

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08427

研究課題名(和文) ADAMTS13遺伝子多型ゲノム編集血管内皮細胞の作製と新規白血病治療法の探索

研究課題名(英文) ADAMTS13 gene polymorphism genome editing creation of vascular endothelial cells and exploration for new leukemia therapies

研究代表者

高見 昭良 (Akiyoshi, Takami)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：80324078

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)：同種造血細胞移植におけるTLR関連遺伝子多型とADAMTS13関連遺伝子多型の機能解析を行った。UNC-93B1遺伝子多型が移植後の無病生存率に有意な影響を与えることを明らかにした。また、ADAMTS13遺伝子多型が急性白血病再発抑制に機能的役割を示すことを確認したが、ゲノム編集によるADAMTS13多型改変血管内皮細胞の樹立には至らなかった。さらに、FLT3-ITD遺伝子を導入したK562細胞株でCD52発現が上昇し、抗CD52抗体が特異的にADCCを誘発することを示した。ARK5遺伝子のノックアウトが多発性骨髄腫細胞のミトコンドリア形態と機能に影響を及ぼすことを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、同種造血幹細胞移植における遺伝子多型の影響を解明し、移植後の無病生存率や白血病再発抑制に関連する遺伝子を特定した。特に、UNC-93B1およびADAMTS13遺伝子多型の解析により、移植後の治療効果予測と個別化医療の実現に貢献する可能性がある。また、FLT3-ITD遺伝子の導入やARK5遺伝子のノックアウトにより、新規治療標的を発見し、白血病および多発性骨髄腫の治療法開発に資する重要な知見を提供した。これらの成果は患者の予後改善に直結し、将来的な治療法の進展に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：This study analyzed TLR and ADAMTS13 gene polymorphisms in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The UNC-93B1 polymorphism rs308328 significantly affected disease-free survival rates post-transplantation. The ADAMTS13 polymorphism rs2285489 was linked to reduced leukemia relapse, but attempts to modify endothelial cells through genome editing were unsuccessful. Introducing the FLT3-ITD gene into K562 cells using CRISPR-Cas9 increased CD52 expression, and alemtuzumab induced specific ADCC in these cells. ARK5 gene knockout in multiple myeloma cells caused mitochondrial fusion, unlike the fission seen in wild-type cells, highlighting ARK5's role in mitochondrial dynamics. These findings reveal critical genetic factors affecting transplant outcomes and suggest new therapeutic targets for leukemia and other malignancies.

研究分野：血液内科

キーワード：白血病 ゲノム編集

1. 研究開始当初の背景

同種移植関連機能的遺伝子多型

同種造血幹細胞移植(同種移植)は、白血病などの根治を期待して行われるが、致死性合併症や再発も多い。我々は、分子標的治療の開発を視野に、骨髄バンクの協力を得て、同種移植の成否に関連する遺伝子多型を探索した。その結果、同種移植関連機能的遺伝子多型群を同定するとともに、分子基盤を解明し、報告してきた。たとえば、IL-17 プロモーター遺伝子多型の高誘導能アレルは、転写因子 NFAT との高親和性を通じ IL-17 を高発現し、移植片対宿主病を誘発するとわかった[1, 2]。同様に、同種移植後生存に関わる NKG2D 下流非翻訳領域の遺伝子多型が、microRNA-1245 との結合性に影響し、NKG2D 発現や NK 活性を制御すること、白血病患者の血中に microRNA-1245 が検出されることなどを明らかにした[3-7]。

再発抑制に関連する初の機能的遺伝子多型 ADAMTS13 の発見

研究を続ける中で、2019 年、患者が ADAMTS13 遺伝子多型 rs2285489 高誘導型 T アレルなら、低誘導能型 C アレルより再発率が低く、生存率も良好とわかった[8]。T アレル陽性の健常人は、T アレル陰性者より、血中 ADAMTS13 濃度が高かった。ADAMTS13 は、主に血管内皮細胞で産生され、vWF 多量体を切断し単量体にする過程で抗血栓作用を発揮するなど、血管内皮細胞保護的に作用する。複数の動物実験結果から、白血病細胞の維持・増殖に血管内皮細胞が重要な役割を担っていることもわかっている。また、血中 ADAMTS13 濃度が低い白血病・同種移植患者の予後は不良との報告も複数ある。ただし、in vitro でリコンビナント ADAMTS13 を加えても、白血病への同種免疫効果や抗がん剤の効果は高まらなかった。以上から、ADAMTS13 遺伝子多型自体、あるいは ADAMTS13 発現にかかわる血管内皮細胞の分子やシグナル経路が、抗白血病効果の誘導にかかわっていると考えた。

2. 研究の目的

TLR 関連遺伝子多型の機能

UNC-93B1 遺伝子多型 rs308328 (T>C)が同種骨髄移植を受けた血液がん患者において、移植後転帰に与える影響を調べる。特に、UNC93B1 C/C 型(低誘導能型)ドナーと UNC93B1 C/T または T/T 型(高誘導能型)ドナーからの移植による無病生存率と感染症死亡率の違いを明らかにする。

ADAMTS13 関連遺伝子多型の機能

ADAMTS13 遺伝子多型 rs2285489 が同種造血幹細胞移植後の急性白血病再発抑制にどのように関連するか解析する。特に、ADAMTS13 遺伝子多型が ADAMTS13 誘導能および抗白血病効果に与える影響を調べる。

FLT3-ITD 遺伝子のゲノム編集

CRISPR-Cas9 システムを用いて FLT3-ITD 遺伝子をヒト骨髄性白血病細胞株 K562 に導入し、FLT3 導入後の分子変化を解析する。特に、FLT3 導入後の CD52 発現と STAT5 を介したシグナル経路の変化を調査し、抗 CD52 抗体アレムツズマブによる ADCC 効果を評価する。

ARK5 遺伝子のゲノム編集

多発性骨髄腫における ARK5 遺伝子の役割を解明し、ARK5 ノックアウトが細胞の生存、増殖、移動、およびアポトーシスに与える影響を調査する。特に、ARK5 がミトコンドリア形態の調節に与える影響を評価する。

BCR::ABL1 融合遺伝子の役割

急性骨髄性白血病(AML)における BCR::ABL1 融合遺伝子の影響を解析し、同種造血細胞移植(allo-HCT)の有効性を評価する。特に、移植前のチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)使用の有無が AML 患者の予後に与える影響を明らかにする。

3. 研究の方法

TLR 関連遺伝子多型の機能

1. 血液がん患者 237 例(急性骨髄性白血病 115 例、急性リンパ性白血病 46 例、骨髄異形成症候群 38 例、悪性リンパ腫 24 例、慢性骨髄性白血病 10 例、骨髄増殖性性腫瘍 3 例、多発性骨髄腫 1 例)を対象に UNC-93B1 遺伝子多型 rs308328 の分析を行う。
2. UNC-93B1 遺伝子多型と無病生存率、感染症死亡率の関連を統計解析により評価する。

ADAMTS13 関連遺伝子多型の機能

1. ADAMTS13 遺伝子多型 rs2285489 を解析し、高誘導能型と低誘導能型の ADAMTS13 誘導能を比較する。

- ゲノム編集技術を用いて、ADAMTS13 遺伝子多型改変ヒト血管内皮細胞クローンを樹立する。
- ADAMTS13 遺伝子多型改変細胞を用いて、抗白血病効果に関連する分子やシグナル経路の変化を解析する。

FLT3-ITD 遺伝子のゲノム編集

- CRISPR-Cas9 システムを用いて FLT3-ITD 遺伝子をヒト骨髄性白血病細胞株 K562 に導入する。
- K562-FLT3 細胞株における CD52 発現と STAT5 シグナル経路の変化を mRNA とタンパクレベルで確認する。
- 抗 CD52 抗体アレムツズマブによる ADCC 効果をマウスモデルで評価する。

ARK5 遺伝子のゲノム編集

- CRISPR-Cas9 システムを用いて ARK5 遺伝子をノックアウトした細胞株を樹立する。
- ARK5 ノックアウト細胞株とワイルドタイプ細胞株の細胞増殖、コロニー形成能、移動能、およびアポトーシスの変化を比較する。
- ミトコンドリア形態の変化を評価する。

BCR::ABL1 融合遺伝子の役割

- 日本全国の AML 患者と混合型急性白血病 (MPAL) 患者の登録データを用いて BCR::ABL1 融合遺伝子の有無を解析する。
- 移植前の TKI 使用の有無と AML 患者の 3 年全体生存率 (OS) および無白血病生存率 (LFS) を比較する。

4. 研究成果

TLR 関連遺伝子多型の機能 2020 年までに複数の Toll 様受容体 (TLR) 関連多型遺伝子が、同種移植後転帰に関連するとわかった。そこで、TLR 機能を統合する UNC-93B1 遺伝子多型 rs308328 (T>C) に着目し、非血縁者間同種骨髄移植を受けた血液がん 237 例 (急性骨髄性白血病 115 例、急性リンパ性白血病 46 例、骨髄異形成症候群 38 例、悪性リンパ腫 24 例、慢性骨髄性白血病 10 例、骨髄増殖性腫瘍 3 例、多発性骨髄腫 1 例) を対象に、UNC-93B1 遺伝子多型と移植後転帰との関連を検討した[9]。UNC93B1 C/C 型 (=低誘導能型) ドナーからの移植は、UNC93B1 C/T or T/T 型 (=高誘導能型) ドナーより、無病生存率が有意に高く (77% vs. 58%; $p < 0.01$)、感染症死亡も少ない傾向がみられた (図 1)。これは、TLR 系の過剰応答が、移植後致命的合併症に関連する可能性を示し、今後の新規治療開発につながると期待される。

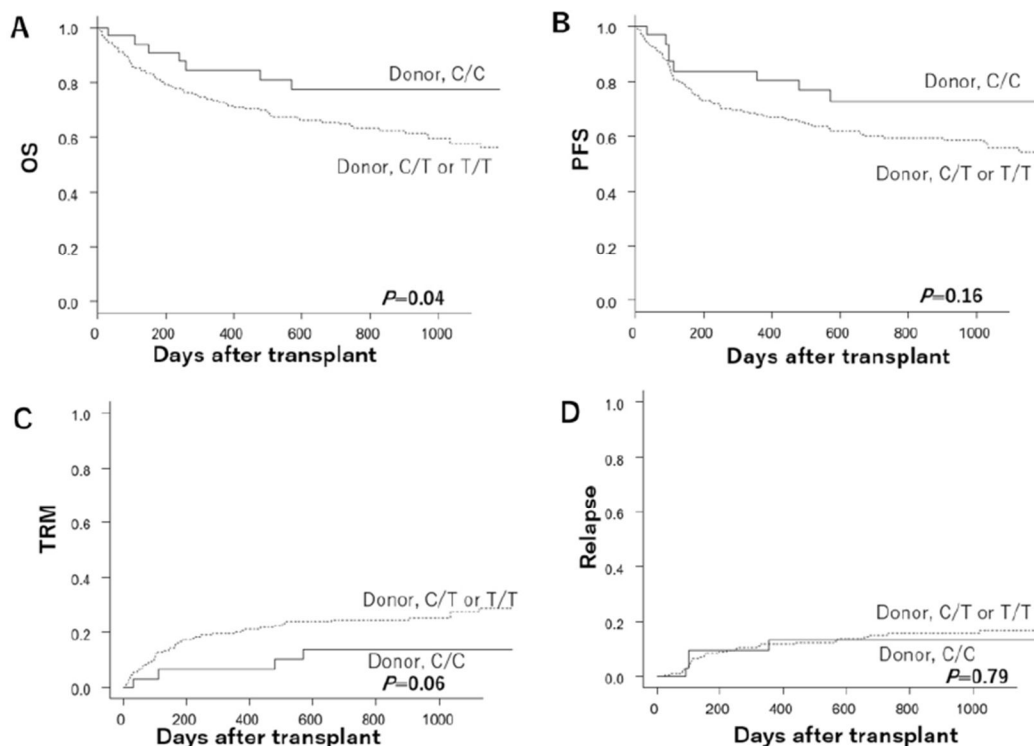


図 1 UNC93B1 遺伝子多型と同種造血細胞移植後転帰との関連

ADAMTS13 関連遺伝子多型の機能 ADAMTS13 遺伝子多型自体、あるいは ADAMTS13 発現にかかわる血管内皮細胞の分子やシグナル経路が、抗白血病効果の誘導にかかわっていると考え、ゲノム編集による ADAMTS13 遺伝子多型改変ヒト血管内皮細胞クローン樹立を試みた。しかし、本研究機関内には達成できなかった。

FLT3-ITD 遺伝子のゲノム編集 ADAMTS13 遺伝子多型ゲノム編集血管内皮細胞の作成に用いる CRISPR-Cas9 システムを用いて、ヒト骨髄性白血病細胞株 K562 に単アレルの Internal tandem duplication (ITD) of FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) を導入し、K562-FLT3 細胞株を樹立した [10]。ワイルドタイプに比べ、K562-FLT3 細胞で CD52 発現上昇がみられることを mRNA とタンパクレベルで確認した。さらに、FLT3 導入後 STAT5 を介して CD52 発現亢進がもたらされるとわかった。抗 CD52 抗体アテムツズマブが、K562-FLT3 (ITD/WT) 細胞特異的に抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘発することをマウスモデルで示した (図 2)。以上から、CRISPR-Cas9 システムを用いたゲノム編集技術により、白血病に対する新規治療標的が同定されることがわかった。

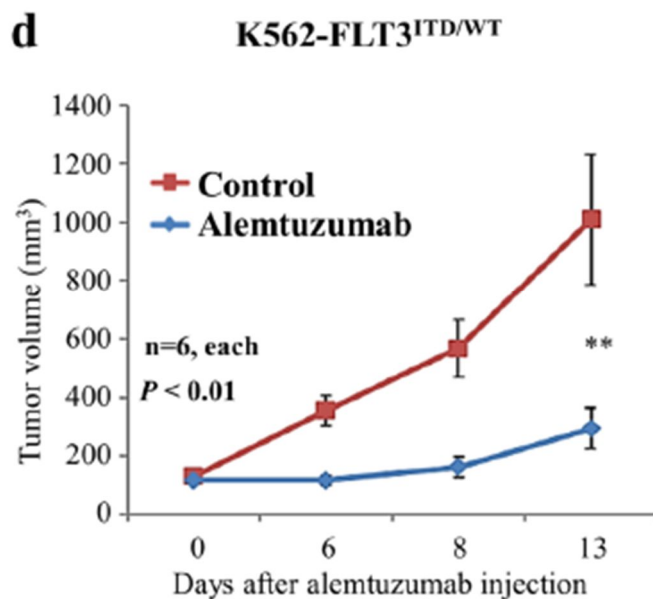


図 2 FLT-ITD をゲノム編集で導入された K562 細胞は CD52 を特異的に表出し CD52 抗体 alemtuzumab の添加により死滅した。

ARK5 遺伝子のゲノム編集 多発性骨髄腫における ARK5 (AMP 活性化プロテインキナーゼ 5) の役割に関する解析を行った [11]。ARK5 はミトコンドリアの形態動態を調節し、細胞の生存に重要な役割を担っていることがわかった。特に、ARK5 遺伝子をノックアウトした細胞株は、ワイルドタイプ細胞株に比べて細胞増殖、コロニー形成能、移動能が著しく低下した。さらに、ARK5 ノックアウト細胞ではアポトーシスが促進され、S 期の比率が増加することが観察された。このことから、ARK5 は MM 細胞のミトコンドリア形態の調節を通じて腫瘍細胞の生存と増殖をサポートしている可能性が示唆された。最後に、海藻類 *Sargassum spp.* から抽出した成分が糖尿病と癌の治療に役立つ可能性を探るため、体内消化模倣試験を用いて成分の変化を解析した。その結果、特定のフラクションが多発性骨髄腫細胞に有意な細胞毒性を示した。これらの成分は本質的に安全と考えられ、新規治療薬への応用が期待される。

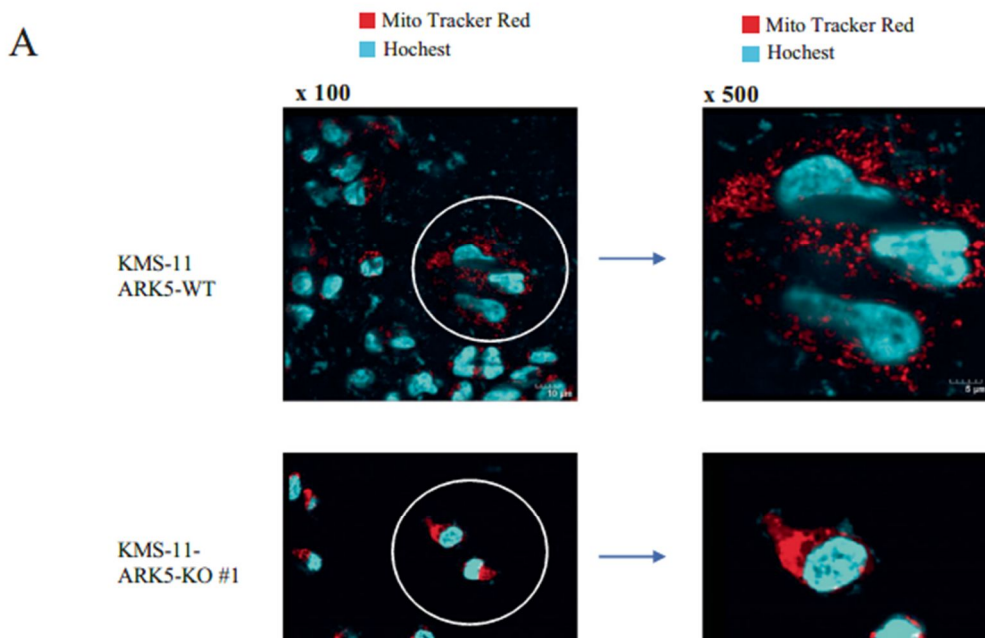


図 4 ARK5-KO 細胞ではミトコンドリアの融合が見られたが、ARK5-野生型 (WT) 細胞ではミトコンドリアの分裂が観察された。ARK5-WT 細胞ではミトコンドリアが斑点状に分布していたが、ARK5-KO 細胞ではミトコンドリアが融合している様子が確認された。

BCR::ABL1 融合遺伝子の役割 次に、急性骨髄性白血病（AML）における BCR::ABL1 融合遺伝子の影響と同種造血細胞移植（allo-HCT）の有効性を解析した[12]。日本全国の登録データを用いた分析では、AML 患者 22 名と混合型急性白血病（MPAL）患者 10 名が含まれていた。AML 患者における 3 年全体生存率（OS）は 81%、無白血病生存率（LFS）は 76%であった。さらに、移植前のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の使用が予後を改善する可能性が示唆された。特に、TKI 未使用の AML 患者は移植前に完全寛解（CR）を達成しなかった例が多く見られた一方、TKI を使用した患者群では移植前 CR 例の割合が高く、結果として良好な成績と関連していた。

<引用文献>

1. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H et al. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(11):1455-63. doi:10.1038/bmt.2010.325.
2. Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H et al. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One.* 2011;6(10):e26229. doi:10.1371/journal.pone.0026229.
3. Nakagami Y, Suzuki S, Espinoza JL, Vu Quang L, Enomoto M, Takasugi S et al. Immunomodulatory and Metabolic Changes after Gnetin-C Supplementation in Humans. *Nutrients.* 2019;11(6). doi:10.3390/nu11061403.
4. Espinoza JL, Nguyen VH, Ichimura H, Pham TT, Nguyen CH, Pham TV et al. A functional polymorphism in the NKG2D gene modulates NK-cell cytotoxicity and is associated with susceptibility to Human Papilloma Virus-related cancers. *Sci Rep.* 2016;6:39231. doi:10.1038/srep39231.
5. Luis Espinoza J, Takami A, Trung LQ, Nakao S. Ataxia-telangiectasia mutated kinase-mediated upregulation of NKG2D ligands on leukemia cells by resveratrol results in enhanced natural killer cell susceptibility. *Cancer Sci.* 2013;104(6):657-62. doi:10.1111/cas.12141.
6. Espinoza JL, Takami A, Yoshioka K, Nakata K, Sato T, Kasahara Y et al. Human microRNA-1245 down-regulates the NKG2D receptor in natural killer cells and impairs NKG2D-mediated functions. *Haematologica.* 2012;97(9):1295-303. doi:10.3324/haematol.2011.058529.
7. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Sao H, Akiyama H, Miyamura K et al. NKG2D gene polymorphism has a significant impact on transplant outcomes after HLA-fully-matched unrelated bone marrow transplantation for standard risk hematologic malignancies. *Haematologica.* 2009;94(10):1427-34. doi:10.3324/haematol.2009.008318.
8. Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y et al. Recipient ADAMTS13 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Relapse after Unrelated Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1). doi:10.3390/ijms20010214.
9. Uchino K, Vu Quang L, Mizuno S, Horio T, Yamamoto H, Hanamura I et al. Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation. *Genes Immun.* 2021;22(1):35-43. doi:10.1038/s41435-021-00122-y.
10. Karnan S, Hanamura I, Ota A, Takasugi S, Nakamura A, Takahashi M et al. CD52 is a novel target for the treatment of -ITD-mutated myeloid leukemia. *Cell Death Discovery.* 2021;7(1). doi:ARTN 12110.1038/s41420-021-00446-8.
11. Karnan S, Hanamura I, Ota A, Vu LQ, Uchino K, Horio T et al. ARK5 enhances cell survival associated with mitochondrial morphological dynamics from fusion to fission in human multiple myeloma cells. *Cell Death Discov.* 2024;10(1):56. doi:10.1038/s41420-024-01814-w.
12. Mizuno S, Takami A, Kawamura K, Harada K, Masayoshi M, Yano S et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia with BCR::ABL1 fusion. *EJHaem.* 2024;5(2):369-78. doi:10.1002/jha2.877.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 36件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Daramjav Narantsatsral, Takagi Junko, Iwayama Hideyuki, Uchino Kaori, Inukai Daisuke, Otake Kazuo, Ogawa Tetsuya, Takami Akiyoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Autoimmune Thyroiditis Shifting from Hashimoto's Thyroiditis to Graves' Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 757 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina59040757	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 Un Sovannary, Quan Nguyen Van, Anh La Hoang, Lam Vu Quang, Takami Akiyoshi, Khanh Tran Dang, Xuan Tran Dang	4. 巻 27
2. 論文標題 Effects of In Vitro Digestion on Anti- α -Amylase and Cytotoxic Potentials of Sargassum spp.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2307 ~ 2307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27072307	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 Uchino Kaori, Sakai Kazuya, Shinohara Saki, Matsuhisa Akifumi, Iida Yusuke, Nakano Yuta, Matsumura Saori, Kanasugi Jo, Takasugi Soichi, Nakamura Ayano, Horio Tomohiro, Murakami Satsuki, Mizuno Shohei, Yamamoto Hidesuke, Hanamura Ichiro, Matsumoto Masanori, Takami Akiyoshi	4. 巻 116
2. 論文標題 Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 295 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03319-7	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 Uchino Kaori, Kanasugi Jo, Enomoto Megumi, Kitamura Fumiya, Tsuchida Naomi, Uchiyama Yuri, Maeda Ayaka, Kirino Yohei, Matsumoto Naomichi, Takami Akiyoshi	4. 巻 116
2. 論文標題 VEXAS syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 463 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03448-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 Takami Akiyoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Molecular Immunology in Hematological Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9584 ~ 9584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23179584	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 Quan Nguyen Van, Anh La Hoang, Lam Vu Quang, Takami Akiyoshi, Teschke Rolf, Khanh Tran Dang, Xuan Tran Dang	4. 巻 27
2. 論文標題 Anti-Diabetes, Anti-Gout, and Anti-Leukemia Properties of Essential Oils from Natural Spices <i>Clausena indica</i> , <i>Zanthoxylum rhetsa</i> , and <i>Michelia tonkinensis</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 774 ~ 774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27030774	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 Murakami Satsuki, Hanamura Ichiro	4. 巻 116
2. 論文標題 Efficacy and safety of modified BLd therapy for Japanese patients with transplant-ineligible multiple myeloma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 563 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03379-9	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 Mizuno Shohei, Takami Akiyoshi, Takamatsu Hiroyuki, Hanamura Ichiro, Shimazu Yutaka, Hangaishi Akira, Tsukada Nobuhiro, Kako Shinichi, Kikuchi Taku, Ota Shuichi, Shimizu Hiroaki, Iida Shinsuke, Yoshioka Satoshi, Sawa Masashi, Fukuda Takahiro, Kanda Yoshinobu, Atsuta Yoshiko, Kawamura Koji	4. 巻 57
2. 論文標題 Autologous hematopoietic cell transplantation for myeloma patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus in the era of novel agents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 846 ~ 848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-022-01640-7	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 Mizuno Shohei, Takami Akiyoshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Favorable Outcome with Conditioning Regimen of Flu/Bu4/Mel in Acute Myeloid Leukemia Patients in Remission Undergoing Cord Blood Transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 775.e1 ~ 775.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2022.07.026	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 Maruyama Dai, Hanamura Ichiro	4. 巻 113
2. 論文標題 Final analysis of randomized phase II study optimizing melphalan, prednisolone, bortezomib in multiple myeloma (<scp>JCOG1105</scp>)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3267 ~ 3270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15484	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 Maeda Akira, Yamamoto Riho, Mizuno Shohei, Miki Shigeichiro, Sakamoto Yasuhiro, Kogata Shuhei, Toyama Chiyoshi, Sato Kazuki, Okamatsu Chizu, Ando Takanori, Iida Minako, Watsuji Toru, Sato Toshinobu, Miyagawa Shuji, Okuyama Hiroomi, Takami Akiyoshi, Kodera Yoshitaka	4. 巻 98
2. 論文標題 Efficacy of a 365nm Ultraviolet A1 light Emitting Diode (UVA1 LED) in <i>in?vitro</i> Extracorporeal Photopheresis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Photochemistry and Photobiology	6. 最初と最後の頁 1229 ~ 1235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/php.13613	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 Lam Vu Quang, Anh La Hoang, Quan Nguyen Van, Xuan Tran Dang, Hanamura Ichiro, Uchino Kaori, Karnan Sivasundaram, Takami Akiyoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Cytotoxicity of Callerya speciosa Fractions against Myeloma and Lymphoma Cell Lines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2322 ~ 2322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27072322	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 Harada Kaito, Mizuno Shohei, Yano Shingo, Takami Akiyoshi, Ishii Hiroto, Ikegame Kazuhiro, Najima Yuho, Kako Shinichi, Ashida Takashi, Shiratori Souichi, Ota Shuichi, Onizuka Makoto, Fukushima Kentaro, Fukuda Takahiro, Ichinohe Tatsuo, Atsuta Yoshiko, Yanada Masamitsu	4. 巻 101
2. 論文標題 Donor lymphocyte infusion after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 643 ~ 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-021-04731-5	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 Hanamura Ichiro	4. 巻 115
2. 論文標題 Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 762 ~ 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03353-5	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 Anh La Hoang, Lam Vu Quang, Takami Akiyoshi, Khanh Tran Dang, Quan Nguyen Van, Xuan Tran Dang	4. 巻 14
2. 論文標題 Cytotoxic Mechanism of Momilactones A and B against Acute Promyelocytic Leukemia and Multiple Myeloma Cell Lines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4848 ~ 4848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14194848	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 Yamanaka Shunpei, Suzuki Susumu, Ito Hideaki, Sivasundaram Karnan, Hanamura Ichiro, Okubo Ikuko, Yoshikawa Kazuhiro, Ono Shoya, Takahara Taishi, Satou Akira, Tsuzuki Toyonori, Ueda Ryuzo, Ogawa Tetsuya, Fujimoto Yasushi	4. 巻 24
2. 論文標題 Establishment of Mucoepidermoid Carcinoma Cell Lines from Surgical and Recurrence Biopsy Specimens	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1722 ~ 1722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24021722	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 Espinoza J. Luis, Kamio Kosuke, Lam Vu Quang, Takami Akiyoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 The Impact of NLRP3 Activation on Hematopoietic Stem Cell Transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11845 ~ 11845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111845	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 Harada Kaito, Mizuno Shohei, Yano Shingo, Takami Akiyoshi, Ishii Hiroto, Ikegame Kazuhiro, Najima Yuho, Kako Shinichi, Ashida Takashi, Shiratori Souichi, Ota Shuichi, Onizuka Makoto, Fukushima Kentaro, Fukuda Takahiro, Ichinohe Tatsuo, Atsuta Yoshiko, Yanada Masamitsu	4. 巻 101
2. 論文標題 Donor lymphocyte infusion after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 643 ~ 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-021-04731-5	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 Karnan Sivasundaram, Hanamura Ichiro, Takami Akiyoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 CD52 is a novel target for the treatment of FLT3-ITD-mutated myeloid leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 121-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-021-00446-8	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 Lam Vu Quang, Anh La Hoang, Quan Nguyen Van, Xuan Tran Dang, Hanamura Ichiro, Uchino Kaori, Karnan Sivasundaram, Takami Akiyoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Cytotoxicity of Callerya speciosa Fractions against Myeloma and Lymphoma Cell Lines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2322 ~ 2322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27072322	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 Maeda Akira, Yamamoto Riho, Mizuno Shohei, Miki Shigeichiro, Sakamoto Yasuhiro, Kogata Shuhei, Toyama Chiyoshi, Sato Kazuki, Okamatsu Chizu, Ando Takanori, Iida Minako, Watsuji Toru, Sato Toshinobu, Miyagawa Shuji, Okuyama Hiroomi, Takami Akiyoshi, Kodera Yoshitaka	4. 巻 1
2. 論文標題 Efficacy of a 365nm Ultraviolet A1 light Emitting Diode (UVA1 LED) in <i>in vitro</i> Extracorporeal Photopheresis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Photochemistry and Photobiology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/php.13613	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 Miyao Kotaro, Terakura Seitaro, Ozawa Yukiyasu, Sawa Masashi, Kohno Akio, Kasahara Senji, Iida Hiroatsu, Ino Kazuko, Kusumoto Shigeru, Kasai Masanobu, Takami Akiyoshi, Kurahashi Shingo, Kajiguchi Tomohiro, Morishita Takanobu, Nishida Tetsuya, Murata Makoto	4. 巻 27
2. 論文標題 Comparison of Transplantation Outcomes after Foscarnet and Ganciclovir Administration as First-Line Anti-Cytomegalovirus Preemptive Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 342.e1 ~ 342.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2020.12.012	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 Mizuno Shohei, Takami Akiyoshi, Kawamura Koji, Arai Yasuyuki, Kondo Tadakazu, Kawata Takahito, Uchida Naoyuki, Marumo Atsushi, Fukuda Takahiro, Tanaka Masatsugu, Ozawa Yukiyasu, Yoshida Shuro, Ota Shuichi, Takada Satoru, Sawa Masashi, Onizuka Makoto, Kanda Yoshinobu, Ichinohe Tatsuo, Atsuta Yoshiko, Yanada Masamitsu	4. 巻 27
2. 論文標題 Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adolescent and Young Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 314.e1 ~ 314.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2020.12.013	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 Mizuno Shohei, Takami Akiyoshi, Takamatsu Hiroyuki, Hanamura Ichiro, Shimazu Yutaka, Hangaishi Akira, Tsukada Nobuhiro, Kako Shinichi, Kikuchi Taku, Ota Shuichi, Shimizu Hiroaki, Iida Shinsuke, Yoshioka Satoshi, Sawa Masashi, Fukuda Takahiro, Kanda Yoshinobu, Atsuta Yoshiko, Kawamura Koji	4. 巻 1
2. 論文標題 Autologous hematopoietic cell transplantation for myeloma patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus in the era of novel agents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-022-01640-7	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 Mizuno Shohei, Yanada Masamitsu, Kawamura Koji, Masuko Masayoshi, Uchida Naoyuki, Ozawa Yukiyasu, Iwato Koji, Ohashi Kazuteru, Ikegame Kazuhiro, Kim Sung-Won, Tanaka Masatsugu, Eto Tetsuya, Kanda Yoshinobu, Fukuda Takahiro, Atsuta Yoshiko, Yano Shingo, Takami Akiyoshi	4. 巻 56
2. 論文標題 Allogeneic hematopoietic cell transplantation efficacy in patients with Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia in complete remission	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 232 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-020-01011-0	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 Nakamura Ayano, Suzuki Susumu, Kanasugi Jo, Ejiri Masayuki, Hanamura Ichiro, Ueda Ryuzo, Seto Masao, Takami Akiyoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Synergistic Effects of Venetoclax and Daratumumab on Antibody-Dependent Cell-Mediated Natural Killer Cytotoxicity in Multiple Myeloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10761 ~ 10761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms221910761	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 Ogawa-Ochiai Keiko, Ishikawa Hideki, Li Hongyang, Vu Quang Lam, Kimoto Izumi, Takamura Mitsuyuki, Hongawa Tetsuya, Hane Yasuyuki, Suzuki Susumu, Okajima Masaki, Mori Keita, Ito Masanori, Takami Akiyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Immunological and Preventive Effects of Hochuekkito and Kakkonto Against Coronavirus Disease in Healthcare Workers: A Retrospective Observational Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.766402	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 Quan Nguyen Van, Anh La Hoang, Lam Vu Quang, Takami Akiyoshi, Teschke Rolf, Khanh Tran Dang, Xuan Tran Dang	4. 巻 27
2. 論文標題 Anti-Diabetes, Anti-Gout, and Anti-Leukemia Properties of Essential Oils from Natural Spices <i>Clausena indica</i> , <i>Zanthoxylum rhetsa</i> , and <i>Michelia tonkinensis</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 774 ~ 774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27030774	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 Satou Akira, Banno Shogo, Kohno Kei, Takahara Taishi, Takahashi Emiko, Nobata Hironobu, Iwagaitsu Shiho, Watanabe Daisuke, Hanamura Ichiro, Takami Akiyoshi, Ito Yasuhiko, Nakamura Shigeo, Tsuzuki Toyonori	4. 巻 53
2. 論文標題 Primary cutaneous methotrexate-associated B-cell lymphoproliferative disorders other than EBV-positive mucocutaneous ulcer: clinical, pathological, and immunophenotypic features	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology	6. 最初と最後の頁 595 ~ 601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pathol.2020.10.019	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 Takami Akiyoshi, Mizuno Shohei, Nakamura Ayano, Kanasugi Jo, Yamamoto Hidesuke, Vu?Quang Lam, Nakagami Yuya, Nakano Yuta, Yamada Saki, Matsumura Saori, Takasugi Souichi, Uchino Kaori, Horio Tomohiro, Murakami Satsuki, Oohigashi Yuka, Nakayama Takayuki, Tani Hiroya, Enomoto Megumi, Hanamura Ichiro	4. 巻 144
2. 論文標題 Pretreatment Immature Platelet Fraction as a Surrogate of Reticulated Platelets Predicts the Response to Corticosteroids in Adults with Immune Thrombocytopenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Haematologica	6. 最初と最後の頁 345 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000510460	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 Takami Akiyoshi, Watanabe Shinichiro, Tohyama Kaoru, On behalf of The Japanese Society for Laboratory Hematology Standardization Committee (JSLH-SC) and Joint Working Group of the JSLH and the Japanese Association of Medical Technologists (JWG-JSLH-JAMT).	4. 巻 114
2. 論文標題 Reference intervals of red blood cell parameters and platelet count for healthy adults in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 373 ~ 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03166-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 -

1. 著者名 Takami Akiyoshi, Watanabe Shinichiro, Tohyama Kaoru, The Japanese Society for Laboratory Hematology subcommittee on Standardization of Blood Cell Morphology (JSLH SBCM)	4. 巻 43
2. 論文標題 Reference intervals of white blood cell parameters for healthy adults in japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Laboratory Hematology	6. 最初と最後の頁 948 ~ 958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijlh.13486	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 Uchino Kaori, Quang Lam Vu, Enomoto Megumi, Nakano Yuta, Yamada Saki, Matsumura Saori, Kanasugi Jo, Takasugi Soichi, Nakamura Ayano, Horio Tomohiro, Murakami Satsuki, Goto Mineaki, Mizuno Shohei, Yamamoto Hidesuke, Watarai Masaya, Hanamura Ichiro, Takami Akiyoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Cytopenia associated with copper deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 729 ~ 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.278	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 Uchino Kaori, Sakai Kazuya, Shinohara Saki, Matsuhisa Akifumi, Iida Yusuke, Nakano Yuta, Matsumura Saori, Kanasugi Jo, Takasugi Soichi, Nakamura Ayano, Horio Tomohiro, Murakami Satsuki, Mizuno Shohei, Yamamoto Hidesuke, Hanamura Ichiro, Matsumoto Masanori, Takami Akiyoshi	4. 巻 1
2. 論文標題 Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03319-7	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 Uchino Kaori, Vu Quang Lam, Mizuno Shohei, Horio Tomohiro, Yamamoto Hidesuke, Hanamura Ichiro, Koderia Yoshihisa, Luis Espinoza J., Onizuka Makoto, Kashiwase Koichi, Morishima Yasuo, Fukuda Takahiro, Doki Noriko, Miyamura Koichi, Mori Takehiko, Morishita Eriko, Nakao Shinji, Takami Akiyoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Donor UNC-93 Homolog B1 genetic polymorphism predicts survival outcomes after unrelated bone marrow transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes & Immunity	6. 最初と最後の頁 35 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41435-021-00122-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 -

1. 著者名 Un Sovannary, Quan Nguyen Van, Anh La Hoang, Lam Vu Quang, Takami Akiyoshi, Khanh Tran Dang, Xuan Tran Dang	4. 巻 27
2. 論文標題 Effects of In Vitro Digestion on Anti- α -Amylase and Cytotoxic Potentials of Sargassum spp.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2307 ~ 2307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27072307	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 水野昌平、高見昭良、花村一朗、河村浩二、島津裕、半下石明、塚田信弘、賀古真一、菊池拓、太田秀一、土岐典子、飯田真介、吉岡聡、澤正吏、福田隆浩、神田善伸、熱田由子、高松博幸
2. 発表標題 肝炎ウイルス(HBV、HCV)感染を伴う多発性骨髄腫患者の自家造血細胞移植成績
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 村上五月、坂野章吾、佐藤啓、花村一朗、山本英督、水野昌平、堀尾知弘、内野かおり、高見昭良
2. 発表標題 メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患（ホジキンリンパ腫）の検討
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 村上五月、坂野章吾、花村一朗、高見昭良
2. 発表標題 メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患（ホジキンリンパ腫）の検討
3. 学会等名 第61回リンパ網内系学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村文乃、鈴木進、瀬戸加大、高杉壮一、金杉丈、花村一朗、上田龍三、高見昭良
2. 発表標題 ベネトクラクスは BCL2 高発現の多発性骨髄腫細胞株に対するダラツムマブの抗体依存性細胞傷害活性を増強させる
3. 学会等名 第46回日本骨髄腫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内野かおり 山田早紀 中野雄太 松村沙織 金杉丈 高杉壮一 中村文乃 村上五月 堀尾知弘 水野昌平 山本英督 花村一郎 酒井和哉 松本雅則 高見昭良
2. 発表標題 再発難治性血栓性血小板減少性紫斑病患者におけるシクロスポリンの有用性
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 堀尾知弘 水野昌平 内野かおり 山本英督 村上五月 高杉壮一 中村文乃 金杉丈 松村沙織 中野雄太 花村一郎 高見昭良
2. 発表標題 赤芽球癆を合併した血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021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	花村 一郎 (Hanamura Ichiro) (70440740)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	

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