

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17871

研究課題名(和文) iPS細胞を用いたインターフェロンの腫瘍幹細胞に対する抗腫瘍作用機序の解明

研究課題名(英文) Identification of the mechanism of anti-tumor effect of IFN-alpha against malignant stem cells using iPS cells

研究代表者

枝廣 陽子 (Edahiro, Yoko)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：40732863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄増殖性腫瘍(MPN)は、JAK2V617F変異に代表される遺伝子変異が、血液細胞の起源である造血幹細胞に生じることで発症する造血器腫瘍である。近年、一部のMPN患者ではインターフェロン(IFN-)により、こうした遺伝子変異を有する細胞が完全に消失することが明らかになってきたが、その明確な機序は未だ明らかでない。本研究では、MPNの患者の血液からiPS細胞を作成し、試験管内でMPNの病態の再現を行なった。続けて、このiPS細胞に、IFN- を投与することで、IFN- による腫瘍幹細胞に対する抗腫瘍作用機序について研究した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨髄増殖性腫瘍(MPN)に対して、病気を完全に治癒させる可能性があるインターフェロン(IFN-)の作用機序を、iPS細胞を用いて解析した。今回の研究では、JAK2V617F変異を導入したiPS細胞と、変異を有さない野生型のiPS細胞の両方で、血液細胞に対するIFN- の効果を認めたが、明らかな差は認めなかった。今後、さらなる解析を行うことで、MPNの治癒を目指した治療戦略の構築につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) are characterized by the clonal proliferation of hematopoietic stem and progenitor cells, driven by somatic mutations including JAK2V617F. Recently, some patients have been reported to achieve complete molecular remission by interferon-alpha (IFN-), however its mechanism is not fully understood. In this study, I generated iPS cells from a patient with MPN and established an in vitro model system. Consequently, I added IFN- to these iPS cells and analyzed the anti-tumor effect of IFN- against MPN cells.

研究分野：血液内科

キーワード：骨髄増殖性腫瘍 JAK2V617F

## 1. 研究開始当初の背景

フィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍(MPN)は、造血幹細胞の異常により骨髄系細胞のクローナルな増殖をきたす疾患である。代表的な3疾患である真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症(ET)、原発性骨髄線維症(PMF)の大部分の患者は JAK2、MPL、CALR 遺伝子変異のいずれかを有しており、本邦における頻度を申請者らは報告している(Haematologica 2015;100:e46-8、図1)。これらの遺伝子変異は、動物モデルを用いた解析から、細胞の腫瘍化を引き起こすドライバー遺伝子変異と定義づけられており、特に JAK2V617F 変異は最も代表的な遺伝子変異である。これまで MPN に対する根本的な治療法は、治療関連死のリスクを伴う造血幹細胞移植のみとされてきたが、近年、一部の MPN 患者ではインターフェロン- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) により、分子生物学的寛解が得られることが示されてきた。しかし、なぜ IFN- $\alpha$  によって分子生物学的寛解が得られるのか、すなわちドライバー遺伝子変異 JAK2V617F を有する腫瘍幹細胞がなぜ消滅するのか、その明確な機序は明らかでない。これまでの複数の臨床試験で、IFN- $\alpha$  により血液学的寛解や分子生物学的寛解が得られることが報告されている(J Clin Oncol 2009;5418-24)。一方で、IFN- $\alpha$  の治療効果は患者毎に大きく異なっており、その原因は解明されていない。今後 IFN- $\alpha$  が MPN の治療の中心的役割を果たすと予想されるため、治療効果予測や有効な治療戦略の開発に不可欠な、IFN- $\alpha$  の作用機序の解明が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、MPN 患者由来の iPS 細胞で構築した試験管内 MPN 発症モデルを用いて、IFN- $\alpha$  の腫瘍幹細胞に対する抗腫瘍効果の検証と、その作用機序の解明を目的とする。IFN- $\alpha$  が、抗腫瘍免疫を活性化して抗腫瘍効果を発揮することは広く知られているが、IFN- $\alpha$  受容体を欠失したマウスを用いた実験から、MPN の腫瘍幹細胞に対して直接的な抗腫瘍効果を有する可能性も示されている。しかしその作用機序の詳細は未だ明らかでない。本研究は、希少疾患である MPN に着目し、細胞初期化技術、造血幹細胞誘導技術を駆使して、ヒト iPS 細胞病態モデルを構築し、根本的な治療となりうる IFN- $\alpha$  の作用機序を解明することを目的とする。これまでに iPS 細胞を用いて IFN- $\alpha$  の効果や作用機序を検討した報告はなく、本研究の独創性は極めて高い。

## 3. 研究の方法

本研究課題では、JAK2V617F 変異を有する MPN 患者の細胞から iPS 細胞を樹立し、樹立した iPS 細胞を造血幹細胞に誘導した後に IFN- $\alpha$  を添加し、腫瘍性造血幹細胞の増殖、アポトーシス、血球分化に対する効果を評価した上で、mRNA 発現解析などにより、IFN- $\alpha$  による腫瘍幹細胞が減少するメカニズムを明らかにする。

### (1) MPN 患者細胞からの iPS 細胞の樹立・機能解析

これまでに申請者らは、CALR 遺伝子変異を有する MPN 患者から iPS 細胞を樹立することに成功しており(Br J Haematol 2018;181:791-802)、同様の手法を用いる。最初に JAK2V617F ホモ型の iPS 細胞を樹立し、その後 CRISPR/Cas9 ゲノム編集により、ヘテロ型、野生型の3種類の遺伝子型を有する iPS 細胞を樹立し、これらの iPS 細胞が MPN 患者と同様の特徴を持つかを検証する。

### (2) IFN- $\alpha$ の腫瘍幹細胞に対する抗腫瘍活性の評価

前年度までに樹立した JAK2V617F ホモ型、ヘテロ型、野生型の iPS 細胞を造血幹細胞に誘導した後、培養液に IFN- $\alpha$  を添加し、腫瘍幹細胞の増殖、アポトーシス、血球分化などに生じる影響を明らかにする。

### (3) IFN- $\alpha$ 受容体の役割の検討

JAK2V617F 変異陽性で IFN- $\alpha$  受容体 IFN- $\alpha$  R1 を欠損するマウスの造血幹細胞が、IFN- $\alpha$  に耐性を示すことより(Blood 2013;121:3692-702)、IFN- $\alpha$  はマウスの腫瘍性造血幹細胞に直接作用して、マウスの MPN 表現型を改善すると考えられている。そこで、iPS 細胞から誘導したヒトの腫瘍性造血幹細胞において、IFN- $\alpha$  が受容体を介したシグナル伝達により、腫瘍性造血幹細胞に特異的な反応を引き起こすことを検証する。ゲノム編集技術により JAK2V617F 変異を有する iPS 細胞株で IFN- $\alpha$  R1 遺伝子をノックアウトし、造血幹細胞を誘導して IFN- $\alpha$  を作用させ、腫瘍性造血幹細胞に特異的な反応が消失することを示す。以上の実験により、IFN- $\alpha$  がヒト腫瘍性造血幹細胞に直接作用することで抗腫瘍活性を呈することを明らかにする。

## 4. 研究成果

### (1) MPN 患者細胞からの iPS 細胞の樹立

最初に JAK2V617F ホモ型の iPS 細胞するために、JAK2V617F 変異ホモ型を有する PV 患者の末梢血から単核球細胞を分離し、初期化因子(Oct3/4, Sox2, Klf4, L-Myc, LIN28, EBNA-1, shp53) をエレクトロポレーション法により導入し、マウス胚性線維芽細胞上において bFGF 存在下で培

養して iPS コロニーを得た。この得られたコロニーから、JAK2V617F ホモ型を有するものを選択し、未分化マーカーの発現、初期化因子のゲノムへの挿入が無いこと、テラトーマ形成による多能性の確認を行ない、iPS 細胞株を樹立した。つづいて、この iPS 細胞株に、JAK2V617F 変異の近傍の塩基配列を切断する gRNA/Cas9 発現ベクターおよび、JAK2 野生型を発現するドナーベクターをエレクトロポレーション法によって導入し、JAK2 野生型および JAK2V617F ヘテロ型の iPS 細胞株を樹立した。JAK2 変異の解析には、当研究室独自の JAK2V617F 検出方法 ABC-PCR 法 (Leuk Res 2011;35:1632-36) を用い、Sanger シークエンス法によって確認した。

### (2) JAK2V617F 変異を有する iPS 細胞の機能解析

樹立した iPS 細胞を、マウス C3H10T1/2 細胞上で VEGF 含有培地により培養し、iPS-Sac を形成させ、この iPS-Sac 内に含まれる CD34 と CD43 を発現する血球前駆細胞を分取して培養した。続いて得られた血球前駆細胞を、サイトカインを含む軟寒天培地で培養し、赤芽球や巨核球コロニーを形成させ (コロニーアッセイ)、その形態や、コロニー内の細胞を巨核球マーカー (CD41、CD42b) や赤芽球マーカー (GPA/CD235a) を用いて、血球前駆細胞の分化傾向を解析した。JAK2V617F を有する iPS 細胞では、EPO 非存在下でも赤芽球系コロニーを形成したことから、これらの iPS 細胞が MPN 患者と同様の特徴を持つことが明らかとなり、試験管内 MPN モデルの構築に成功し (図 1)。

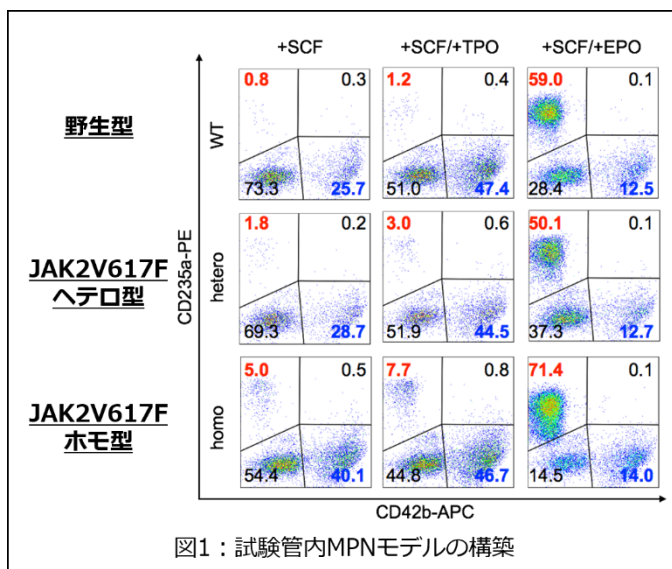


図1：試験管内MPNモデルの構築

### (3) IFN- $\alpha$ の腫瘍幹細胞の細胞増殖に与える影響

野生型に比べて、JAK2V617F 変異ホモ型やヘテロ型の腫瘍幹細胞の増殖、血球コロニー形成が IFN- $\alpha$  によってより抑制されるかを、iPS 細胞から誘導される CD34 陽性細胞の数、およびコロニー形成能により評価した。IFN- $\alpha$  を投与すると、JAK2V617F を有する iPS 細胞、野生型ともに、IFN- $\alpha$  によって、細胞増殖が抑制されることが示された。次に、JAK2V617F を有する iPS 細胞が、特異的に IFN- $\alpha$  に対する感受性が高くなる機序の解明を行った。しかし、JAK2V617F を有する iPS 細胞の IFN- $\alpha$  に対する感受性は、クローン間によってばらつきが大きかった。そこで、さらに iPS 細胞のクローン数を増やして解析を行ったが、野生型との比較で有意な差を示すことができなかった。

### (4) IFN- $\alpha$ の腫瘍幹細胞血球分化に与える影響

IFN- $\alpha$  がホモ型の JAK2V617F 変異を有する細胞により高い抗腫瘍効果を示し (Leukemia 2014;28: 460-63)、ホモ型の JAK2V617F 発現細胞では赤芽球系への分化偏向性があること (Blood 2006;107:4274-81) から、IFN- $\alpha$  が、JAK2V617F 変異量に依存した腫瘍性造血幹細胞の血球分化の偏向性に与える影響を解明した。JAK2V617F 変異ホモ型の腫瘍性造血幹細胞から、赤芽球や巨核球系細胞を誘導する際に IFN- $\alpha$  を培地に添加し、血球分化マーカーのフローサイトメトリ解析を行ない、IFN- $\alpha$  によって起こる血球分化の違いを解析した。

IFN- $\alpha$  によって、JAK2V617F を有する iPS 細胞、野生型ともに、赤芽球系への分化。巨核球系への分化が抑制されることを示した (図 2)。また、JAK2V617F を有する iPS 細胞には、IFN- $\alpha$  に対する感受性が高い傾向を示した。しかし、JAK2V617F を有する iPS 細胞の IFN- $\alpha$  に対する感受性は、クローン間によってばらつきが大きかった。そこで、さらに iPS 細胞のクローン数を増やして解析を行ったが、野生型との比較で、赤芽球系において有意な差を示すことができず、さらなる解析が必要と考えた。

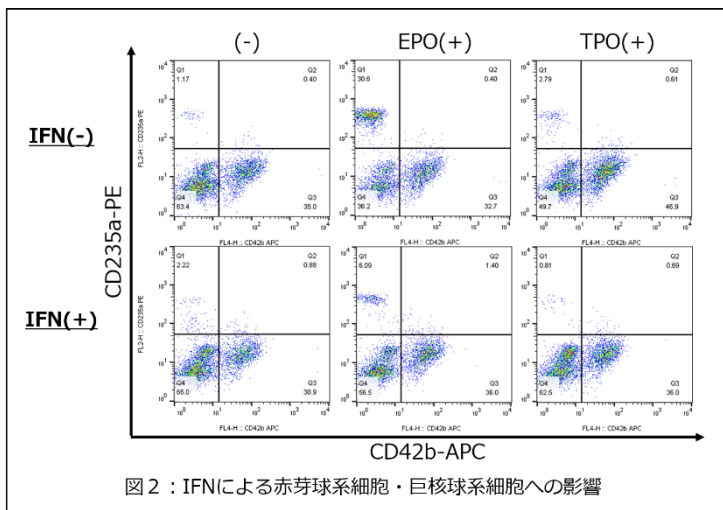


図2：IFNによる赤芽球系細胞・巨核球系細胞への影響

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Edahiro Yoko, Araki Marito, Komatsu Norio	4. 巻 111
2. 論文標題 Mechanism underlying the development of myeloproliferative neoplasms through mutant calreticulin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2682 ~ 2688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14503	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, 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 Morishita Soji, Ochiai Tomonori, Misawa Kyohei, Osaga Satoshi, Inano Tadaaki, Fukuda Yasutaka, Edahiro Yoko, Ohsaka Akimichi, Araki Marito, Komatsu Norio	4. 巻 113
2. 論文標題 Clinical impacts of the mutational spectrum in Japanese patients with primary myelofibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 500 ~ 507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03054-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 Morishita Soji, Yasuda Hajime, Yamawaki Saya, Kawaji Hideya, Itoh Masayoshi, Edahiro Yoko, Imai Misa, Kogo Yasushi, Tsuneda Satoshi, Ohsaka Akimichi, Hayashizaki Yoshihide, Ito Masafumi, Araki Marito, Komatsu Norio	4. 巻 112
2. 論文標題 CREB3L1 overexpression as a potential diagnostic marker of Philadelphia chromosome?negative myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 884 ~ 892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14763	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 枝廣 陽子	4. 巻 61
2. 論文標題 PV診療の最前線	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1187 ~ 1194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.1187	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 Masubuchi Nami, Araki Marito, Yang Yinjie, Hayashi Erina, Imai Misa, Edahiro Yoko, Hironaka Yumi, Mizukami Yoshihisa, Kihara Yoshihiko, Takei Hiraku, Nudejima Mai, Koike Masato, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 34
2. 論文標題 Mutant calreticulin interacts with MPL in the secretion pathway for activation on the cell surface	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 499 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-019-0564-z	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 Inano Tadaaki, Araki Marito, Morishita Soji, Imai Misa, Yasuda Hajime, Nitta Hideaki, Ito Masafumi, Edahiro Yoko, Ochiai Tomonori, Misawa Kyohei, Fukuda Yasutaka, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 187
2. 論文標題 JAK2 exon 12 mutation in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis: Not an exclusive mutation to polycythaemia vera	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 e27 ~ e31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16146	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 枝廣 陽子、小松 則夫	4. 巻 60
2. 論文標題 骨髄線維症患者に対する ruxolitinib の有効性と安全性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 755 ~ 760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.755	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 Edahiro Yoko, Araki Marito, Inano Tadaaki, Ito Masafumi, Morishita Soji, Misawa Kyohei, Fukuda Yasutaka, Imai Misa, Ohsaka Akimichi, Komatsu Norio	4. 巻 102
2. 論文標題 Clinical and molecular features of patients with prefibrotic primary myelofibrosis previously diagnosed as having essential thrombocythemia in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 516 ~ 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejh.13236	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 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 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15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yoko Edahiro, Tomoiku Takaku, Yasutaka Fukuda, Sakiko Harada, Shintaro Kinoshita, Tadaaki Inano, Shuichi Shirane, Yasuharu Hamano, Norio Komatsu
2. 発表標題 第82回日本血液学会学術集会
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 Yasutaka Fukuda, Tomoiku Takaku, Chiho Furuya, Shuichi Shiran, Yoko Edahiro, Yasuharu Hamano, Norio Komatsu
2. 発表標題 Two cases of R-CHOP therapy combined with eltrombopag for treatment DLBCL complicated with AA
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 Shunichiro Yasuda , Satoru Aoyama , Ryoto Yoshimoto , Daisuke Watanabe , Kouhei Yamamoto , Takeo Fujiwara , Yoko Edahiro , Misa Imai , Marito Araki , Norio Komatsu , Osamu Miura , Norihiko Kawamata
2. 発表標題 Overexpression of MPL causes ruxolitinib-resistance in MPN with CALR frame-shift mutations
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 Soji Morishita , Hajime Yasuda , Saya Yamawaki , Hideya Kawaji , Masayoshi Itoh , Yoko Edahiro , Misa Imai , Yasushi Kogo , Satoshi Tsuneda , Akimichi Ohsaka , Yoshihide Hayashizaki , Marito Araki , Norio Komatsu
2. 発表標題 CREB3L1 overexpression as a novel diagnostic marker of myeloproliferative neoplasms
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 Shunichiro Yasuda , Satoru Aoyama , Ryoto Yoshimoto , Daisuke Watanabe , Hiroki Akiyama , Kouhei Yamamoto , Takeo Fujiwara , Emiko Sakaida , Yoko Edahiro , Misa Imai , Marito Araki , Norio Komatsu , Norihiko Kawamata.
2. 発表標題 MPL overexpression induces a high level of mutant-Calr/MPL complex: A novel mechanism of ruxolitinib resistance in myeloproliferative neoplasms with Calr mutations.
3. 学会等名 62nd ASH Annual Meeting and Exposition ( 国際学会 )
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 枝廣陽子
2. 発表標題 PV治療の最前線
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 枝廣陽子、森下総司、稲野資明、福田泰隆、黒川安満、森洋輔、大坂顯通、荒木真理人、小松則夫
2. 発表標題 Characteristics of juvenile essential thrombocythemia
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 福田泰隆、枝廣陽子、森下総司、筒井深雪、新田英昭、安藤純、荒木真理人、小松則夫
2. 発表標題 Polycythemia vera complicated with paraneoplastic vasculitis
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 安田峻一郎、青山慧、吉本龍人、渡邊大介、山本浩平、枝廣陽子、荒木真理人、小松則夫、三浦修、川俣紀彦
2. 発表標題 MPL高発現がCALR変異陽性骨髓増殖性疾患におけるロキソリチニブ耐性のメカニズムである。
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 筒井深雪、森下総司、西野隆、枝廣陽子、常田聡、荒木真理人、大坂顯通、小松則夫
2. 発表標題 The frequency of JAK2 V617F mutation in patients with myocardial or cerebral infarction
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 稲野資明、荒木真理人、森下総司、落合友則、三澤恭平、福田泰隆、緑川直子、櫛島麻衣、伊藤雅文、大佐賀智、枝廣陽子、今井美沙、田口鉄平、奥田真帆、大坂顯通、小松則夫
2. 発表標題 真性トリプルネガティブ本態性血小板血症における臨床的・分子生物学的的特異性
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 増淵 菜弥, 荒木 真理人, 楊 印杰, 林 英里奈, 今井 美沙, 枝廣 陽子, 弘中 由美, 水上 喜久, 木原 慶彦, 小池 正人, 大坂 顯通, 小松 則夫
2. 発表標題 変異型CALRはMPLと分泌経路で相互作用し細胞表面で活性化を引き起こす
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 枝廣陽子、劉暢、荒木真理人、櫛島麻衣、森下総司、今井美沙、増淵菜弥、水上喜久、眞野修一、竹井拓、大坂顯通、小松則夫
2. 発表標題 Correction of JAK2 V617F mutation in PV-derived iPSCs
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 枝廣 陽子, 竹井 拓, Liu Chang, 櫛島 麻衣, 森下 総司, 大坂 顯通, 荒木 真理人, 小松 則夫
2. 発表標題 The impact of allelic burden of JAK2V617F on human hematopoietic cell differentiation.
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増淵 菜弥, 荒木 真理人, 木原 慶彦, 楊 印杰, 今井 美沙, 水上 喜久, 林 英里奈, 弘中 由美, 竹井 拓, 枝廣 陽子, 大坂 顯通, 小松 則夫
2. 発表標題 分泌経路における変異型分子シャペロンとサイトカイン受容体の会合による細胞の腫瘍化
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小松則夫(編) 枝廣陽子他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 285
3. 書名 未来型血液治療学	

〔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
---------	---------