

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06690

研究課題名(和文) ERストレスを介した新規骨髄線維症腫瘍クローン廃絶法の開発

研究課題名(英文) Novel ER stress-mediated therapy for tumor clones in myelofibrosis

研究代表者

後藤 明彦 (Gotoh, Akihiko)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：00297293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：予後不良の造血器悪性腫瘍である原発性骨髄線維症に対する内服治療薬であるルキシソリチニブの腫瘍細胞減少効果を増強することを目的に、既に臨床に用いられている薬剤のリポジショニングを検討した。原発性骨髄線維症の腫瘍な病因の一つであるCALR(ERストレスを軽減する作用をもつ分子)遺伝子の異常に対して、ERストレスをさらに高める可能性があるプロテアソーム阻害薬とマクロライド系抗生剤の併用が相乗的に細胞死を誘導す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

予後不良の造血器悪性腫瘍である原発性骨髄線維症の治療に用いられる薬剤は限られている。中でもJAK2キナーゼの恒常的活性化をターゲットとした日本で使用可能な分子標的療法薬はルキシソリチニブだけである。ルキシソリチニブ単独では臨床症状の軽減は期待できるが、腫瘍細胞の減少は不十分である。他の疾患に既に臨床に用いられているプロテアソーム阻害薬やマクロライド系抗生剤を併用することで原発性骨髄線維症の腫瘍クローンを効率良く細胞死させることができることを明らかにしたことは学術的新規性のみならず、新薬開発に必要な時間や費用を抑え臨床試験への早期展開と医療コスト軽減など高い社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the repositioning of drugs already in clinical use to augment the tumor cytoreductive effect of ruxolitinib, an oral treatment for primary myelofibrosis, a hematopoietic malignancy with a poor prognosis. We found that the combination of proteasome inhibitors and macrolide antibiotics, which may further enhance ER stress, synergistically induces cell death in response to abnormalities in the CALR (a molecule that reduces ER stress) gene, one of the tumor etiologic factors in primary myelofibrosis.

研究分野：血液内科学

キーワード：骨髄増殖性腫瘍 原発性骨髄線維症 calreticulin ERストレス プロテアソーム阻害薬 マクロライド オートファジー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

原発性骨髄線維症(PMF)は骨髄異形成症候群等とならんで造血幹細胞の腫瘍化による予後不良な疾患で造血幹細胞移植でしか完治し得ない難治性疾患であり、巨大脾腫や発熱、全身倦怠感や汎血球減少に基づく多彩な臨床症状に患者は苦しめられる。PMFの分子病態としてJAK2の恒常的活性化が腫瘍化の根本であることが明らかにされてきた。すなわち、JAK2のチロシンキナーゼ(TK)活性を制御するJH2内の変異でその抑制効果をキャンセルするJAK2V617F、トロンボポエチン(TPO)受容体であるMPL、シャペロン作用やCa²⁺流入作用など多彩な機能を有するcalreticulin(CALR)の変異がドライバー変異として明らかにされてきた。この3つの変異は排他的で、およそ85%のPMFでいずれかを認める。

JAK阻害薬であるルキソリチニブはドライバー変異によらず脾腫や発熱、全身倦怠感などの主要な臨床症状を改善する。CALR変異はPMFのおよそ1/3にみられ、JAK2V617Fと並んでPMFの主要なドライバー変異であるが、その腫瘍化のメカニズムは明らかでなかった。荒木らは変異CALR分子がMPLに直接会合し、MPLをTPO非依存かつ恒常的に活性化させることを世界に先駆けて明らかにした(Blood. 2016;127:1307-16)。これにより、変異CALRがJAK2-STAT5系シグナルを恒常的に活性化させるメカニズムが明らかになり、なぜルキソリチニブの臨床効果がCALR変異陽性PMFでもJAK2V617F陽性患者と同様にみられるのかという疑問に解答を得たといえる。しかし、臨床効果が速やかに認められるのに対して、ルキソリチニブによるドライバー変異陽性クローンの減少効果は低率で長期投与患者の1/3程度にしか認められず、完治あるいはそれに近い状態を望むには程遠い。これは慢性骨髄性白血病(CML)の場合とは著しく状況を異にしている。すなわちc-ABLがBCRと融合することで、ABLのTK活性が著しくかつ恒常的に活性化しCMLを発症させることが明らかにされ、イマチニブを嚆矢とするABL-TK阻害薬がCMLに半永久的な臨床的寛解をもたらし、治癒への道を切り開いたのと鋭い対照をなしている。ルキソリチニブ以外のJAK阻害薬は有害事象やルキソリチニブとの非劣性を証明できないなどの理由で開発中止を余儀なくされており期待できる後発薬がない。また造血幹細胞移植は唯一完治が望める治療法ではあるが、平均発症年齢が60歳以上と高齢かつ、移植適応の患者でも移植関連死亡率が高いPMFではハイリスク患者の一部でしか移植は行われていないのが現状である。したがって、顕著な臨床症状改善効果をもつルキソリチニブを核としてPMF幹細胞クローン廃絶を目指した治療戦略が建てられるか否かは極めて重要なクリニカル・クエスションである。

2. 研究の目的

CALRが本来分子シャペロンとして機能していることに注目し、その変異が粗面小胞体(ER)における正常な蛋白のfoldingを妨げるように振舞っていると仮定すると、CALR変異体を発現しない正常造血幹細胞に比べて正常にfoldingされない蛋白質が小胞体に蓄積されると推察される。この状態はいわゆるERストレスと呼ばれ、これが一定のレベルを超えるとアポトーシスが誘導される。変異CALRをもつPMFの腫瘍性幹細胞に対し、ルキソリチニブによるJAK2活性化阻害に加え、ERストレスを強力に誘導することで腫瘍性幹細胞クローンを廃絶させるといふ、極めて疾患特異性の高い治療法を創出する可能性を追求することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 変異CALR導入細胞におけるERストレス誘導効果の定量的測定による候補薬剤選定

TPOに増殖依存性を示し、PMFの病態形成のキーである巨核球への分化傾向を示すUT-7/TPOを用い、各種CALR変異を導入し、TPO非依存性を獲得した細胞株をモデルとして用いた。候補薬剤として、今までの我々の研究を元に、開発コストが高く未知の有害事象の可能性のある新規薬剤に頼ることなく、既に臨床に用いられ安全性プロファイルの明らかな薬剤を優先して最適なものをスクリーニングした。すなわち、マクロライド系抗生物質が、本来の抗菌作用の他にオートファジー抑制効果を有し、他の抗がん薬と併用することで強い抗腫瘍効果を発揮することを、多発性骨髄腫細胞など造血器腫瘍細胞を含む種々の細胞系でその効果を明らかにしてきた(Int J Oncol. 2013 42:1541-50)。これはオートファジーががん細胞に対して「細胞保護的」に機能し、抗がん薬による細胞死を回避させていることを示唆する。さらにオートファジー阻害に加え、もう一つの主要な蛋白分解機構であるプロテアソーム系を、既に骨髄腫に対して広く用いられているボルテゾミブで阻害すると骨髄腫細胞質内にアグリゾームが蓄積し、ERストレスを介したアポトーシスが強力に誘導されることも示した(Int J Oncol. 2015 46:474-86)。そこで本研究では14員環マクロライドのクラリスロマイシンと15員環マクロライドのアジスロマイシン、プロテアソーム阻害薬としてボルテゾミブとカルフィルゾミブを候補薬剤とした。

(2) 選定薬剤とルキソリチニブの併用による*in vitro*における生物学的・生化学的効果の検証
細胞増殖はCell-Titer Blueアッセイで行なった。細胞周期解析はPI染色によるフローサイトメトリー解析、アポトーシスはアネキシンV/PI染色によるフローサイトメトリー解析で行なっ

た。また各種カスパーゼの活性化はウェスタンブロットで、オートファジーは LC3B 抗体と抗 p62 抗体を用いたセスタンブロットによる flux 解析などにより解析した。CHOP, GRP78, GADD34, ATF4 といった ER ストレス関連分子の発現は Real time PCR を用いて経時的に解析を行なった。

4. 研究成果

CALR の type1 (del152)、および type2 (ins5) の変異遺伝子を UT-7/TP0 に導入し、安定的変異遺伝子導入株を得た。ベクター遺伝子と正常 CALR 遺伝子導入株をコントロールとして作成した。いずれのコントロール細胞株も親株と同様に TP0 依存性であったが、変異遺伝子導入株はいずれも TP0 非依存性の増殖能を獲得しており、PMF の腫瘍性性格を反映していると考えられた。定常増殖条件下での LC3 や p62 の経時的变化の検討で CALR 変異導入細胞ではオートファゴソーム形成が TP0 の存在に無関係に抑制されているが、無血清条件下で比較的早期にはベクターコントロールと同様にオートファジーが誘導されることが観察された。また、15 員環マクロライドの Azithromycin (Azy) は単独では CALR 変異陽性細胞に対する増殖抑制効果を示さなかったが、ルキソリチニブ (Rux) との併用により RUX の細胞増殖抑制作用を増強した。Azy はオートファジーを阻害するが細胞内タンパクのチロシンリン酸化は抑制せず、Rux+Azy は RUX のチロシンリン酸化抑制作用に CAM のオートファジー阻害作用が加わったことで相乗的作用が生じたと考えた。骨髄腫細胞ではオートファジーの阻害と同時にプロテアソームを阻害すると強力に ER ストレスを高め、アポトーシスを誘導することから、ボルテゾミブ (Bor) と Rux あるいは Azy との併用効果を検討したところ、del152、ins5 いずれを導入したでも 3 者併用が非常に強力な細胞増殖抑制効果を示すことを確認した (Figure1 では del152 を例に示す)。

del152

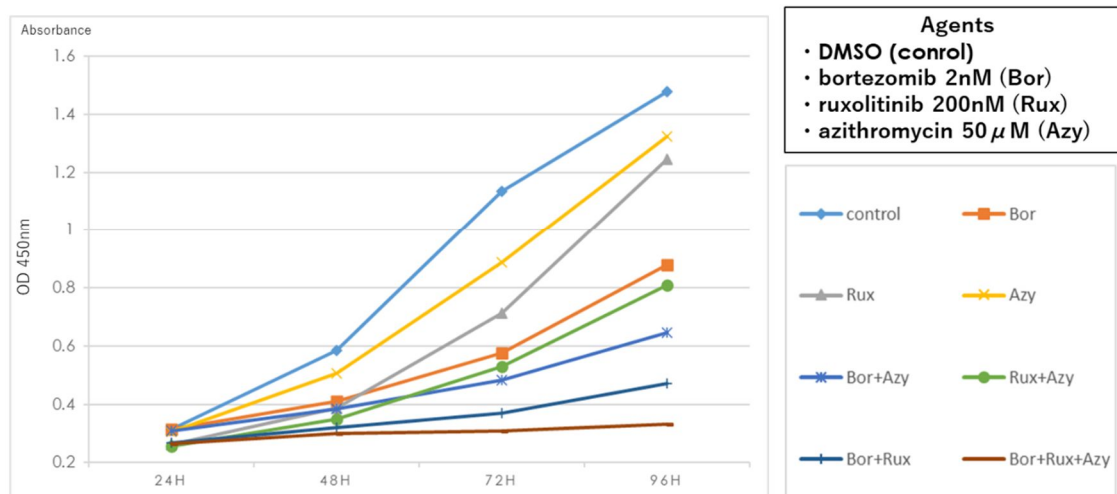


Figure 1

また、細胞周期解析では 3 者併用で最も G0/G1 に集まること (Figure 2)、DNA の fragmentation 化が 3 者併用で著しく増加すること (Figure 3) も明らかになった。

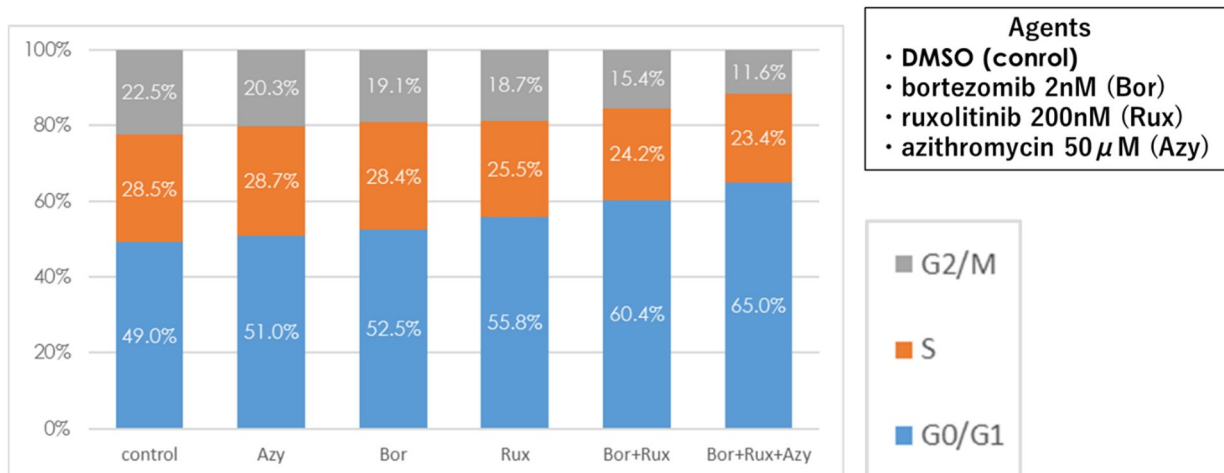
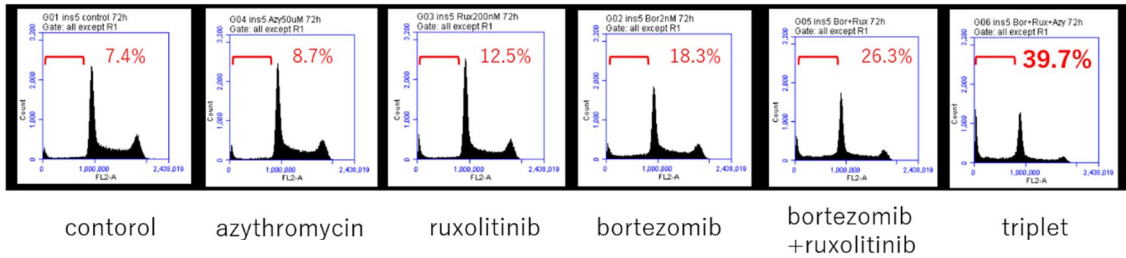


Figure 2

ins5



del52

Figure3

次に Azy と 14 員環マクロライドのクラリスロマイシンの効果を比較検討したところ、この細胞系でのオートファジー阻害効果は Azy 方が強いことを確認した。また、Bor と異なりプロテアソームと非可逆的に結合し、またある種のがんではオートファジー・フラックスを加速することが報告されているカルフィルゾミブ(Car) (Khan ML et al. Future Oncol. 2011, Zang, Yan et al. Autophagy 2012)と Bor の効果を比較したところ Car がより効率的に変異 CALR 導入細胞の増殖を抑制することがわかった。そこで、オートファジーをより強力に阻害する Azy を Car と併用することで、抗腫瘍効果をより効率化できるのではないかと仮説をたて検証を行った。その結果、プロテアソーム阻害とオートファジー阻害は変異 CALR 導入細胞の細胞死・G0/G1 arrest 細胞を増強させることを Car と Azy の併用によっても再現できること、さらに予測通り Bor+CAM よりも効率的な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。

形態学的な観察では、control 群の UT-7/TPO 細胞は旺盛な核分裂/細胞分裂を繰り返し増殖をしているのに比して、Car/Azy の併用下では UT-7/TPO 細胞膜は融解し、核は断片化していた。Annexin /PI 染色で細胞死の変化を観測した実験では、control や Car 単剤群に比して、Car/Azy 併用群では早期アポトーシスや晩期アポトーシスと考えられる分画に細胞集団の偏りが見られた。これらのことから細胞死はネクローシス様のメカニズムとアポトーシスが混在していると考えられた。そのため、ネクローシス類似細胞死の鑑別として necrostatine-1 (Nec-1) の効果を検討したところ、細胞死は Nec-1 の濃度依存性に回避された。しかしながら、z-vad を使用し、死亡するはずの細胞が生存するかを確かめたが CAR/AZM/z-vad 併用群では細胞は時間とともに減少し回復は認めなかった。Caspase3 についても明確な活性化は確認できず、この顕著な細胞死誘導に関してアポトーシスとネクローシスが各々のどの程度関与しているかは明らかではない。

さらに、各種 ER ストレス誘導に関与する分子の Real time PCR による動態解析では、CHOP, GRP78, GADD34, ATF4 の系統的・経時的な動態は観察できず、この抗腫瘍効果増強が ER ストレス自体によるものかどうかを確認することができなかった。この原因としては内因性 CALR の作用は変異 CALR によっては妨げられないこと、あるいは他のシャペロンが CALR の機能を補填してしまうことなどのメカニズムが考えられ、この点の解明も今後の課題と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Edahiro Yoko, Yasuda Hajime, Gotoh Akihiko, Morishita Soji, Suzuki Toshifumi, Takeda Jun, Ando Jun, Tsutsui Miyuki, Itakura Atsuo, Komatsu Norio	4. 巻 113
2. 論文標題 Interferon therapy for pregnant patients with essential thrombocythemia in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 106 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03001-w	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 Yasuda Hajime, Tsutsui Miyuki, Ando Jun, Inano Tadaaki, Noguchi Masaaki, Yahata Yuriko, Tanaka Masaru, Tsukune Yutaka, Masuda Azuchi, Shirane Shuichi, Misawa Kyohei, Gotoh Akihiko, Sato Eriko, Aritaka Nanae, Sekiguchi Yasunobu, Sugimoto Keiji, Komatsu Norio	4. 巻 110
2. 論文標題 Vitamin B6 deficiency is prevalent in primary and secondary myelofibrosis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 543 ~ 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02717-8	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 Fukuda Yasutaka, Araki Marito, Yamamoto Kouji, Morishita Soji, Inano Tadaaki, Misawa Kyohei, Ochiai Tomonori, Edahiro Yoko, Imai Misa, Yasuda Hajime, Gotoh Akihiko, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 104
2. 論文標題 Evidence for prevention of renal dysfunction associated with primary myelofibrosis by cytoreductive therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 e506-e509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2018.208876	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 Misawa Kyohei, Yasuda Hajime, Araki Marito, Ochiai Tomonori, Morishita Soji, Shirane Shuichi, Edahiro Yoko, Gotoh Akihiko, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 107
2. 論文標題 Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 673 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2421-7	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 Ochiai Tomonori, Yasuda Hajime, Araki Marito, Misawa Kyohei, Morishita Soji, Nudejima Mai, Hironaka Yumi, Shirane Shuichi, Edahiro Yoko, Gotoh Akihiko, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 100
2. 論文標題 The 2014 BCSH criteria and the 2016 WHO criteria for essential thrombocythemia: A comparison in a large-scale cohort	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 544 ~ 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejh.13041	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 小松 則夫(順天堂大学 血液内科学), Kiladjian Jean-Jacques, ROY Lydia, Shih Lee-Yung, Chen Chin-Cheng, 後藤 明彦	4. 巻 28
2. 論文標題 Meet the MPN experts in EHA フィラデルフィア染色体陰性MPNの診断・治療の課題と将来展望 MPNを巡る臨床的課題と将来展望を語る(座談会)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 血液フロンティア	6. 最初と最後の頁 263-267
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 Hashimoto Y, Ito T, Gotoh A, Nakamae M, Kimura F, Koike M, Kirito K, Wada H, Usuki K, Tanaka T, Mori T, Wakita S, Saito T, Kada A, Saito A, Shimoda K, Sugimoto Y, Kurokawa T, Tomita A, Edahiro Y, Akashi K, Matsumura I, Takenaka K, Komatsu N	4. 巻 115
2. 論文標題 Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of patients with essential thrombocythemia in Japan: the JSH-MPN-R18 study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03253-0	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 Edahiro Yoko, Koike Michiaki, Nojiri Shuko, Harada Yoshinao, Gotoh Akihiko, Fujibayashi Kazutoshi, Nishizaki Yuji, Yanagisawa Naotake, Takaku Tomoiku, Nitta Hideaki, Tsukune Yutaka, Misawa Kyohei, Kobayashi Hiroyuki, Komatsu Norio	4. 巻 -
2. 論文標題 A pilot study examining the efficacy of hochuekkito for improving quality of life in patients with myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical 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) 10.1093/jjco/hyac076	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 Edahiro Yoko, Ohishi Kohshi, Gotoh Akihiko, Takenaka Katsuto, Shibayama Hirohiko, Shimizu Takayuki, Usuki Kensuke, Shimoda Kazuya, Ito Masafumi, VanWart Scott A., Zagrijtschuk Oleh, Qin Albert, Kawase Hiroaki, Miyachi Narihisa, Sato Toshiaki, Komatsu Norio, Kirito Keita	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study	5. 発行年 2022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/s12185-022-03341-9	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 Gotoh Akihiko	4. 巻 115
2. 論文標題 Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: clinical aspects and treatment options	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 616 ~ 618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03344-6	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 森山 充, 赤羽 大悟, 森谷 昇太, 山田 ありさ, 今井 美沙, 荒木 真理人, 小松 則夫, 宮澤 啓介, 後藤 明彦:
2. 発表標題 ERストレスはruxolitinibの変異CALR導入細胞増殖抑制効果を増強する
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白根 脩一, 浜埜 康晴, 稲野 資明, 福田 泰隆, 枝廣 陽子, 後藤 明彦, 小松 則夫
2. 発表標題 骨髓線維化を伴う造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植の後方視的解析
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 Edahiro Y, Mano S, Takei H, Li L, Morishita S, Gotoh A, Tsuneta S, Osaka A, Araki M, Komatsu N
2 . 発表標題 Copy number of JAK2V617 modulates human hematopoietic cell differentiation .
3 . 学会等名 8th International Conference on Myeloproliferative Neoplasms (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Inano T, Araki M, Fukuda Y, Morishita S, Ochiai T, Misawa K, Ito M, Yamamoto K, Yang Y, Taguchi T, Edahiro Y, Imai M, Gotoh A, Osaka A, Komatsu N.
2 . 発表標題 Clinical and molecular features of patients with triple-negative essential thrombocythemia.
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 Fukuda Y, Araki M, Imamoto K, Morishita S, Inano T, Misawa K, Ochiai T, Edahiro Y, Imai M, Gotoh A, Osaka A, Komatsu N.
2 . 発表標題 Cytoreductive therapy prevents worsening go renal function in patients with primary myelofibrosis.
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 Edahiro Y, Gotoh A, Ando J, Tsutsui M, Morishita S, Osaka A, Komatsu N.
2 . 発表標題 Interferon therapy for pregnant patients with myeloproliferative neoplasms.
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 橋本 由徳, 枝廣 陽子, 伊藤 量基, 後藤 明彦, 中前 美佳, 木村 文彦, 小池 道明, 桐戸 敬太, 和田 秀穂, 白杵 憲祐, 田中 孝幸, 森 毅彦, 脇田 知志, 齋藤 俊樹, 嘉田 晃子, 齋藤 明子, 下田 和哉, 杉本 由香, 黒川 敏郎, 富田 章裕, 赤司 浩一, 松村 到, 竹中 克斗, 小松 則夫
2. 発表標題 A nationwide survey on Japanese patients with essential thrombocythemia: JSH-MPN-R18 study
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 枝廣 陽子, 橋本 由徳, 伊藤 量基, 後藤 明彦, 中前 美佳, 木村 文彦, 小池 道明, 桐戸 敬太, 和田 秀穂, 白杵 憲祐, 田中 孝幸, 森 毅彦, 脇田 知志, 齋藤 俊樹, 嘉田 晃子, 齋藤 明子, 下田 和哉, 杉本 由香, 黒川 敏郎, 富田 章裕, 赤司 浩一, 松村 到, 竹中 克斗, 小松 則夫
2. 発表標題 Clinical characteristics of Japanese patients with polycythemia vera: JSH MPN-R18 study results
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hashimoto Y, Edahiro Y, Ito T, Gotoh A, Nakamae M, Kimura F, Koike M, Kirito K, Wada H, Usuki K, Tanaka T, Mori T, Wakita S, Saito T, Kada A, Saito A, Shimoda K, Sugimoto Y, Kurokawa T, Tomita A, Akashi K, Matsumura I, Takenaka K, Komatsu N
2. 発表標題 HEMORRHAGIC EVENTS BUT NOT THROMBOTIC EVENTS CONTRIBUTE TO WORSE SURVIVAL IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA: A RETROSPECTIVE NATIONWIDE SURVEY IN JAPAN
3. 学会等名 26th Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Edahiro Y, Hashimoto Y, Ito T, Gotoh A, Nakamae M, Kimura F, Koike M, Kirito K, Wada H, Usuki K, Tanaka T, Mori T, Wakita S, Saito T, Kada A, Saito A, Shimoda K, Sugimoto Y, Kurokawa T, Tomita A, Akashi K, Matsumura I, Takenaka K, Komatsu N
2. 発表標題 A NATIONWIDE SURVEY OF JAPANESE PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA
3. 学会等名 26th Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita Kirito, Yoko Edahiro, Kohshi Ohishi, Akihiko Gotoh, Katsuto Takenaka, Hirohiko Shibayama, Takayuki Shimizu, Kensuke Usuki, Kazuya Shimoda, Masafumi Ito, Scott A. Van Wart, Oleh Zagrijtschuk, Albert Qin, Hiroaki Kawase, Narihisa Miyachi, Toshiaki Sato, Norio Komatsu
2. 発表標題 Efficacy and Safety of Ropeginterferon Alfa-2b in Japanese Patients with Polycythemia Vera
3. 学会等名 9th Translational Research Conference: MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS (国際学会)
4. 発表年 2022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
研究分担者	小松 則夫 (Komatsu Norio) (50186798)	順天堂大学・医学部・特任教授 (32620)	
研究分担者	宮澤 啓介 (Miyazawa Keisuke) (50209897)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	

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