデルでは不可能であったヒト赤芽球系・巨核球系の極めて旺盛な再構築を得た。このように、次世代モデルを構築する背景が整いつつあった。

### 2. 研究の目的

本課題では、これまでの知見と実績をベースに全般的疾患再現モデルを構築可能な PDX モデルを開発し、腫瘍性幹細胞純化や創薬開発支援の基盤整備を行う。現在の異種移植系では、マウス内のヒト造血が B 細胞系に偏る、赤芽球系・巨核球系の造血がみられない、急性白血病以外の腫瘍細胞の生着効率が低い、などの問題点が挙げられる。本課題では、これらの問題点を克服するため、ヒト型 SIRPA のノックインによる「完全マクロファージ寛容」と c-KitWv 変異導入による「骨髄ニッチのオープン化」により、マウス環境を改変した次世代患者組織移植モデル(BRGhSK)を開発する。BRGhSK では、赤芽球系・巨核球系を含むすべての系統のヒト造血の再構築と、末梢を含むマクロファージの完全寛容により、すべての腫瘍の生着効率が著しく改善することが予想される。

### 3. 研究の方法

#### (1) BRGhS マウスラインの樹立

我々は、BRGS に、c-KitWv 変異を追加導入した BRGSK ラインを樹立し、より高い PDX 効率と、これまでのモデルでは不可能であったヒト赤芽球系・巨核球系造血再構築を得ている。また、BRGS にヒト SIRPA をノックインした BRGhS ラインも樹立しており、BRGS に比較して、高い PDX 効率と、末梢でのマクロファージの完全寛容により、皮下移植した大腸癌細胞株の増殖速度の亢進が得られている。本課題では、BRGSK と BRGhS を交配し、次世代 PDX モデルの完成形である BRGhSK の樹立とラインの拡大を行う。

#### (2) 腫瘍性幹細胞の純化・同定とクローンの動態解析

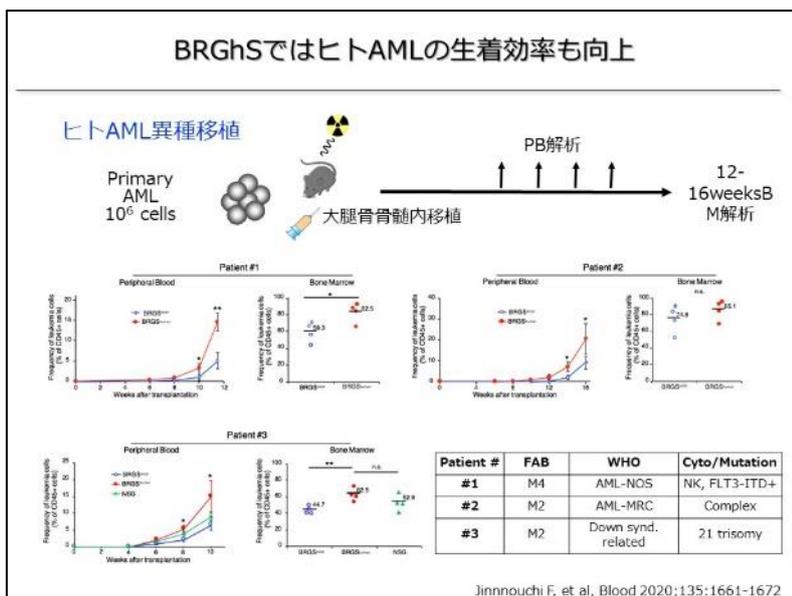
これまでの PDX モデルで疾患再構築が困難であった骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)の検体から臨床病態の変化に伴い経時的にがん幹細胞亜分画を純化し、BRGhSK マウスを用いた機能解析を生体内で行い、各亜分画の病態進展における役割を明らかにする。腫瘍性幹細胞の同定感度を飛躍的に上昇した本システムで、大腸癌、乳癌などの固形癌より分離した各分画の腫瘍再構築能を検証し、さらなるがん幹細胞分画の純化を目指す。

### 4. 研究成果

#### (1) BRGhS マウスによる異種移植モデルの確立

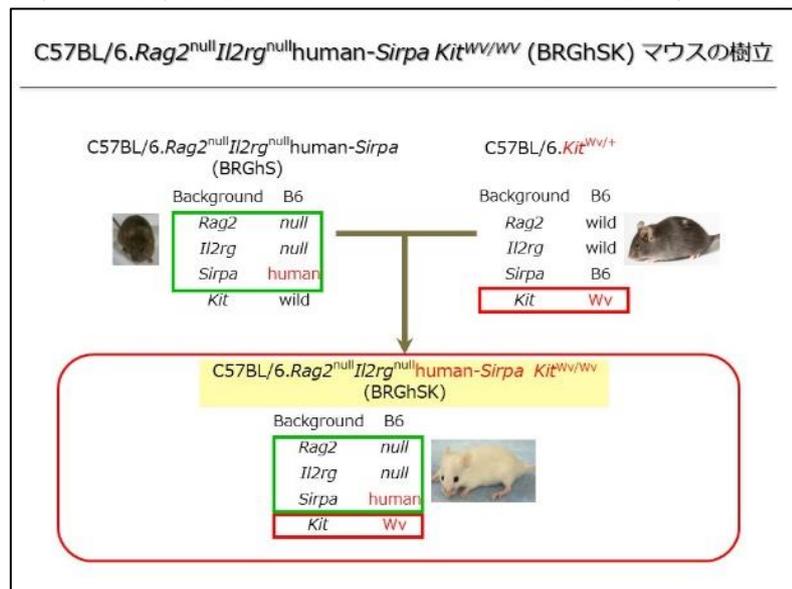
我々は、NOD ライン特有の異種移植寛容の原因が SIRPA 遺伝子多型にあり、ヒト CD47 とレシピエントマウス SIRPA の結合強化により NOD バックグラウンドを超える異種移植寛容の導入が可能であることを見出し (Nat Immunol 2007)、C57/BL6 バックグラウンドで Rag2 および Il2rg を欠損したマウスに、NOD 型 SIRPA 変異を導入した免疫不全マウス

B6. Rag2<sup>null</sup>Il2rg<sup>null</sup>NOD-Sirpa (BRGS) ラインを樹立した。この BRGS マウスをベースとして、さらに、マウスマクロファージによるヒト移植片寛容を完全にするために、ヒト型 SIRPA 遺伝子ノックインラインを導入した BRGhS マウスラインを樹立した (Blood 2020)。図に示すように、NOD 型 SIRPA をもつ BRGS に比較して、ヒト型 SIRPA をもつ BRGhS では、AML の生着効率の著しい改善がみられている。また、大腸がんの細胞株だけでなく臨床献体でも、マウスへの生着効率の著しい改善が得られた。現在 MDS/MPN 細胞及び大腸がんの移植実験を継続中である。



### (2) BRGhSK マウスの樹立

BRGS マウスをベースとして、Kit<sup>Wv</sup> ホモ変異を免疫不全マウスに導入した BRGSK<sup>Wv/Wv</sup> マウスを新規樹立した。ヒト臍帯血由来 CD34+CD38<sup>-</sup>細胞を異種移植後、BRGSK<sup>Wv/Wv</sup> マウスでは、マウスの骨髄において最終分化を伴うヒト赤血球・血小板造血が顕著に認められた。さらに、クロドロン酸投与によりマウスマクロファージを除去すると、骨髄から末梢血へヒト赤血球・血小板の動員が認められた。この結果は、Kit<sup>Wv</sup> 変異によるマウス KIT シグナルの減弱により、ヒト造血幹・前駆細胞 (HSPC) がマウス HSPC をマウス骨髄至適微小環境から競合排除することによって、多系統への分化能が得られたことを示している。BRGSK<sup>Wv/Wv</sup> マウスモデルは、赤血球・血小板を含む多系統にわたるヒト造血の研究に極めて有用なレシピエントマウスとして応用可能である。このマウスラインに完全マクロファージ寛容を導入する目的で BRGhS を交配し、最終型である BRGhSK マウスラインの樹立に成功した。現在、マウスコロニーを拡大中である。



### (3) MDS 幹細胞の分離・同定

これまで正常 HSC、AML 幹細胞を純化してきた手法を用いて、MDS/MPN 骨髄より MDS 幹細胞分画の同定を試みた。MDS/MPN は、HSC レベルの未熟細胞のゲノム異常によって生じると考えられ、AML 幹細胞と同様に正常 HSC 分画である CD34+CD38<sup>-</sup>分画に MDS/MPN 幹細胞が存在することが予想される。我々は、CD34+CD38<sup>-</sup>分画から Thy-1, rhodamine-123, TIM-3 を組み合わせて、CD34+CD38<sup>-</sup>細胞の亜分画を 8 カラー-FACS Aria SORP を用いて高純度に分離し、上述の新規異種移植アッセイ系にて MDS/MPN 再構築能を検証中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maruta M, Ochi T, Tanimoto K, Asai H, Saitou T, Fujiwara H, Imamura T, Takenaka K, Yasukawa M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Direct comparison of target-reactivity and cross-reactivity induced by CAR- and BiTE-redirected T cells for the development of antibody-based T-cell therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 13293
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49834-2.	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 Yamada T, Nabe S, Toriyama K, Suzuki J, Inoue K, Imai Y, Shiraiishi A, Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M.	4. 巻 202
2. 論文標題 Histone H3K27 Demethylase Negatively Controls the Memory Formation of Antigen-Stimulated CD8+ T Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Immunol.	6. 最初と最後の頁 1088-1098
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4049/jimmunol.1801083.	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 Ikeda Y, Yamanouchi J, Hato T, Yasukawa M, Takenaka K.	4. 巻 30
2. 論文標題 Safe childbirth for a type 1 antithrombin-deficient woman with novel mutation in the SERPINC1 gene undergoing antithrombin concentrate therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Coagul Fibrinolysis	6. 最初と最後の頁 47-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MBC.0000000000000785.	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 Murata M, Takenaka K, Uchida N, Ozawa Y, Ohashi K, Kim SW, Ikegame K, Kanda Y, Kobayashi H, Ishikawa J, Ago H, Hirokawa M, Fukuda T, Atsuta Y, Kondo T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Comparison of Outcomes of Allogeneic Transplantation for Primary Myelofibrosis among Hematopoietic Stem Cell Source Groups.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Blood Marrow Transplant.	6. 最初と最後の頁 1536-1543
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbmt.2019.02.019.	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 Nakano M, Kikushige Y, Miyawaki K, Kunisaki Y, Mizuno S, Takenaka K, Tamura S, Okumura Y, Ito M, Ariyama H, Kusaba H, Nakamura M, Maeda T, Baba E, Akashi K.	4. 巻 38
2. 論文標題 Dedifferentiation process driven by TGF-beta signaling enhances stem cell properties in human colorectal cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 780-793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0480-0.	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 Yuda J, Odawara J, Minami M, Muta T, Kohno K, Tanimoto K, Eto T, Shima T, Kikushige Y, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Minami Y, Ohkawa Y, Akashi K, Miyamoto T.	4. 巻 111
2. 論文標題 TKIs induce alternative spliced BCR-ABLIns35bp variant via inhibition of RNA polymerase on genomic BCR-ABL.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2361-2373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14424.	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 F, Yamauchi T, Yurino A, Nunomura T, Nakano M, Iwamoto C, Obara T, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Maeda T, Miyamoto T, Baba E, Akashi K, Takenaka K.	4. 巻 135
2. 論文標題 Establishment of 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 Elbadry M, Mizumaki H, Hosokawa K, Espinoza JL, Nakagawa N, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Hosomichi K, Zaimoku Y, Imi T, Nguyen MAT, Fujii Y, Tajima A, Ogawa S, Takenaka K, Akashi K, Nakao S.	4. 巻 印刷中
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 -

1. 著者名 Tamura S, Isobe T, Ariyama H, Nakano M, Kikushige Y, Takaishi S, Kusaba H, Takenaka K, Ueki T, Nakamura M, Akashi K, Baba E.	4. 巻 40
2. 論文標題 E-cadherin regulates proliferation of colorectal cancer stem cells through NANOG.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Onco Rep	6. 最初と最後の頁 693-703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2018.6464	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 Takenaka K, Shimoda K, Akashi K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Korean J Intern Med	6. 最初と最後の頁 679-690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3904/kjim.2018.033	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 JL, Elbadry MI, Chonabayashi K, Yoshida Y, Katagiri T, Harada K, Nakagawa N, Zaimoku Y, Imi T, Takamatsu H, Ozawa T, Maruyama H, Hassanein HA, Khalifa A Noreldin A, Takenaka K, Akashi K, Hamana H, Kishi H, Akatsuka Y, Nakao S.	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 Nabe S, Yamada T, Suzuki J, Toriyama K, Yasuoka T, Kuwahara M, Shiraishi A, Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M.	4. 巻 109
2. 論文標題 Reinforce the antitumor activity of CD8+ T cells via glutamine restriction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3737-3750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13827	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 Ochi T, Maruta M, Tanimoto K, Kondo F, Yamamoto T, Kurata M, Fujiwara H, Masumoto J, Takenaka K, Yasukawa M.	4. 巻 4
2. 論文標題 A single-chain antibody generation system yielding CAR-T cells with superior antitumor function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01791-1	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, Jinnouchi F, Takenaka K, Aoki T, Kuriyama T, Kadowaki M, Odawara J, Ueno T, Kohno K, Harada T, Yoshimoto G, Takase K, Henzan H, Kato K, Ito Y, Kamimura T, Ohno Y, Ogawa R, Eto T, Nagafuji K, Akashi K, Miyamoto T.	4. 巻 56
2. 論文標題 Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 853-862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-020-01082-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 Takenaka K, Onishi Y, Mori T, Hirakawa T, Tada Y, Uchida N, Kobayashi T, Kanda Y, Ozawa Y, Ota S, Iida H, Fukushima K, Kimura T, Fukuda T, Atsuta Y, Matsuto K, Yamazaki H, Nakasone H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Negative Impact of Cytomegalovirus Reactivation on Survival in Adult Patients with Aplastic Anemia after an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Report from Transplantation-Related Complication and Adult Aplastic Anemia Working Groups of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplant Cell Ther	6. 最初と最後の頁 82.e1-82.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2020.10.001	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 -

1. 著者名 Onishi Y, Mori T, Yamazaki H, Takenaka K, Yamaguchi H, Shingai N, Ozawa Y, Iida H, Ota S, Uchida N, Miyamoto T, Katayama Y, Kato J, Yoshioka S, Onizuka M, Ichinohe T, Atsuta Y; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	4. 巻 100
2. 論文標題 Cyclosporine/methotrexate versus tacrolimus/methotrexate with or without anti-thymocyte globulin as GVHD prophylaxis in adult patients with aplastic anemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 217-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04290-1	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 Nakamura Y, Takenaka K, Yamazaki H, Onishi Y, Ozawa Y, Ikegame K, Matsuoka KI, Toubai T, Ueda Y, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Mori T.	4. 巻 113
2. 論文標題 Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 122-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02982-y	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 Ikeda Y, Tanimoto K, Azuma T, Fujiwara H, Ochi T, Asai H, Nabe S, Maruta M, Takeuchi K, Yamanouchi J, Kitazawa S, Takenaka K.	4. 巻 Jun 18
2. 論文標題 Disseminated infection with novel human adenovirus (genotype 79) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 Jun 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04151-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 Yokoyama H, Takenaka K, Nishida T, Seo S, Shinohara A, Uchida N, Tanaka M, Takahashi S, Onizuka M, Kozai Y, Yasuhiro S, Ozawa Y, Katsuoka Y, Doki N, Sawa M, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Nakasone H; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-Related Complication Working Group.	4. 巻 26
2. 論文標題 Favorable Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Outcomes in Cord Blood Transplant and Its Differences Among Disease Risk or Type	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Blood Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 1363-1370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2020.04.002	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 Ueno R, Nishimura S, Fujimoto G, Piao Y, Takenaka K.	4. 巻 35
2. 論文標題 The clinical and economic burden of cytomegalovirus management post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan - a retrospective database study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Med Res Opin	6. 最初と最後の頁 2089-2096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03007995.2019.1649379	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 0件）

1. 発表者名 竹中克斗
2. 発表標題 移植後サイトメガロウイルス感染症に対する新たな戦略
3. 学会等名 第67回日本輸血・細胞治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中克斗
2. 発表標題 教育講演 MPNにおける同種造血幹細胞移植
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中克斗
2. 発表標題 Clinical debate 7 MPN
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中克斗
2. 発表標題 教育講演 PMF診療の最前線
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹中克斗
2. 発表標題 血液疾患治療の最新の話題
3. 学会等名 第63回日本内科学会四国支部障害教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹中克斗
2. 発表標題 再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植後サイトメガロウイルス再活性化の移植後予後に及ぼす影響
3. 学会等名 第43回日本造血細胞移植学会総会
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

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