

令和 3 年 4 月 9 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17860

研究課題名（和文）KIRアリル多型は慢性骨髄性白血病におけるTKI中止の成功予測因子となり得るのか

研究課題名（英文）Can allelic polymorphisms of KIRs predict TFR in CML?

研究代表者

嬉野 博志 (Ureshino, Hiroshi)

佐賀大学・医学部・病院講師

研究者番号：00807464

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：慢性骨髄性白血病（CML）患者のKIR/HLAの遺伝子多型解析を行い無治療寛解維持（TFR）達成に関する抗腫瘍免疫について解析を行なった。T細胞免疫に関わるHLA-A座の多型がTFR達成に寄与することを分かった。Deep molecular response（DMR）を達成し、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）を中止できた患者では、中止できなかった患者よりも高いNK細胞活性を示した。一方で、TFR達成とNK細胞活性は関係がなかった。これらの結果から、CML患者においてNK細胞の活性がTKI治療中のDMRの達成に寄与するのに対し、T細胞性免疫活性がTKI中止後のTFRに寄与することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性骨髄性白血病の治療経過におけるNK細胞及びT細胞免疫の役割分担の可能性について示すことができた。NK細胞やT細胞免疫活性化を起こさせる何らかのチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）との併用療法を考案することで、より多くの方がTKI中止を行うことができ、それに引き続くTKI中止後の寛解維持を行うことができると考える。より多くの方が無治療寛解維持を達成することで医療費の削減に寄与できると考える。

研究成果の概要（英文）：We investigated the association between KIR/HLA polymorphisms in patients with chronic myeloid leukemia (CML). HLA allelic polymorphisms was associated with the achievement of treatment free remission (TFR) after tyrosine kinase inhibitor (TKI) discontinuation. Patients who could discontinue TKI had higher NK cell activation status compared with patients who could not. Meanwhile, NK cell activation status did not affect the achievement of TFR in patients with CML. These results suggest NK cell activation can be associated with the achievement of DMR during TKI treatment, while T-cell activation can be associated with the achievement of TFR after TKI discontinuation in patients with CML.

研究分野：血液内科学

キーワード：慢性骨髄性白血病 NK細胞免疫 KIR遺伝子多型 T細胞免疫 HLA多型 無治療寛解維持

1. 研究開始当初の背景

慢性骨髄性白血病 (CML) とは、フィラデルフィア (Ph) 染色体に起因する造血器腫瘍である。ABL1 チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の登場により劇的に予後が改善した。深い分子遺伝学的寛解 (deep molecular response; DMR) に達した患者の約半数は TKI を中止しても Treatment free remission (TFR) を維持でき、一定期間の TKI 治療で CML は臨床的な治癒も期待できるようになってきた。我々のグループは、TKI 中止時に制御性 T 細胞 (regulatory T cell; Treg) が減少しており、NK 細胞が増加した例では TKI 中止後にも再発しにくいことを報告しており (Lancet Haematol. 2; e528-e535, 2015)、NK 細胞を介した免疫学的作用が CML の治療効果に関与していると考えていた。そこで、NK 細胞の活性制御機構の一つの KIR という細胞表面受容体に注目し遺伝子多型の解析を行った。次世代シーケンサー (NSG) を用いた KIR のアリル多型解析により **KIR3DL1*005 を有する個体で、また KIR/HLA のインターアクションのない症例で高率に DMR に至ることを見出した** (Cancer Immunol Res, 2018)。

しかし早期の DMR 達成が必ずしも TFR となるわけではなく、どのような症例で高率に TFR に至るかのバイオマーカーはほとんど存在しない。臨床上は DMR を達成した症例で一定の地固め療法期を経て、一様に TKI の中止にチャレンジする。そこで TKI 中止症例 33 例について KIR/HLA の解析を行ったところ、KIR アリル多型や NK 細胞活性については安定した DMR に至り、TKI 中止にチャレンジできるかに関わっていたが、TFR については **HLA の多型が関与していた** (Ureshino H. et al. Mol Cancer Ther 2021)。したがって我々は、**TKI による初期治療から DMR に至るまでは NK 細胞免疫が、そして DMR に至ってから TFR 維持については T 細胞免疫による獲得免疫が重要ではないか**と考えた。このように **NK 細胞、T 細胞免疫に病期における役割分担がある**と考える。

2. 研究の目的

我々の目的は、CML において TKI 中止に至るための安定した DMR に至る・また TFR の維持に寄与するバイオマーカーを発見することである。最終的に高い確率で TFR を維持できる患者を抽出することは、より安全に TKI を中止できる根拠となる。また、TFR を低率にしか維持できないと予想される患者では追加治療 (より長期の TKI による地固め療法や IFN の併用など) を行う根拠となる。これらはひいては DMR/TFR 率の向上につながり、**医療費の削減につながる**。

3. 研究の方法

1. KIR/HLA 解析

患者末梢血より DNA を抽出し、Illumina 社製の Illumina MiSeq を用いて次世代シーケンシング (NGS) で解析を行う。KIR genotyping については KIR IGS kit version 1.0 (Scisco Genetics Inc.) を、HLA genotyping については HLA version 3.0 IGS kit (Scisco Genetics Inc.) を用いる。既報の通り HLA-A, B, C については exons 1 to 7 を、HLA-DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DPA1, DPB1 については exon 1 から 4 を、KIR gene については exon 3-5 と exon 9 について解析する。各々のアリルのハプロタイプの解析には Haplo.stats software (version 1.7.7) を用いる。

2. NK 細胞活性解析

末梢血単核球と K562 細胞株 (HLA を欠失した CML 細胞株) を E:T=10:1 で 6

時間共培養を行い NK 細胞の CD107a 脱顆粒及び IFN γ 産生性をフローサイトメトリーで解析し NK 細胞の活性化の評価を行う。

4 . 研究成果

患者背景

33 例の TKI 中止症例を解析した。患者年齢中央値は 65 歳 (39 - 86 歳)で観察期間中央値は 7.61 年(4.37–16.30 年)であった。男女比は概ね 1:1 であった(男性 17 人、女性 16 人)。Front-line TKI は 17 例がイマチニブ、11 例がダサチニブで 5 例がニロチニブ、中止前 TKI は 9 例がイマチニブ、17 例がダサチニブ、7 例がニロチニブであった。21/33 例で TFR を達成した (63.6%; 95% CI, 44.9%–77.5%)。

男性が良好な TFR を達成する

臨床情報による患者背景からの単変量解析では、男性の方が女性より有意に分子再発のリスクが低かった (HR, 0.141; 95% CI, 0.031–0.645; p=0.012)。その他、年齢、Sokal-risk score、Front-line TKI、中止前の TKI の種類、中止までの TKI の治療期間や DMR 期間は分子再発のリスクと関連しなかった。

HLA-A*02:01, 24:02 もしくは 11:01 を持たないことは分子再発のハイリスクである

次に、KIR/HLAアレルタイピング結果による分子再発リスクを解析した。KIR genotype 及びalleletypeはいずれも分子再発リスクとならなかった。一方で、HLA-A*02:01、24:02、もしくは 11:01 を持たないことは分子再発の高リスクであることが分かった(HR, 5.546; 95% CI, 1.885–20.092; P < 0.001)。

男性もしくは HLA-A*02:01、24:02 もしくは 11:01 を有する症例は良好な TFR を達成する

TFR 達成について多変量解析を行うと男性であること(HR, 0.157; 95% CI, 0.031– 0.804; P = 0.003)、HLA-A*02:01、24:02 もしくは 11:01 を有すること(HR, 6.386; 95% CI, 1.701–23.980; P = 0.006)は独立した良好な TFR 因子であることが分かった。

NK 細胞活性化は TKI 中止を可能にするための良好な DMR 達成に必要であるが、TFR 維持には関係ない

フローサイトメトリーによる NK 細胞分画の活性解析より、TKI 中止可能になった症例とならなかった症例では中止が可能となった症例で NK 細胞活性が高かった。一方で中止症例の中では TFR 達成症例と、分子再発症例で NK 細胞活性については違いがなかった。このことから DMR 達成について、我々が以前報告したように NK 細胞免疫が関わるが、NK 細胞免疫は TFR には関与しないことが分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ureshino Hiroshi, Kamachi Kazuharu, Kimura Shinya	4. 巻 19
2. 論文標題 Mogamulizumab for the Treatment of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia	6. 最初と最後の頁 326 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clml.2019.03.004	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, Kamachi Kazuharu, Kimura Shinya	4. 巻 6
2. 論文標題 Japan's high-cost medical expense benefit system could be an obstacle to promoting generic imatinib	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lancet Haematology	6. 最初と最後の頁 e498 ~ e498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2352-3026(19)30168-1	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 Ureshino Hiroshi, Shindo Takero, Kimura Shinya	4. 巻 88
2. 論文標題 Role of cancer immunology in chronic myelogenous leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia Research	6. 最初と最後の頁 106273 ~ 106273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.leukres.2019.106273	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 H, Shindo T, Sano H, Kubota Y, Ando T, Kidoguchi K, Kusaba K, Itamura H, Kojima H, Kusunoki Y, Miyazaki Y, Kojima K, Tanaka H, Saji H, Oshima K, Kimura S	4. 巻 111
2. 論文標題 Reconstitution of NK Cells Expressing KIR3DL1 Is Associated With Reduced NK Cell Activity and Relapse of CML After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 733 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02809-5	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 Okamoto S, Ureshino H, Kidoguchi K, Kusaba K, Kizuka-Sano H, Sano H, Nishioka A, Yamaguchi K, Kamachi K, Itamura H, Yoshimura M, Yokoo M, Shindo T, Kubota Y, Ando T, Kojima K, Kawaguchi A, Sueoka E, Kimura S.	4. 巻 99
2. 論文標題 Clinical Impact of the CONUT Score in Patients With Multiple Myeloma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 113 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-019-03844-2	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 Kimura Shinya, Imagawa Jun, Murai Kazunori, Ureshino Hiroshi, Sakamoto Junichi, Ishida Yoji	4. 巻 7
2. 論文標題 Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lancet Haematology	6. 最初と最後の頁 e218 ~ e225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2352-3026(19)30235-2	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, Koarada Shuichi, Kamachi Kazuharu, Yoshimura Mariko, Yokoo Masako, Kubota Yasushi, Ando Toshihiko, Ichinohe Tatsuo, Morio Tomohiro, Kimura Shinya	4. 巻 111
2. 論文標題 Immune dysregulation syndrome with de novo CTLA4 germline mutation responsive to abatacept therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 897 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02834-9	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 Ureshino Hiroshi, Kamachi Kazuharu, Kimura Shinya	4. 巻 111
2. 論文標題 Does patient sex play a role in treatment-free remission in chronic myeloid leukemia?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 903 ~ 903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02864-3	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	4. 巻 in press
2. 論文標題 Treatment-free remission and immunity in chronic myeloid leukemia	5. 発行年 2021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/s12185-021-03117-7	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 Kazuharu Kamchi, Hiroshi Ureshino	4. 巻 384
2. 論文標題 Dasatinib Blinatumomab for Ph-Positive ALL	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 384 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMc2033785	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 Ureshino Hiroshi, Shindo Takero, Tanaka Hidenori, Saji Hiroh, Kimura Shinya	4. 巻 20
2. 論文標題 HLA Polymorphisms Are Associated with Treatment-Free Remission Following Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 142 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-20-0336	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 Kidoguchi Keisuke, Katsuya Hiroo, Ureshino Hiroshi, Kizuka-Sano Haruna, Yamaguchi Kyosuke, Nagata Ayako, Rikitake Shuichi, Aikawa Kanako, Naito Shinji, Aoki Shigehisa, Kubota Yasushi, Ando Toshihiko, Kimura Shinya	4. 巻 252
2. 論文標題 Concomitant Nephrotic Syndrome with Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 153 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.252.153	査読の有無 無
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 Katsuya Hiroo, Kizuka-Sano Haruna, Yokoo Masako, Kidoguchi Keisuke, Yamaguchi Kyosuke, Nishioka Atsujiro, Ureshino Hiroshi, Kubota Yasushi, Ando Toshihiko, Naito Shinji, Ohshima Koichi, Kimura Shinya	4. 巻 99
2. 論文標題 A methotrexate-associated lymphoproliferative disorder expressing CD10 and BCL6 with the IGH/CCND1 translocation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 2449 ~ 2451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04218-9	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 Ureshino Hiroshi, Kamachi Kazuharu, Kimura Shinya	4. 巻 20
2. 論文標題 Surrogate Markers for Treatment-Free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia	6. 最初と最後の頁 785 ~ 790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clml.2020.07.004	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 Shindo Takero, Ureshino Hiroshi, Kojima Hiroto, Tanaka Hidenori, Kimura Shinya	4. 巻 in press
2. 論文標題 Allelic polymorphisms of KIRs and antitumor immunity against chronic myeloid leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2020.1796062	査読の有無 無
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 Okamoto Sho, Ureshino Hiroshi, Kimura Shinya	4. 巻 112
2. 論文標題 J-SKI will be able to elucidate whether the renal function recover or not after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 429 ~ 430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02945-3	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 Ureshino Hiroshi, Kamachi Kazuharu	4. 巻 112
2. 論文標題 Vascular events may predict the prognosis of patients with chronic myeloid leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 263 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02889-8	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 Watanabe Tatsuro, Yamashita Satoshi, Ureshino Hiroshi, Kamachi Kazuharu, Kurahashi Yuki, Fukuda-Kurahashi Yuki, Yoshida Nao, Hattori Naoko, Nakamura Hideaki, Sato Akemi, Kawaguchi Atsushi, Sueoka-Aragane Naoko, Kojima Kensuke, Okada Seiji, Ushijima Toshikazu, Kimura Shinya, Sueoka Eisaburo	4. 巻 136
2. 論文標題 Targeting aberrant DNA hypermethylation as a driver of ATL leukemogenesis by using the new oral demethylating agent OR-2100	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 871 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019003084	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 Okamoto Sho, Ureshino Hiroshi, Kawaguchi Atsushi, Miyazono Motoaki, Ikeda Yuji, Kimura Shinya	4. 巻 112
2. 論文標題 Assessment of estimated glomerular filtration rate in patients with chronic myeloid leukemia following discontinuation of tyrosine kinase inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 41 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02880-3	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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kazuharu Kamachi, Hiroshi Ureshino, Yuki Kurahashi, Yuki Kurahashi, Tatsuro Watanabe, Seiji Okada, Shinya Kimura
2. 発表標題 Efficacy of OR-21, a new oral DNA methyltransferase inhibitor in chronic myeloid leukemia
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 Tatsuro Watanabe, Hiroshi Ureshino, Kazuharu Kamachi, Yuki Kurahashi, Yuki Kurahashi, Satoshi Yamashita, Seiji Okada, Toshikazu Ushijima, Eisaburo Sueoka, Shinya Kimura
2. 発表標題 Efficacy of DNA demethylating agents and related molecular targets in adult-T cell leukemia-lymphoma
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 進藤岳郎、嬉野博志、木村晋也
2. 発表標題 慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害剤の治療効果は KIR と HLA のアレル多型で予測できる
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 達郎、嬉野 博志、山下 聡、牛島 俊和、岡田 誠治、末岡 榮三朗、木村 晋也
2. 発表標題 成人 T 細胞白血病/リンパ腫における DNA メチル化異常の細胞生物学的意義と治療標的としての可能性
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嬉野 博志、渡邊 達郎、通山 薫、岡田 誠治、原田 浩徳、牛島 俊和、木村 晋也
2. 発表標題 新規デシタピンプロドラッグOR21は分化及びがん抑制遺伝子の発現を誘導する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murai K, Kimura S, Imagawa J, Hino M, Kitawaki T, Okada M, Tanaka H, Shindo M, Kumagai T, Ikezoe T, Uoshima N, Sato T, Watanabe R, Kowata S, Hayakawa M, Hosoki T, Ikeda K, Kobayashi T, Kakinoki Y, Nishimoto T, Takezako N, Shibayama H, Takaori A, Nakamae H, Kawaguchi A, Ureshino H, Sakamoto J, Ishida Y
2. 発表標題 reatment-Free Remission In Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Following First-Line Dasatinib, 1st DADI/IMIDAS4
3. 学会等名 24th European Hematology Association Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嬉野 博志
2. 発表標題 免疫学から見たモガムリズマブの薬理作用
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永田 絢子, 力武 修一, 城戸口 啓介, 橋本 優香, 野中 枝理子, 野中 真衣, 福田 誠, 吉原 万貴, 勝屋 弘雄, 嬉野 博志, 高島 毅, 木村 晋也, 宮園 素明
2. 発表標題 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に合併した続発性膜性腎症の一例
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小島 研介, 嬉野 博志, 木村 晋也
2. 発表標題 腎偶発腫瘍で発見され、イブルチニブ単剤治療により1年半安定状態を得ているFCR後再発小リンパ球性リンパ腫
3. 学会等名 第60回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎真理子, 嬉野博志, 小荒田秀一, 宮原 正晴, 蒲池和晴, 吉村麻里子, 横尾眞子, 久保田寧, 安藤寿彦, 一戸辰夫, 森尾知宏, 木村晋也
2. 発表標題 アバタセプトが奏功したCTLA4ハプロ不全症による免疫異常症
3. 学会等名 第10回日本血液学会九州地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Ureshino, Takero Shindo, Hidenori Tanaka, Hiroo Saji, Shinya Kimura
2. 発表標題 HLA POLYMORPHISMS PREDICT TREATMENT-FREE REMISSION FOLLOWING TKI DISCONTINUATION IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA
3. 学会等名 25th EHA Congress Virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Ureshino, Kazuharu Kamachi, Tatsuro Watanabe, Yuki Kurahashi, Kaoru Tohyama, Seiji Okada, Toshikazu Ushijima, Shinya Kimura
2. 発表標題 A NEW HYPOMETHYLATING AGENT, OR-2100, RESISTS DEGRADATION BY CYTIDINE DEAMINASE, LEADING TO FAVOURABLE ORAL ABSORBABILITY AND ANT-LEUKAEMIA EFFECTS
3. 学会等名 25th EHA Congress virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長家聡明, 勝屋弘雄, 安藤れい子, 城戸口啓介, 佐野遥菜, 山口亨祐, 蒲池和晴, 嬉野博志, 久保田寧, 安藤寿彦, 木村晋也
2. 発表標題 当院における濾胞性リンパ腫の治療成績
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 吉田奈央、渡邊達郎、倉橋祐樹、嬉野博志、蒲池和晴、山本雄大、木村晋也
2. 発表標題 ATLL細胞株のDNAメチル化阻害剤に対する耐性獲得機序
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 渡邊達郎、吉田奈央、嬉野博志、蒲池和晴、倉橋祐樹、山本雄大、山下聡、岡田誠治、牛島俊和、末岡栄三郎、木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞性白血病/リンパ腫におけるT細胞受容体シグナル制御分子のDNAメチル化異常の細胞生物学的意義
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 倉橋祐樹、吉田奈央、嬉野博志、蒲池和晴、山本雄大、渡邊達郎、木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞性白血病/リンパ腫に対するDNA脱メチル化剤とEZH阻害剤の併用効果と標的因子DUSP5
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 海野晃久、佐野遥菜、安藤寿彦、嬉野博志、吉谷美穂、岡崎智満、吉原由利重、南里安耶、若山一夫、川崎誠司、木村晋也、末岡栄三郎
2. 発表標題 末梢血幹細胞移植後に急性骨髄性白血病へと系統変化したBCR-ABL(+)急性リンパ性白血病の1例
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 蒲池和晴、嬉野博志、吉田奈央、山本雄大、倉橋祐樹、渡邊達郎、岡田誠治、木村晋也
2. 発表標題 新規経口脱メチル化剤 O R-2100はチロシンキナーゼ阻害剤の効果を高める
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 嬉野博志、進藤岳郎、木村晋也
2. 発表標題 慢性骨髄性白血病のTFR成功はHLAの多型により予測できる
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 吉田奈央、渡邊達郎、嬉野博志、倉橋祐樹、蒲池和晴、山本雄大、未岡榮三郎、木村晋也
2. 発表標題 ATLL細胞株におけるDNA脱メチル化剤耐性獲得機序
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊達郎、嬉野博志、倉橋祐樹、蒲池和晴、吉田奈央、山本雄大、未岡榮三郎、木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞性白血病/リンパ腫におけるDNAメチル化異常によるT細胞受容体シグナル制御の破綻
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 倉橋祐樹、渡邊達郎、嬉野博志、蒲池和晴、吉田奈央、山本雄大、木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞性白血病/リンパ腫に対するDNA脱メチル化剤とEZH2阻害剤の併用療法
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嬉野博志、蒲池和晴、吉田奈央、倉橋祐樹、渡邊達郎、木村晋也
2. 発表標題 新規経口DNA脱メチル化剤OR21はAzacitidine耐性を克服する
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蒲池和晴、嬉野博志、倉橋祐樹、吉田奈央、山本雄大、渡邊達郎、木村晋也
2. 発表標題 慢性骨髄性白血病に対する新規DNA脱メチル化剤OR2100の効果はp53発現により異なる
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊達郎、嬉野博志、山下聡、牛島俊和、岡田誠治、末岡榮三郎、木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞性白血病/リンパ腫におけるT細胞受容体シグナル制御分子THEMISのDNAメチル化異常
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嬉野博志、渡邊達郎、通山薫、岡田誠治、原田浩徳、牛島俊和、木村晋也
2. 発表標題 新規DNAメチル化阻害剤OR2100はCDA耐性を獲得し経口吸収性とMDS/AMLへの抗腫瘍効果を有する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020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