

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03713

研究課題名(和文)小胞体ストレス応答と、腫瘍由来fibrocyteに着目する骨髄増殖性腫瘍研究

研究課題名(英文)MPN research focusing on ER stress response and tumor-derived fibrocytes

研究代表者

下田 和哉 (Shimoda, Kazuya)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：90311844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄増殖性腫瘍(MPN)の増殖機序はJAK2、CALR変異によるJAK-STATシグナル活性化である。一方、CALR変異造血幹細胞(HSC)の特性、および骨髄線維化の機序は未解明である。マウスモデルを用いて、CALR変異HSCにおけるERストレス経路の遺伝子発現プロファイルを明らかにした。また、化学シャペロンによるERストレス緩和がMPNの病態に与える影響を明らかにした。線維化の責任細胞である腫瘍性fibrocyte、その前駆細胞である腫瘍性単球の表面抗原を同定した。既存および新規化合物ライブラリーを用いて単球からfibrocyteの分化を抑制する化合物を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により明らかになったCALR欠損により生じるERストレス応答亢進とその制御に関する知見、そして骨髄線維化の責任細胞である単球由来の腫瘍性fibrocyteの同定と分化経路、治療標的化に関する知見は、MPNの病態、骨髄線維症の発症機構の解明に大きく貢献するものである。これらの成果は2次性骨髄線維症早期診断法や、現在の標準薬物療法であるJAK阻害剤では改善が乏しい骨髄線維化の新規治療法開発の端緒となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The cell proliferation mechanism of myeloproliferative neoplasms (MPN) is JAK-STAT signaling activation by JAK2 and CALR mutations. On the other hand, the characteristics of CALR-mutant hematopoietic stem cells (HSCs) and the mechanism of bone marrow fibrosis are unknown, and the mechanisms of bone marrow fibrosis remain to be elucidated. Using the MPN mouse model, we revealed the gene expression profile of the ER stress pathway in CALR-mutant HSCs. We also clarified the effects of ER stress reduction by chemical chaperones on MPN pathology. We identified the surface antigens of neoplastic fibrocytes, the cells responsible for fibrosis, and their progenitor cells, the neoplastic monocytes. Compounds that inhibit the differentiation of monocytes to fibrocytes were identified using existing and novel compound libraries.

研究分野：血液内科学

キーワード：骨髄増殖性腫瘍 小胞体ストレス 骨髄線維症

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨髄増殖性腫瘍(MPN)の病態において、ドライバー変異である *JAK2*、*CALR* 変異による JAK-STAT シグナル伝達経路の恒常的活性化の機序が明確になってきた。その一方、*CALR* 変異造血幹細胞(HSC) がクローンを拡大するメカニズム、および骨髄線維化のメカニズムに関しては未だ不明である。

CALR 変異は骨髄増殖性腫瘍(MPN)のドライバー変異である。*CALR* 変異は機能獲得型変異であるが、同時に野生型(WT)*CALR* の 3' 領域が欠損していることから、*CALR* 変異細胞では一部の WT *CALR* の機能が喪失していると考えられる。我々は *CALR* 変異マウスモデルを用いて、*CALR* のシャペロン機能喪失がもたらす小胞体ストレス応答の亢進を見出した。他の研究者からは、HSC における軽度の ER ストレスは HSC の自己複製能を亢進させることが報告されており (Nature 510:268, 2014)、ER ストレス応答の亢進は *CALR* 変異 MPN の病態形成に寄与している可能性がある。

骨髄線維化の機序は、MPN 研究における未解決課題である。骨髄線維症治療の第一選択薬である JAK 阻害剤 ruxolitinib 治療は、症状のコントロールや脾腫の改善には有用であるが、骨髄の線維化や貧血の改善はほとんどみられない。我々は骨髄線維化の病態に間葉系細胞の fibroblast ではなく、血液細胞由来の fibrocyte が関与することを見出した。

2. 研究の目的

- (1) *CALR* 欠損により生じる ER ストレスが変異 HSC に及ぼす影響を解明し、亢進した ER ストレスを標的とする治療開発の proof of concept を得ること。
- (2) MPN 腫瘍細胞が fibrocyte へ分化するメカニズムの解明と、単球-fibrocyte 分化経路を標的とした、2 次性骨髄線維症早期診断法および新規治療法を開発すること。

3. 研究の方法

- (1) 細胞株や *CALR* 変異 (*CALR*^{del152}) 細胞を用いて、RNAseq や real-time PCR 解析を行い、ER ストレス経路のプロファイリングを行った。解析の標的細胞としては細胞株の他、HSC を含む LSK 分画を用いた。

増殖能が亢進する、あるいはサイトカイン非依存性増殖能を獲得することを見いだしている *CALR* 変異ノックイン CMK 細胞株、F-34P-MPL 細胞株を ER ストレスを減弱させる chemical chaperon (4-phenylbutyric acid (4PBA), Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA)) などで処理し、細胞増殖能を検討。

CALR 欠損 HSC を WT HSC とともに競合移植し、レシピエントマウスの造血におけるは *CALR* 欠損細胞のキメリズムを確認する。*CALR* 欠損 HSC でみられる自己複製能亢進が、*CALR* 欠損により亢進した ER ストレスによるものなのかを解析するために、同モデルにおいて 4PBA や TUDCA を投与したレシピエントマウス内でのドナー細胞由来キメリズムを非投与群と比較検討する。

MPN 患者細胞の中では、*CALR* 変異蛋白の発現と同時に、*CALR* のヘテロ欠損または完全欠損が生じている。*CALR*^{-/-};*CALR*^{del152} HSC、*CALR*^{-/-};*CALR*^{del152} HSC を WT HSC とともに競合移植すると、レシピエントマウスは ET を発症する。このマウスを 4PBA や TUDCA で処理し、ER ストレスの緩和が病態に与える影響(治療効果)、変異 HSC に与える影響を解析する。

- (2) Fibrocyte は単球から分化する。PMF を発症する *JAK2* 変異マウスの末梢血では fibrocyte の

前駆細胞である単球が増加している。細胞内染色をすると末梢血単球の2-3%はcollagenが陽性である。表面抗原により分取した単球のサブ分画を *in vitro* で培養し、fibrocyte への分化能が高い単球分画を同定する。同時に単球のサブ分画ごとに RNAseq による遺伝子発現解析を行い、高い fibrocyte 分化能をもつ単球分画で特異的に発現が増加する膜蛋白の同定を試みる。

単球から fibrocyte への分化を標的とした治療法を開発するために、*Jak2* 変異 fibrocyte の生存を指標としたスクリーニング系を確立し、東京大学創薬機構から供与を受けた 1630 種類の既存薬、1920 種類の新規化合物ライブラリーのスクリーニングを行う。

4. 研究成果

CALR 欠損、CALR ヘテロ欠損、WT の各マウス HSC の遺伝子発現を RNAseq で解析し CALR 変異 HSC における ER ストレス経路 profiling を行い、明らかにした。また、ER ストレス関連分子について real-time PCR 発現定量を行った。これらの細胞に CALR 変異蛋白を発現させたマウスを作成し、表現型解析を行った。ケミカルシャペロンを用いた ER ストレスの緩和が与える影響の解析を行った。

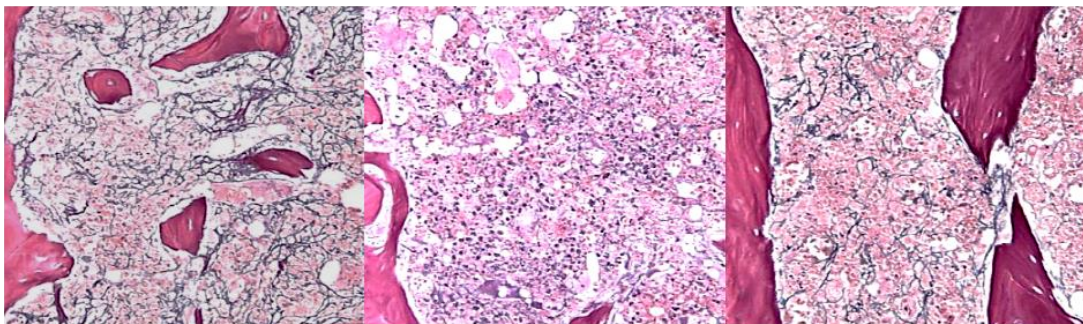
腫瘍性 fibrocyte、またはその前駆細胞である腫瘍性単球の表面抗原を同定するための実験を行った。表面抗原により分取した単球サブ分画を培養、fibrocyte 前駆分画同定を試みた。ある程度の純化は達成できたが、高純度で純化できる正確な同定はこの手法では困難だった。次に collagen の発現を生細胞の状態でモニタリングできる collagen/GFP-TG マウスを用いる手法や、単一細胞解析の手法を用いて腫瘍性単球の表面抗原の同定を試みており、検討を継続している。

図 *Jak2* 変異マウスにおける薬剤Aの骨髄線維化改善効果

Vehicle 投与

薬剤A投与

JAK阻害剤ruxolitinib投与



生後3か月目からそれぞれの薬剤を12週間投与後の骨髄像

Jak2 変異 fibrocyte の生存を指標としたスクリーニング系を確立し、東京大学創薬機構から供与を受けた 1630 種類の既存薬、1920 種類の新規化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。単独で *Jak2* 変異腫瘍性 fibrocytes の生存を 80% 以上抑制する既存薬 35 種、新規化合物 10 種を同定した。これらの薬剤が阻害する経路は、fibrocyte の生存シグナルに必須と想定される。現在、これらの薬剤の効果の *in vivo* での検証を開始している。同定した化合物の中から、図に示すような優れた抗線維化効果を示すものも得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Shinoda Daisuke, Nakajima-Takagi Yaeko, Oshima Motohiko, Koide Shuhei, Aoyama Kazumasa, Saraya Atsunori, Harada Hironori, Rahmutulla Bahityar, Kaneda Atsushi, Yamaguchi Kiyoshi, Furukawa Yoichi, Koseki Haruhiko, Shimoda Kazuya, Tanaka Tomoaki, Sashida Goro, Iwama Atsushi	4. 巻 36
2. 論文標題 Insufficiency of non-canonical PRC1 synergizes with JAK2V617F in the development of myelofibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 452 ~ 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01402-2	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 Shimoda Kazuya, Ozono Yoshinori, Shide Kotaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Fibrocytes in primary myelofibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 2101 ~ 2103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27971	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 Kimishima Yusuke, Misaka Tomofumi, Yokokawa Tetsuro, Wada Kento, Ueda Koki, Sugimoto Koichi, Minakawa Keiji, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Oshima Motohiko, Koide Shuhei, Shide Kotaro, Shimoda Kazuya, Iwama Atsushi, Ikeda Kazuhiko, Takeishi Yasuchika	4. 巻 12
2. 論文標題 Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension with ALK1 upregulation in lung neutrophils	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-26435-0	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 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 TI, Kada A, Saito AM, 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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Noriyuki, Yamauchi Takuji, Kawano Noriaki, Ono Rintaro, Yoshida Shuro, Miyamoto Toshihiro, Kamimura Tomohiko, Shultz Leonard D., Saito Yoriko, Takenaka Katsuto, Shimoda Kazuya, Harada Mine, Akashi Koichi, Ishikawa Fumihiko	4. 巻 115
2. 論文標題 Circulating CD34+ cells of primary myelofibrosis patients contribute to myeloid-dominant hematopoiesis and bone marrow fibrosis in immunodeficient mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 198 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03239-y	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 Kawano Noriaki, Saito Noriyuki, Yoshida Shuro, Kitanaka Akira, Shide Kotaro, Marutsuka Kousuke, Ohshima Koichi, Shimoda Kazuya	4. 巻 256
2. 論文標題 Immunohistopathological Analysis of Extramedullary Hematopoiesis and Angiogenesis of Spleen in a Case of Primary Myelofibrosis with Huge Splenomegaly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 119 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.256.119	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 Mesa Ruben, Oh Stephen T., Gerds Aaron T., Gupta Vikas, Catalano John, Cervantes Francisco, Devos Timothy, Hus Marek, Kiladjian Jean-Jacques, Lech-Maranda Ewa, McLornan Donal, Palmer Jeanne, Platzbecker Uwe, Treli?ski Jacek, Shimoda Kazuya, Donahue Rafe, D' Hollander Koenraad, Kowalski Mark, Verstovsek Srdan	4. 巻 -
2. 論文標題 Mometinib reduces transfusion requirements in patients with myelofibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2022.2043304	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 該当する

1. 著者名 Ogasawara Toshie, Kawauchi Kiyotaka, Ono Takuya, Marshall Shoko, Shide Kotaro, Shimoda Kazuya, Mori Naoki, Sakura Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 JAK2-negative acute monocytic leukemia with TET2 mutation in essential thrombocythemia with JAK2 mutation with literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia Research Reports	6. 最初と最後の頁 100194 ~ 100194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2019.100194	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 Ozono Yoshinori, Shide Kotaro, Kameda Takuro, Kamiunten Ayako, Tahira Yuki, Sekine Masaaki, Akizuki Keiichi, Nakamura Kenichi, Iwakiri Hisayoshi, Sueta Mitsue, Hidaka Tomonori, Kubuki Yoko, Yamamoto Shojiro, Hasuike Satoru, Sawaguchi Akira, Nagata Kenji, Shimoda Kazuya	4. 巻 35
2. 論文標題 Neoplastic fibrocytes play an essential role in bone marrow fibrosis in Jak2V617F-induced primary myelofibrosis mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 454 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-020-0880-3	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 Shide Kotaro, Kameda Takuro, Kamiunten Ayako, Ozono Yoshinori, Tahira Yuki, Yokomizo-Nakano Takako, Kubota Sho, Ono Masaya, Ikeda Kazuhiko, Sekine Masaaki, Akizuki Keiichi, Nakamura Kenichi, Hidaka Tomonori, Kubuki Yoko, Iwakiri Hisayoshi, Hasuike Satoru, Nagata Kenji, Sashida Goro, Shimoda Kazuya	4. 巻 136
2. 論文標題 Calreticulin haploinsufficiency augments stem cell activity and is required for onset of myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 106 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019003358	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 Fagnan A, Bagger FO, Piquet-Borrer MR, Ignacimoutou C, Caulier A, Lopez CK, Robert E, Uzan B, Gelsi-Boyer V, Aid Z, Thirant C, Moll U, Tauchmann S, Kurtovic-Kozaric A, Maciejewski J, Dierks C, Spinelli O, Salmoiraghi S, Pabst T, Shimoda K, Mercher T	4. 巻 136
2. 論文標題 Human erythroleukemia genetics and transcriptomes identify master transcription factors as functional disease drivers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 698 ~ 714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019003062	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 Shimoda Kazuya, Takahashi Naoto, Kirito Keita, Iriyama Noriyoshi, Kawaguchi Tatsuya, Kizaki Masahiro	4. 巻 112
2. 論文標題 JSH Practical Guidelines for Hematological Malignancies, 2018: I. Leukemia-4. Chronic myeloid leukemia (CML)/myeloproliferative neoplasms (MPN)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 268 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02964-0	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 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 116
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 215 ~ 227
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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 TI, Kada A, Saito AM, Shimoda K, Sugimoto Y, Kurokawa T, Tomita A, Hashimoto Y, Akashi K, Matsumura I, Takenaka K, Komatsu N.	4. 巻 116
2. 論文標題 Clinical characteristics of Japanese patients with polycythemia vera: results of the JSH-MPN-R18 study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 696 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03412-x	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 幣 光太郎	4. 巻 63
2. 論文標題 骨髄増殖性腫瘍の新たな展開	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 647 ~ 654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.63.647	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 0件)

1. 発表者名 Ikeda K, Misaka T, Kimishima Y, Yokokawa T, Minakawa K, Ueda K, Oshima M, Koide S, Shide K, Shimoda K, Nakajima O, Iwama A, Takeishi Y
2. 発表標題 Hematopoietic cells with MPN driver mutations promote pulmonary hypertension
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 Kamiunten A, Tahira Yuki, Akizuki K, Sekine M, Kameda T, Shide K, Hidaka T, Kubuki Y, Shimoda K
2. 発表標題 Loss of EZH2 does not affect the severity of murine myeloproliferative neoplasms with CALR mutation
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 Shinoda D, Nakajima Y, Oshima M, Koide S, Aoyama K, Saraya A, Harada H, Koseki H, Shimoda K, Sashida G, Iwama A
2. 発表標題 PRC1.1 insufficiency promotes the development of myelofibrosis
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 Shide K, Ogawa S, Kamiunten A, Kubuki Y, Takeuchi M, Matsue K, Shimomura T, Suzushima H, Kawano N, Yamashita K, Yasumi M, Karasuno T, Imataki O, Kadowaki N, Yonezawa A, Otsuka E, Hidaka T, Kameda T, Akizuki K, Sekine M, Tahira Y, Shimoda K
2. 発表標題 RNA splicing machinery gene mutations in patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) in Japan
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 Edahiro K, 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 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 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 Ochiai T, 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 Secondary malignancies in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms: 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 Tahira Y, Shide K, Kamiunten A, Kameda T, Akizuki K, Sekine M, Hidaka T, Kubuki Y, Shimoda K
2. 発表標題 Renal impairment associated with myeloproliferative neoplasm (MPN)
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 幣光太郎、上運天綾子、大園芳範、亀田拓郎、田平優貴、秋月溪一、関根雅明、日高智徳、久富木庸子、下田和哉
2. 発表標題 JAK2V617F による炎症性サイトカインIL1 の産生亢進メカニズム
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 小川紗葵、幣光太郎、上運天綾子、久富木庸子、竹内正美、末永孝生、下村泰三、鈴島仁、河野徳明、山下清、安見正人、烏野隆博、今滝修、門脇則光、米澤昭仁、大塚英一、日高智徳、亀田拓郎、秋月溪一、関根雅明、田平優貴、下田和哉
2. 発表標題 骨髄増殖性腫瘍におけるSRSF2, U2AF1, IDH 変異の頻度と予後への影響
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 藤原志保、幣光太郎、下田和哉、有馬信之、木村由紀子、渡邊祐子、下村泰三、鈴島仁
2. 発表標題 CALR 変異を伴った5 番染色体長腕欠失の骨髄異形成症候群の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 田平優貴、幣光太郎、大園芳範、上運天綾子、亀田拓郎、秋月溪一、関根雅明、日高智徳、久富木庸子、下田和哉
2. 発表標題 マウスモデルにおいてJak2V617F 変異によって誘導される骨髄増殖性腫瘍に伴う腎障害
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 Yoko Edahiro, Kohshi Ohishi, Akihiko Gotoh, Katsuto Takenaka, Hirohiko Shibayama, Takayuki Shimizu, Kensuke Usuki, Kazuya Shimoda, Masafumi Ito, Scott A. VanWart, Oleh Zagrijtschuk, Albert Qin, Hiroaki Kawase, Narihisa Miyachi, Toshiaki Sato, Norio Komatsu, Keita Kirito
2. 発表標題 Safety and efficacy of ropeginterferon alfa-2b in Japanese polycythemia vera patients: Phase 2 study
3. 学会等名 第84 回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Tahira, Kotaro Shide, Takuro Kameda, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Kazuya Shimoda
2. 発表標題 TYK2 is essential for inhibition of cell proliferation by IFN
3. 学会等名 第84 回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 下田和哉	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2572
3. 書名 内科学 第12版 [原発性骨髄線維症]	

1. 著者名 田平優貴、下田和哉	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 432
3. 書名 専門医のための血液病学 [白血球系疾患 原発性骨髄線維症]	

1. 著者名 下田和哉、入山規良、川口辰哉、木崎昌弘、桐戸敬太、高橋直人	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 428
3. 書名 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版 [2020年4月] [慢性骨髄性白血病・骨髄増殖性腫瘍 (CML/MPN)]	

1. 著者名 下田和哉	4. 発行年 2020年
2. 出版社 凸版印刷株式会社	5. 総ページ数 72
3. 書名 Hematopaseo [骨髄増殖性腫瘍の分子病態研究の進歩 ドライバー変異とエピゲノム異常の関わり]	

1. 著者名 上運天綾子、下田和哉	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 637
3. 書名 EBM 血液疾患の治療 2021-2022 [原発性骨髄線維症 (PMF) の治療]	

1. 著者名 福井 次矢、高木 誠、小室 一成 (下田和哉)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192
3. 書名 今日の治療指針 2023年版 [デスク判] (血液疾患 原発性骨髄線維症)	

〔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	久富木 庸子 (Kubuki Yoko) (00284836)	宮崎大学・医学部・講師 (17601)	
研究分担者	幣 光太郎 (Shide Kotaro) (20468028)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	亀田 拓郎 (Kameda Takuro) (30468029)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	

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