

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461413

研究課題名(和文)リンパ球造血異常の解析からの骨髄増殖性腫瘍の病態解明へのアプローチ

研究課題名(英文) Analysis of pathophysiology of myeloproliferative neoplasms through the study of their abnormal lymphopoiesis

研究代表者

片山 直之 (KATAYAMA, NAOYUKI)

三重大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20185812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：t(3;4)(p13;q12)を持つ骨髄増殖性腫瘍において、PDGFRAと融合する第7番目遺伝子FOXP1を同定した。CALR遺伝子変異を伴う本態性血小板血症では、血小板数はJAK2変異を伴うETのそれより高値を示したものの、血栓症の頻度が低かった。60歳以下の急性骨髄性白血病の予後中間群では、IL-2受容体 $\alpha$ 鎖発現は独立した予後因子である。単球はMCP-1/CCR2の経路を介して脾臓に侵入し、星細胞へ分化する。遺伝子改変T細胞は養子細胞移入後も宿主内で機能を保持しながら生存する。

研究成果の概要(英文)：We identified the seventh partner gene of PDGFRA, FOXP1, in a patient with myeloproliferative neoplasm with eosinophilia, harboring the chromosomal abnormality t(3;4)(p13;q12). Platelet counts of CALR-mutated patients tended to be higher than those of JAK2-mutated patients. However, the occurrence of a thrombotic event was more frequently associated with CALR-mutated patients than with JAK2-mutated patients. The expression of IL-2R  $\alpha$  on acute myeloid leukemia cells is a poor prognostic factor of acute myeloid leukemia patients  $\geq$  60 years old. Monocytes in the peripheral blood migrate into the pancreas at least partially through the MCP-1/CCR2 pathway and differentiate into pancreatic stellate cells. When transferred into hosts, tumor antigen-specific T cell receptor gene-engineered T cells retain the ex vivo antigen-specific tumor reactivity to persist for long period.

研究分野：医歯薬学

キーワード：がん幹細胞 骨髄増殖性腫瘍 リンパ球造血

## 1. 研究開始当初の背景

真性赤血球増加症、本態性血小板血症 (essential thrombocythemia; ET)、原発性骨髄線維症などの骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms; MPN) においては V617F を中心とした *JAK2* 遺伝子の変異などによる *JAK2* キナーゼの活性亢進が見出され、*JAK2* 阻害薬を用いた臨床試験が行われているが、*JAK2* 阻害薬は脾腫などの症状を軽減させることはできるものの、その効果は延命に繋がっていなかった。すなわち、*JAK2* の活性化が MPN における疾患の発症あるいは維持にとって本質的なものではなく、疾患の表現型を規定するものであることが示唆されていた。*JAK2* 変異が MPN の全例では検出されていないことがこれらに対して裏付けを与えていた。また、MPN では症例由来の腫瘍細胞の免疫不全マウスへの生着率が低く、その病態解明は *in vitro* の系で研究を推進する必要があった。

## 2. 研究の目的

MPN は造血幹細胞の腫瘍であると理解されているが、MPN でみられる遺伝子異常は T 細胞や B 細胞では検出されない。すなわち、MPN のがん幹細胞は増強した骨髄系細胞への分化能と欠失しているリンパ球系細胞の産生能という不均衡な造血を担っている。不均衡造血のメカニズムを我々が開発したヒト造血幹細胞の多分化能すなわち骨髄系細胞への分化とリンパ球系細胞である B 細胞および T/NK 細胞への分化を *in vitro* で同時に解析できる培養方法を用いて解析する計画であった。研究の遂行を予定していたときに、WHO 分類 2008 において MPN の一つとして分類されている「好酸球増加と *PDGFRA*、*PDGFRB* または *FGFR1* 遺伝子の異常をともなう骨髄系とリンパ系腫瘍」の症例に遭遇した。その症例の解析により、これまでこの疾患では *PDGFRA* と融合する遺伝子は 6 種類が報告されていたが、我々は第 7 番目の融合遺伝子 *FOXPI* を同定し、遺伝子の解析をしていくこととした。以下に示すように、(1) 融合遺伝子 *FOXPI- PDGFRA* の解析に加えて、(2)~(5)のプロジェクトも遂行した。

- (1) 融合遺伝子 *FOXPI- PDGFRA* の解析
- (2) ET における *CALR* 遺伝子変異の解析とその変異を伴う ET の臨床的特徴
- (3) 急性骨髄性白血病症例の白血病細胞におけるサイトカイン受容体 IL-2 受容体  $\alpha$  鎖の発現と予後との関係
- (4) 末梢血単球の隣星細胞への分化
- (5) 養子細胞移入された T 細胞遺伝子導入リンパ球の宿主内での動態

## 3. 研究の方法

- (1) *FOXPI- PDGFRA* の融合遺伝子の解析  
Helsinki 宣言に沿って、患者から検体採取と遺伝子解析の同意を取得した。染色体解析、融合遺伝子の FISH 解析、5'-rapid amplification of cDNA ends-PCR (5'-RACE-PCR)、RT-PCR、nested PCR、genomic PCR、核酸シーケンスを駆使して、遺伝子の特徴を解析した。
- (2) ET における *CALR* 遺伝子変異の解析とその変異を伴う ET の臨床的特徴  
Helsinki 宣言に沿って、患者から検体採取と遺伝子解析の同意を取得した。Genomic DNA を末梢血中の顆粒球より分離し、Quenching Probe 法と Sanger DNA sequencing 法で、*JAK2V617F*、*JAK2* exon 12、*CALR* exon 9、*MPL* exon 10 の遺伝子変異を解析した。
- (3) 急性骨髄性白血病症例の白血病細胞におけるサイトカイン受容体 IL-2 受容体  $\alpha$  鎖の発現と予後との関係  
60 歳以下の急性骨髄性白血病症例の白血病細胞におけるサイトカイン受容体である IL-3 受容体  $\alpha$  鎖、GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖、IL-2 受容体  $\alpha$  鎖、common gamma 鎖、c-kit、FLT3、G-CSF 受容体の発現をフローサイトメトリーで解析し、予後との関連を検討した。
- (4) 末梢血単球の隣星細胞への分化  
EGFP トランスジェニックマウス由来の成熟血液細胞を四塩化炭素処理した非トランスジェニックマウスへ経静脈的に投与し、免疫学的手法により EGFP 陽性隣星細胞を検索した。また、CCR2 アンタゴニストを用いて、単球が隣星細胞に浸潤するメカニズムを解析した。
- (5) *MAGE-A4* を発現している再発食道癌に T 細胞受容体遺伝子導入リンパ球を養子細胞移入し、定期的な採血を行い、T 細胞受容体遺伝子導入リンパ球の体内動態を検討した。

## 4. 研究成果

- (1) *FOXPI- PDGFRA* の融合遺伝子の解析  
造血器とリンパ組織の腫瘍の WHO 分類 2008 において骨髄増殖性腫瘍の一つとして分類されている「好酸球増加と *PDGFRA*、*PDGFRB* または *FGFR1* 遺伝子の異常をともなう骨髄系とリンパ系腫瘍」では、これまで *PDGFRA* と融合する遺伝子は 6 種類が報告されているが、我々は第 7 番目の *PDGFRA* と融合する遺伝子 *FOXPI* を同定した。*FOXPI- PDGFRA* の融合遺伝子の mRNA とゲノム DNA の塩基配列を比較すると、*FOXPI* 遺伝子の本来転写されるべきコドン鎖ではなく、アンチコドン鎖が逆方向に翻訳されているという現象が見出された。これらの結果は好酸球増加をともなう骨髄増殖性腫瘍だけでなく、融合遺伝子が原因である造血器腫瘍の発症メカニズムの解

明に有用な情報を与えるものである。

(2) ETにおける *CALR* 遺伝子変異の解析とその変異を伴う ET の臨床的特徴

骨髄増殖性腫瘍である本態性血小板血症 (ET) では *JAK2*、*CALR*、*MPL* の遺伝子変異が報告されている。これらの遺伝子変異を解析したところ、66 例の ET において *CALR* 変異が検出された。そこで、これらの *CALR* 遺伝子変異を伴う ET の臨床的特徴を解析した。血小板数は *JAK2* 変異を伴う ET のそれより高値を示したものの、血栓症の頻度は低かった。また、type 2 *CALR* 変異と染色体異常を伴った症例が二次性骨髄線維症や急性巨核芽球性白血病へ移行したことから、type 2 *CALR* 変異と染色体異常が疾患の進行に關与する可能性が示された。遺伝子異常により臨床的特徴を特定することは、疾患の予後予測だけでなく治療戦略からも重要である。

(3) 急性骨髄性白血病症例の白血病細胞におけるサイトカイン受容体 IL-2 受容体  $\alpha$  鎖の発現と予後との関係

60 歳以下の急性骨髄性白血病では、IL-3 受容体  $\alpha$  鎖、GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖、IL-2 受容体  $\alpha$  鎖の発現の亢進は化学療法に対する低い反応性と相関を示し、IL-2 受容体  $\alpha$  鎖の発現は全生存期間と逆相関を示した。染色体分析による予後予測の中間群では、IL-2 受容体  $\alpha$  鎖発現は独立した予後因子として同定された。IL-2 受容体  $\alpha$  鎖の発現の検討は 60 歳以下の急性骨髄性白血病の予後予測の改善に寄与すると思われる。

(4) 末梢血単球の膾星細胞への分化

EGFP トランスジェニックマウス由来の成熟血液細胞を単球分画と非単球分画に分けて、四塩化炭素処理した非トランスジェニックマウスへ経静脈的に投与したところ、EGFP 陽性膾星細胞は単球分画を投与したマウスにおいて観察され、非単球分画を投与したマウスでは検出されなかった。また、CCR2 のアンタゴニストを用いた解析から、CCR2 陽性単球が MCP-1/CCR2 経路を介して、膾臓に浸潤し、そこで膾星細胞に分化することが示された。これまで起源が不明であった膾星細胞の前駆細胞を同定できたことと、成熟血球である末梢血単球の非血液細胞への分化を明らかにしたことは、成熟血球の潜在的な多分化能を示しており、生物学的意義は大きい。

(5) 養子細胞移入された T 細胞受容体遺伝子導入リンパ球は 1 カ月間末梢血中に検出された。これらの細胞の抗原特異的な腫瘍細胞に対する反応性は保たれていた。養子細胞移入された T 細胞受容体遺伝子導入リンパ球は宿主内で生存できる機能があることが示され、養子細胞移入に対して大きな情報を与えた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 30 件)

- (1) Yamaguchi T, Katayama N, et al (他13名, 14 番目): Fibrin-related markers for diagnosing acute-, subclinical-, and pre-venous thromboembolism in patients with major orthopedic surgery. *Int J Hematol* (査読有) 103: 560-566, 2016. DOI: 10.1007/s12185-016-1954-x
- (2) Ikejiri M, Katayama N, et al (他13名, 14 番目): Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with fondaparinux. *Int J Hematol* (査読有) 103: 554-559, 2016. DOI: 10.1007/s12185-016-1963-9
- (3) Aota T, Katayama N, et al (他8名, 最後): The efficacy of the administration of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with DIC. *Int J Hematol* (査読有) 103:173-179, 2016. DOI: 10.1007/s12185-015-1899-5
- (4) Sugimoto Y, Katayama N, et al (他7名, 最後): A novel FOXP1-PDGFR $\alpha$  fusion gene in myeloproliferative neoplasm with eosinophilia. *Cancer Genet* (査読有) 208: 508-512, 2015. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.07.001
- (5) Nakase K, Katayama N, et al (他4名, 最後): Prognostic relevance of cytokine receptor expression in acute myeloid leukemia: interleukin-2 receptor  $\alpha$ -chain (CD25) expression predicts a poor prognosis. *PLoS One* (査読有) 10: e0128998, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0128998
- (6) Miyazaki K, Katayama N, et al (他6名, 最後): Gene expression profiling of diffuse large B-Cell lymphomas supervised by CD5 expression. *Int J Hematol* (査読有) 102:188-194, 2015. DOI: 10.1007/s12185-015-1812-2
- (7) Kageyama S, Katayama N, et al (他21名, 22 番目): Adoptive transfer of MAGE-A4 T-cell receptor gene-transduced lymphocytes in patients with recurrent esophageal cancer. *Clin Cancer Res* (査読有) 21: 2268-2277, 2015. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1559
- (8) Aota T, Katayama N, et al (他15名, 15 番目): Elevated soluble platelet glycoprotein VI is a useful marker for DVT in postoperative patients treated with edoxaban. *Int J Hematol* (査読有) 100: 450-456, 2014. DOI: 10.1007/s12185-014-1676-x
- (9) Matsumoto T, Katayama N, et al (他13名, 9 番目): Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital: concentration of C3 p.II157T mutation.

Int J Hematol (査読有) 100: 437-442, 2014. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000597

(10) Nishikawa K, Katayama N, et al (他10名, 11番目): Interleukin-17 induces an atypical m2-like macrophage subpopulation that regulates intestinal inflammation. PLoS One (査読有) 9: e108494, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0108494

(11) Masuya M, Katayama N, et al (他14名, 最後): Splenectomy increases the number of circulating hematopoietic stem/progenitor cells in patients with hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Hepatol Res (査読有) 44: E376-E385, 2014. DOI: 10.1111/hepr.12319

(12) Yamashita Y, Katayama N, et al (他7名, 最後): Elevated plasma levels of soluble platelet glycoprotein VI (GPVI) in patients with thrombotic microangiopathy. Thromb Res (査読有) 133: 440-444, 2014. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.023

(13) Ino K, Katayama N, et al (他10名, 最後): Monocytes infiltrate the pancreas via the MCP-1/CCR2 pathway and differentiate into stellate cells. PLoS One (査読有) 9: e84889, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0084889

(14) Nakase K, Katayama N, et al (他4名, 最後): Utility of Miconazole therapy for Trichosporon Fungemia in patients with acute leukemia. Adv Microb (査読有) 3: 47-51, 2013. DOI: org/10.4236/aim.2013.38A008

(15) Ono R, Katayama N, et al (他10名, 10番目): Plzf drives MLL-fusion-mediated leukemogenesis specifically in long-term hematopoietic stem cells. Blood (査読有) 122:1271-1283, 2013. DOI: 10.1182/blood-2012-09-456665

(16) Liu B, Katayama N, et al (他13名, 最後): Manipulation of human early T lymphopoiesis by coculture on human bone marrow stromal cells: Potential utility for adoptive immunotherapy. Exp Hematol (査読有) 41: 367-376, 2013. DOI: 10.1016/j.exphem.2012.12.001

(17) Sugawara Y, Katayama N, et al (他11名, 最後): Clinical utility of a panfungal polymerase chain reaction assay for invasive fungal diseases in patients with haematologic disorders. Eur J Haematol (査読有) 90: 331-339, 2013. DOI: 10.1111/ejh.12078

〔学会発表〕(計 39 件)

(1) 藤枝敦史、片山直之、他 7 名: 造血幹細胞移植の感染症診断における細菌・真菌 PCR 検査の有用性の検討。第 38 回日本造血細胞移植学会総会。2016 年 3 月 3 日～2016 年 3 月 5 日。名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)。

(2) Tawara I, Katayama N, 他15名: Adoptive Transfer of WT1-Specific TCR Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. 57th ASH Annual Meeting. 2015年12月5日～2015年12月8日。オランダ、米国。

(3) Minami H, Katayama N, 他2名: LFA-1-Mediated Adhesion to ICAM-2 Is Critical for Stromal Cell-Dependent Early T-Lymphoid Differentiation from Human Hematopoietic Precursors. 57th ASH Annual Meeting. 2015年12月5日～2015年12月8日。オランダ、米国。

(4) Wada H, Katayama N, 他2名: Evaluation of Modified Japanese Ministry Health and Labor Welfare Diagnostic Criteria for DIC to Detect Early Phase of DIC. 57th ASH Annual Meeting. 2015年12月5日～2015年12月8日。オランダ、米国。

(5) Hideo Wada, Naoyuki Katayama, 他3名: High frequency of a decreased antithrombin level in pregnant women with thrombosis. 第77回日本血液学会学術集会。2015年10月16日～2015年10月18日。ホテル金沢 (石川県金沢市)。

(6) Takeshi Matsumoto, Naoyuki Katayama, 他7名: Three cases with splenectomy refractory immune thrombocytopenia. 第77回日本血液学会学術集会。2015年10月16日～2015年10月18日。ANAクラウンプラザホテル (石川県金沢市)。

(7) Kazuko Ino, Naoyuki Katayama, 他10名: Clinical utility of WT1 monitoring after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 第77回日本血液学会学術集会。2015年10月16日～2015年10月18日。ホテル金沢 (石川県金沢市)。

(8) Hiroshi Fujiwara, Naoyuki Katayama, 他14名: A phase I clinical trial of adoptive transfer of WT1 redirected T cells for refractory AML and MDS. 第77回日本血液学会学術集会。2015年10月16日～2015年10月18日。ホテル日航金沢 (石川県金沢市)。

(9) Hirohito Minami, Naoyuki Katayama, 他3名: SDF-1 is involved in human early B- and T/NK-lineage lymphoid differentiation in a different manner. 第77回日本血液学会学術集会。2015年10月16日～2015年10月18日。ANAクラウンプラザホテル (石川県金沢市)。

(10) 多田耕平、片山直之、他11名: 1次化学療法を受ける転移性大腸がん患者の免疫学的予後因子の同定。第74回日本癌学会学術総会。2015年10月8日～2015年10月10日。名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)。

(11) 小林恭子、片山直之、他5名: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞におけるSH3BP5、

- LMO3、SNAP25発現と臨床病態との関連. 第74回日本癌学会学術総会. 2015年10月8日~2015年10月10日. 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
- (12) 俵功、片山直之、他9名: 内因性TCR抑制ベクターによる腫瘍特異的TCR遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法は軽減したGvHDと共に腫瘍を排除する. 第74回日本癌学会学術総会. 2015年10月8日~2015年10月10日. 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
- (13) 西田徹也、片山直之、他12名: 造血器腫瘍患者におけるWT1抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注後の安全性とin vivo血中動態. 第74回日本癌学会学術総会. 2015年10月8日~2015年10月10日. 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).
- (14) Yuka Sugimoto, Naoyuki Katayama, 他5名: Clinical characteristics of CALR mutations in Japanese patients with essential thrombocythemia. 20th Congress of the EHA. 2015年6月11日~2015年6月14日. ウィーン、オーストリア.
- (15) Hirohito Minami, Naoyuki Katayama, 他2名: Stromal cell-derived factor-1 plays important roles in the regulation of human early B-and T/NK-lineage lymphoid differentiation in different manners. 20th Congress of the EHA. 2015年6月11日~2015年6月14日. ウィーン、オーストリア.
- (16) Kyoko Kobayashi, Naoyuki Katayama, 他6名: Expression of LMO3 and SNAP25 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cells and Its Relation to Clinical Features. 56th ASH Annual Meeting. 2014年12月06日~2014年12月09日. サンフランシスコ、米国.
- (17) Hiroaki Ikeda, Naoyuki Katayama, 他8名: Tumor-Specific TCR-Engineered Donor Lymphocyte Infusion Therapy with Reduced GvHD Induction Utilizing Novel Retrovirus Vector Silencing Endogenous TCR Expression. 56th ASH Annual Meeting. 2014年12月06日~2014年12月09日. サンフランシスコ、米国.
- (18) Hirohito Minami, Naoyuki Katayama, 他3名: Direct Contact with Stromal Cells in Association with SDF-1 Is Important for B-Lineage Differentiation Toward CD19+ ProB Cells from Human Hematopoietic Precursors, but Dispensable for Generation of CD7+CD45RA+ Multipotent Lymphoid Precursors. 56th ASH Annual Meeting. 2014年12月06日~2014年12月09日. サンフランシスコ、米国.
- (19) 片山直之: iPS細胞からの血球産生. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- (20) Kei Suzuki, Naoyuki Katayama, 他8名: Effectiveness of prothrombin complex concentrates in our emergency department: A review of 12 case. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- (21) Hideo Wada, Naoyuki Katayama, 他4名: Elevated sGPVI is a useful marker for DVT in post-operative patients treated with an anticoagulant. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- (22) Ryoichi Ono, Naoyuki Katayama, 他2名: Analysis of novel molecular mechanisms leading to an aberrant self-renewal by Plzf in leukemogenesis. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- (23) Keiki Nagaharu, Naoyuki Katayama, 他6名: Early use of high-dose romiplostim for two ITP patients with severe hemorrhage. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- (24) Takeshi Matsumoto, Naoyuki Katayama, 他8名: Chronic immune thrombocytopenia patients with TPO receptor agonist performed invasive treatment. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- (25) Akihiko Sawaki, Naoyuki Katayama, 他5名: Spur cell anemia with alcoholic cirrhosis resolved after orthotopic liver transplantation. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- (26) Hirohito Minami, Naoyuki Katayama, 他3名: Critical role for LFA-1 in lymphoid differentiation from hematopoietic and CD7+ lymphoid precursors. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- (27) Haruna Sakaguchi, Naoyuki Katayama, 他6名: Successful treatment of secondary thrombocytopenia following allo-HSCT. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).
- (28) Yuka Sugimoto, Naoyuki Katayama, 他14名: Clinical characteristics of cases with essential thrombocythemia harboring CALR and JAK2 mutation. 第76回日本血液学会学術集会. 2014

年10月31日~2014年11月02日. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).

(29) 杉本由香、片山直之、他10名: 本態性血小板血症患者におけるCALR、JAK2、MPL変異と臨床学的特徴の相違. 第76回日本癌学会学術総会. 2014年09月25日~2014年09月27日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

(30) Ino K, Katayama N, 他3名: Monocytes infiltrate the pancreas via MCP-1/CCR2 signaling and differentiate into pancreatic stellate cells during pancreatic injury. 55th ASH Annual Meeting. 2013年12月07日~2013年12月10日. ニューオーリンズ、米国.

(31) Minami N, Katayama N, 他3名: LFA-1-mediated adhesion of human hematopoietic progenitors to bone marrow stromal cells enhances B-lineage differentiation toward CD19+ proB cells, while the generation of CD7+CD56-CD45RA+ multipotent lymphoid and CD10+CD19- B-biased progenitors is supported by soluble factors produced from stromal cells. 55th ASH Annual Meeting. 2013年12月07日~2013年12月10日. ニューオーリンズ、米国.

(32) Kobayashi K, Katayama N, 他4名: Expression of LMO3, SH3BP5, SNAP25 in DLBCL cells and its relation to clinical features. 第75回日本血液学会学術集会. 2013年10月11日~2013年10月13日. ロイトン札幌 (北海道札幌市).

(33) Minami H, Katayama N, 他4名: Role of human bone marrow stromal cells in the regulation of human early lymphopoiesis. 第75回日本血液学会学術集会. 2013年10月11日~2013年10月13日. 札幌芸文館 (北海道札幌市).

(34) Hirayama J, Katayama N, 他16名: Novel somatic HIF2A mutation in paraganglioma with polycythemia. 第75回日本血液学会学術集会. 2013年10月11日~2013年10月13日. 札幌芸文館 (北海道札幌市).

(35) Ino K, Katayama N, 他6名: RIST for post-essential thrombocythemia myelofibrosis in a patient with dilated cardiomyopathy. 第75回日本血液学会学術集会. 2013年10月11日~2013年10月13日. ロイトン札幌 (北海道札幌市).

(36) Wada H, Katayama N, 他4名: Atypical hemolytic uremic syndrome in patients treated at Mie University. 第75回日本血液学会学術集会. 2013年10月11日~2013年10月13日. 札幌市教育文化会館 (北海道札幌市).

(37) 影山慎一、片山直之、他11名: MAGE - A4 発現食道癌における抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注後のin vivo血中持続. 第72回日

本癌学会学術総会. 2013年10月03日~2013年10月05日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

(38) 伊野和子、片山直之、他3名: 単球はMCP-1/CCR2経路を介して傷害脾へ侵入し脾星細胞産生に關与する. 第72回日本癌学会学術総会. 2013年10月03日~2013年10月05日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

(39) 大石晃嗣、片山直之: ヒトB・Tリンパ球系細胞初期分化におけるヒトストローマ細胞の役割. 第72回日本癌学会学術総会. 2013年10月03日~2013年10月05日. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

〔図書〕(計4件)

(1) 片山直之、他、南山堂、医学大辞典、2015、好酸球減少症、p775-p775、好酸球増加症、p777-p777、好酸球増加症候群、p777-p777.

(2) 片山直之、南江堂、血液疾患最新の治療2014-2016、2014、全身疾患に伴う貧血、p114-p117.

(3) 片山直之、医学書院、今日の治療指針2014年版、2014、2014、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、p625-p627.

(4) 片山直之、中外医学社、カラーテキスト血液病学、2013、白血球の生理と機能、p14-p18、白血球増加症、p396-p402.

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

片山 直之 (KATAYAMA NAOYUKI)  
三重大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 20185812

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし