急性骨髄性白血病の病態

要 旨

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) は、代表的な高悪性度造血器腫瘍であり、超高齢社会を迎えた現在の日本において症例数の増加を認め、治療法を含めた疾患理解の重要性が増してきている。AMLの病態形成の中心とされる白血病幹細胞の純化・同定から20年以上が経過し、AMLの病態理解は飛躍的に高まったといえる。この間、種々の新規解析技術の進展にあわせて、白血病幹細胞研究は白血病発症機構の解明のみならず、臨床的予後との関連性、特異的治療標的分子の同定等、非常に幅広い展開をみせている。これは、白血病幹細胞モデルを用いた病態理解が、基礎的白血病モデルのみならず、実際のヒトAMLの理解においても有用であることを示している。さらに、現在では、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異解析からも、AML発症に必要な遺伝子変異群に関する解明が進み、同時に、どのようにして白血病幹細胞が出現してくるのかというAMLの病態形成の根本に関わる部分に関する理解も大きく深まった。本稿では、AMLの病態について、幹細胞研究から見えてきた近年の研究成果を中心に述べていく。

[日内会誌 107 : 1272~1278, 2018]

Key words 急性骨髄性白血病, 白血病幹細胞, 正常造血幹細胞, 標的治療

はじめに

従来、悪性腫瘍はモノクローナルに異常増殖する細胞集団と考えられていた。しかしながら、近年、腫瘍は均一ではなく、表現型や機能的に多様性を有する細胞集団により構成されることが明らかとなった。この多様性を説明する概念として、腫瘍を構成する細胞のなかのごく一部の特殊ながん幹細胞 (cancer stem cell) が自己複製を行いながら、複雑な腫瘍組織を供給する階層性モデルが提唱されてきた。これは、

組織幹細胞を頂点とする正常組織における幹細胞システムへの相同性に基づくものであった。

このようながん幹細胞の存在を初めて実験的に証明したのは、免疫不全マウスへの異種移植実験を用いた急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) における白血病幹細胞の同定であった^{1,2)}。白血病幹細胞は自己複製能力を有し、未分化性を維持しながらも、白血病芽球への限定的分化能力を有し、少数の白血病幹細胞が白血病細胞集団全体を維持している。白血病幹細胞研究の端緒を開いたのは、マルチカ

菊繁 吉謙¹⁾

宮本 敏浩²⁾

¹⁾九州大学大学院・応用病態修復学, ²⁾九州大学大学院・病態修復内科学

Acute leukemia. Topics : I. Understanding the pathogenesis of acute myeloid leukemia through leukemic stem cells.

Yoshikane Kikushige¹⁾ and Toshihiro Miyamoto²⁾ : ¹⁾Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Science, Fukuoka, Japan and ²⁾Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Faculty of Medicine, Japan.

ラー・フローサイトメトリーと高度免疫不全マウスの開発に負うところが大きい。さらなる技術革新として、次世代シーケンサーが登場し、網羅的な遺伝子変異解析が可能となり、造血器腫瘍のゲノム異常の全体像が明らかとなりつつある。現在では、造血器腫瘍は単発の遺伝子異常のヒットで発症するのではなく、複数の遺伝子異常が長期間をかけて蓄積し、前白血病幹細胞の段階を経て発症する多段階白血病機構が一般的とされている³⁻⁵⁾。このように、種々の解析技術の進歩により、AMLの病態の本体ともいえる白血病幹細胞の同定、生物学的特性、そして、その起源に対する理解が飛躍的に高まってきた。

1. 白血病幹細胞の同定及び生物学的特性

白血病幹細胞の自己複製能や腫瘍再構築能を評価するためには、正常ヒト幹細胞と同様に、ヒト細胞を*in vivo*で評価する必要がある。ヒト細胞の拒絶を防ぐための正常免疫システムを破壊した免疫不全マウスの開発が進められてきた。Dickらは、免疫不全マウスであるNOD-SCID（非肥満糖尿病/重症複合型免疫不全症）マウスにヒトAML細胞を移植し、マウス内でヒト白血病を再構築した¹⁾。非常に興味深いことに、AML細胞の大多数を占めるCD34⁺CD38⁺AML細胞やCD34⁻AML細胞を移植しても、マウスはヒトAMLを再構築しないが、ごく少数存在する正常造血幹細胞と同一のCD34⁺CD38⁻という表面形質のAML細胞を移植すると、AMLの再構築が認められた。以上より、AML白血病幹細胞は、主としてヒト正常造血幹細胞と同一の表面形質を有するCD34⁺CD38⁻分画内に存在していることが明らかになった²⁾。さらに、ウイルスベクターを用いた遺伝子マーキング（遺伝子配列を解明する技術）を行い、連続移植でクローン追跡を行うと、白血病幹細胞集団も均一な集団ではなく、増殖能や自己複製能等は機能的には

不均一で、長期に亘って白血病を再構築できる細胞から短期的にしか維持できない細胞まで存在することが明らかとなった。すなわち、CD34⁺CD38⁻正常造血幹細胞を頂点とする造血幹細胞システム同様に、白血病集団においても、CD34⁺CD38⁻白血病幹細胞を頂点とする機能的階層性が存在し、ヘテロな腫瘍細胞集団を供給・維持していることが報告された⁶⁾。近年の免疫不全マウスの改良により、一部の症例ではCD34⁺CD38⁺分画、あるいはCD34⁻分画にも*in vivo*でヒトAMLを再構築可能な機能的白血病幹細胞が存在することが明らかとなった。しかしながら、多くのAML症例で高頻度に機能的な白血病幹細胞を含む分画は、正常造血幹細胞と同一の表面形質であるCD34⁺CD38⁻分画であり、後述するpre-leukemic stem cellの概念とともに、白血病幹細胞起源としてのヒト正常造血幹細胞が注目されている。

このような白血病幹細胞の生物学的特性として、CD34⁺CD38⁻AML白血病幹細胞の多くは細胞周期が静止期（G0期）にあり、細胞周期依存的化学療法に対して抵抗性を示すことが知られている⁷⁾。G0期に止まることが自己複製能力の保持に重要であるとされ、この点においても、白血病幹細胞は正常造血幹細胞と非常に類似した性質を有していると考えられる。しかしながら、近年の研究からは特定の染色体異常を有するAML（MLL白血病）においては、細胞周期がG0期にない状態でありながらも、自己複製を積極的に行うユニークな白血病幹細胞の存在が報告されており、正常造血幹細胞とは異なる自己複製制御機構の存在が示唆され、注目を集めている⁸⁾。

2. AMLの起源と発生プロセス

近年では、表面抗原の詳細な解析及び次世代シーケンサー解析の進歩により、表面形質を用い、同一患者内から、残存する正常造血幹細胞

胞と白血病幹細胞をFACS (fluorescence activated cell sorting) により純化することが可能になってきており、これらの解析からは、表面形質上の正常造血幹細胞内にAML白血病幹細胞と同一の体細胞変異を有する“pre-leukemic stem cell”が存在していることが明らかになった^{4,5)}。すなわち、体細胞変異を蓄積したヒト造血幹細胞が、AML発症イベントの起点として重要である可能性が示唆される。さらに、幹細胞に遺伝子変異が蓄積して白血化へ進展する現象は骨髄系腫瘍のみならず、急性リンパ性白血病、さらに、成熟リンパ系腫瘍と考えられてきた悪性リンパ腫や慢性リンパ性白血病等にも認めることが明らかになっている。すなわち、複数の造血器腫瘍における多段階腫瘍化プロセスの起点が造血幹細胞レベルにあると考えられ^{9~14)}、造血器腫瘍全般の発症機構を解析するうえでも、造血幹細胞からの白血病発症機構は注目されている。実際に、造血器疾患のない健康者においても加齢に伴い、遺伝子変異を有する造血幹細胞により、正常造血の一部が維持、供給されるクローン性造血 (clonal hematopoiesis) が一定の頻度で出現し、その頻度が加齢によって増加することが報告された^{15,16)}。この clonal hematopoiesis で認められる遺伝子変異としては、*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *TP53*, *SF3B1* 等の造血器系腫瘍に高頻度に認められるものであった。さらに、最近の研究では、リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植時の clonal hematopoiesis の有無が、移植後の治療関連骨髄性腫瘍発症リスクと関連することが報告された¹⁷⁾。さらに、clonal hematopoiesis は造血器腫瘍進展へのリスクのみならず、心血管疾患の進展に関与する可能性が示された¹⁸⁾。*TET2*等の遺伝子変異を獲得したマクロファージでは、正常なケモカインやサイトカイン制御機能が破綻し、アテローム硬化性病変を促進させると考えられ、加齢に伴う clonal hematopoiesis は、幅広い分野からその臨床的意義について注目を集め

ている。このように、clonal hematopoiesis を背景として、多段階的な遺伝子変異の獲得を経て、AMLの発症に至るものと考えられている。

さらに、近年の研究結果から、AML進展のためには、遺伝子変異を有する異常造血幹細胞の骨髄球系前駆細胞、特に granulocyte-macrophage progenitor (GMPs) への分化が必要であることが明らかになった。マウスのAMLモデルにおいて最もよく用いられる MLL-AF9 AMLモデルにおいて機能的な白血病幹細胞は leukemic GMPs (L-GMPs) と呼ばれる正常GMP (顆粒球・単球系前駆細胞) と同一の表面形質を有する細胞分画に存在する¹⁹⁾。ヒトAMLにおいても、約90%のAML症例で $CD34^{+}CD38^{-}$ 白血病幹細胞分画はヒトGMPsと同一の表面形質を有する²⁰⁾ことから、白血病幹細胞性とGMPsの性質の関連性が議論されてきた。AMLを単独で発症させることのできる遺伝子異常 (MLL-AF9) 自体が造血幹細胞に獲得されたとしても、GMPsへの分化が障害された状況では、AMLの発症が認められないことから、白血病幹細胞誘導にはGMPsへの分化が必須であることが示された²¹⁾。AMLの発生過程において、driver mutationの獲得・蓄積は造血幹細胞レベルで生じる (initiation step) 一方で、さらなる遺伝子異常の獲得から直接的に白血病幹細胞出現が生じる (transformation step) 細胞集団にわずかな分化段階の差が想定される。すなわち、造血幹細胞レベルで遺伝子異常が獲得され、clonal hematopoiesis とされる状態が形成される。この異常な幹細胞のクローンサイズが経時的に徐々に拡大し、造血幹細胞の多くが遺伝子変異を有するクローン (pre-leukemic stem cell) に置換され、前白血病状態が形成される。この pre-leukemic stem cell は、同一の遺伝子変異を有する骨髄系前駆細胞クローンを絶えず供給し続ける。その結果、骨髄系前駆細胞レベルでの二次的な遺伝子異常の獲得により、正常分化能の喪失と自己複製能の再獲得が生じ、最終的な白血病幹細胞の出現が生じる

図 造血幹細胞を起点とした AML の多段階進展機構

ものと考えられる (図). 今後, clonal hematopoiesisを含め, ヒトにおいてAML initiation/transformationのプロセスの詳細な研究の進展が望まれる.

3. 白血病幹細胞特性と臨床的予後の関連性

白血病幹細胞は, 基礎的実験モデルにおいて非常に有用かつ強力な研究モデルであることに疑いの余地はない. しかしながら, 非常に多様なヒトAMLの発症機構やその再発, 治療抵抗性といった点において, 白血病幹細胞モデルがどの程度有効なモデルであるのかは不明な点が多かった. しかしながら, Dickらのグループから白血病幹細胞性と臨床的予後の相関が密接に相関することが報告されており, 白血病幹細胞は基礎的研究モデルのみならず, 実臨床においてもAMLの予後層別化を行ううえでも重要な意味をもつ細胞集団であることが明らかになりつつある.

次世代シーケンサー技術の進歩により, 腫瘍に獲得されたゲノム変異及びその組み合わせにより, AMLの予後層別化が可能となってきた²²⁾. このようなゲノム研究の観点からの予後層別化に加え, 遺伝子発現プロファイルの観点からの層別化も注目されている. Dickらは, 異種移植によるヒト白血病再構築能に症例間に大きな差があることから, *in vivo*で再構築能力の高いAMLに特異的に高発現し, 幹細胞活性を規定する遺伝子群を同定し, 幹細胞活性を規定する遺伝子群の発現により, AMLの臨床的予後が層別化可能であることを報告した²³⁾. この報告に引き続き, *in vivo*での白血病再構築能と相関する17遺伝子 (LSC17) を抽出し, LSC17の発現レベルをもとにスコアリングを行うことで, ゲノム変異による予後予測モデルとは独立した予後予測が可能になることを報告した²⁴⁾. このように, AMLにおける白血病幹細胞特性とそれを規定する遺伝子群の発現が, 臨床的予後と直接関連することが示された. 重要な点は,

現在では、さまざまなdriver変異によるAML白血病発症機構が理解されているが、driver変異の種類とは独立し、種々の遺伝子変異の結果として生じる白血病幹細胞特性を規定する遺伝子発現プロファイルがAMLの予後を規定しているという点である。すなわち、種々の遺伝子変異の下流で動く共通の白血病幹細胞特異的なパスウェイが存在し、AMLの病態進展、治療抵抗性獲得に寄与していると考えられ、今後の研究により、ゲノム変異とそのアウトプットとしての幹細胞性獲得を可能とするメカニズムの解明が望まれる。

4. 治療標的としてのAML白血病幹細胞

前述のように、幹細胞性を規定する遺伝子発現プロファイルはゲノム変異とは独立して強力な予後予測因子となり得ることが明らかになり、ヒトAMLにおいて、白血病幹細胞研究は、基礎分野における1つのモデルとしてのみならず、AML治療という臨床的側面においても重要となってきた。AMLは、化学療法により、一時的に寛解を得られても、残存した化学療法抵抗性の白血病幹細胞が再増殖して再発に至る。従って、白血病幹細胞の根絶こそが治療のために必要である。しかしながら、前述のように、CD34⁺CD38⁻AML白血病幹細胞の大多数がG0期にあり、従来の細胞周期依存的な化学療法に抵抗性を示す⁷⁾。また、白血病幹細胞は、自己複製能及びニッチを含めた骨髓微小環境に関しても、正常造血幹細胞と類似した機構を利用していると考えられるために、正常造血幹細胞に影響を与えず、白血病幹細胞のみを特異的に標的とする治療法の確立には困難な点が多い。白血病幹細胞に特異的な標的の治療方法を確立するためには、白血病幹細胞と正常造血幹細胞の生物学的特性の差異を明確にする必要がある。

白血病幹細胞に対する特異的な治療標的分子候補としては、図に示すように、さまざまな幹

細胞性の維持メカニズムに関与する分子が同定されてきている。例えば、白血病幹細胞特異的表面抗原 (CD123, CD44, CD47, TIM-3, CD98, CD99) に対するモノクローナル抗体は、異種移植系で白血病幹細胞に対する*in vivo*での効果が報告されている^{25~30)}。治療効果及び特異性の観点からは、細胞表面抗原を標的としたモノクローナル抗体による治療は有望である。また、白血病幹細胞特異的に発現するシグナル伝達分子として、Src family kinaseの1つであるHCKが同定されており、HCK特異的阻害薬も*in vivo*でヒト白血病幹細胞への効果が示されている^{31, 32)}。重要な点は、これらの白血病幹細胞特異的分子は、白血病幹細胞維持に重要な機能を有する分子であり、遺伝子変異の種類に依存せず多くのAML症例で共通して発現する点であり、遺伝子変異のサブタイプによらず、有効性が期待できる点である。

また、近年では、前述の表面抗原、シグナル伝達分子に加え、白血病幹細胞が依存する代謝経路も明らかになりつつあり、BCL-2阻害薬の白血病幹細胞特異的なミトコンドリア好気的呼吸に対する作用機序³³⁾や、栄養状態制御機構としてのAMPK (AMP-activated protein kinase) の重要性³⁴⁾、さらには、vitamin Cの正常及び異常幹細胞におけるエピジェネティクス制御機構の重要性^{35, 36)}等が報告されている。このような特定の代謝経路を制御する分子あるいは代謝産物を標的とするアプローチは、今後のAML研究分野のなかで重要な役割を担うと考えられる。

また、近年の固形がんにおける免疫チェックポイント療法の進歩により、腫瘍免疫の重要性が再認識されているが、白血病幹細胞もいくつかの機構を利用して免疫監視機構からの逃避を行っていることが近年の研究から明らかになってきている。白血病幹細胞が高発現するCD47は、マクロファージが発現するSIRPAと結合することで、マクロファージに対して“Don't eat me” signalを誘導することで、異種移植におけ

るマクロファージ寛容を成立させている³⁷⁾。このCD47とSIRPA (signal regulatory protein alpha)の結合を阻害する抗体の投与により、異種移植の系でマクロファージ寛容の破綻によるヒトAMLの排除が*in vivo*で生じる²⁷⁾。すなわち、白血病幹細胞は、CD47を高発現することでマクロファージ寛容を成立させ、免疫監視機構から逃避している。もう1つの白血病幹細胞の免疫監視機構からの逃避メカニズムとして、TIM-3/galectin-9 autocrine機構が報告されている。我々は、白血病幹細胞が自身の発現するTIM-3のリガンド分子であるgalectin-9をautocrine様式で分泌し、TIM-3シグナルを恒常的に誘導するTIM-3/galectin-9 autocrine機構が、 β -catenin経路活性化を誘導し、自己複製能力を強化していることを報告した³⁸⁾。一方で、白血病幹細胞が分泌したgalectin-9はT細胞に対して抑制系に作用し、AMLに対する腫瘍免疫を減弱させることも明らかになった³⁹⁾。このように、白血病幹細胞がいかに免疫監視機構からの逃避を行う分子

機構の解明は、同種移植によるgraft-versus-leukemia (GVL) 効果強化をより強化するためにも必須であり、今後の研究の進展が待たれる。

まとめ

白血病幹細胞同定の報告から20年以上が経過し、解析技術の進歩とともに、AMLの病態理解もより一層深まっている。現在では、白血病幹細胞研究は、AML発症機序の解明、生物学的特性の解明に貢献するのみならず、その特性がAMLの予後因子として重要であること、さらには、治療への直接的な応用を目指す段階にまで到達している。白血病幹細胞を治療標的として排除することで、理論的には治癒がもたらされると考えられ、予後の改善に与えるインパクトは極めて大きいと期待される。今後、この分野へのさらなる取り組みに期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Lapidot T, et al : A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 367 : 645-648, 1994.
- 2) Bonnet D, Dick JE : Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 3 : 730-737, 1997.
- 3) Ding L, et al : Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 481 : 506-510, 2012.
- 4) Jan M, et al : Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med* 4 : 149ra118, 2012.
- 5) Shlush LI, et al : Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* 506 : 328-333, 2014.
- 6) Hope KJ, et al : Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat Immunol* 5 : 738-743, 2004.
- 7) Ishikawa F, et al : Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region. *Nat Biotechnol* 25 : 1315-1321, 2007.
- 8) Iwasaki M, et al : CD93 Marks a Non-Quiescent Human Leukemia Stem Cell Population and Is Required for Development of MLL-Rearranged Acute Myeloid Leukemia. *Cell Stem Cell* 17 : 412-421, 2015.
- 9) Kikushige Y, et al : Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* 20 : 246-259, 2011.
- 10) Damm F, et al : Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. *Cancer Discov* 4 : 1088-1101, 2014.
- 11) Chung SS, et al : Hematopoietic stem cell origin of BRAFV600E mutations in hairy cell leukemia. *Sci Transl Med* 6 : 238ra271, 2014.

- 12) Quivoron C, et al : TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell* 20 : 25–38, 2011.
- 13) Horton SJ, et al : Early loss of Crebbp confers malignant stem cell properties on lymphoid progenitors. *Nat Cell Biol* 19 : 1093–1104, 2017.
- 14) Sakata-Yanagimoto M, et al : Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 46 : 171–175, 2014.
- 15) Jaiswal S, et al : Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 371 : 2488–2498, 2014.
- 16) Genovese G, et al : Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 371 : 2477–2487, 2014.
- 17) Gibson CJ, et al : Clonal Hematopoiesis Associated With Adverse Outcomes After Autologous Stem-Cell Transplantation for Lymphoma. *J Clin Oncol* 35 : 1598–1605, 2017.
- 18) Jaiswal S, et al : Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 377 : 111–121, 2017.
- 19) Krivtsov AV, et al : Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature* 442 : 818–822, 2006.
- 20) Goardon N, et al : Coexistence of LMPP-like and GMP-like leukemia stem cells in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 19 : 138–152, 2011.
- 21) Ye M, et al : Hematopoietic Differentiation Is Required for Initiation of Acute Myeloid Leukemia. *Cell Stem Cell* 17 : 611–623, 2015.
- 22) Papaemmanuil E, et al : Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 374 : 2209–2221, 2016.
- 23) Eppert K, et al : Stem cell gene expression programs influence clinical outcome in human leukemia. *Nat Med* 17 : 1086–1093, 2011.
- 24) Ng SW, et al : A 17-gene stemness score for rapid determination of risk in acute leukaemia. *Nature* 540 : 433–437, 2016.
- 25) Jin L, et al : Monoclonal antibody-mediated targeting of CD123, IL-3 receptor alpha chain, eliminates human acute myeloid leukemic stem cells. *Cell Stem Cell* 5 : 31–42, 2009.
- 26) Jin L, et al : Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med* 12 : 1167–1174, 2006.
- 27) Majeti R, et al : CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell* 138 : 286–299, 2009.
- 28) Kikushige Y, et al : TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 7 : 708–717, 2010.
- 29) Bajaj J, et al : CD98-Mediated Adhesive Signaling Enables the Establishment and Propagation of Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Cell* 30 : 792–805, 2016.
- 30) Chung SS, et al : CD99 is a therapeutic target on disease stem cells in myeloid malignancies. *Sci Transl Med* 9, 2017.
- 31) Saito Y, et al : A pyrrolo-pyrimidine derivative targets human primary AML stem cells in vivo. *Sci Transl Med* 5 : 181ra152, 2013.
- 32) Saito Y, et al : Overcoming mutational complexity in acute myeloid leukemia by inhibition of critical pathways. *Sci Transl Med* 9, 2017.
- 33) Lagadinou ED, et al : BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 12 : 329–341, 2013.
- 34) Saito Y, et al : AMPK Protects Leukemia-Initiating Cells in Myeloid Leukemias from Metabolic Stress in the Bone Marrow. *Cell Stem Cell* 17 : 585–596, 2015.
- 35) Agathocleous M, et al : Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature* 549 : 476–481, 2017.
- 36) Cimmino L, et al : Restoration of TET2 Function Blocks Aberrant Self-Renewal and Leukemia Progression. *Cell* 170 : 1079–1095 e1020, 2017.
- 37) Takenaka K, et al : Polymorphism in Sirpa modulates engraftment of human hematopoietic stem cells. *Nat Immunol* 8 : 1313–1323, 2007.
- 38) Kikushige Y, et al : A TIM-3/Gal-9 Autocrine Stimulatory Loop Drives Self-Renewal of Human Myeloid Leukemia Stem Cells and Leukemic Progression. *Cell Stem Cell* 17 : 341–352, 2015.
- 39) Kursunel MA, Esendagli G : A Co-Inhibitory Alliance in Myeloid Leukemia : TIM-3/Galectin-9 Complex as a New Target for Checkpoint Blockade Therapy. *EBioMedicine* 23 : 6–7, 2017.