

平成 21 年 3 月 24 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19591106  
 研究課題名（和文）ヒト単球のランゲルハンス細胞への運命決定における皮膚組織環境の重要性  
 研究課題名（英文）The role for skin environment in the commitment of human monocytes to Langerhans cells  
 研究代表者 片山 直之 (KATAYAMA NAOYUKI)  
 三重大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：20185812

## 研究成果の概要：

造血幹細胞由来である単球のランゲルハンス細胞への運命決定における組織環境の重要性について研究を進めている過程において、造血幹細胞の生着、生存、分化、増殖には組織環境だけでなく、造血幹細胞そのものの変化も大きく関わっていること、造血幹細胞は肝では非造血細胞と認識されている肝星細胞へも分化していること、末梢性 T 細胞リンパ腫は発生組織により特徴的な遺伝子プロファイリングを示すことを見出した。これらのことは造血系の正常細胞および腫瘍細胞と組織環境の密接な関連性を示すものである。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：組織環境、造血幹細胞、Notch リガンド Delta-1、体外増幅、骨髄内移植、肝星細胞、末梢性 T 細胞リンパ腫、遺伝子プロファイリング

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトのランゲルハンス (Langerhans) 細胞は抗原提示細胞の一亜型であり、生体の異物侵入部位の中心である皮膚に主に存在し、局所から開始される免疫応答において重要な役割を果たしている。骨髄移植症例における観察から、ヒトの Langerhans 細胞は骨髄の造血幹細胞に由来することが明らかにされているが、造血幹細胞から皮膚の上皮における Langerhans 細胞への分化経路についてはその前駆細胞を含め十分に解明されていなかった。我々は Notch リガンドの 1 つである

Delta-1、GM-CSF、TGF- $\beta$ 1を用いて、ヒト末梢血単球から形態学的、表面形質的、機能的にも典型的な Langerhans 細胞の誘導に成功した。Notch リガンド Delta-1 は表皮の角化細胞 (keratinocyte) に取り囲まれた上皮幹細胞 (epidermal stem cell) に発現されていること、GM-CSF と TGF- $\beta$ 1 は keratinocyte から分泌されることから、ヒト Langerhans 細胞の発生・分化と皮膚で産生されるサイトカインを含めた組織環境が密接に関連していることが示唆されていた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、皮膚環境で産生される因子である Notch リガンド Delta-1、GM-CSF、TGF- $\beta$ 1 によるヒト末梢血単球の Langerhans 細胞への分化をさらに詳細に解明するために、Notch リガンド Delta-1 による単球の Langerhans 細胞への運命決定の制御機構、単球と GM-CSF および TGF- $\beta$ 1 を分泌する keratinocyte ならびに Notch リガンド Delta-1 を発現している epidermal stem cell との細胞間の遭遇のメカニズム、GM-CSF によるシグナルの特異性を中心に解析し、末梢組織におけるヒト血液細胞の分化と細胞外環境との関連性について検討していくことにあった。

研究はヒト単球の Langerhans 細胞への運命決定における皮膚組織環境の重要性を目的に開始されたが、単球を Langerhans 細胞へ誘導する実験系が継続困難となったため、本研究は以下の研究プロジェクトを中心として研究を遂行することにした。

- (1) Notch リガンド Delta-1 のヒト造血前駆細胞に対する作用の多面性
- (2) ヒト造血幹細胞の体外増幅における培養系の影響
- (3) 造血幹細胞の肝星細胞への分化
- (4) 末梢性 T 細胞リンパ腫の遺伝子発現プロファイリングの解析

## 3. 研究の方法

- (1) Notch リガンド Delta-1 のヒト造血前駆細胞に対する作用の多面性

ヒト臍帯血からまず CD34+細胞を磁気ビーズにて分離し、FITC 結合抗 CD38 抗体と PE 結合抗 CD34 抗体で二重染色し、FACSVantage あるいは FACSAria を用いて CD34+CD38<sup>-</sup>細胞を純化した。これらの CD34+CD38<sup>-</sup>細胞を SCF + Flt-3L + TPO + IL-3 [4GF]、4GF + Delta-1、4GF + IL-6、4GF + Delta-1 + IL-6、4GF + FP6 (可溶性 IL-6 受容体 $\alpha$ 鎖と IL-6 の複合体であり、IL-6 受容体 $\alpha$ 鎖陰性の細胞にも IL-6 のシグナルを伝達することができる)、4GF + FP6 + Delta-1 の存在下で 18 - 21 日間無血清培養し、顆粒球系細胞、単球・マクロファージ系細胞、樹状細胞、赤芽球系細胞の産生度を細胞数の算定と細胞表面形質の解析により検討した。

- (2) ヒト造血幹細胞の体外増幅における培養系の影響

ヒト臍帯血から CD133+細胞を磁気ビーズにて分離した。CD133+細胞を SCF + Flt-3L + TPO で 5 日間培養してから放射線照射した免疫不全 (NOD/SCID) マウスに経静脈的あるいは左脛骨髄内へ移植し、移植後 6 週にヒト血液細胞の生着率をフローサイトメーターを用いてヒト CD45+細胞

を算定することにより解析した。このような方法を用いることで、ヒト造血幹細胞の体外増幅における培養系の影響が検討できる。ヒト臍帯血由来 CD34+細胞でも同様の実験を施行した。

- (3) 造血幹細胞の肝星細胞への分化

造血幹細胞の可塑性を立証するために 1 個の造血幹細胞の運命を追跡した。EGFP 発現マウス (Ly5.2) から造血幹細胞として Lineage 陰性 Kit 陽性 Sca-1 陽性 CD34 陰性 (CD34 陰性 KSL) 細胞をフローサイトメーターで純化した。1 個の CD34 陰性 KSL 細胞を IL-11 + SCF 存在下に 7 日間培養の後、9.5 Gy 照射した Ly5.1 マウスに移植した。移植 2 ヶ月後にすべての細胞系列において造血の再構築を認めたマウスに四塩化炭素を投与し肝傷害を誘導した。これらのマウスにおいて造血幹細胞の肝臓内非造血細胞への分化能を検討した。

- (4) 末梢性 T 細胞リンパ腫の遺伝子発現プロファイリングの解析

$\gamma\delta$ 型の T 細胞受容体を発現する  $\gamma\delta$ T 細胞の形質を示す腫瘍である  $\gamma\delta$ 型 T 細胞リンパ腫 ( $\gamma\delta$ TCL) と  $\alpha\beta$ 型の T 細胞受容体を発現する  $\alpha\beta$ T 細胞の形質を示す腫瘍である  $\alpha\beta$ 型 T 細胞リンパ腫 ( $\alpha\beta$ TCL) を含めた末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) の遺伝子発現プロファイリングを解析した。対象は  $\gamma\delta$ TCL が 7 例 (肝脾  $\gamma\delta$ TCL, 4 例; 皮膚  $\gamma\delta$ TCL, 1 例; 小腸  $\gamma\delta$ TCL, 1 例; 甲状腺  $\gamma\delta$ TCL, 1 例)、 $\alpha\beta$ TCL が 27 例 (PTCL-unspecified, 11 例; angioimmunoblastic TCL, 15 例; 肝脾  $\alpha\beta$ TCL, 1 例) である。凍結組織から total RNA を抽出し、Agilent oligo microarray 44K を用い、二色法にて遺伝子の発現を解析し、ゲノム網羅的な分析を行った。

## 4. 研究成果

- (1) Notch リガンド Delta-1 のヒト造血前駆細胞に対する作用の多面性

4GF に IL-6 を添加すると、顆粒球系細胞と単球系細胞の増加と樹状細胞の減少がみられた。Delta-1 は 4GF 存在下では顆粒球系細胞と単球系細胞の産生を抑制し、樹状細胞の産生を促進した。4GF の存在下で IL-6 と Delta-1 を同時に加えると、両者は互いに拮抗的に作用した。4GF に FP を加えると、顆粒球系細胞と単球系細胞の増加とともに赤芽球系細胞の著名な増加も認められた。Delta-1 は 4GF 存在下では赤芽球系細胞の産生には影響を与えなかったが、FP が存在すると赤芽球系細胞の産生をさらに促進した。Delta-1 による Notch シグナルと IL-6 による IL-6 受容体 $\beta$ 鎖である gp130 を介したシグナルは、IL-6 受容体 $\alpha$ 鎖陽性造血前駆細胞には拮抗的に作用し、IL-6 受容体 $\alpha$ 鎖陰性赤芽球系前駆細胞には協調的に作用すると考えら

れ、Notch シグナルと gp130 を介したシグナルの相互作用の細胞系列特異性が示された。造血前駆細胞のシグナル伝達における興味深い知見である。

### (2) ヒト造血幹細胞の体外増幅における培養系の影響

左脛骨に骨髓内移植を行った実験系では、CD133+細胞を移植したときと CD133+細胞を SCF + Flt-3L + TPO 存在下で 5 日間培養後に移植したときでは移植後 6 週の左脛骨内におけるヒト血液細胞の生着率に差が見られなかった。CD133+細胞を左脛骨内へ移植したマウスでは右脛骨骨髓においてヒト血液細胞の生着率が見られたが、培養した CD133+細胞を左脛骨内へ移植したマウスでは右脛骨骨髓内のヒト血液細胞は極度に減少していた。同様の現象はヒト CD34+細胞でも観察された。左脛骨骨髓内へ移植された培養細胞の右脛骨骨髓内への遊走能の低下は造血因子 G-CSF の投与と右脛骨骨髓の吸引により回復した。培養した CD133+細胞では造血幹細胞の骨髓へのホーミングと骨髓から末梢血への動員に深く関わっているケモカイン SDF-1 の受容体である CXCR4 の発現が低下しており、骨髓内移植した培養細胞の遊走能の低下の原因の 1 つに CXCR4 の発現の低下が関与している可能性が考えられる。これらの結果は体外増幅した造血幹細胞の質的変化を示しており、造血幹細胞の体内動態を考えるうえで興味深い知見であり、骨髓内移植の臨床応用に関して示唆を与えるものである。

### (3) 造血幹細胞の肝星細胞への分化

1 個の造血幹細胞により造血系が再構築されたマウスに肝傷害を与えたところ肝臓組織には EGFP 陽性のドナー由来細胞が多数存在したが、EGFP 陽性細胞は肝細胞ではなかった。EGFP 陽性細胞がどの系列の細胞なのかを免疫組織学的手法で検討した。Leukocyte common antigen (CD45) に対する抗体で染色したところ、EGFP 陽性細胞の約 50% は CD45 陰性細胞であった。EGFP 陽性 CD45 陰性細胞は肝類洞壁に認められたため、肝線維化に深く関与するとして注目されている肝星細胞ではないかと考えた。間葉系細胞マーカーである vimentin と CD45 の二重染色により、CD45 陰性細胞はほぼ vimentin 陽性であることが判明した。肝星細胞は細胞質内脂肪滴の存在が特徴であるため、脂肪を染色する oil red O で染色したところ、EGFP 陽性 CD45 陰性 oil red O 陽性の細胞を認めた。この EGFP 陽性 oil red O 陽性細胞について、肝星細胞のマーカーである glial fibrillary acidic protein (GFAP)、肝星細胞が産生する ADAMTS13 および vimentin に対する抗

体を用いて組織染色を行ったところ、EGFP 陽性 oil red O 陽性細胞中には GFAP、ADAMTS13、vimentin が陽性となる細胞が認められた。また、肝傷害後の肝臓を摘出し、比重遠沈法にて肝星細胞を多く含む分画を分離後培養したところ、培養細胞は肝星細胞の機能分子である collagen I と ADAMTS13 を発現していた。次に、肝傷害マウスの肝臓に認められたドナー由来の肝星細胞がドナー由来の血液細胞とレシピエントの肝星細胞との融合細胞である可能性を除外するために、Y 染色体 FISH を行い、融合細胞でないことを支持する結果を得た。以上のことから、造血幹細胞は肝星細胞への分化能を保持していることが示された。

### (4) 末梢性 T 細胞リンパ腫の遺伝子発現プロファイリングの解析

Unsupervised microarray 解析では全ての肝脾 $\gamma\delta$ TCL が単独のクラスターに分別されたが、他の $\gamma\delta$ TCL は $\alpha\beta$ TCL の分布の中に分散された。 $\gamma\delta$ TCL と $\alpha\beta$ TCL を明確に識別できる遺伝子セットが同定できた。Supervised microarray 解析での遺伝子発現に基づく識別は $\gamma\delta$ TCL を正確に同定できた。1 例の肝脾 $\alpha\beta$ TCL は $\gamma\delta$ TCL のグループ内に配置された。 $\gamma\delta$ TCL 遺伝子セットには killer cell immunoglobulin-like receptor と killer cell lectin-like receptor をコードする遺伝子が含まれていた。これらの結果は $\gamma\delta$ TCL が PTCL のなかでは独立した疾患単位を形成していることと非肝脾 $\gamma\delta$ TCL は遺伝子発現のプロファイリングの解析では多彩な疾患であることを示している。

## 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 15 件)

- (1) Abe Y, Wada H, Yamada E, Noda M, Katayama N (以降 9, ⑬番目): The effectiveness of measuring for fragmented red cells using an automated hematology analyzer in patients with thrombotic microangiopathy. Clin Appl Thromb Hemost (査読有) (in press).
- (2) Miyazaki K, Yamaguchi M, Imai H, Kobayashi T, Katayama N (以降 4, ⑨番目): Gene expression profiling of peripheral T-cell lymphoma including  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma. Blood (査読有) 113 (5): 1071-1074, 2009.
- (3) Saito K, Torii M, Ma N, Tsuchiya T, Katayama N (以降 11, ⑬番目): Differential regulatory function of

resting and preactivated allergen-specific CD4+CD25+ regulatory T cells in Th2-type airway inflammation. *J Immunol* (査読有) 181 (10): 6889-6897, 2008.

(4) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suguro M, Choi W, Katayama N (以降 6, ⑨番目): Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphoma supervised by CD21 expression. *Br J Haematol* (査読有) 142 (4): 562-570, 2008.

(5) Suzuki K, Nakase K, Ino K, Sugawara Y, Sekine T, Katayama N: Breakthrough cryptococcosis in a patient with systemic lupus erythromatosus (SLE) receiving micafungin. *J Infect Chemother* (査読有) 14 (4): 311-314, 2008.

(6) Fujieda A, Masuya M, Kitano S, Miyazaki K, Katayama N (以降 10, ⑮番目): Deletion of chromosome arm 15q in a case of minimally differentiated hypoplastic AML-M0. *Cancer Genet Cytogenet* (査読有) 184 (1): 57-61, 2008.

(7) Kobayashi T, Wada H, Nishioka N, Yamamoto M, Katayama N (以降 8, ⑫番目): ADAMTS13 related markers and von Willebrand factor in plasma from patients with thrombotic microangiopathy (TMA). *Thromb Res* (査読有) 121 (6): 849-854, 2008.

(8) Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N, Abe Y (以降 8): Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol* (査読有) 87 (3): 250-255, 2008.

(9) Kageyama S, Kitano S, Hirayama M, Nagata Y, Katayama N (以降 7, ⑩番目): Humoral immune responses in patients vaccinated with 1-146 HER2 protein complexed with cholesteryl pullulan nanogel. *Cancer Sci* (査読有) 99 (3): 601-607, 2008.

(10) Miyata E, Masuya M, Yoshida S, Nakamura S, Katayama N (以降 8, ⑬番目): Hematopoietic origin of hepatic stellate cells in the adult liver. *Blood* (査読有) 111 (4): 2427-2435 2008.

(11) Yamamura K, Ohishi K, Masuya M, Miyata E, Katayama N (以降 4, ⑨番目): Ex vivo culture of human cord blood hematopoietic stem/progenitor cells adversely influences their distribution to other bone marrow compartments after intra-bone marrow transplantation. *Stem Cells* (査読有) 26 (2): 543-549, 2008.

(12) Tamaru S, Kitajima K, Nakano T, Eto K, Katayama N (以降 5, ⑨番目):

Calyculin A retraction of mature megakaryocytes proplatelets from embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* (査読有) 366 (3): 763-768, 2008.

(13) Matsumoto T, Wada H, Tamaru S, Sugimoto Y, Katayama N (以降 6, ⑩番目): Central nervous catheter-related thrombosis after replacement therapy for intracranial bleeding in a patient with a fibrinogenemia. *Hemophilia* (査読有) 14 (1): 153-156, 2008.

(14) Yamamura K, Ohishi K, Katayama N, Kato K, Shibasaki T (以降 10): Notch ligand Delta-1 differentially modulates the effects of gp130 activation on interleukin-6 receptor  $\alpha$ -positive and -negative human hematopoietic progenitors. *Cancer Sci* (査読有) 98 (10): 1597-1603, 2007.

(15) Suzuki K, Ohishi K, Sekine T, Masuya M, Katayama N: Selective blast cell reduction in elderly patients with acute myeloid leukemia secondary to myelodysplastic syndrome treated with methylprednisolone. *Int J Hematol* (査読有) 85 (4): 344-349, 2007.

[学会発表] (計 34 件)

(1) 北野滋久、水野聡朗、齋藤佳菜子、山下芳樹、田丸智巳、宮田恵里、日浅厚則、中瀬一則、影山慎一、片山直之: 外来化学療法での発熱性好中球減少のマネジメント. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2009年3月21日. 名古屋.

(2) 齋藤佳菜子、水野聡朗、北野滋久、山下芳樹、田丸智巳、宮田恵里、日浅厚則、片山直之、白石泰三: 乳癌術前化学療法によるHER2 発現変化の検討. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2009年3月21日. 名古屋.

(3) 山下芳樹、水野聡朗、齋藤佳菜子、田丸智巳、宮田恵里、北野滋久、野村英毅、日浅厚則、影山慎一、中瀬一則、片山直之: 5FU耐性のDIC合併胃癌に対するCPT-11の検討. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2009年3月20日. 名古屋.

(4) 藤枝敦史、山村賢太郎、海野啓、鈴木圭、宮崎香奈、門間文彦、田丸智巳、杉本由香、山口素子、大石晃嗣、西井一浩、榊屋正浩、中瀬一則、関根隆夫、片山直之: 自家末梢造血幹細胞移植後の生着症候群様発熱. 第31回日本造血細胞移植学会. 2009年2月5日. 札幌.

(5) Araki H, Yoshinaga K, Baluchamy S, Petro B, Lavelle D, DeSimone J, Katayama

N, Mahmud N: Expansion of cord blood stem cells mediated by epigenetic mechanisms remain permissive to external environmental cues. American Society of Hematology 50<sup>th</sup> Annual Meeting. December 8, 2008. San Francisco.

(6) 宮田恵里、水野聡朗、齋藤佳菜子、北野滋久、野村英毅、田丸智巳、日浅厚則、影山慎一、中瀬一則、片山直之: 乳癌術後AC療法における制吐剤デキサメサゾンの投与量の検討. 第46回日本癌治療学会総会. 2008年10月31日. 名古屋.

(7) 田丸智巳、水野聡朗、齋藤佳菜子、北野滋久、野村英毅、宮田恵里、日浅厚則、中瀬一則、影山慎一、片山直之: 前治療歴を有する転移性乳癌に対するピノレルビン単独療法の検討. 第46回日本癌治療学会総会. 2008年10月31日. 名古屋.

(8) 北野滋久、水野聡朗、齋藤佳菜子、宮田恵里、田丸智巳、日浅厚則、中瀬一則、影山慎一、片山直之: 当院での進行乳癌Triple Negative (TN)症例の検討. 第46回日本癌治療学会総会. 2008年10月31日. 名古屋.

(9) 齋藤佳菜子、水野聡朗、北野滋久、宮田恵里、田丸智巳、日浅厚則、影山慎一、中瀬一則、片山直之: 当院における早期乳癌に対する術後TC療法の検討. 第46回日本癌治療学会総会. 2008年10月30日. 名古屋.

(10) 青木雅俊、上田修吾、西川博嘉、平山倫子、北野滋久、池田裕明、金井陸行、高林有道、佐藤永一、竹井謙之、片山直之、珠玖洋、影山慎一: 食道癌に対する混合がんワクチンCHP-NY-ESO-1・CHP-HER2の安全性と免疫反応. 第67回日本癌学会学術総会. 2008年10月30日. 名古屋.

(11) 西井一浩、大石晃嗣、片山直之: 日本人のCML-CP 53例におけるイマチニブ投与量と血中トラフ値の関連. 第67回日本癌学会学術総会. 2008年10月29日. 名古屋.

(12) 宮崎香奈、山口素子、今井裕、小林透、田丸智巳、西井一浩、中瀬一則、珠玖洋、片山直之:  $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫を含む末梢性T細胞リンパ腫における遺伝子発現プロファイリング. 第67回日本癌学会学術総会. 2008年10月29日. 名古屋.

(13) 西井一浩、門間文彦、劉氷、安田和成、川上恵基、水谷実、玉木茂久、岡宏次、関根隆夫、辻幸太、柴崎哲典、田中公、渡辺泰行、臼井英治、多田耕平、紀平紀久、杉本由香、田丸智巳、大石晃嗣、西岡淳二、登勉、片山直之: 日本人のCML-CP 53例におけるイマチニブ血中トラフ値と遺伝子学的臨床効果の関連. 第70回日本血液学会総会. 2008年

10月12日. 京都.

(14) 宮崎香奈、山口素子、今井裕、小林透、田丸智巳、西井一浩、油田正夫、珠玖洋、片山直之:  $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫を含む末梢性T細胞リンパ腫における遺伝子発現プロファイリング. 第70回日本血液学会総会. 2008年10月12日. 京都.

(15) 藤枝敦史、山村賢太郎、海野啓、鈴木圭、宮崎香奈、門間文彦、田丸智巳、杉本由香、山口素子、大石晃嗣、西井一浩、榎屋正浩、中瀬一則、片山直之: 当院における自家末梢血造血幹細胞移植後の生着症候群様発熱. 第70回日本血液学会総会. 2008年10月12日. 京都.

(16) 鈴木圭、伊野和子、菅原由美子、水谷実、大石晃嗣、関根隆夫、中瀬一則、片山直之: 多発性骨髄腫に続発する原発性アミロイドーシスは劇症型感染症のリスクファクターとなる. 第70回日本血液学会総会. 2008年10月11日. 京都.

(17) 荒木裕登、Nadim Mahmud、Ronald Hoffman、片山直之: クロマチン修飾薬を用いたヒト造血幹細胞の増幅の試み. 第70回日本血液学会総会. 2008年10月10日. 京都.

(18) 榎屋正浩、大石晃嗣、中村志帆、宮田恵里、杉本由香、藤枝敦史、片山直之:  $INF-\alpha$ はPI3Kを介して造血前駆細胞の $\beta 1$ インテグリンによる細胞接着を増強する. 第70回日本血液学会総会. 2008年10月10日. 京都.

(19) 大石晃嗣、山村賢太郎、榎屋正浩、平家勇司、高上洋一、片山直之: ヒト巨核球系前駆細胞の分化・増殖におけるヒストン脱アセチル化酵素の役割. 第70回日本血液学会総会. 2008年10月10日. 京都.

(20) 片山直之: 多発性骨髄腫の診断と治療の進歩. 第9回日本検査血液学会学術総会. 2008年7月27日. 津.

(21) 宮田恵里、水野聡朗、齋藤佳菜子、北野滋久、野村英毅、田丸智巳、日浅厚則、影山慎一、中瀬一則、片山直之: 乳癌術後AC療法における制吐剤デキサメサゾンの投与量の検討. 第6回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2008年3月21日. 福岡.

(22) 田丸智巳、水野聡朗、齋藤佳菜子、北野滋久、野村英毅、宮田恵里、日浅厚則、中瀬一則、影山慎一、片山直之: 前治療歴を有する転移性乳癌に対するピノレルビン単独療法の検討. 第6回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2008年3月20日. 福岡.

(23) 松本剛史、和田英夫、兼児敏浩、小林稔彦、登勉、片山直之: 感染症患者における好中球膜状のProteinase 3発現と止血系マーカーの検討. 第54回日本臨床検査医学会学

術集会・第 47 回日本臨床化学会年次学術集会連合大会. 2007 年 11 月 24 日. 大阪.

(24) 小林稔彦、松本剛史、森美貴、兼兒敏浩、臼井正信、和田英夫、登勉、田丸智己、西川政勝、片山直之: 破碎赤血球分画 (FRC) の測定による血栓性微小血管障害症 (TMA) の診断. 第 30 回日本血栓止血学会学術集会 2007 年 11 月 17 日. 志摩.

(25) 松本剛史、兼兒敏浩、和田英夫、小林稔彦、田丸智己、西川政勝、臼井正信、上本伸二、登勉、片山直之: 血栓症診断における D-ダイマーおよびフィブリン分解産物の Cut off 値についての検討. 第 30 回日本血栓止血学会学術集会. 2007 年 11 月 17 日. 志摩.

(26) 杉本由香、西井一浩、片山直之: 当院にて血縁者間同種ミニ移植を施行した多発性骨髄腫の 3 例. 第 32 回日本骨髄腫研究会総会. 2007 年 11 月 10 日. 東京.

(27) 斎藤佳菜子、水野聡朗、北野滋久、田丸智己、宮田恵里、日浅厚則、中瀬一則、影山慎一、片山直之: 術前化学療法 AC followed by Weekly Paclitaxel の検討. 第 45 回日本癌治療学会総会学術集会. 2007 年 10 月 24 日. 京都.

(28) 柴崎哲典、中瀬一則、許泰一、鈴木圭、臼井英治、星野奈月、岡宏次、塚田哲也、坂倉美穂、土肥博雄、片山直之: 血液疾患に合併したトリコスポロン敗血症 21 例の臨床的検討. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 2007 年 10 月 13 日. 横浜.

(29) 榊屋正浩、白木克哉、田中由美、宮田恵里、杉本由香、藤枝敦史、大石晃嗣、宮崎洋、片山直之: 生体肝移植後のドナーとレシピエントにおける末梢血への造血幹細胞動員. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 2007 年 10 月 13 日. 横浜.

(30) 荒木裕登、Nadim Mahmud、Ronald Hoffman、片山直之: エピジェネティックな制御によるヒト造血幹細胞の自己複製能の維持. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 2007 年 10 月 12 日. 横浜.

(31) 西井一浩、加藤桂三、劉冰、門間文彦、片山直之: AML、MDS および MDS-AML における JAK2V617F 遺伝子変異発現解析とその意義. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 2007 年 10 月 12 日. 横浜.

(32) 鈴木圭、伊野和子、関根隆夫、大石晃嗣、片山直之: メチルプレドニゾロン投与により芽球減少を認めた高齢者 MDS/AML の 6 例. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 2007 年 10 月 12 日. 横浜.

(33) 宮崎香奈、山口素子、片山幸、上野聡、小川祥子、珠玖洋、小林透、片山直之: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における遺伝子発現プロファイリング-CD21 抗原発現による比較-. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 2007 年 10 月 12 日. 横浜.

(34) 小林稔彦、松本剛史、和田英夫、登勉、森美貴、臼井正信、伊佐治秀司、上本伸二、片山直之: 肝移植に合併する TMA の診断における ADAMTS13、フォンウィルブランド因子、破碎赤血球の有用性の検討. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会. 2007 年 10 月 12 日. 横浜.

〔図書〕 (計 1 件)

片山直之、株式会社メジカルビュー社、講義録 血液・造血器疾患学、2008 年、p198-p201.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし