

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04827

研究課題名(和文) 臨床応用に向けたヒト白血病幹細胞特異的標的分子TIM-3の機能解明

研究課題名(英文) lucidation of molecular function of TIM-3 in human leukemic stem cells

研究代表者

赤司 浩一 (Akashi, Koichi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：80380385

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においては、我々が先行研究で同定したヒト白血病幹細胞特異的表面抗原TIM-3分子に関して、その臨床応用を見据えて、下流のシグナル分子群の同定、幹細胞性機能制御メカニズムの解明に取り組んだ。TIM-3分子と直接結合しシグナル伝達を行う分子としてHCK/p-120 cateninを同定し、これらの分子がcanonical Wnt/ cateninシグナル経路を恒常的に活性化させることを明らかにした。また、TIM-3シグナルの下流で幹細胞性維持に必要な代謝特性として分岐鎖アミノ酸代謝経路の機能解明を行った。また、TIM-3陽性残存白血病幹細胞と臨床的予後の相関についても明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の遂行により、TIM-3シグナルの全体像を明らかにすることができた。TIM-3分子はT細胞においてはPD-1とともに免疫チェックポイント分子として、T細胞への抑制性のシグナルを生じるとされてきた。しかしながら、AML細胞、特にヒト白血病幹細胞においては幹細胞性維持に必要なcanonical Wnt/ catenin経路を制御する重要なシグナル分子であることを証明し、同一のTIM-3分子であっても下流のシグナル分子の違いにより、その機能が大きく変化することが明らかとなった。TIM-3を標的とした新規治療が臨床応用を目指す場合に、本研究の果たした意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)： In this study, we sought to clarify the function of TIM-3, a human leukemic stem cells (LSCs)-specific surface molecule in AML. We identified HCK and p-120 catenin as LSCs-specific signaling molecules involved in TIM-3-signaling in AML. TIM-3/HCK/p-120catenin molecules constitutively activate canonical Wnt/ -catenin pathway to maintain the stemness via TIM-3/Gal-9 autocrine loop. We further found the branched chain amino acids (BCAAs) metabolism pathway as a critical metabolic mechanism underlying the maintaining the stemness of AML via regulating PRC2 function in TIM-3+LSCs. Regarding the clinical significance of TIM-3 as a marker for measurable residual disease (MRD), we retrospectively analyzed the frequencies of TIM-3+ cells within CD34+ CD38- stem cell fraction early after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). Our cohort study revealed that the frequency of TIM-3+LSCs strongly correlated with the relapse risk after allo-SCT.

研究分野：血液内科学

キーワード：TIM-3 白血病幹細胞

1. 研究開始当初の背景

造血器腫瘍分野においては、いわゆる「がん幹細胞」の存在が広く認められている。がん幹細胞はがんを構成する細胞の階層の頂点に位置し、がんの進展は遺伝子異常の集積により成立したがん幹細胞の進化と選択に依存する。次世代シーケンサーによる時系列に沿った遺伝子解析により、白血病幹細胞化に伴う遺伝子異常が数多く同定され、本疾患が遺伝子学的には極めて多様性に富む疾患単位であることが判明した。一方、長期潜伏後の再発など臨床でよく見られる現象は、階層性を基本とする考え方だけでは説明できないため、環境や外的ストレスに適応し潜むための白血病幹細胞の代謝機構の可塑性も注目されている。白血病幹細胞は、白血病細胞の1~10%程度を占める CD34⁺CD38⁻細胞分画に濃縮されており、免疫不全マウスを用いた異種移植でヒト白血病をマウス内で再構築する能力を持つ。我々は、純化したヒト AML 幹細胞に発現し正常造血幹細胞には発現していない分子を網羅的に探索し、ヒト AML 幹細胞特異的な膜表面分子として TIM-3 を同定した (Cell Stem Cell 7, 2010)。また、TIM-3 分子の白血病幹細胞における機能として、ヒト骨髄性白血病細胞自身が TIM-3 リガンドである GAL-9 を産生し自らの自己再生を刺激するオートクラインメカニズムを同定した (Cell Stem Cell 17, 2015)。

TIM-3 は、膜一回貫通タンパクであり、T リンパ球に発現する免疫チェックポイント分子のひとつとして最初に報告された。TIM-3 は PD-1 に続く第 2 世代チェックポイント分子として期待され、現在も免疫チェックポイント分子としての開発が継続されている。しかしながら、免疫チェックポイント分子として最初に注目された歴史から、骨髄性白血病幹細胞におけるその役割に関しては数多くの未解決な問題がある。

2. 研究の目的

本研究計画では、白血病幹細胞における TIM-3 シグナルの成立、維持、寛解後の再発などにおける役割とそのメカニズム、TIM-3 の下流シグナル伝達分子群の同定などに取り組む。これらの研究により、世界に先駆けてヒト白血病幹細胞における TIM-3 分子の機能と有用性を包括的に理解し、この分野の臨床と研究に大きな貢献を果たすことを目的とする。

3. 研究の方法

これまでの先行研究データに基づき、以下の 3 つの研究を本研究の柱とし、TIM-3 を軸とした骨髄系腫瘍共通のがん幹細胞制御機構を研究し、治療開発基盤を確立する。

1. TIM-3 シグナルが制御する自己複製、増殖機構の解明
2. TIM-3 シグナルが制御する未分化性維持機構の解明
3. 治療抵抗性 TIM-3⁺白血病幹細胞が、潜伏期に依存する分子機構の解明

4. 研究成果

1. TIM-3 シグナルが制御する自己複製、増殖機構の解明

TIM-3 シグナル経路の探索のために TIM-3 を発現する AML 細胞株 KASUMI-3 を用いて TIM-3 分子のノックダウン (KD) 実験を行った。この KD 細胞株を免疫不全マウスへの異種移植実験を行ったところ、in vivo における AML 再構築能力が大きく低下し、著明な白血病幹細胞性の低下が生じた (図 1 A)。そこで、この TIM-3 分子を KD した KASUMI-3 細胞の網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、組織幹細胞性維持に重要とされる canonical Wnt pathway 関連、標的遺伝子群の抑制がコントロールと比較して認められた (図 1 B)。実際に TIM-3 KD により、Wnt pathway により制御される β -catenin の蓄積および核内移行が阻害されることを確認した。この TIM-3/Gal-9 相互作用による Wnt pathway 活性化機構として、我々は、Gal-9 刺激により TIM-3 シグナル下流で canonical Wnt pathway シグナル活性化に必須の LRP6 分子のリン酸化が生じること、さらにこの現象は、Src family kinase である Hematopoietic cell kinase (HCK) 分子の阻害を行った場合にのみキャンセルされることから (図 1 C)、TIM-3 分子の細胞質 SH2 binding domain

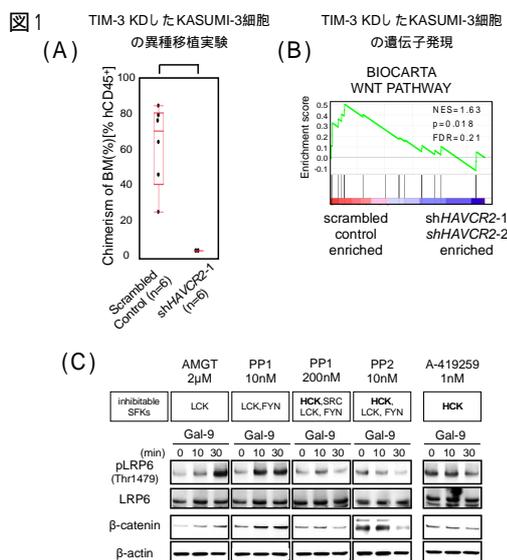
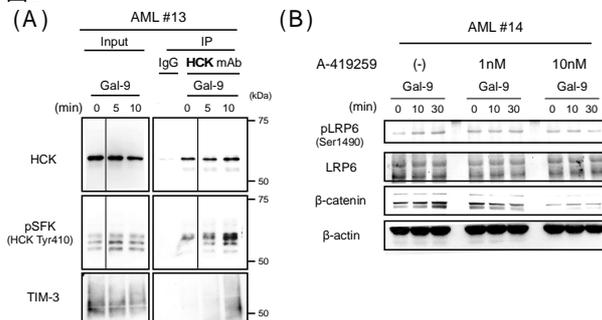


図 1 TIM-3 分子の細胞質 SH2 binding domain

に HCK 分子が結合することで AML 細胞特異的な canonical Wnt pathway シグナル活性化が生じる可能性を考慮した。AML 細胞を用いて免疫共沈降実験を行うと Gal-9 刺激により TIM-3 分子と HCK 分子が AML 細胞において結合することが確認された (図 2 A)。HCK 特異的な阻害剤により、AML 細胞において TIM-3 シグナル下流での LRP6 分子のリン酸化や、 β -catenin がキャンセルすることも確認した (図 2 B)。すなわち、HCK 分子は TIM-3 分子の細胞質 SH2 binding domain に結合する AML 特異的な Src family kinase であることが示された。

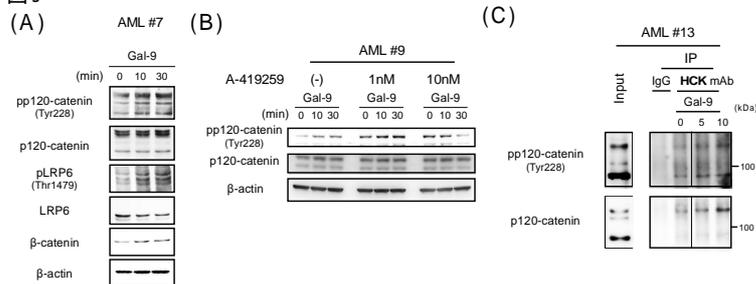
図 2



次に HCK の基質分子のなかで canonical Wnt pathway 活性化に重要な分子として知られている p-120 catenin に着目した。AML 細胞において TIM-3 シグナルにより p-120catenin の活性化型リン酸化が誘導されること (図 3 A)、HCK 特異的な阻害剤により、TIM-3 シグナルによる p-120catenin の活性化がキャンセルされることを確認した (図 3 B)。また、AML 細胞を用いて免疫共沈降実験を行うと Gal-9 刺激により、HCK 分子と p-120catenin 分子が結合することが確認された (図 3 C)。さらに、TIM-3 分子を発現するヒト T 細胞においては、AML 細胞に特異的な HCK/p-120catenin 分子の発現が伴わないことから、同一の TIM-3 シグナル下流であっても canonical

Wnt pathway の活性化が生じないことを見出した。これらのデータをもとに白血病幹細胞に特異的な Wnt pathway 活性化を担う TIM-3/HCK/p-120catenin を同定した (Sakoda et al., Blood Adv 2023)。

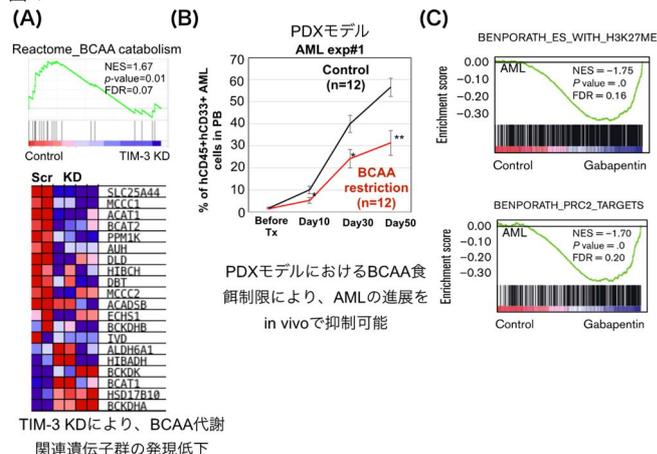
図 3



2. TIM-3 シグナルが制御する未分化性維持機構の解明

我々は、先行研究において順化したヒト CD34+AML 細胞およびヒト CD34+造血幹前駆細胞 (HSPCs) の網羅的代謝産物データベースを構築したそのデータ解析結果から、ヒト AML 細胞において、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の細胞内含有量が非常に亢進していることを見出した。さらに上記の TIM-3KD を行った KASUMI-3 細胞の遺伝子発現解析結果から、TIM-3KD によりこの BCAA 代謝に関連する一連の遺伝子発現が抑制されていることを見出した (図 4 A)。そこで TIM-3 シグナルの下流で BCAA 代謝がどのように AML 幹細胞性、未分化性維持に寄与するか の解明に取り組んだ。BCAA が必須アミノ酸であること、

図 4

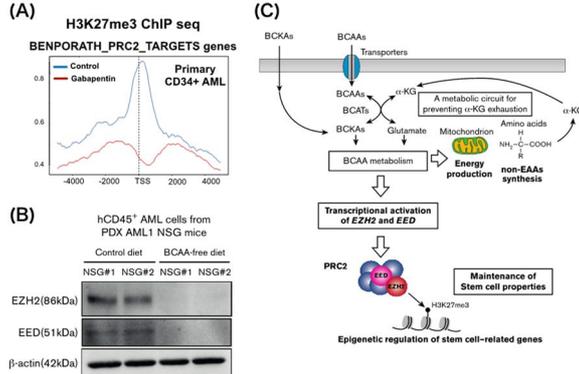


AML 細胞において細胞内に高レベルで含有されていたことから AML 細胞は BCAA 要求性が高いと仮説をたてた。この仮説を検証するべく異種移植モデルにより、BCAA 食餌制限をしたところ、マウス内でのヒト AML の再構築が強力に抑制された (図 4 B)。さらに、この BCAA 食餌制限を受けたマウス骨髄から再度濃縮したヒト AML 細胞を、BCAA 非制限食餌を摂食している 2 次マウスに移植したところ、2 次マウスへの生着が抑制された。すなわち、一過性の生体内での BCAA 制限が、白血病幹細胞の自己再生能力に長期間の障害を与えたと考えられる。以上から BCAA 代謝が epigenetic な機構を介して白血病幹細胞性および未分化性維持に重要な役割を果たしていると考えられた。次に in vitro でヒト AML 細胞の BCAA 代謝を阻害し、どのような遺伝子発現変化が生じるが検証を行ったところ、BCAA 代謝阻害により、ES 細胞や iPS 細胞等の幹細胞において未分化性維持のために PRC2 によるヒストン H3K27me3 修飾により発現が抑制されるべき遺伝子群の発現が上昇することを見出した (図 4 C)。すなわち、BCAA 代謝阻害により、PRC2 機能が抑制される可能性が示された。

実際に抗 H3K27me3 抗体を用いて、AML 細胞に対する BCAA 代謝阻害の前後で ChIP-seq を行ったところ、既知の PRC2 標的遺伝子の転写開始点周辺において、H3K27me3 修飾レベルが減少し、

PRC2 機能が低下していることが明らかとなった(図5A)。この機構として、BCAA代謝活性が低下すると PRC2 のコアコンポーネントである EZH2 および EED の発現が転写レベルで抑制されることを見出した。実際に上述の BCAA 食餌制限を行った免疫不全マウス内のヒト AML 細胞においても EZH2, EED がタンパクレベルで減少しており(図5B)、BCAA代謝が AML において PRC2 コアコンポーネント発現維持による AML 未分化性維持に重要な代謝経路であることを明らかにした(図5C)(Kikushige et al., Blood Adv 2023)。

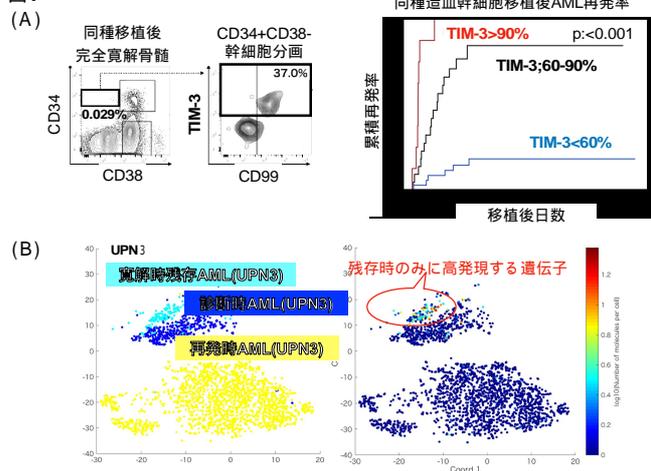
図5



3. 治療抵抗性 TIM-3+白血病幹細胞が、潜伏期に依存する分子機構の解明

実臨床データから、同種造血幹細胞移植後の CD34+CD38- 幹細胞分画における TIM-3+細胞の割合が、再発と非常に強い相関を示すことを見出している(図6A)(Sakoda et al., submitted)。そこで本研究においては、TIM-3 を標識として AML の発症、寛解、再発の各フェーズの臨床検体を用いて、single cell レベルで遺伝子発現と遺伝子変異を同時解析し、寛解時潜伏メカニズム、治療抵抗性メカニズムなどの解明に取り組んだ。

図6



同一 AML 症例の診断時、寛解時、再発時の CD34+ 骨髄細胞を用いて single cell RNA-seq を行った。その結果、寛解時に残存する CD34+CD38-TIM-3+ 白血病幹細胞は、診断時、再発時とは異なる特徴的な遺伝子発現プロファイルを示すことを見出した(図6B)。興味深いことに、解潜伏時にのみ特異的に発現上昇を認める遺伝子群は、複数の異なる症例の解析結果でも共通して認められることから、治療抵抗性 TIM-3+ 白血病幹細胞が残存、潜伏するメカニズムに関連すると想定された。現在、これらの残存潜伏時に特異的に高発現する複数の候補遺伝子に対して、現在、機能解析を継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Sakoda Teppei, Kikushige Yoshikane, Miyamoto Toshihiro, Irifune Hidetoshi, Harada Takuya, Hatakeyama Kiwamu, Kunisaki Yuya, Kato Koji, Akashi Koichi	4. 巻 -
2. 論文標題 TIM-3 signaling hijacks the canonical Wnt/ -catenin pathway to maintain cancer stemness in acute myeloid leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood Advances	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） 10.1182/bloodadvances.2022008405	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 Nakao Fumihiko, Setoguchi Kiyoko, Semba Yuichiro, Yamauchi Takuji, Nogami Jumpei, Sasaki Kensuke, Imanaga Hiroshi, Terasaki Tatsuya, Miyazaki Manaka, Hirabayashi Shigeki, Miyawaki Kohta, Kikushige Yoshikane, Masuda Takeshi, Akashi Koichi, Maeda Takahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Targeting a mitochondrial E3 ubiquitin ligase complex to overcome AML cell-intrinsic Venetoclax resistance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia	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/s41375-023-01879-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 Sugio Takeshi, Baba Shingo, Mori Yasuo, Yoshimoto Goichi, Kamesaki Kenjiro, Takashima Shuichiro, Urata Shingo, Shima Takahiro, Miyawaki Kohta, Kikushige Yoshikane, Kunisaki Yuya, Numata Akihiko, Takenaka Katsuto, Iwasaki Hiromi, Miyamoto Toshihiro, Ishigami Kousei, Akashi Koichi, Kato Koji	4. 巻 116
2. 論文標題 Prognostic value of pre-transplantation total metabolic tumor volume on 18fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography in relapsed and refractory aggressive lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 603 ~ 611
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-022-03394-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 Sasaki Kensuke, Yamauchi Takuji, Semba Yuichiro, Nogami Jumpei, Imanaga Hiroshi, Terasaki Tatsuya, Nakao Fumihiko, Akahane Koshi, Inukai Takeshi, Verhoeyen Els, Akashi Koichi, Maeda Takahiro	4. 巻 139
2. 論文標題 Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies rationally designed combination therapies for <i>CRLF2</i>-rearranged Ph-like ALL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 748 ~ 760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2021012976	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 Yasuo, Harada Takuya, Yoshimoto Goichi, Shima Takahiro, Numata Akihiko, Jinnouchi Fumiaki, Yamauchi Takuji, Kikushige Yoshikane, Kunisaki Yuya, Kato Koji, Takenaka Katsuto, Akashi Koichi, Miyamoto Toshihiro	4. 巻 116
2. 論文標題 Risk factors for late cytomegalovirus infection after completing letermovir prophylaxis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 258 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03348-2	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 Miyawaki Kohta, Kato Koji, Sugio Takeshi, Sasaki Kensuke, Miyoshi Hiroaki, Semba Yuichiro, Kikushige Yoshikane, Mori Yasuo, Kunisaki Yuya, Iwasaki Hiromi, Miyamoto Toshihiro, Kuo Frank C., Aster Jon C., Ohshima Koichi, Maeda Takahiro, Akashi Koichi	4. 巻 6
2. 論文標題 A germinal center-associated microenvironmental signature reflects malignant phenotype and outcome of DLBCL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2388 ~ 2402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021004618	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 Kikushige Yoshikane, Miyamoto Toshihiro, Kochi Yu, Semba Yuichiro, Ohishi Maki, Irifune Hidetoshi, Hatakeyama Kiwamu, Kunisaki Yuya, Sugio Takeshi, Sakoda Teppei, Miyawaki Kohta, Kato Koji, Soga Tomoyoshi, Akashi Koichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Human acute leukemia utilizes branched-chain amino acid catabolism to maintain stemness through regulating PRC2 function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	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) 10.1182/bloodadvances.2022008242	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 Nakano Michitaka, Taguchi Ryosuke, Kikushige Yoshikane, Isobe Taichi, Miyawaki Kohta, Mizuno Shinichi, Tsuruta Nobuhiro, Hanamura Fumiyasu, Yamaguchi Kyoko, Yamauchi Takuji, Ariyama Hiroshi, Kusaba Hitoshi, Nakamura Masafumi, Maeda Takahiro, Kuo Calvin J., Baba Eishi, Akashi Koichi	4. 巻 -
2. 論文標題 RHAMM marks proliferative subpopulation of human colorectal cancer stem cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	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) 10.1111/cas.15795	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 Hatakeyama Kiwamu, Hieda Michinari, Semba Yuichiro, Moriyama Shohei, Wang Yuqing, Maeda Takahiro, Kato Koji, Miyamoto Toshihiro, Akashi Koichi, Kikushige Yoshikane	4. 巻 4
2. 論文標題 TET2 Clonal Hematopoiesis Is Associated With Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Patients With Lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACC: CardioOncology	6. 最初と最後の頁 141 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2022.01.098	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 Ito Mamoru, Nakano Michitaka, Ariyama Hiroshi, Yamaguchi Kyoko, Tanaka Risa, Semba Yuichiro, Sugio Takeshi, Miyawaki Kohta, Kikushige Yoshikane, Mizuno Shinichi, Isobe Taichi, Tanoue Kenro, Taguchi Ryosuke, Ueno Shohei, Kawano Takahito, Murata Masaharu, Baba Eishi, Akashi Koichi	4. 巻 532
2. 論文標題 Macrophages are primed to transdifferentiate into fibroblasts in malignant ascites and pleural effusions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 215597 ~ 215597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2022.215597	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 Sasaki Kensuke, Yamauchi Takuji, Semba Yuichiro, Nogami Jumpei, Imanaga Hiroshi, Terasaki Tatsuya, Nakao Fumihiko, Akahane Koshi, Inukai Takeshi, Verhoeyen Els, Akashi Koichi, Maeda Takahiro	4. 巻 139
2. 論文標題 Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies rationally designed combination therapies for <i>CRLF2</i>-rearranged Ph-like ALL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 748 ~ 760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2021012976	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 Hatakeyama Kiwamu, Hieda Michinari, Semba Yuichiro, Moriyama Shohei, Wang Yuqing, Maeda Takahiro, Kato Koji, Miyamoto Toshihiro, Akashi Koichi, Kikushige Yoshikane	4. 巻 4
2. 論文標題 TET2 Clonal Hematopoiesis Is Associated With Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Patients With Lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACC: CardioOncology	6. 最初と最後の頁 141 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2022.01.098	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 Ito Mamoru, Nakano Michitaka, Ariyama Hiroshi, Yamaguchi Kyoko, Tanaka Risa, Semba Yuichiro, Sugio Takeshi, Miyawaki Kohta, Kikushige Yoshikane, Mizuno Shinichi, Isobe Taichi, Tanoue Kenro, Taguchi Ryosuke, Ueno Shohei, Kawano Takahito, Murata Masaharu, Baba Eishi, Akashi Koichi	4. 巻 532
2. 論文標題 Macrophages are primed to transdifferentiate into fibroblasts in malignant ascites and pleural effusions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 215597 ~ 215597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2022.215597	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 Yamauchi Takuji, Miyawaki Kohta, Semba Yuichiro, Takahashi Masatomo, Izumi Yoshihiro, Nogami Jumpei, Nakao Fumihiko, Sugio Takeshi, Sasaki Kensuke, Pinello Luca, Bauer Daniel E., Bamba Takeshi, Akashi Koichi, Maeda Takahiro	4. 巻 36
2. 論文標題 Targeting leukemia-specific dependence on the de novo purine synthesis pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 383 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01369-0	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 Jinnouchi Fumiaki, Mori Yasuo, Yoshimoto Goichi, Yamauchi Takuji, Nunomura Takuya, Yurino Ayano, Hayashi Masayasu, Yuda Junichiro, Shima Takahiro, Odawara Jun, Takashima Shuichiro, Kamezaki Kenjiro, Kato Koji, Miyamoto Toshihiro, Akashi Koichi, Takenaka Katsuto	4. 巻 115
2. 論文標題 Incidence of refractory cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 96 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03218-3	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 Miyawaki Kohta, Kato Koji, Sugio Takeshi, Sasaki Kensuke, Miyoshi Hiroaki, Semba Yuichiro, Kikushige Yoshikane, Mori Yasuo, Kunisaki Yuya, Iwasaki Hiromi, Miyamoto Toshihiro, Kuo Frank C, Aster Jon C., Ohshima Koichi, Maeda Takahiro, Akashi Koichi	4. 巻 6
2. 論文標題 A Germinal Center-Associated Microenvironmental Signature Reflects Malignant Phenotype and Outcome of DLBCL	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2388-2402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021004618	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0件

〔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	加藤 光次 (Kato Koji) (20571764)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	菊繁 吉謙 (Kikushige Yoshikane) (40619706)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	

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	森 康雄 (Mori Yasuo) (90573345)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	仙波 雄一郎 (Semba Yuichiro) (90816787)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	宮本 敏浩 (Miyamoto Toshihiro) (70343324)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	

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