

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 28 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591200

研究課題名（和文）ヒト疾患に近いシステムを用いた白血病発症における BCR-ABL1 遺伝子の機能解析

研究課題名（英文）Analysis of a role for *BCR-ABL1* in the leukemogenesis using the experimental system that reflects the characteristics of human leukemia

研究代表者

片山 直之（KATAYAMA NAUYUKI）

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（和文）：慢性骨髄性白血病の病態解明に有用であるヒト造血幹細胞の骨髄系細胞だけでなく B 細胞と T 細胞の産生能を同時に解析できる培養方法を樹立できた。*BCR-ABL1* をヒト CD34⁺細胞に導入すると、その増殖能は亢進したが、分化能は臨床病態を反映していなかった。末梢血単球が造血幹細胞由来の肝星細胞の前駆細胞であった。急性型成人 T 細胞白血病/リンパ腫ではリンパ節で腫瘍細胞が発生進展し、末梢血中に出現していることが示された。

研究成果の概要（英文）：We devised a unique culture system in which the developments of B cells and T cells as well as myeloid cells from human hematopoietic stem cells can be simultaneously evaluated. *BCR-ABL1*-transfected human CD34⁺ cells showed the highly proliferative potential with different differentiation capacity from that of chronic myelogenous leukemia-derived cells. Monocytes in the peripheral blood proved to be immediate precursors of hepatic stellate cells of hematopoietic stem cell origin. It turned out that in acute type adult T cell leukemia/lymphoma, multiple subclones of common clone origin are present in the lymph nodes and a selected subclone exits into the peripheral blood.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
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：血液腫瘍学、慢性骨髄性白血病、造血幹細胞、BCR-ABL1 遺伝子、リンパ球分化

1. 研究開始当初の背景

慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia; CML）の研究では、発症に強く関わっている遺伝子 *BCR-ABL1* の産物で高いチロシンキナーゼ活性を示すキメラ蛋白 *BCR-ABL1* に対する阻害薬に関するものとそれらに対する耐性のメカニズムの解明に焦点が充てられていたが、チロシンキナーゼの阻害だけでは CML を完治させることができないことも示されつつあった。これらのこ

とを踏まえて、CML の発症メカニズム、臨床病態などの根本的な側面に立ち戻り、動物モデルではなくヒト疾患に近いシステムを用いた *BCR-ABL1* の機能についての研究を推進する必要があった。

2. 研究の目的

CML は造血幹細胞の腫瘍と考えられているが、Major (M)-*BCR-ABL1* (p210) は T 細胞では検出されず、B 細胞でも僅かに検出される

に過ぎない。また、B細胞性の急性転化はあるが、T細胞性はない。そこで、CMLの幹細胞がT細胞への分化能を喪失している病態を解明するため、*M-BCR-ABL1*を導入したヒト造血幹細胞と症例由来の白血病性幹細胞をNOGマウスへ移植し、それらの細胞のリンパ球産生能を検討する計画であった。しかしながら、CML由来の白血病性幹細胞は免疫不全マウスに生着し難いことが判明したため、まず*M-BCR-ABL1*を導入したヒト造血幹細胞とCML由来の白血病性幹細胞のリンパ球産生能を検証できる*in vitro*培養系の樹立を試みることから研究を開始した。培養系の樹立を計る一方で、*M-BCR-ABL1*を導入したヒト造血幹細胞の増殖と分化についても従来の培養法で検討していくこととした。本研究課題では、付随研究を加えて、以下のプロジェクトを中心に遂行した。

- (1) ヒト造血幹細胞のリンパ球産生能のアクセシ系の樹立
- (2) *BCR-ABL1* 導入ヒト造血幹細胞の増殖と分化
- (3) 造血幹細胞由来肝星細胞の前駆細胞同定
- (4) 急性型成人T細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL におけるクローン進化)

3. 研究の方法

- (1) ヒト造血幹細胞のリンパ球産生能のアクセシ系の樹立

ヒト臍帯血由来造血幹細胞分画であるCD34⁺CD38⁺CD10⁺CD19⁺CD7⁺細胞をヒト不死化ストローマ細胞上で培養し、リンパ球の産生を検討した。リンパ球の同定には、フローサイトメトリー法による細胞表面抗原の発現の解析に加えて、B細胞ではB細胞系転写因子*PAX5*および*EBF1*の発現とB細胞抗原受容体であるIGHの遺伝子のVDJ再構成を解析し、T細胞ではT細胞系転写因子*TCF12*および*Id2*とT細胞抗原受容体の前駆体である*PTCRA*の発現を解析した。

- (2) *BCR-ABL1* 導入ヒト造血幹細胞の増殖と分化

BCR-ABL1 を発現するウイルスベクター (pMYs-p210^{*BCR-ABL1*}-IRES-EGFP vector) を作成し、*BCR-ABL1* をヒト臍帯血由来CD34⁺細胞に導入し、細胞の増殖と分化を検討した。

- (3) 造血幹細胞由来肝星細胞の前駆細胞同定
EGFPトランスジェニックマウス由来の様々な成熟血液細胞を四塩化炭素処理したマウスへ経静脈的に投与し、免疫学的手法によりEGFP陽性肝星細胞を検索した。

- (4) 急性型ATLLにおけるクローン進化

急性型ATLL症例からリンパ節と末梢血の検体を採取し、ゲノム異常を全ゲノム領域にわたり網羅的にかつ高解像度で確認することができるarray based Comparative Genomic

Hybridization (CGH)法を用いて解析した。

4. 研究成果

- (1) ヒト造血幹細胞のリンパ球産生能のアクセシ系の樹立

CD34⁺CD38⁺CD10⁺CD19⁺CD7⁺細胞をヒト不死化ストローマ細胞上で培養すると、骨髄系細胞だけでなくCD19⁺細胞とCD7⁺細胞が産生されたため、これらの細胞のB細胞あるいはT細胞としての細胞学的特性を検討した。CD19⁺細胞はB細胞系転写因子*PAX5*と*EBF1*を発現し、B細胞抗原受容体であるIGHの遺伝子がVDJ再構成していた。また、CD7⁺細胞はT細胞系転写因子*TCF12*および*Id2*とT細胞抗原受容体の前駆体である*PTCRA*を発現していた。本研究にて我々の樹立した培養系では、ヒト造血幹細胞のB細胞とT細胞の産生能を同時に解析できる。

- (2) *BCR-ABL1* 導入ヒト造血幹細胞の増殖と分化

ヒトCD34⁺細胞に*BCR-ABL1*を導入すると、コントロール群と比較して細胞数は著しく増加した。*BCR-ABL1*が導入されたヒトCD34⁺細胞はその大部分がglycophorin A陽性の赤芽球細胞への分化を示し、CMLの臨床像とは異なっていた。*BCR-ABL1*は*BCR-ABL1*陽性の白血病の臨床病態そのものというよりは細胞増殖に関わっているらしい。

- (3) 造血幹細胞由来肝星細胞の前駆細胞同定

EGFPトランスジェニックマウス由来の好中球、好酸球、単球、B細胞、T細胞のそれぞれを四塩化炭素処理非トランスジェニックマウスへ経静脈的に投与し、肝臓を組織学的に検討したところ、EGFP陽性肝星細胞は単球を輸注したマウスにおいてのみで見られた。末梢血単球が造血幹細胞由来の肝星細胞の前駆細胞であることが判明した。

- (4) 急性型ATLLにおけるクローン進化

急性型ATLL患者には遺伝子異常の異なるクローンが複数存在し、リンパ節には末梢血と比べてより多くのクローンが存在していた。末梢血にはリンパ節にはみられない遺伝子のhomozygous loss領域が存在していた。急性型ATLLではリンパ節で腫瘍細胞が発生進展し、末梢血中に出現していることが示された。

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24件)

- (1) Nakamori Y, Liu B, Ohishi K, Katayama N (以降7, ⑩番目): Human bone marrow stromal cells simultaneously support B and T/NK lineage development from human haematopoietic progenitors: a principal role for flt3 ligand in lymphopoiesis. Br J Haematol (査読有) (印刷中).

- (2) Sakata K, Matsumoto T, Wada H, Katayama N (以降 5, ⑧番目): A case of three-year-old boy with severe haemophilia A on prophylaxis identified with a chronic subdural haematoma 2 years after the first episode of acute subdural bleeding. *Haemophilia* (査読有) 18 (1): e1-2, 2012.
- (3) Suzuki K, Ono R, Ohishi K, Katayama N (以降 9, ⑫番目): IKAROS isoform 6 enhances BCR-ABL1-mediated proliferation of human CD34+ hematopoietic cells on stromal cells. *Int J Oncol* (査読有) 40 (1): 53-62, 2012.
- (4) Nakamura A, Abe K, Masuya M, Katayama N (以降 6, ⑨番目): Efficiency of diversion of the first aliquot of blood and prestorage leukoreduction for preventing bacterial contamination in red blood cell concentrates assessed using a rapid polymerase chain reaction-based bacterial detection system. *Transfusion Med* (査読有) 21 (6): 365-370, 2011.
- (5) Masuya M, Nakamura S, Yukimoto H, Katayama N (以降 5, ⑨番目): Ly6C+ monocytes are extrahepatic precursors of hepatic stellate cells in the injured liver of mice. *Exp Hematol* (査読有) 39 (9): 934-946, 2011.
- (6) Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, Nakatani K, Katayama N, Okuda M: Hepatic drug interaction between tacrolimus and lansoprazole in a bone marrow transplant patient receiving voriconazole and harboring CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations. *Clin Ther* (査読有) 33 (8): 1077-1080, 2011.
- (7) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Katayama N (以降 16, ⑱番目): CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol* (査読有) 22 (7): 1601-1607, 2011.
- (8) Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, Katayama N, (以降 3, ⑥番目): Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. *Blood* (査読有) 117 (20): 5473-5478, 2011.
- (9) Ito-Habe N, Wada H, Matsumoto T, Katayama N (以降 7, ⑩番目): Elevated Von Willebrand factor propeptide for the diagnosis of thrombotic microangiopathy and for predicting a poor outcome. *Int J Hematol* (査読有) 93 (1): 47-52, 2011.
- (10) Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Katayama N (以降 10, ⑩番目): Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* (査読有) 105 (1): 40-44, 2011.
- (11) Takahashi N, Wakita H, Miura M, Katayama N (以降 16, ⑲番目): Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther* (査読有) 88 (6): 809-813, 2010.
- (12) Liu B, Ohishi K, Yamamura K, Katayama N (以降 7, ⑩番目): A potential activity of valproic acid in the stimulation of interleukin-3-mediated megakaryopoiesis and erythropoiesis. *Exp Hematol* (査読有) 38 (8): 685-695, 2010.
- (13) Omoto Y, Yamanaka K, Tokime K, Katayama N (以降 9, ⑩番目): Granzyme B is a novel interleukin-18 converting enzyme. *J Dermatol Sci* (査読有) 59 (2): 129-135, 2010.
- (14) Iwamoto T, Ishibashi M, Fujieda A, Masuya M, Katayama N, Okuda M: Drug interaction between itraconazole and bortezomib: exacerbation of peripheral neuropathy and thrombocytopenia induced by bortezomib. *Pharmacotherapy* (査読有) 30 (7): 661-665, 2010.
- (15) Nakamura A, Sugimoto Y, Ohishi K, Katayama N (以降 9, ⑫番目): Diagnostic value of PCR analysis of bacteria and fungi from blood in empiric-therapy-resistant febrile neutropenia. *J Clin Microbiol* (査読有) 48 (6): 2030-2036, 2010.
- (16) Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N (以降 9, ⑦番目): Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases suspected of having thrombotic disorders. *Clin Appl Thromb Hemost* (査読有) 16 (3): 266-272, 2010.
- (17) Suzuki K, Nakase K, Kyo T, Katayama N (以降 5, ⑨番目): Fatal *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* (査読有) 84 (5): 441-447, 2010.
- (18) Suzuki K, Masuya M, Matsumoto T, Ito N, Ohishi K, Maeda M, Katayama N: High-intensity signals in the basal ganglia from gadolinium-enhanced T1-weighted MRI as an early change in toxoplasma encephalitis in an AIDS patient. *J Infect Chemother* (査読有) 16 (2): 135-138, 2010.
- (19) Torii M, Wang L, Ma N, Katayama N (以降 10, ⑩番目): Thioredoxin suppresses airway inflammation independently of systemic Th1/Th2 immune modulation. *Eur J Immunol* (査読有) 40 (3): 787-796, 2010.
- (20) Wang L, Saito K, Toda M, Katayama N (以降 6, ⑦番目): UV irradiation after immunization induces type 1 regulatory T cells that suppress Th2-type immune responses via secretion of IL-10. *Immunobiology* (査読有) 215 (2): 124-132, 2010.
- (21) Aoki M, Ueda S, Nishikawa H, Katayama N (以降 15, ⑰番目): Antibody responses against NY-ESO-1 and HER2 antigens in patients vaccinated with combinations of cholesteryl pullulan (CHP)-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with OK-432. *Vaccine* (査読有) 27 (49): 6854-6861,

2009.

(22) Kobayashi T, Wada H, Usui M, Katayama N (以降 8, ⑦番目): Decreased ADAMTS13 levels in patients after living donor liver transplantation. *Thromb Res* (査読有) 124 (5): 541-545, 2009.

(23) Kadowaki S, Tanaka K, Toyoda H, Katayama N (以降 9, ⑬番目): Ease of early gastric cancer demarcation recognition: a comparison of four magnifying endoscopy methods. *J Gastroenterol Hepatol* (査読有) 24 (10): 1625-1630, 2009.

(24) Abe Y, Wada H, Yamada E, Katayama N (以降 10, 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) 15 (3): 257-262, 2009.

〔学会発表〕(計 43 件)

(1) 門間文彦、岩本卓也、中谷中、藤枝敦史、大石晃嗣、榎屋正浩、中瀬一則、奥田真弘、片山直之: 同種造血幹細胞移植患者におけるタクロリムス薬物動態に対するチトクロム P450 遺伝子多型の影響. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会. 2012 年 2 月 25 日. 大阪.

(2) Nakamori Y, Ohishi K, Liu B, Masuya M, Hamada H, Katayama N: Evaluation of role for flt3L in human early B and T/NK lymphopoiesis in a novel stromal cell culture system. 53rd American Society of Hematology Annual Meeting. 2011 年 12 月 11 日. San Diego, CA, USA.

(3) Fujieda A, Nakamura A, Ohishi K, Monma F, Masuya M, Nakase K, Matsushima Y, Wada H, Nobori T, Katayama N: PCR analysis of bacteria and fungi in early phase of hematopoietic stem cell transplantation. 53rd American Society of Hematology Annual Meeting. 2011 年 12 月 10 日. San Diego, CA, USA.

(4) Habe N, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Isaji S, Nobori T, Katayama N: Elevated plasma levels of von Willebrand factor propeptide in patients with liver transplantation. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 16 日. 名古屋.

(5) 横江香里、山口素子、宮崎香奈、小林恭子、片山直之: CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫細胞で新たに確認された特徴的抗原発現. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 16 日. 名古屋.

(6) Miyazaki K, Yamaguchi M, Kobayashi K, Yokoe K, Imai H, Kobayashi T, Shiku H, Katayama N: Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphomas supervised by CD5 expression. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 16 日. 名古屋.

(7) 景山裕紀、宮崎香奈、南博仁、小林恭子、藤枝敦史、山口素子、榎屋正浩、片山直之: DA-EPOCH-R 療法および大量 MTX 療法で治

療を行った CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 15 日. 名古屋.

(8) Ono R, Masuya M, Nakajima H, Enomoto Y, Miyata E, Kamisako T, Ito M, Nakamura A, Suzuki K, Katayama N, Nosaka T: Novel molecular mechanism of MLL-mediated leukemogenesis via a self-renewal transcription factor. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 15 日. 名古屋.

(9) Nakamori Y, Ohishi K, Liu B, Masuya M, Hamada H, Katayama N: Evaluation of role for flt3 ligand in human lymphopoiesis with telomerized human stromal cells. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 15 日. 名古屋.

(10) Ino K, Masuya M, Nakamori Y, Suzuki K, Ohishi K, Katayama N: Hematopoietic cells contribute to the generation of pancreatic stellate cells via MCP-1/CCR2 pathway. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 15 日. 名古屋.

(11) Sugimoto Y, Sekeres MA, Makishima H, Traina F, Visconte V, Jankowska A, Andres J, Hadrian S, O'Keefe CL, Guinta K, Afable M, Tiu R, McGraw KR, List AF, Katayama N, Maciejewski J: Cytogenetic predictors of response to lenalidomide in patients with myeloid neoplasms without Del5q. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 14 日. 名古屋.

(12) Kageyama S, Ikeda H, Miyahara Y, Hori S, Saito K, Imai N, Okamoto S, Tomura D, Nukaya I, Mineno J, Takesako K, Katayama N, Shiku H: In vivo persistence of adoptively transferred TCR genemodified lymphocytes in patients with advanced esophageal cancer. 第 70 回日本癌学会学術総会. 2011 年 10 月 4 日. 名古屋.

(13) Miyazaki K, Yamaguchi M, Imai H, Tamaru S, Kobayashi T, Shiku H, Katayama N: Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphomas supervised by CD5 expression. 52nd American Society of Hematology Annual Meeting. 2010 年 12 月 6 日. Orlando, FL, USA.

(14) Araki H, Baluchamy S, Petro B, Baig MS, Suhangul M, Quigley JG, Katayama N, Mahmud N: Valproic acid results in maintenance but not expansion of transplantable hematopoietic stem cells from human umbilical cord blood. 52nd American Society of Hematology Annual Meeting. 2010 年 12 月 6 日. Orlando, FL, USA.

(15) Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Katayama N, Seto M: Array comparative genomic hybridization revealed polyclonality in acute type adult T-cell leukemia/lymphoma and PTCL NOS. 52nd American Society of Hematology Annual Meeting. 2010 年 12 月 5 日. Orlando, FL, USA.

(16) Liu B, Ohishi K, Masuya M, Hamada H, Katayama N: Important role for flt3 ligand in the

- generation of early B and T cell precursors from human primitive hematopoietic progenitors, revealed by telomerized human stromal cells. 52nd American Society of Hematology Annual Meeting. 2010年12月5日. Orlando, FL, USA.
- (17) 波部尚美、和田英夫、登勉、片山直之: TMA患者におけるVWF propeptide値の検討. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月26日. 横浜.
- (18) Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Itoh-Habe N, Katayama N, Nobori T: Prospective study on evaluation of DIC diagnostic criteria by three different diagnostic criteria. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月26日. 横浜.
- (19) Suzuki K, Ono R, Ohishi K, Kataoka I, Masuya M, Hamadan H, Kitamura T, Katayama N, Nosaka T: Ikaros isoform 6 enhances proliferative effect by BCR-ABL1 in human CD34+ hematopoietic cells. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月26日. 横浜.
- (20) Ohishi K, Matsuo Y, Abe Y, Tamaki S, Usui E, Matsumoto T, Fujieda A, Miyazaki K, Kobayashi K, Monma F, Masuya M, Tamaru S, Nishikawa M, Nishioka J, Nobori T, Katayama N: Diagnostic value of granulocytosis for prediction of JAK2 mutation in polycythemic patients. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月26日. 横浜.
- (21) Araki H, Mahmud N, Katayama N: BM CD34+ cells expanded on HUBEC reconstitutes lethally irradiated baboons in a variable manner. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月25日. 横浜.
- (22) Miyazaki K, Yamaguchi M, Ii N, Nomoto Y, Yuta A, Imai H, Masahiro Masuya M, Nakase K, Katayama N: A retrospective study of 31 patients with NK/T-cell lymphoma: Mie University Hospital experience. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月25日. 横浜.
- (23) 江間菜々恵、山口素子、宮崎香奈、片山直之: CD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の新規治療開発に向けた免疫組織化学による各種抗原発現の検討. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月25日. 横浜.
- (24) 松本剛史、和田英夫、鈴木彦次、岡宏次、渡邊泰行、上村泰弘、豊田秀実、塚田哲也、門間文彦、藤枝敦史、大石晃嗣、榊屋正浩、片山直之: 遺伝子組み換えトロンボモジュリン投与による各種凝血学的マーカーの変動. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月25日. 横浜.
- (25) Fujieda A, Nakamura A, Ohishi K, Miyazaki K, Monma F, Matsumoto T, Yamaguchi M, Masuya M, Nakase K, Wada H, Nobori T, Katayama N: PCR for detection of pathogenic bacteria in early phase of hematopoietic cell transplantation. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月24日. 横浜.
- (26) Ohishi K, Nakamura A, Sugimoto Y, Sugawara Y, Fujieda A, Monma F, Masuya M, Nakase K, Matsushima K, Wada H, Nobori T, Katayama N: Diagnostic utility of PCR analysis of bacteria and fungus from blood in febrile neutropenia. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月24日. 横浜.
- (27) Ino K, Masuya M, Miyata E, Ohishi K, Katayama N: Hematopoietic origin of pancreatic stellate cells. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月24日. 横浜.
- (28) Liu B, Ohishi K, Suzuki K, Masuya M, Hamada H, Nishikawa H, Shiku H, Katayama N: Crucial role of flt3 ligand in human early B/T lymphopoiesis revealed by telomerized stromal cells. 第72回日本血液学会学術集会. 2010年9月24日. 横浜.
- (29) Ohishi K, Liu B, Masuya M, Heike Y, Takaue Y, Katayama N: Evaluation of potential role for valproic acid in IL-3-mediated megakaryopoiesis and erythropoiesis in serum-free and serum-containing cultures. 51st American Society of Hematology Annual Meeting. 2009年12月7日. New Orleans, LA, USA.
- (30) Masuya M, Araki H, Ohishi K, Katayama N: Ly6C⁺ inflammatory monocytes are extrahepatic precursors of hepatic stellate cells in liver injury. 51st American Society of Hematology Annual Meeting. 2009年12月6日. New Orleans, LA, USA.
- (31) Araki H, Chute J, Petro B, Katayama N, Hoffman R, Mahmud N: Bone marrow CD34+ cells expanded on human brain endothelial cells reconstitutes lethally irradiated baboons in a variable manner. 51st American Society of Hematology Annual Meeting. 2009年12月6日. New Orleans, LA, USA.
- (32) Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Niitsu N, Ennishi D, Tamaru J-i, Ishizawa K, Kashimura M, Kagami Y, Sunami K, Yamane H, Nishikori M, Kosugi H, Yujiri T, Nakamura N, Masaki Y, Itoh K, Nawa Y, Hyo R, Sakai A, Tsukamoto N, Yano T, Katayama N, Kinoshita T, Nakamura S: Retrospective analysis of CD5+ DLBCL treated with chemotherapy with or without rituximab. 第71回日本血液学会学術集会. 2009年10月25日. 京都.
- (33) 山本麻里子、山口素子、宮崎香奈、片山直之: 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結果の免疫組織化学による検証. 第71回日本血液学会学術集会. 2009年10月24日. 京都.
- (34) Liu B, Ohishi K, Masuya M, Heike Y, Takaue Y, Katayama N: Valproic acid, in combination with IL-3, stimulates human megakaryopoiesis and erythropoiesis. 第71回日本血液学

会学術集会. 2009年10月24日. 京都.

(35) 高橋直人、小笠原仁、波多野善明、北林淳、黒木淳、脇田久、石毛憲治、橋本真一郎、柏村眞、藤川一壽、深沢元晴、片山俊夫、西井一浩、門間文彦、劉冰、片山直之、増子正義、成田美和子、古川達雄、境麻里、宮崎泰司、前田裕弘、浦瀬文明、澤田賢一: 日本人慢性期 CML314 症例のイマチニブ血中濃度と治療効果: 国内 6 研究グループのデータの統合. 第 71 回日本血液学会学術集会. 2009 年 10 月 24 日. 京都.

(36) 小埜良一、榎屋正浩、宮田恵里、中島秀明、上迫努、伊藤守、鈴木圭、片山直之、北村俊雄、野阪哲哉: MLL-ENL 融合遺伝子は造血幹細胞のみを標的として形質転換を生じる. 第 71 回日本血液学会学術集会. 2009 年 10 月 24 日. 京都.

(37) Masuya M, Nakamura S, Miyata E, Araki H, Ohishi K, Katayama N: Monocytic origin of hepatic stellate cells in liver injury. 第 71 回日本血液学会学術集会. 2009 年 10 月 24 日. 京都.

(38) Araki H, Mahmud N, Katayama N: Epigenetic regulation of ex-vivo expansion of HSC remains permissive to external environmental cues. 第 71 回日本血液学会学術集会. 2009 年 10 月 23 日. 京都.

(39) 榎屋正浩、大石晃嗣、片山直之: Ly6C⁺ 単球は肝傷害時の肝星細胞の前駆細胞である. 第 68 回日本癌学会学術総会. 2009 年 10 月 3 日. 名古屋.

(40) 海野啓、中川雅夫、宇都宮與、塚崎邦弘、片山直之、瀬戸加太: アレイ CGH により明らかになった急性型 ATL の多クローン性. 第 68 回日本癌学会学術総会. 2009 年 10 月 3 日. 名古屋.

(41) 齋藤佳菜子、水野聡朗、北野滋久、山下芳樹、影山慎一、小川朋子、白石泰三、片山直之: 乳癌術前化学療法による HER2 発現変化の検討. 第 68 回日本癌学会学術総会. 2009 年 10 月 2 日. 名古屋.

(42) 大石晃嗣、平家勇司、高上洋一、片山直之: HDAC 阻害剤は、IL-3 や GM-CSF 存在下での巨核球系あるいは赤芽球系造血を促進する. 第 68 回日本癌学会学術総会. 2009 年 10 月 2 日. 名古屋.

(43) 小埜良一、榎屋正浩、宮田恵里、中島秀明、上迫努、伊藤守、鈴木圭、片山直之、北村俊雄、野阪哲哉: MLL-ENL 融合遺伝子による形質転換は造血幹細胞のみを標的として生じる. 第 68 回日本癌学会学術総会. 2009 年 10 月 1 日. 名古屋.

[図書] (計 8 件)

(1) 片山直之、中外医学社、白血病・リンパ腫・骨髄腫 - 今日の診断と治療 第 4 版、本態性血小板血症の診断と治療、2011、p302-p310.

(2) 藤枝敦史、片山直之、中外医学社、専門医のための薬物療法 Q&A 血液 改訂 2 版、血球貪食リンパ組織球症 (血球貪食症候群)、2011、p306-p311.

(3) 片山直之、中山書店、症候群ハンドブック、2011、ガードナー・ダイヤモンド症候群、p311、ガイスベック症候群、p331.

(4) 片山直之、医学書院、今日の治療指針 2011、赤芽球癭、2011、p585-p586.

(5) 片山直之、南江堂、血液疾患最新の治療 2011-2013、巨赤芽球性貧血、2010、p108-p110.

(6) 片山直之、医学書院、今日の治療指針 2010、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症、2010、p539-p541.

(7) 片山直之、中森良樹、中外医学社、2010-2011 EBM 血液疾患の治療、MDS に対する免疫抑制療法の適応と方法は?、2009、p57-p61.

(8) 片山直之、中外医学社、血液内科ベッドサイドメモ、2009、検査、治療のためのインフォームドコンセントのポイント、p3、リンパ節腫脹の診察の仕方 (どのように触知するか、記載の仕方)、p6、リンパ節腫脹をきたす疾患の鑑別、p7、脾腫の診察のしかた (どのように触知するか)、p8、脾腫をきたす疾患、p9、M 蛋白血症の定義と疾患、p74、鉄芽球性貧血の病態生理、診断、治療、p82-p83、白血病患者の診察チェックリスト、p360、白血病患者の検査チェックリスト、p361、骨髄異形成症候群の形態異常チェックリスト、p366.

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