

内在性因子による造血幹細胞増幅法の開発

研究代表者：国立国際医療研究センター 田久保 圭誉

【基本構想】

多細胞生物を構成する各種の細胞は、それぞれが協調しながら臓器や個体が適切に作動するために固有の機能を発揮する。こうした細胞社会の作用の結果、それぞれの個体は恒常性を維持しながら生涯を過ごすことが可能になる。幹細胞は自己複製能と他分化能を有する細胞で、体内にある幹細胞（組織幹細胞）は日々組織の恒常性を維持するのみならず、細胞医療や臓器再生など、再生医学への応用が期待される細胞群である。体内の各臓器・組織には組織幹細胞が存在しているが、そのなかでも造血幹細胞は全ての血液・免疫細胞を産生する能力を持つ組織幹細胞である。哺乳類では骨の中・骨髓で自らを複製しながら、自身を維持し、必要なタイミングで必要な数の血液細胞を供給する。また、造血器腫瘍の根治療法である幹細胞移植に活用される細胞でもある。さらには、造血幹細胞レベルの単一遺伝子変異で生じる血液・免疫・代謝疾患において、造血幹細胞の遺伝子・細胞治療は重要なモダリティである。今後少子高齢化がさらに進む我が国においては、骨髓ドナーや臍帯血バンクに由来する造血幹細胞を含む移植細胞ソースは確保が困難になることが予想されている。治療における大きな障壁となり、医学的・社会的な問題が近い将来に生じる可能性が高い。

造血幹細胞を活用した医療技術の展開のためには、この限られた幹細胞リソースを活用する必要があるために、近年造血幹細胞を体外で増幅する技術の開発が進められている。しかし、その効果は限定的である。一方、体内に存在するはずの、内在性の造血幹細胞に自己複製を誘導している因子は未発見であった。そのため、体内同様の造血幹細胞の自己複製誘導は達成されていなかった。

私たちのグループは、長く未発見であった内在性の造血幹細胞増幅因子（endogenous hematopoietic stem cell expander; EHE）を同定した。偶然同定された同因子は既存のベストとされる造血幹細胞培養法よりも高い幹細胞増幅活性を有しており、独自かつ有望な幹細胞増幅手法を提供する。つまり、今回同定した因子を用いて幹細胞培養を追究・洗練して、治療技術シーズを整える必要性は高い。

そこで本研究では、私たちが同定した内在性造血幹細胞増幅因子の作動機構を解明しながら、幹細胞活性・性質を維持したまま造血幹細胞を増幅する培養技術を開発することを目的とし2つの研究項目「内在性造血幹細胞増幅因子の作動機構の解明」および「内在性造血幹細胞増幅因子による試験管内増幅条件の同定」についての研究開発を進めて、造血幹細胞医学に貢献する知見を得ることを目指した研究開発を進めている。

1. 研究目的

造血幹細胞は全ての血液・免疫細胞を産生する能力を持つ組織幹細胞である。ヒトを含む哺乳類の造血幹細胞は、骨髓に存在する特殊な微小環境（ニッチ）で自らを複製しながら、自身の数と機能を維持し、必要なタイミングで必要な数の血液細胞を供給することで造血システム全体を生涯にわたって維持する。造血幹細胞は、造血器腫瘍の根治療法である幹細胞移植に活用される細胞でもある。さらには、造血幹細胞レベルの単一遺伝子変異で生じる血液・免疫・代謝疾患において、造血幹細胞を用いた遺伝子・細胞治療は重要なモダリティである。一方、今後少子高齢化がさらに進んでいく我が国においては、骨髓ドナーや臍帯血バンクに由来する造血幹細胞を含む移植細胞ソースは確保が困難になることが予想されている。その結果、各種の造血幹細胞を活用した治療に

おける大きな障壁が出現して、医学的・社会的な問題が近い将来に生じる可能性が高い。

限られた幹細胞リソースを活用する必要があるために、近年造血幹細胞を体外で増幅する技術の開発が進められているが、その効果は限定的である。一方、体内に存在するはずの、内在性の造血幹細胞に自己複製を誘導している因子は未発見であった。そのため、体内同様の造血幹細胞の自己複製誘導は達成されていなかった。このたび私共のグループは、長く未発見であった内在性の造血幹細胞増幅因子を同定した。偶然同定された同因子は既存の培養法よりも高い幹細胞増幅活性を有しており、独自かつ有望な幹細胞増幅手法を提供する。つまり、今回同定した因子を用いて幹細胞培養を追究・洗練して、治療技術シーズを整える必要性は高い。そこで本研究では、私たちが同定した内在性造血幹細胞

増幅因子 (endogenous hematopoietic stem cell expander; EHE) の作動機構を解明しながら、幹細胞活性・性質を維持したまま造血幹細胞を増幅する培養技術を開発することを目的とし、それらに基づく加齢幹細胞の若齢化誘導や遺伝子編集法の開発につながる研究開発を進めることとした。

2. 研究成果

本研究の初年度では、2つの研究項目（【研究項目①】内在性造血幹細胞増幅因子の作動機構の解明および【研究項目②】内在性造血幹細胞増幅因子による試験管内増幅条件の同定）を設定したうえで、それぞれを両輪として研究を展開することを通じて、EHE 機能解明に基づいた増幅法の技術開発を進めることとした。また、この研究過程では、本研究で着目する EHE が発見された経緯に関わる造血幹細胞エイジングについての研究を深めて、論文化を進めた。

EHE の発見はそもそも偶然であった。加齢に伴いあらゆる細胞は機能が変化して、その結果個体の老化が進む。線維芽細胞を中心とした研究から、加齢に伴って細胞は増殖が停止して、炎症性のサイトカイン・ケモカインを産生することが知られるようになった。しかし、造血幹細胞の加齢変化については不明な点が多かった。幹細胞分野においては、山中因子に代表されるように転写因子が重要であることが知られているために、加齢による造血幹細胞の変化をもたらす転写因子スクリーニングを以前から実施していたが不調であった。その過程で、造血幹細胞の加齢変化を誘導する因子として、ミトコンドリアの酸化的リン酸化 OXPHOS の複合体 II のアセンブリーを促進する SDHAF1 を同定し、その作用はミトコンドリアに代謝学的頑健性を誘導であることを報告した（期間中に Watanuki et al., Cell Stem Cell 2024 として KISTEC のサポートを明示したうえで論文発表した）。この研究が示したのは、加齢造血幹細胞で発現が上昇する因子を若齢造血幹細胞に発現することで、造血幹細胞エイジングに寄与する因子を見出すことが可能である、というアイデアであった。そこで、さらに造血幹細胞エイジングを誘導する分子機構を同定するために、加齢で発現が上昇する様々な因子をスクリーニングした。その過程で、代謝関連因子の造血幹細胞エイジング誘導効果を検討することとなった。若齢マウス由来の造血幹細胞レトロウイルスベクターを用いて同因子を過剰発現して、1週間培養後にフローサイトメーターを用いて蛍光標識抗体を用いて表面マーカー上の造血幹細胞数等に変化が誘導されるか検証した。その際、体内に存在する同因子の基質の一つとされる分子を加えて、同因子の過剰発現の有無と、基質の有無の 2x2=計 4 条件の検討を行った。すると、当初の想定とは異なり、同因子の過剰発現では加齢形質は誘導されなかった。その一方、同因子の基質を加えたところ、培養後の細胞内の造血幹細胞の割合と、絶対数の双方が増加していることが示された。この基質分子の効果から、同因子の基質を EHE として本課題

の検討を進めることとなった。

EHE そのものについての初年度の研究推進内容と、実験検討・データ解析の過程で得られた研究成果を以下の通り示す。

EHE がどのように機能するかを理解のためには下流の分子機構の同定、すなわち作動機構の解明が必要である。そこで「作動機構の解明」のため、まず、EHE には関連分子や修飾体が存在することが知られている。そこで、造血幹細胞培養の際に EHE や関連分子を加えて、7日あるいは14日後に培養後の細胞クラスター内の造血幹細胞分画の頻度を、蛍光標識抗体を用いたフローサイトメトリー解析で評価した。すると、EHE 以外の類縁分子や修飾体では、7日間の培養では造血幹細胞の頻度を維持するものもあったが、14日間の培養では EHE 以外の分子では造血幹細胞を維持することができないことが判明した。すなわち、EHE および類縁分子群の中では EHE のみに培養した造血幹細胞を長期にわたって増幅する能力が存在することが確認された。

引き続き EHE の作動機構の解明を進めた。EHE および類縁分子群は、体内では分解酵素によって代謝されることが知られている。そこで EHE の作用機序を考えるために EHE 分解酵素ファミリーに着目した検討を行った。EHE 類縁分子群は、細胞に作用させた際にこの EHE 分解酵素ファミリーの発現を上昇することが知られている。そこで、造血幹細胞に培養中で EHE および EHE 類縁分子群をそれぞれ作用させて、7日後あるいは10日後に造血幹細胞分画をフローサイトメーターで単離・回収した。そして RNA 抽出ののちに cDNA を合成して、EHE 分解酵素ファミリーの遺伝子発現をリアルタイム PCR 法で検討した。その結果、培養7日目には EHE 分解酵素ファミリーの発現は低下したが、10日目には EHE 以外の類縁分子群を添加培養した造血幹細胞では EHE 分解酵素ファミリーの発現が上昇した。一方、EHE を添加した培養後10日目の造血幹細胞では EHE 分解酵素ファミリーの発現は上昇せずに培養7日目の発現レベルと同様に低下したままであった。以上から、EHE は自身の分解酵素のネガティブフィードバックによる発現上昇を防ぎ、造血幹細胞に対して生理活性を発揮していることが示唆された。これを検証するために引き続き、EHE 分解酵素ファミリーの発現が EHE による造血幹細胞の増幅に及ぼす効果を検討するために2つの実験を準備した。まず、EHE 分解酵素ファミリーを造血幹細胞にレトロウイルスを用いて過剰発現して EHE を添加培養した際の造血幹細胞への効果を検討した。培養7日後に蛍光標識抗体を用いてフローサイトメーターで解析し、造血幹細胞分画の割合を評価したところ、EHE の造血幹細胞増幅効果が EHE 分解酵素ファミリーの過剰発現で低下することが確認された。引き続き、EHE 分解酵素ファミリーの阻害による造血幹細胞分画の維持効果を確認した。造血幹細胞に EHE を添加して培養する際に、EHE 分解酵素ファミリーの阻害剤を添加して培養7日後に蛍光標識抗体を用いてフローサイトメーターで解析し、造血幹細胞分画

の割合を評価した。すると、EHE の造血幹細胞増幅効果が EHE 分解酵素ファミリーのうち、一部に対する阻害剤添加で亢進することが確認された。すなわち、EHE 分解酵素ファミリーは EHE の効果発揮に抑制的に機能し、一部は EHE 培養時においても造血幹細胞増幅効果に対してネガティブに機能していることが示唆された。

一方、申請時点では EHE を添加した培養後の細胞クラスターを移植すると、EHE 非添加条件に加えて添加前の造血幹細胞よりも移植生着能が高まることが示唆されていた。これは CD45.2+マウス骨髄から単離した造血幹細胞を CD45.1 陽性のコンペティター細胞とともに致死量放射線照射済の Ly5.1 マウスへと移植してその後の末梢血キメリズムをフローサイトメーターで解析することで得た。この予備データに加えてより厳密な造血幹細胞の増幅の証明のために、CD45.2+マウス骨髄から単離した造血幹細胞で EHE 培養を行い、細胞を希釈して致死量放射線照射済の Ly5.1 マウスへ CD45.1 陽性のコンペティター細胞とともに移植して、新鮮造血幹細胞の移植実験と比較した。この限界希釈法による移植解析の結果、EHE 培養後の造血幹細胞で機能的な造血幹細胞が増幅していることが確認された。

続けて、既存でベストの造血幹細胞の増幅培養を行うべく、合成ポリマーを添加した培養法と EHE 培養の効果の比較を実施した。EHE 培養あるいはポリマー添加培養でマウス骨髄由来造血幹細胞を 14 日間培養し、致死量放射線照射済の Ly5.1 レシピエントマウスへ CD45.1 陽性のコンペティター細胞とともに移植して、新鮮造血幹細胞の移植実験と比較した。そしてその後 1 か月ごとに移植後 4 か月までのレシピエント末梢血キメリズムをフローサイトメーターで解析した。その結果、EHE 培養はポリマー添加培養に比べて有意に高い末梢血再構築能を発揮することが確認された。これは B 細胞、顆粒球、T 細胞ごとのキメリズムについても同様であり、EHE 培養のポリマー培養に対する優位性が示唆された。末梢血に加えて骨髄のキメリズムも確認したところ、造血幹細胞や多能性前駆細胞といった骨髄の未分化血液細胞分画のキメリズムが、ポリマー添加培養に比して EHE 培養で高く保持されることが確認された。以上の末梢血および骨髄キメリズムに関しては、新鮮造血幹細胞を移植したレシピエントよりも優位に高いことが確認された。さらに、これらのレシピエント（1 次移植レシピエント）の骨髄を単離して、致死量放射線照射済の Ly5.1 レシピエントマウス（2 次移植レシピエント）へ移植した。そしてその後 1 か月ごとに移植後 4 か月までのレシピエント末梢血キメリズムをフローサイトメーターで解析した。その結果、EHE 培養した造血幹細胞を移植した群が新鮮造血幹細胞移植群およびポリマー添加培養した造血幹細胞を移植した群よりも高い末梢血キメリズムを呈することが確認されて、EHE は造血幹細胞の連続移植生着能を改善する、つまり造血幹細胞の寿命を延長することが示唆された。

こうしたポリマー添加培養に対する EHE 培養の優位性

を示唆するデータから、より厳密なポリマー添加培養との造血幹細胞増幅効果の比較のために、CD45.2+マウス骨髄から単離した造血幹細胞で EHE 培養あるいはポリマー添加培養を行い、細胞を希釈して致死量放射線照射済の Ly5.1 マウスへ CD45.1 陽性のコンペティター細胞とともに移植して、移植生着能を比較した。この限界希釈法による移植解析の結果、EHE 培養のほうがポリマー添加培養よりも機能的な造血幹細胞をより良好に増幅することが確認された。

EHE が造血幹細胞へ及ぼす効果がいかなるものであるかは不明な点が多い。幹細胞増幅の際に自己複製が誘導されている、ということが一番シンプルな解釈である。そこで造血幹細胞 1 個をウェルにソーティングして、EHE 培養を行って、同ウェルに含まれる細胞クラスターを 5 等分して、致死量放射線照射済の 5 匹の Ly5.1 レシピエントマウスへ CD45.1 陽性のコンペティター細胞とともに移植して、その後 1 か月ごとに移植後 4 か月までのレシピエント末梢血キメリズムをフローサイトメーターで解析し自己複製の直接的な評価を行った。その結果、4 か月まで生存した全てのマウスで末梢血への 1%以上の生着が確認され、骨髄キメリズムも 1%以上で確認された。すなわち、EHE の効果は造血幹細胞の自己複製誘導によることを直接的に証明することができた。

培養条件の最適化も実施した。EHE 培養時の培地交換の必要性や、培養プレートの形状、基本培地とその添加物に関しても評価して、最適な条件を決定した。さらに、入手可能な基本培地へと評価を拡張し、EHE 培養に必要な培養添加物を同定し、改良版の EHE 培地を作成することができた。

さらに、表面マーカーや移植生着能以外の造血幹細胞への効果を確認するために、造血幹細胞に特異的な転写因子 Evf1 ロカスに GFP 遺伝子をノックインした造血幹細胞レポーターマウス由来の造血幹細胞を用いた検討を行った。Evf1-GFP+造血幹細胞を単離して、EHE 添加あるいは EHE 非存在下で培養し、7 日後あるいは 14 日後に表面マーカー上の造血幹細胞分画における GFP 蛍光強度を測定した。その結果、7 日目および 14 日目の造血幹細胞における GFP 蛍光が EHE 添加培養によって高く保たれる（新鮮造血幹細胞同様に）ことが確認された。一方、EHE 非添加条件で培養すると、GFP 蛍光は経時的に低下していくことが見いだされた。

次に、EHE の作用機序の深掘りを行うこととした。まず、EHE には既報で受容体とされる遺伝子が知られている。そこで CRISPR/Cas9 システムを用いて既報の EHE 受容体遺伝子をノックアウトしたマウス骨髄由来造血幹細胞を準備して、それを 14 日間培養し、致死量放射線照射済の Ly5.1 レシピエントマウスへ CD45.1 陽性のコンペティター細胞とともに移植して、新鮮造血幹細胞の移植実験と比較した。そしてその後 1 か月ごとに移植後 4 か月までのレシピエント末梢血キメリズムをフローサイトメーターで解析した。その結果、既報の EHE 受容体遺伝子をノックアウトしても、対照群と同様にレシピエント

マウス末梢血を再構築することが確認された。これは B 細胞、顆粒球、T 細胞ごとのキメリズムについても同様であり、EHE 培養においては既報の EHE 受容体遺伝子は必要ではなく、他の EHE 受容体が造血幹細胞増幅を誘導していることが示唆された。

EHE が造血幹細胞に自己複製を誘導する際に活性化しているメカニズムを同定するための検討を進めた。EHE をマウスの骨髄から単離した造血幹細胞に作動させて培養し、生じる転写レベルの変化を解析するために RNA を抽出してライブラリ作成を行い、次世代シーケンサーを用いて RNA-seq を実施してトランスクリプトーム解析を行った。データ解析の結果、造血幹細胞の未分化性を規定することが知られている各種の転写因子をはじめとする一連の遺伝子群の発現が高く保たれていることが示された。いかなるシグナルが特徴的に活性化しているか確認したところ代謝関連シグナルの亢進を示唆するデータも得られた。この際、一般的な単離したての新鮮造血幹細胞と異なる点として、分化関連遺伝子セットの発現上昇が強く抑制されて未分化性が高く維持されていることが示唆された。すなわち、新鮮造血幹細胞ではある程度分化関連遺伝子を弱く発現して、緊急の造血需要に応えるところ、EHE 培養では自己複製に特化していることが示唆された。EHE 培養が誘導するシグナルをトランスクリプトームデータを参考に探索し、細胞内フローサイトメトリー解析を行ったところ、特定のシグナルの活性化と、阻害剤によるシグナル活性化の抑制と EHE の増幅効果の消失が確認できた。当該シグナルにはアイソザイムが複数存在するために、トランスクリプトーム解析で絞り込みつつ、CRISPR/Cas9 でノックアウトを行って EHE の造血幹細胞の消失を確認したところ、シグナル経路で重要なアイソザイムを確定できた。

さらに、単離した造血幹細胞をポリマー添加培養、EHE 添加培養、EHE 非添加培養の 3 条件で培養して、single cell RNA-seq (scRNA-seq)を行って、ポリマー添加培養と EHE 培養の造血幹細胞への効果の違いを確認した。その結果、EHE 培養はポリマー添加培養に比べて遺伝子発現上の造血幹細胞を高く含むことが確認された。また、EHE 培養後には、一部の分化系統の細胞も出現しないことから、系列特有の分化抑制効果もあることが示唆された。ここまでは造血幹細胞への効果を中心に確認してきたが、造血幹細胞のみならず、多能性前駆細胞にも造血幹細胞様の signature を誘導する点で EHE は高品質な造血幹細胞と多能性前駆細胞の両方を増幅できるというユニークな効果を発揮すると判断している。加えて、pseudotime 解析からは、EHE 培養が造血幹細胞の分化を遅延する効果を有することも明らかにした。

また、幹細胞の未分化性維持にはエピジェネティックな状態の維持も不可欠であるために、ATAC-seq も実施したところ、Jun/Fos などの AP1 モチーフが濃縮されていた。興味深いことに EHE が過去の報告で結合するとされている典型的な受容体が駆動するシグナルの亢進は確認されなかった。これらの同定された結果を総合して、

EHE が直接・間接に造血幹細胞におよぼす影響は、典型的な EHE 受容体とは異なる非典型的なシグナルによるものと考えられた。同時に既報の造血幹細胞性を反映する様々な signature も活用して自己複製の実態を検討した。すると、一部の signature は亢進している一方、他の signature はむしろ解除されており、自己複製しながら未分化性を高く保つ一方で、柔軟に分化細胞産生が可能な状態も同時に保っていると考えられた。さらに、EHE の受容体は未同定であるために、アフィニティーナノビーズに EHE を結合して、これを利用して、造血幹細胞ライセートから EHE の受容体の同定を試みた。EHE 結合ビーズを用いて結合タンパクをプルダウンして、電気泳動で質量に応じて分離、バンドを切り出したうえでそれぞれを質量分析で解析した。その結果、EHE 受容体候補を複数同定し、一部については機能的意義の検証を進めた。

トランスクリプトーム解析の結果から、signature のみならず ATP 産生関連の代謝酵素群が EHE 処理された造血幹細胞において一括して発現亢進することが確認されて、EHE は細胞の代謝に影響を及ぼすことが示唆された。そこで、独自に開発した単一細胞代謝解析システム (Watanuki et al., eLife 2024) を活用した解析を実施した。このシステムは、細胞内の ATP 濃度に応じて蛍光が変化する FRET プローブ・GO-ATeam2 をノックインしたマウスモデルを活用する手法である。同マウス由来の骨髄細胞を単離して、様々な代謝物や代謝経路阻害剤や活性化剤を添加した後、フローサイトメーターで経時的に解析することで造血幹細胞の ATP 濃度の変化を追跡する。これら一連の解析を通じて特定の代謝物や代謝経路の造血幹細胞をはじめとする血液細胞における意義を検討する手法である。EHE 処理前後で比較すると、EHE 処理された造血幹細胞は代謝学的により強化されていることが示唆された。この代謝学的な効果は、既に同定した EHE で活性化される自己複製シグナルの阻害剤で消失することも確認された。なお、未分化性は損なわれるものの、生細胞そのものが消失するわけでない点はユニークな効果であった。

In vivo での EHE の効果も確認するために、マウスやゼブラフィッシュへの投与実験も実施して、EHE で造血幹細胞の自己複製が促進されることが確認できた。なお、ゼブラフィッシュへの EHE 添加の際に同定済の EHE 下流のシグナル阻害剤を添加することで、こうした効果は少なくとも一部消失した。つまり、EHE は種を越えて同一シグナルを介して造血幹細胞の自己複製を誘導する効果を有する分子であることが示唆された。

これらの検討の中心はマウス由来の造血幹細胞であったが、トランスレーショナル視点から EHE の有用性をさらに確認するためにヒト造血幹細胞培養における EHE の効果の確認を実施した。まず、ヒト造血幹細胞を市販の各種培地に EHE を添加して培養した。そして、培養後のヒト造血幹細胞由来の細胞クラスターの中に含まれる造血幹細胞を、蛍光標識抗体を用いてフローサイトメー

ターで解析したところ EHE 添加で造血幹細胞数が増加することが確認された。ヒト造血幹細胞培養においてもポリマー添加培養の有用性が報告されている。そこでまず、ヒト造血幹細胞培養でよく用いられている培地と、ポリマー添加培養との比較を行ったところ、ポリマー添加培養は一般的なヒト造血幹細胞培地とは異なる効果を発揮することが示された。ポリマーの添加濃度も様々に変更しながら、ヒト造血幹細胞に対してロットを問わず良い効果を発揮する培地条件を探索したが、ロットごとに EHE の効果がばらつく結果となった。そこでポリマー濃度や追加の培養添加物のスクリーニング・評価検討を行ったところ、ヒト造血幹細胞を再現性高く維持・増殖できる基盤的な培地条件を同定できた。さらなる至適化を進める予定である。その過程では順次、機能的な造血幹細胞の増幅効果の確認を移植モデル等で進めて、既存法でベストとされる培養法と EHE との比較を実施中である。結果は第 2 年度に判明する予定である。

一方、EHE 培養をさらに改善しうる物質の同定は EHE 培養を改善するのみならず新規の知財にもつながる重要なアプローチである。そこで、AMED BINDS 事業の支援を受けることにして、KISTEC、国立国際医療研究センター、東京大学の 3 者間共同研究契約を締結のうえ、造血幹細胞培養を改善しうる物質のスクリーニングを開始した。

業績

【原著論文】

1. Watanuki S, Kobayashi H, Sugiura Y, Yamamoto M, Karigane D, Shiroshta K, Sorimachi Y, Morikawa T, Fujita S, Shide K, Haraguchi M, Tamaki S, Mikawa T, Kondoh H, Nakano H, Sumiyama K, Nagamatsu G, Goda N, Okamoto S, Nakamura-Ishizu A, Shimoda K, Suematsu M, Suda T, Takubo K., *Cell Stem Cell*, 31(8), 1145-1161(2024)

【口頭発表】

1. Keiyo Takubo
Identification of an endogenous HSC expander
The 24th IRCMS Symposium on Hematopoiesis and Leukemia、2025 年 2 月、熊本
2. Keiyo Takubo
Identification of an endogenous HSC expander
The 2025 US/Japan/Australia Meeting Hematologic Malignancies、2025 年 3 月、Hawaii