

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08375

研究課題名(和文) 治癒を目指した慢性骨髄性白血病幹細胞の分子遺伝学的、免疫学的特性解析

研究課題名(英文) Characterization molecular and immunologic features of CML stem cells for treatment-free remission.

研究代表者

松村 到 (MATSUMUTA, Itaru)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00294083

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)：本研究では、チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)投与中に残存する慢性骨髄性白血病幹細胞(CML-LSC)の抗腫瘍免疫回避機構を解析した。申請者らが同定した表面形質上CD34+38-120a+225+で定義されるCML-LSCでは、CD120aからのNF- κ B経路の活性化により、免疫チェックポイント分子PDL1、および免疫抑制性に作用する酵素IDO1の発現が誘導されていることを見出した。さらに、骨髄組織において細胞障害性T細胞を抑制し、制御性T細胞や骨髄由来抑制細胞などの免疫抑制細胞を集簇させることで、TKI投与下の免疫回避環境を形成していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、CMLの免疫回避機構における腫瘍免疫とアミノ酸代謝との関連を明らかにしたものであり学術的意義は高い。本研究により、組織内IDO1活性を指標としたTKIの中止可能な症例の選別法だけでなく、治癒に向けたIDO1阻害によるCML-LSCに対する新規治療法を開発する上で、重要な知見が得られたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed immune evasion mechanisms of residual chronic myeloid leukemia stem cells (CML-LSCs) during the treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Both expression of immune checkpoint molecule, PDL1 and activation of immunosuppressive enzyme, IDO1 were induced through the activation of CD120a/NF- κ B signaling pathway in phenotypically defined CD34+38-120a+225+ cells, which we previously identified as CML-LSC. Furthermore, CML-LSCs suppressed cytotoxic T cell activity and induced a local recruitment of immunosuppressive populations such as regulatory T cells and myeloid-derived suppressor cells, leading to an immunosuppressive bone marrow milieu undergoing TKI therapy.

研究分野：血液

キーワード：慢性骨髄性白血病 分子標的 腫瘍免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性期の慢性骨髄性白血病(CML)の治療はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)により飛躍的に進歩し、一部の症例では TKI 中止後も微小残存病変(MRD)が検出されない無再発(treatment-free remission, TFR)が得られている。しかし、TKI 休止を維持できる症例は約 40%と少ない。また、TFR を維持している症例には依然として CML 幹細胞(CML-LSC)が残存しており、抗腫瘍免疫が作用することで TFR 状態を維持していると推測されているが、その真実は不明なままである。

(2) 申請者らは、CML の治癒を目指して、TKI 治療中生体内に残存する CML-LSC に特異的表面抗原の同定を試み、CD120a と CD225 を同定した。CD120a は TNF α / β 受容体であり、TNF α 刺激によって CML-LSC に正常幹細胞より強い NF- κ B の活性化がもたらされることも見出した。これらの抗原をもとに TFR 期などの各時期における CML-LSC を単離することが可能となったため、今回、CML-LSC の分子遺伝学的特徴の全貌を明らかにする特性解析を計画した。さらに、TKI 治療に伴い CML 患者において PD-L1+ CML-LSC が骨髄中で増加することを見出し、TKI 治療中、あるいは中止後 TFR 期における CML 患者における抗腫瘍免疫の状態を包括的に明らかにすることを計画するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、TKI 治療前、治療中、TKI 中止後など各時期の CML-LSC を単離し、シングルセルレベルでの解析を行い、残存する CML-LSC の分子遺伝学的特性の全貌解明を目指す。同時に、CML-LSC における CD120a/NF- κ B 経路の役割を明らかにする。また、CML-LSC における PD-L1 などの免疫チェック分子の発現制御や、細胞障害性 T 細胞(CTL)、制御性 T 細胞(Treg)などの CML-LSC に対する抗腫瘍免疫機構の機能を明らかにする。

これらの研究により、CML-LSC を標的とした新たな分子標的薬、抗腫瘍免疫能のより有効な活性化による CML の治癒を目指した治療法の開発を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) CD34+38-120a+225+ CML-LSC における免疫チェックポイント分子の発現を網羅的に解析し、治療奏効、使用薬剤との関連を検討した。

(2) 骨髄組織を用い、免疫組織染色により生体内に残存する CML-LSC の組織における局在および免疫担当細胞の分布を解析した。

(3) 骨髄組織から CML-LSC をマイクロダイセクション法により単離し、Ingenuity Pathway Analysis ソフトウェアを用いて、同細胞の遺伝子発現に関するネットワーク/パスウェイ解析を CD120a/NF- κ B 経路の活性化の観点から実施した。

(4) CML-LSC と同一症例の CD8+CTL を *in vitro* で共培養し、上清中に産生される液性因子をアレイにより網羅的に定性評価した。

4. 研究成果

CD34+38-120a+225+ CML-LSC 表面における免疫チェックポイント分子 PDL1 の発現は、初発時 18.8 \pm 14.2%、TKI 投与中の細胞遺伝学的寛解時 47.6 \pm 22.5%認め、TKI 治療により有意な発現上昇を認めた (n=17, p<0.01)。投与された TKI による PDL1 の発現に差は認められなかった。PDL2 の発現は初発、治療中いずれにおいても認められなかった。その他のチェックポイント分子 CD80/CD86, B7 ファミリー、CD112/CD155, CD226, Galectin 9, CD137 ligand, CD252 (OX40) ligand の発現に関しては、TKI 治療前後での一定の傾向は認められなかった。CD34+38-120a-225+ CML 細胞では、PDL1 の発現上昇が軽度であったことから、CML-LSC における PDL1 の発現調節には CD120a/NF- κ B 経路が機能している可能性が示唆された。

PDL1+、PDL1- CML-LSC を、同一患者由来の CD8+細胞とサイトカイン非存在下で 48 時間共培養した。PDL1+細胞との共培養では、PDL1-細胞と比較して、IFN γ 、TNF α 、IGFBP2 の上清中の濃度が低く、IL10 の濃度が高かったことから、PDL1+細胞は CD8+ CTL に対して抑制的に作用していると考えられた。

骨髄組織における CML-LSC の局在を評価した結果、正常造血幹細胞と同様に骨芽細胞、および類洞血管内皮細胞に接着していた。病勢や臨床病態との関連は見出されなかったが、TFR を維持している症例では、CML-LSC 周囲の Treg や骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の集簇割合が低かったことから、これらの細胞が CML-LSC、ひいては CML の生体内での病態維持における抗腫瘍免疫に影響している可能性が示唆された。さらに、骨髄組織より CML-LSC を単離し、CD120a/NF- κ B 経路の遺伝子発現を評価した結果、一部の細胞では、NF- κ B の下流に位置する Indoleamine 2, 3-dioxygenase-1, IDO1 の有意な発現上昇を認めた。CML-LSC と CTL との共培養の系に、IDO1 阻害薬 Epacadostat を添加した結果、CTL の増殖および IFN- γ 産生の回復が認められたことから、CML-LSC は、骨髄ニッチにおいて CD120a/NF- κ B 経路を活性化することで、PDL1

の発現だけでなく、IDO1 の発現を制御することで、腫瘍免疫を回避している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 26件）

1. 著者名 Rai Shinya, Tanaka Hirokazu, Suzuki Mai, Espinoza J. Luis, Kumode Takahiro, Tanimura Akira, Yokota Takafumi, Oritani Kenji, Watanabe Toshio, Kanakura Yuzuru, Matsumura Itaru	4. 巻 11
2. 論文標題 Chlorpromazine eliminates acute myeloid leukemia cells by perturbing subcellular localization of FLT3-ITD and KIT-D816V	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17666-8	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 Hino Masayuki, Matsumura Itaru, Fujisawa Shin, Ishizawa Kenichi, Ono Takaaki, Sakaida Emiko, Sekiguchi Naohiro, Tanetsugu Yusuke, Fukuhara Kei, Ohkura Masayuki, Koide Yuichiro, Takahashi Naoto	4. 巻 112
2. 論文標題 Phase 2 study of bosutinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 24 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02878-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 Ono Takaaki, Takahashi Naoto, Kizaki Masahiro, Kawaguchi Tatsuya, Suzuki Ritsuro, Yamamoto Kazuhito, Ohnishi Kazunori, Naoe Tomoki, Matsumura Itaru	4. 巻 111
2. 論文標題 Prognostic effect of comorbidities in patients with chronic myeloid leukemia treated with a tyrosine kinase inhibitor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3714 ~ 3725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14580	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 Sakurai M, the New TARGET investigators, Okamoto S, Matsumura I, Murakami S, Takizawa M, Waki M, Hirano D, Watanabe-Nakaseko R, Kobayashi N, Iino M, Mitsui H, Ishikawa Y, Takahashi N, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Kizaki M, Ohnishi Kazunori, N T, Akashi K	4. 巻 111
2. 論文標題 Treatment outcomes of chronic-phase chronic myeloid leukemia with resistance and/or intolerance to a 1st-line tyrosine kinase inhibitor in Japan: the results of the New TARGET study 2nd-line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 812 ~ 825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02843-8	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 T, Japan Adult Leukemia Study Group, Hatta Y, Hayakawa F, Takahashi T, Hagihara M, Iida H, Minauchi K, Yamazaki E, Sugiura I, Murayama T, Sakura Toru, Mori N, Imai K, Yahagi Y, Atsuta Y, Saito A M, Hirakawa A, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y	4. 巻 113
2. 論文標題 Combination of clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 dose-escalation study by the Japan Adult Leukemia Study Group	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 395 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03032-3	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 Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, Furumaki H, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Taniguchi Y, Suzuki R, Nakagawa M, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Minamiguchi H, Fujita H, Yanada M, Maeda Y, Usui N, Kobayashi Y, Kiyoi H, Ohtake S, Matsumura I, Naoe T, Miyazaki Y, the Japan Adult Leukemia Study Group	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of CD56 Continuously Recognizable as Prognostic Value of Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Multivariate Analyses in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL204 Study and a Review of the Literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1444 ~ 1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12061444	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 Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Taniguchi Y, Suzuki R, Nakagawa M, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Furumaki H, Obata Y, Fujita H, Yanada M, Maeda Y, Usui N, Kobayashi Y, Kiyoi H, Ohtake S, Matsumura I, Naoe T, Miyazaki Y; and the Japanese Adult Leukemia Study Group.	4. 巻 33
2. 論文標題 Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 358 ~ 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0233-7	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 Taniguchi Takahide, Nakayama Shoko, Morita Yasuyoshi, Rai Shinya, Espinoza Jorge L., Matsumura Itaru	4. 巻 184
2. 論文標題 Antidiuretic hormone and interleukin 6 producing angioimmunoblastic T cell lymphoma associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 121 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15689	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 Taniguchi Yasuhiro, Takahashi Naoto, Miura Masatomo, Hirase Chikara, Sueda Sanae, Espinoza Jorge Luis, Rai Shinya, Nakayama Shoko, Serizawa Kentaro, Kumode Takahiro, Watatani Yosaku, Morita Yasuyoshi, Tanaka Hirokazu, Matsumura Itaru	4. 巻 59
2. 論文標題 The Impact of Hemodialysis and Liver Cirrhosis on the Plasma Concentrations of Tyrosine Kinase Inhibitors in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2745 ~ 2749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4871-20	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 Rai Shinya, Espinoza J. Luis, Morita Yasuyoshi, Tanaka Hirokazu, Matsumura Itaru	4. 巻 9
2. 論文標題 Severe Eosinophilia in Myelodysplastic Syndrome With a Defined and Rare Cytogenetic Abnormality	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2018.03031	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 Tanaka Hirokazu, Espinoza J., Fujiwara Ryosuke, Rai Shinya, Morita Yasuyoshi, Ashida Takashi, Kanakura Yuzuru, Matsumura Itaru	4. 巻 8
2. 論文標題 Excessive Reactive Iron Impairs Hematopoiesis by Affecting Both Immature Hematopoietic Cells and Stromal Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 226 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8030226	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 Nakayama Shoko, Morita Yasuyoshi, Espinoza Jorge Luis, Rai Shinya, Oyama Yasuyo, Taniguchi Takahide, Miyake Yoshiaki, Tanaka Hirokazu, Matsumura Itaru	4. 巻 60
2. 論文標題 Multiple cytokine-producing B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma with autoimmune hemolytic anemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 1~3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2019.1665665	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 Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi K, Matsumura I, Naoe T; New TARGET investigators.	4. 巻 109
2. 論文標題 Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 426-439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02613-1	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 Nagafuji K, Matsumura I, Shimose T, Kawaguchi T, Kuroda J, Nakamae H, Miyamoto T, Kadowaki N, Ishikawa J, Imamura Y, Yamazaki H, Akashi K, Kanakura Y.	4. 巻 110
2. 論文標題 Cessation of nilotinib in patients with chronic myelogenous leukemia who have maintained deep molecular responses for 2 years: a multicenter phase 2 trial, stop nilotinib (NILSt).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 675-682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02736-5	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 Rai S, Tanaka H, Fujimoto K, Kumode T, Inoue H, Taniguchi Y, Morita Y, Espinoza JL, Tatsumi Y, Ashida T, Matsuoka R, Kikuti YY, Nakamura N, Matsumura I.	4. 巻 10
2. 論文標題 Classic Hodgkin Lymphoproliferative Diseases Clonally Unrelated to B-Chronic Lymphocytic Leukemia Successfully Treated with Bendamustine Plus Rituximab.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers10090304.	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 Nakaya A, Yagi H, Kaneko H, Kosugi S, Kida T, Adachi Y, Shibayama H, Kohara T, Kamitsuji Y, Fuchida SI, Uoshima N, Kawata E, Uchiyama H, Shimura Y, Takahashi T, Urase F, Ohta K, Hamada T, Miyamoto K, Kobayashi M, Shindo M, Tanaka H, Shimazaki C, Hino M, Kuroda J, Kanakura Y, Takaoari-Kondo A, Nomura S, Matsumura I	4. 巻 10
2. 論文標題 Retrospective analysis of primary plasma cell leukemia in Kansai Myeloma Forum registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia Research Reports	6. 最初と最後の頁 7~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2018.07.001	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 Morita Yasuyoshi, Maeda Yasuhiro, Yamaguchi Terufumi, Urase Fumiaki, Kawata Shuhei, Hanamoto Hitoshi, Tsubaki Kazuo, Ishikawa Jun, Shibayama Hirohiko, Matsumura Itaru, Matsuda Mitsuhiro	4. 巻 109
2. 論文標題 Five-day regimen of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes (refractory anemia or refractory anemia with ringed sideroblasts): A prospective single-arm phase 2 trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3209~3215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13739	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 Nakayama Shoko, Matsuda Mitsuhiro, Adachi Tatsuya, Sueda Sanae, Ueda Kayo, Kawahara Kunimitsu, Ohashi Yuka, Awaji Sumie, Hashimoto Shigeo, Matsumura Itaru	4. 巻 10
2. 論文標題 Tumor necrosis factor- and interleukin-6-producing high-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified in the pleura	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia Research Reports	6. 最初と最後の頁 1~3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2018.06.001	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 Serizawa Kentaro, Tanaka Hirokazu, Morita Yasuyoshi, Taniguchi Takahide, Ashida Takashi, Matsumura Itaru	4. 巻 8
2. 論文標題 Immunomodulatory Effects of 5-Azacitidin Through Expansion of Functional Regulatory T Cells on Paraneoplastic Inflammation Associated With Myelodysplastic Syndromes: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 204-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2018.00204	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 Kato H, Fujita H, Akiyama N, Kimura SI, Hiramoto N, Hosono N, Takahashi T, Shigeno K, Minamiguchi H, Miyatake J, Handa H, Kanda Y, Yoshida M, Miyawaki S, Ohtake S, Naoe T, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y; Japan Adult Leukemia Study Group.	4. 巻 26
2. 論文標題 Infectious complications in adults undergoing intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in 2001?2005 using the Japan Adult Leukemia Study Group AML201 protocols	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 4187 ~ 4198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-018-4292-0	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 Nakayama Shoko, Matsuda Mitsuhiro, Adachi Tatsuya, Sueda Sanae, Ohashi Yuka, Awaji Sumie, Hashimoto Shigeo, Matsumura Itaru	4. 巻 97
2. 論文標題 Adult T cell leukemia/lymphoma with different pathological features in each tumor site	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1095 ~ 1096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3272-2	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 松村 到	4. 巻 59
2. 論文標題 慢性骨髄性白血病のTKI治療による心血管系合併症への対応	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 13 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.13	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 Matsumura-Kimoto Y, Kuroda J, Kaneko H, Kamitsuji Y, Fuchida SI, Nakaya A, Shibayama H, Uoshima N, Yokota I, Uchiyama H, Yagi H, Kosugi S, Matsui T, Ishikawa J, Matsuda M, Ohta K, Iida M, Tanaka H, Kobayashi M, Wada K, Shimazaki C, Nomura S, Imada K, Hino M, Matsumura I, Kanakura Y, Takaori-Kondo A; KMF	4. 巻 107
2. 論文標題 Pomalidomide with or without dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a retrospective analysis by the Kansai Myeloma Forum	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 541 ~ 550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2416-4	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 Ishikawa Jun, Matsumura Itaru, Kawaguchi Tatsuya, Kuroda Junya, Nakamae Hirohisa, Miyamoto Toshihiro, Matsuo Ken-ichi, Shibayama Hirohiko, Hino Masayuki, Hirase Chikara, Kamimura Tomohiko, Shimose Takayuki, Akashi Koichi, Kanakura Yuzuru	4. 巻 107
2. 論文標題 Efficacy and safety of switching to nilotinib in patients with CML-CP in major molecular response to imatinib: results of a multicenter phase II trial (NILSw trial)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 535 ~ 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2401-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 Harada Y, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Ito Y, Imai K, Suehiro Y, Kobayashi S, Kitamura K, Sakaide E, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Ishizawa K, Naoe T, Matsumura I, Miyazaki Y, Ogawa S, Kiyoi H; JALSG.	4. 巻 66
2. 論文標題 Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia Research	6. 最初と最後の頁 20 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.leukres.2018.01.008	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 Nakamae Hirohisa, Fukuda Tetsuya, Nakaseko Chiaki, Kanda Yoshinobu, Ohmine Ken, Ono Takaaki, Matsumura Itaru, Matsuda Akira, Aoki Makoto, Ito Kazuo, Shibayama Hirohiko	4. 巻 107
2. 論文標題 Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 327 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2353-7	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 Takahashi N, Matsumura I, Minami Y, Usui N, Fukuda T, Takada S, Ishikawa M, Fujimaki K, Gomyo H, Sasaki O, Ohishi K, Miyake T, Imai K, Suzushima H, Mitsui H, Togitani K, Kiguchi T, Atsuta Y, Ohtake S, Ohnishi K, Kobayashi Y, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, et al.; JALSG	4. 巻 107
2. 論文標題 Deeper molecular response is a predictive factor for treatment-free remission after imatinib discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: the JALSG-STIM213 study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 185 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2334-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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Matsumura I, Ohtake S, Atsuta Y, et al.
2. 発表標題 Nilotinib Vs. Dasatinib in Achieving MR4.5 for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results of the Prospective Randomized Phase 3 Study, JALSG CML212
3. 学会等名 62th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hanamoto H, Morita Y, Matsumura I, et al.
2. 発表標題 ASXL1 Mutations Predict a Poor Response to Darbepoetin Alfa in Anemic Patients with Low-Risk MDS: A Multicenter, Phase II Study
3. 学会等名 62th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松村 到
2. 発表標題 CML治療の現状と今後
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 Nakayama S, Tanaka H, Luis Espinoza, Morita Y, Shinya Rai, Itaru Matsumura
2. 発表標題 Infiltration of effector regulatory T cells is associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified
3. 学会等名 The 10th JSH International Symposium 2019 in Ise-Shima (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村到
2. 発表標題 慢性骨髄性白血病治療の進歩
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 一仁, 高橋 直人, 湯田 淳一郎, 木崎 昌弘, 川口 辰哉, 鈴木 律朗, 大西 一功, 直江 知樹, 松村 到
2. 発表標題 BCR-ABLINS35bpIはCMLの長期予後に悪影響を与えない：新ターゲット観察研究1
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 小野 孝明, 高橋 直人, 木崎 昌弘, 川口 辰哉, 鈴木 律朗, 山本 一仁, 大西 一功, 直江 知樹, 松村 到
2. 発表標題 新TARGET観察研究1における高齢者慢性骨髄性白血病の予後解析
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 小野 孝明, 高橋 直人, 木崎 昌弘, 川口 辰哉, 鈴木 律朗, 山本 一仁, 大西 一功, 直江 知樹, 松村 到
2. 発表標題 チャールソン併存疾患指数が慢性骨髄性白血病の予後に与える影響 新TARGET観察研究1
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 吉岡 智子, 高橋 直人, 木崎 昌弘, 川口 辰哉, 鈴木 律朗, 山本 一仁, 大西 一功, 直江 知樹, 松村 到
2. 発表標題 第2世代TKIは初診時付加的染色体異常を有するCMLの予後を改善し得る：新TARGET観察研究 1
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 Keigo Sano, Hirokazu Tanaka, Itaru Matsumura
2. 発表標題 In vitro safety and efficacy of S888711, a novel thrombopoietin receptor agonist, in Myelodysplastic syndrome
3. 学会等名 第1回国際がん研究シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 宏和, 芹澤 憲太郎, 中谷 綾, 金子 仁臣, 太田 健介, 小杉 智, 八木 秀男, 花本 仁, 淵田 真一, 志村 勇司, 柴山 浩彦, 小原 尚恵, 中谷 英仁, 諫田 淳也, 魚嶋 伸彦, 和田 勝也, 烏野 隆博, 松井 利充, 内山 人二, 松田 光弘, 足立 陽子, 高折 晃史, 黒田 純也, 谷脇 雅史, 島崎 千尋, 日野 雅之, 今田 和典, 野村 昌作, 金倉 譲, 松村 到
2. 発表標題 症候性骨髄腫1414例の後方視的解析：関西骨髄腫フォーラムからの最新報告
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村 到
2. 発表標題 造血器腫瘍における治療標的としてのチロシンキナーゼ
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芹澤 憲太郎, 田中 宏和, 福井 彩乃, 藤原 亮介, 佐野 圭吾, 口分田 貴裕, 谷口 康博, 森田 泰慶, ルイス エスピノザ, 辰巳 陽一, 芦田 隆司, 松村 到
2. 発表標題 CD34陽性ヒト骨髄腫幹細胞の同定と特性解析
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 頼 晋也 田中 宏和, 鈴木 麻衣, Luis Espinoza, 谷村 朗, 森田 泰慶, 辰巳 陽一, 横田 貴史, 織谷 健司, 渡邊 俊雄, 金倉 讓, 松村 到
2. 発表標題 異常なRTKの細胞内輸送阻害は急性骨髄性白血病における有望な治療標的である。
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018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	田中 宏和 (TANAKA Hirokazu) (40360846)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	

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	頼 晋也 (RAI Shinya) (70460855)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
研究分担者	森田 泰慶 (MORITA Yasuhiro) (80411594)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	

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