

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09898

研究課題名(和文) ヒト造血不全における神経系マーカー陽性造血支持細胞の解析

研究課題名(英文) Analysis of neural cell marker-expressing hematopoietic supporting cells in human bone marrow failure

研究代表者

小原 直(Obara, Naoshi)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：70422178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：近年、造血支持細胞は多くの種類が報告されているが、神経幹細胞マーカーであるNestin発現細胞やシュワン細胞細胞が骨髄中に存在し、造血を支持していることが明らかとなっている。本研究では、骨髄異形成症候群(MDS)におけるNestin発現細胞、シュワン細胞のマーカーであるGFAP発現細胞を解析した。一部のMDSにおいて、Nestin発現細胞・GFAP発現細胞が著明に増加していた。これらの症例を網羅的に遺伝子変異解析をおこなったが特異的な遺伝子異常は見つからなかった。Nestin発現細胞が増加している骨髄では、高度な繊維化を認めており、造血支持細胞の異常と骨髄繊維化に関係性があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨髄異形成症候群(MDS)をはじめとした造血不全は最も治療困難な疾患の一つであり、輸血依存となることも多く、医療のみならず社会的・医療経済上も影響が大きい疾患である。メチル化阻害剤などが試みられているが、いまだ根治的治療については造血幹細胞移植以外ないのが現状であり、高齢者・ドナーのいない患者などでは治療に苦慮することも多い。

今回、我々は繊維化を伴うMDSについて、造血支持細胞の異常が関与していることを示した。また、マウスモデルにおいても造血支持細胞の異常によって赤血球造血が障害されることを示した。今後、新たな予後因子の決定・繊維化をターゲットにした新規治療法の開発などへの展開が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Various types of hematopoietic supporting cells have been reported. Recently, Nestin-expressing cells, which are neural stem-cell markers, and Schwann cells were identified in the bone marrow.

We analyzed Nestin-expressing stromal cells (NECs) and glial fibrillary acidic protein (GFAP)-expressing cells, which are Schwann cell markers, in myelodysplastic syndrome (MDS). We found a marked increase in the NEC levels in MDS with fibrosis (MDS-F) at a high frequency (9/19; 47.4%), but not in MDS without fibrosis (0/26; 0%). In eight of the nine (88.9%) MDS-F cases with elevated NECs, a majority of NECs also expressed GFAP, with an additional increase in GFAP single-positive cells. Furthermore, in seven of the nine cases, a prominent structure was observed characterized by neurofilament heavy chain staining surrounded by NECs with GFAP expression. This structure may represent peripheral nerve axons surrounded by Schwann cells and could be associated with the pathophysiology of MDS-F.

研究分野：血液学

キーワード：造血不全 Nestin 造血支持細胞 GFAP 骨髄異形成症候群

1. 研究開始当初の背景

(1) 骨髄異形成症候群 (MDS) における正常造血障害: MDS は異常造血細胞のクローン性増殖性疾患であり汎血球減少を伴う。血球減少は、正常造血が抑制される一方で、クローン性造血細胞が無効造血を行うことによる。正常造血抑制には、異常なクローン性造血以外に骨髄環境の異常が関与していることが示唆されているが、その病態は不明であった。

(2) 骨髄における神経外胚葉形細胞の役割とその異常による造血障害の可能性: 骨髄中で、神経外胚葉関連と考えられるネスチン陽性のストローマ細胞の存在が確認されており、造血幹細胞ニッチを形成していることが報告されている。一方、神経外胚葉形由来と考えられるグリア細胞繊維性酸性タンパク質 (GFAP) 陽性細胞が、造血幹細胞の細胞周期を休止期にとどめる役割を果たすことも報告されている。これらの細胞に焦点を当てることで、骨髄環境異常による造血障害の機序を知る手がかりが得られるかもしれない、と考えられた。

2. 研究の目的

(1) MDS 患者骨髄における Nestin 陽性あるいは GFAP 陽性の神経外胚葉由来の造血支持細胞 (NGC) に異常が生じているか、生じているとすればどのような異常が生じているかを調べる。

(2) NGC が障害を受けている証拠が得られれば、MDS クローン細胞に由来する NGC 障害因子を同定する。

(3) Nestin 発現造血支持細胞において Notch シグナル活性が低下するマウスを作製し、このマウスにおける造血障害を観察する。

3. 研究の方法

(1) MDS および骨髄浸潤陰性の悪性リンパ腫 (コントロール) 骨髄生検検体を用いた、Nestin 陽性細胞の解剖学的解析: 筑波大学附属病院病理部で保存されている、MDS および骨髄浸潤陰性であることが明確な悪性リンパ腫の骨髄生検検体について、Nestin、GFAP、血管内皮細胞マーカー、神経細胞マーカー等を中心とする免疫染色を行った。抗体は、脳腫瘍などの病理診断のために病理部で日常的に染色しているものを用いた。

(2) 保存してあるパラフィン包埋検体から DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて Nestin や GFAP など神経マーカー発現造血支持細胞における遺伝子変異を網羅的に解析し、コントロール検体と照合・比較し、重要な遺伝子変異を探索する。

(3) タモキシフェン誘導によりネスチンプロモーター下で Cre を発現する Nestin-CreERT2 マウス (京都大学・影山博士より供与) を、Cre 作動下に GFP を発現するトランスジェニックマウスと交配した (それぞれ Nestin-CreGFP マウス、Nestin-CreERT2GFP マウス)。Nestin-CreGFP マウス骨髄の免疫染色を行い、ヒトにおけるネスチン陽性細胞と、マウスにおける GFP 陽性細胞との解剖学的解析結果を比較した。

(4) Nestin-CreERT2GFP マウスと RBP-Jk^{lox/lox} マウス (京都大学・本庶博士より供与) を交配し、タモキシフェン誘導により Nestin プロモーター下で RBP-Jk を欠損するマウス (Nestin-CreERT2GFP・RBP-Jk^{lox/lox} マウス) を作製した。Nestin-CreERT2GFP・RBP-Jk^{lox/lox} マウスは生後 4-8 週に達した時点でタモキシフェンを投与し、経時的に造血能を観察した。タモキシフェンは 8 週間週 5 日腹腔内注射し、解析を行った。

4. 研究成果

(1) ヒトコントロール骨髄及び MDS 患者由来骨髄における、ネスチン陽性細胞の解剖学的解析: コントロール骨髄では、少数の紡錘形を呈する細胞がネスチン陽性細胞として同定された。ネスチン陽性細胞は、血管壁を構成細胞として描出されたが、CD34 あるいは CD31 陽性の血管内皮細胞とは明確に異なり、血管内皮細胞と隣接して血管壁を構成している様子が観察された。一方、MDS 患者骨髄では、血管壁構成とは関連しない Nestin 陽性細胞が多数観察された。MDS 検体の中でも Nestin 陽性細胞が増加している検体と、増加していない検体があることが明らかとなったため、さらに解析を進めたところ、繊維化を伴う MDS において、高頻度に NESCs が増加していた (19 例中 9 例、47%) が、繊維化を認めない MDS では増加した症例はなかった (26 例中 0 例)。Nestin 陽性細胞が増加していた 9 例中 8 例で GFAP 陽性細胞も増加していた。これらの検体では GFAP および Nestin の 2 重陽性細胞も多数観察された。さらにこれらの細胞では神経線維を取り囲むような構造を示しており、シュワン細胞類似の構造と考えられた。以上の観察結果は、MDS における造血支持細胞の異常を具体的に可視化したという点で、極めて新規である。Nestin 発現細胞・シュワン細胞が増加している骨髄では、高度な繊維化を認めており、造血支持細胞の異常と骨髄繊維化に関係性があると考えられた。

(2) Nestin-CreERT2GFP・RBP-Jk^{lox/lox} マウスの解析: タモキシフェンを 8 週投与後に造血能を解析した。CKO マウスは野生型と比較し、軽度の貧血と脾腫をみとめた。白血球数や血小板数については差を認めなかった。造血細胞をフローサイトメトリーで解析すると、CKO マウス骨

髄では CD71-Ter119+成熟赤芽球が減少し、CD71+Ter119-の比較的未熟な赤芽球が増加していた。造血幹細胞数や割合については野生型と比較し、差を認めなかった。造血幹細胞を半固形培地で培養した結果、コロニー形性能はコントロールマウスと差がなく、障害を受けていないことが明らかになった。一方で脾臓では成熟赤芽球が増加しており、CKO マウスでは骨髄赤血球造血・分化が障害され、脾臓で代償していることが示唆された。純粋に骨髄造血を解析するためにマウスを生後 6 週で脾摘し、タモキシフェンを投与後に骨髄造血について解析した。予想に反し、脾摘後のマウス骨髄では成熟赤芽球・未分化赤芽球とも野生型と比較して差を認めなかった。これらのマウスでの赤芽球島形成能を解析すると、CKO マウスでは、赤芽球島系性能が低下していた。この現象は血球やマクロファージによるものではなく、造血環境の異常によるものであることが明らかとなった。さらに CKO マウスでは赤芽球島を形成するマクロファージでは IL6 の発現が亢進していた。

このことは、造血組織は造血微小環境に応じて柔軟に造血組織を変化させていることが考えられる。これらの結果から、骨髄中の Nestin 陽性造血支持細胞での Notch シグナルは赤血球造血に重要であり、かつ炎症性ケモカインが造血抑制に介在していることが示唆された。また、Nestin-CreERT2GFP・RBP-Jκ^{fllox/fllox} マウスは造血組織の移動・髄外造血の病態解明に役立つと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Cao-Sy Luan, Obara Naoshi, Sakamoto Tatsuhiro, Kato Takayasu, Hattori Keiichiro, Sakashita Shingo, Nannya Yasuhito, Ogawa Seishi, Harada Hironori, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Nishikii Hidekazu, Chiba Shigeru | 4. 巻 109 |
| 2. 論文標題 Prominence of nestin-expressing Schwann cells in bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes with severe fibrosis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Hematology | 6. 最初と最後の頁 309～318 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-018-02576-9 | 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 Nishikii Hidekazu, Kurita Naoki, Shinagawa Atsushi, Sakamoto Tatsuhiro, Kusakabe Manabu, Yokoyama Yasuhisa, Kato Takayasu, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Obara Naoshi, Hasegawa Yuichi, Nakamura Naoya, Chiba Shigeru | 4. 巻 2019 |
| 2. 論文標題 Durable Leukemic Remission and Autologous Marrow Recovery with Random Chromosomal Abnormalities after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Case Reports in Hematology | 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） 10.1155/2019/9710790 | 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 錦井 秀和、栗田 尚樹、日下部 学、横山 泰久、加藤 貴康、坂田（柳元） 麻実子、小原 直、長谷川 雄一、千葉 滋 | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 維持透析患者の開心術前後にロミプロスチムで治療した特発性血小板減少性紫斑病 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 臨床血液 | 6. 最初と最後の頁 28～32 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.60.28 | 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 助川 慎一郎、横山 泰久、錦井 秀和、加藤 貴康、日下部 学、栗田 尚樹、小原 直、長谷川 雄一、千葉 滋、坂田 (柳元) 麻実子、松岡 亮太、百瀬 春佳、清木 祐介、野口 雅之、中村 直哉、渡辺 玲、藤本 学 | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 アザシチジンが有効であった慢性骨髄単球性白血病合併の芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 臨床血液 | 6. 最初と最後の頁 2567 ~ 2573 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.2567 | 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 Miki Kosuke, Obara Naoshi, Makishima Kenichi, Sakamoto Tatsuhiko, Kusakabe Manabu, Kato Takayasu, Kurita Naoki, Nishikii Hidekazu, Yokoyama Yasuhisa, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Hasegawa Yuichi, Chiba Shigeru | 4. 巻 2018 |
| 2. 論文標題 An Unprecedented Case of p190 BCR-ABL Chronic Myeloid Leukemia Diagnosed during Treatment for Multiple Myeloma: A Case Report and Review of the Literature | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Case Reports in Hematology | 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) 10.1155/2018/7863943 | 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 Yamada Erika, Ishikawa Eiichi, Watanabe Rei, Matsumura Hideaki, Sakamoto Noriaki, Ishii Akiko, Tamaoka Akira, Hattori Keiichiro, Obara Naoshi, Chiba Shigeru, Nakamagoe Kiyotaka, Matsuda Masahide, Tsurubuchi Takao, Tomidokoro Yasushi, Akutsu Hiroyoshi, Zaboronok Alexander, Shibuya Makoto, Takano Shingo, Matsumura Akira | 4. 巻 121 |
| 2. 論文標題 Random Skin Biopsies Before Brain Biopsy for Intravascular Large B-Cell Lymphoma | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 World Neurosurgery | 6. 最初と最後の頁 e364 ~ e369 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.09.110 | 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 横山 泰久、千葉 滋、日本医療研究開発機構・難治性疾患実用化研究事業「成人慢性好中球減少症の診療ガイドライン作成に向けた予後追跡調査」研究班、高見 昭良、森 康雄、佐藤 信也、鈴木 隆浩、五所 正彦、小原 直、宮崎 泰司、赤司 浩一 | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 成人慢性好中球減少症診療の参照ガイド | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 臨床血液 | 6. 最初と最後の頁 845 ~ 857 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.845 | 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 Hosokawa Kohei, Sugimori Chiharu, Ishiyama Ken, Takamatsu Hiroyuki, Noji Hideyoshi, Shichishima Tsutomu, Obara Naoshi, Chiba Shigeru, Ninomiya Haruhiko, Shirasugi Yukari, Nakamura Yoshihiko, Ando Kiyoshi, Ueda Yasutaka, Yonemura Yuji, Kawaguchi Tatsuya, Nishimura Jun-ichi, Kanakura Yuzuru, Nakao Shinji | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Hematology | 6. 最初と最後の頁 2289 ~ 2297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3443-1 | 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 平沢 伸広、小川 誠司、長谷川 雄一、千葉 滋、坂田 (柳元) 麻実子、南谷 泰仁、服部 圭一郎、末原 泰人、加藤 貴康、横山 泰久、栗田 尚樹、小原 直 | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 骨髓異形成症候群の臨床像と体細胞遺伝子変異との関連 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 臨床血液 | 6. 最初と最後の頁 80 ~ 83 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.80 | 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 Suehara Yasuhito, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Hattori Keiichiro, Noguchi Masayuki, Baba Naoko, Sakamoto Tatsuhiko, Kusakabe Manabu, Kurita Naoki, Kato Takayasu, Yokoyama Yasuhisa, Nishikii Hidekazu, Obara Naoshi, Hasegawa Yuichi, Chiba Shigeru et al. | 4. 巻 103 |
| 2. 論文標題 Liquid biopsy for the identification of intravascular large B-cell lymphoma | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Haematologica | 6. 最初と最後の頁 e241 ~ e244 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2017.178830 | 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 Ueda Yasutaka, Obara Naoshi, Yonemura Yuji, Noji Hideyoshi, Kanda Yoshinobu, Kawaguchi Tatsuya, Shichishima Tsutomu, Nishimura Jun-ichi, Kanakura Yuzuru, Ninomiya Haruhiko, et al. | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Hematology | 6. 最初と最後の頁 656 ~ 665 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2409-3 | 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 Sakamoto Tatsuhiro, Obara Naoshi, Nishikii Hidekazu, Kato Takayasu, Luan Cao Sy, Fujimura Ryosuke, Yagita Hideo, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Takahashi Satoru, Chiba Shigeru | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Notch signaling in Nestin-expressing cells in the bone marrow maintains erythropoiesis via macrophage integrity | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 STEM CELLS | 6. 最初と最後の頁 924-936 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.3011 | 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 Terada M, Nakamagoe K, Obara N, Ogawa S, Sakamoto N, Sato T, Nohara S, Chiba S, Tamaoka A. | 4. 巻 56 |
| 2. 論文標題 Chronic Graft-versus-host Disease Presenting with Multiple Punctate Intracranial Lesions on Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine. | 6. 最初と最後の頁 363-368 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.56.7329 | 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 Suehara Yasuhito, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Hattori Keiichiro, et al. | 4. 巻 103 |
| 2. 論文標題 Liquid biopsy for the identification of intravascular large B-cell lymphoma | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Haematologica | 6. 最初と最後の頁 241-244 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2017.178830 | 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 Ueda Yasutaka, Obara Naoshi, Yonemura Yuji, et al. | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International journal of hematology | 6. 最初と最後の頁 656-665 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2409-3 | 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 Kobayashi Takashi, Nannya Yasuhito, Ichikawa Motoshi, et al. | 4. 巻 92 |
| 2. 論文標題 A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study) | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 American journal of hematology | 6. 最初と最後の頁 1324 ~ 1332 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajh.24905 | 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 Hattori Keiichiro, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Suehara Yasuhito, Yokoyama Yasuhisa, Kato Takayasu, Kurita Naoki, Nishikii Hidekazu, Obara Naoshi, Takano Shingo, Ishikawa Eiichi, Matsumura Akira, Hasegawa Yuichi, Chiba Shigeru | 4. 巻 109 |
| 2. 論文標題 Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Cancer science | 6. 最初と最後の頁 225 ~ 230 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13450 | 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 Hattori Keiichiro, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Okoshi Yasushi, Kato Takayasu, Kurita Naoki, Yokoyama Yasuhisa, Obara Naoshi, Takano Shingo, Ishikawa Eiichi, Yamamoto Tetsuya, Matsumura Akira, Hasegawa Yuichi, Chiba Shigeru | 4. 巻 57 |
| 2. 論文標題 A single institutional retrospective evaluation for younger patients with primary central nervous lymphomas on a modified R-MPV regimen followed by radiotherapy and high dose cytarabine | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology | 6. 最初と最後の頁 41 ~ 46 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslirt.17012 | 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 Sakata-Yanagimoto Mamiko, Nakamoto-Matsubara Rie, Komori Daisuke, Nguyen Tran B., Hattori Keiichiro, Nanmoku Toru, Kato Takayasu, Kurita Naoki, Yokoyama Yasuhisa, Obara Naoshi, Hasegawa Yuichi, Shinagawa Atsushi, Chiba Shigeru | 4. 巻 96 |
| 2. 論文標題 Detection of the circulating tumor DNAs in angioimmunoblastic T- cell lymphoma | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Annals of hematology | 6. 最初と最後の頁 1471 ~ 1475 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-017-3038-2 | 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 Kurita N, Gosho M, Yokoyama Y, Kato T, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Hasegawa Y, Uchida N, Takahashi S, Kouzai Y, Atsuta Y, Kurata M, Ichinohe T, Chiba S | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 A phase I/II trial of intrabone marrow cord blood transplantation and comparison of the hematological recovery with the Japanese nationwide database | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Bone marrow transplantation | 6. 最初と最後の頁 574 ~ 579 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/bmt.2016.319 | 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 小原 直 | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 再生不良性貧血治療の最前線 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 臨床血液 | 6. 最初と最後の頁 1851-1859 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 日下部 学、栗田 尚樹、錦井 秀和ら | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 Mogamulizumab投与後に移植後大量cyclophosphamideを用いてHLA半合致移植を施行した成人T細胞リンパ腫 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 臨床血液 | 6. 最初と最後の頁 449-454 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.58.449 | 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 (9) Suma S, Kurita N, Baba N, Ishitsuka K, Sukegawa S, Makishima K, Kiyoki Y, Maruyama Y, Kato T, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Obara N, Hasegawa Y, Chiba S. | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Fatal exacerbations of chronic Epstein-Barr virus infection subsequent to cytotoxic chemotherapy. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Rinsyo Ketsueki | 6. 最初と最後の頁 286-290 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/bcj.2014.83 | 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 Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M et al. | 4. 巻 92 |
| 2. 論文標題 A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study) | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Am J Hematol | 6. 最初と最後の頁 1324-1332 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajh.24905, PMID: 28891083. | 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11件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 栗田尚樹、横山泰久、坂本竜弘、加藤貴康、日下部 学、錦井秀和、坂田(柳元)麻実子、小原 直、小川晋一、周山卓也、馬場直子、長谷川雄一、千葉 滋 |
| 2. 発表標題 骨髄破壊的前処置を用いたHLA半合致移植の第I/II相研究 |
| 3. 学会等名 第40回日本造血細胞移植学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 須摩桜子、横山泰久、石塚幹太郎、助川慎一郎、槇島健一、清木祐介、馬場直子、坂本竜弘、日下部 学、加藤貴康、錦井秀和、栗田尚樹、坂田(柳元)麻実子、小原 直、長谷川雄一、千葉 滋 |
| 2. 発表標題 生着不全に対するmodified 1-day regimenを用いた臍帯血移植の検討 |
| 3. 学会等名 第40回日本造血細胞移植学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 助川慎一郎、横山泰久、石塚幹太郎、百瀬春佳、須摩桜子、清木祐介、馬場直子、真家紘一郎、坂本竜弘、日下部学、錦井秀和、加藤貴康、栗田尚樹、坂田(柳元)麻実子、小原 直、長谷川雄一、千葉 滋 |
| 2. 発表標題 同種移植後10年以上経過したのちに再発を認めた成人T細胞白血病/リンパ腫 |
| 3. 学会等名 第8回 日本血液学会関東甲信越地方会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 栗田尚樹, 坂本竜弘, 加藤貴康, 日下部学, 錦井秀和, 横山泰久, 坂田(柳元)麻実子, 小原直, 長谷川雄一, 千葉 滋 |
| 2. 発表標題 造血幹細胞移植における入院期間と医療費の検討 |
| 3. 学会等名 第115回 日本内科学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横山泰久, 小原直, 五所正彦, 鈴木隆浩, 高見昭良, 宮崎泰司, 赤司浩一, 千葉 滋 |
| 2. 発表標題 成人慢性好中球減少症の予後追跡調査 |
| 3. 学会等名 第115回 日本内科学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yasuhito Suehara, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Keiichiro Hattori, Taiki Sato, Masayuki Noguchi, Tatsuhiro Sakamoto, Manabu Kusakabe, Naoki Kurita, Takayasu Kato, Yasuhisa Yokoyama, Hidekazu Nishikii, Naoshi Obara, Yuichi Hasegawa, Shigeru Chiba |
| 2. 発表標題 "TP53 mutations found in the serum of malignant lymphoma patients at remission derive from clonal hematopoiesis rather than minimal residual disease. " |
| 3. 学会等名 2018 ASH Meeting on Lymphoma Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tatsuhiro Sakamoto, Naoshi Obara, Hidekazu Nishikii, Takayasu Kato, Ryosuke Fujimura, Cao Sy Luan, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Satoru Takahashi, Shigeru Chiba |
| 2. 発表標題 Bone Marrow Erythropoiesis is Maintained by Notch Signaling in Specific Bone Marrow |
| 3. 学会等名 The 9th JSH International Symposium 2018 in Kyoto (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横島 健一, 小原 直, 石塚幹太郎, 助川慎一郎, 須摩桜子, 清木祐介, 馬場直子, 坂本竜弘, 日下部学, 加藤貴康, 錦井秀和, 栗田尚樹, 横山泰久, 坂田(柳元)麻実子, 長谷川雄一, 千葉 滋 |
| 2. 発表標題 原発性寒冷凝集素症の溶血発作に対してエクリズマズが著効した一例 |
| 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 坂本竜弘, 小原 直, 加藤貴康, 栗田尚樹, 日下部学, 錦井秀和, 坂田(柳元)麻実子, 長谷川雄一, 千葉 滋 |
| 2. 発表標題 再生不良性貧血に対する2回目の免疫抑制療法の単施設における経験 |
| 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 横山泰久, 小原 直, 五所正彦, 鈴木隆浩, 高見昭良, 宮崎泰司, 赤司浩一, 千葉 滋 |
| 2. 発表標題 成人慢性好中球減少症の診療に関する全国調査 -第2報- |
| 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 野地秀義, 植田康敬, 小原 直, 神田善伸, 岡本真一郎, 臼杵憲祐, 松田貴久, 秋山仁泉, 高橋正典, 米村雄士, 川口辰哉, 西村純一, 池添隆之, 千葉 滋, 金倉 譲, 二宮治彦 |
| 2. 発表標題 エクリズマブ(ソリリス)製造販売後調査(発作性夜間ヘモグロビン尿症)に関する長期観察の中間報告 |
| 3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|----------------------|-----------------|
| 1. 著者名 小原 直 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 中外出版社 | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 EBM 血液疾患の治療 | |

〔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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|