

Understanding the molecular mechanisms of acquired aplastic anemia: Toward development of biomarkers for diagnosis and optimal treatment

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-02-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hosokawa, Kohei メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00057131

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

第16回 金沢大学十全医学賞受賞論文

論文 再生不良性貧血における分子病態の解明と診断・治療のバイオマーカーの開発

Understanding the molecular mechanisms of acquired aplastic anemia:
Toward development of biomarkers for diagnosis and optimal treatment

細川 晃平 (ほそかわ こうへい)

はじめに

再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) は血液中の白血球, 赤血球, 血小板のすべてが減少する造血不全である。AAでは, 血液を産生する骨髓組織は多くの場合脂肪に置き換わっており, 血球が十分作られなくなっている。大部分は後天性で, そのうち90%以上が原因不明の特発性である。特発性AAの約70%は, 抗胸腺細胞グロブリンやシクロスポリンなどの免疫抑制療法によって改善する。このため, AAは一種の自己免疫疾患であり, 造血幹・前駆細胞 (HSPC) 上の自己抗原を認識する細胞傷害性T細胞 (CTL) が何らかの誘因によって誘導される結果, 発症すると考えられている¹⁾。造血幹細胞移植によってAAが治癒するという事実は, AAが造血支持組織ではなく, 造血幹細胞・免疫細胞の異常によって起こる疾患であることを示している。しかし, AAが稀な疾患であることに加え, 発症時にHSPCが枯渇しているため, CTLの標的抗原を同定することは困難である。本稿ではAAにおける自己免疫性造血障害のメカニズムに関する最近の知見や, 造血抑制からのエスケープ造血, クローン性造血などの分子病態, また診断・治療のバイオマーカーの開発について概説する。

1. 再生不良性貧血における自己免疫性造血障害のメカニズム

AAは, 抗胸腺細胞グロブリンやシクロスポリンなどの免疫抑制療法が奏効することから, T細胞による自己免疫疾患と考えられている。AAにおける自己免疫機序の病態への関与については, 自己反応性の細胞傷害性T細胞 (CTL) によって, 造血幹細胞もしくは造血前駆細胞が攻撃される結果, 骨髓の低形成を引き起こすという仮説が広く支持されている²⁾。特に, 造血抑制性のサイトカインであるインターフェロン (IFN)- γ を産生するCD8陽性T細胞が重要なエフェクター細胞として知られている³⁾。シクロスポリン依存性AA患者の末梢血では, *HLA-B*40:02*拘束性にHSPCを傷害するCTLの存在が証明されている⁴⁾。また, 制御性T細胞 (regulatory T cells) やTh17細胞の機能異常, Th1細胞の機能亢進などがこれま

で報告されている。さらに, 末梢血T細胞の遺伝子発現解析では, Toll-like receptor (TLR) や, NK細胞の自然免疫に関わる遺伝子発現異常が報告されている。以上の所見から, 活性化したT細胞がHSPCを攻撃することがAAにおける免疫病態の首座と考えられる。しかし, T細胞の活性化に関わる分子機序に関しては不明な点が多い。

最近, AA患者の末梢血T細胞においてmiR-145-5pやmiR-126-3pなどのmiRNAの発現低下が認められ, これらは免疫抑制療法によって回復すること, またこれらのmiRNAがMYCやPIK3R2などを介してT細胞の増殖・活性化やIFN- γ などの造血抑制性サイトカインの産生亢進に関わっている事が示された (図1)⁵⁾。

2. 再生不良性貧血におけるエスケープ造血～PNH型血球とHLAクラスIアレル欠失血球～

このような自己免疫による造血傷害機序が存在する中で, AA患者の約半数で認められるGPIアンカー型膜蛋白を欠損した発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) 形質の血球 (PNH型血球) や⁶⁾, HLAクラスIアレル欠失血球⁷⁾, さらに最近

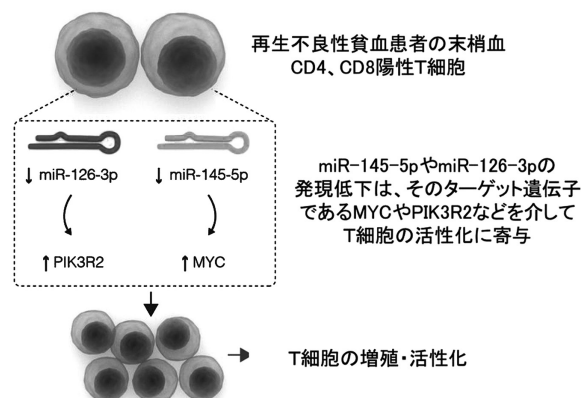


図1. 再生不良性貧血におけるmiRNAを介したT細胞の活性化
再生不良性貧血の末梢血T細胞においてmiR-145-5pやmiR-126-3pなどのmiRNAの発現低下が認められた。これらはMYCやPIK3R2などを介してT細胞の増殖・活性化やIFN- γ などの造血抑制性サイトカインの産生亢進に関わっていた。(文献5より引用改変)

筆者らが明らかにした*SLIT1*変異白血球の存在は、免疫学的な攻撃を免れるか、あるいは優先的に活性化されたHSPCが造血を支持していることを示している。

PNHとAAを鑑別するためには、抗CD55抗体と抗59抗体などの抗GPIアンカー膜蛋白抗体を用いた通常のフローサイトメトリーで十分である。ただし、従来の方法では健常者でも1%前後のCD55-CD59-細胞が検出されるため、1%未満のPNH型白血球を正確に評価するためには精度の高いフローサイトメトリーを用いる必要がある。抗GPI-アンカー膜蛋白抗体の代わりにfluorescent aerolysin (FLAER)を用いれば、より高精度にPNH型顆粒球を検出することができる。他の陽性検体の混入を避け、死細胞を含まないように十分な注意を払うことによって、健常者との間の域値を顆粒球で0.003%、赤血球で0.005%まで下げることができた⁹⁾。この閾値以上のPNH型白血球が検出されるAA例は、検出されない例に比べて免疫抑制療法に対する反応性が高いことが後方視的解析で示された⁹⁾。

2011年以降、single nucleotide polymorphism (SNP) アレイ解析の結果、6pLOHにより片親由来のHLAハプロタイプを欠失した白血球がAA症例の約13%に検出されることが明らかになった⁹⁾。6pLOHは、HLAハプロタイプ半合致造血細胞移植後に再発した急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)や、様々な癌細胞などで見出されていた体細胞変異であり、6pLOHの結果、ミスマッチHLAハプロタイプや腫瘍抗原を提示するHLAアレルを欠失させた腫瘍細胞は、CTLの免疫学的監視から逃れ、増殖できるようになると考えられている。筆者らは、6pLOH(+)のAA患者では、欠失した側のHLAクラスIにHLA-A*02:01, A*02:06, A*31:01およびB*40:02のアレルを保有する頻度が有意に高いことを見出した⁹⁾。この6pLOH(+)白血球は、HLAを欠失させたHSPCがCTLからの攻撃を免れて産生することから、AAがCTLによって発症することを示すもっとも強い証拠と考えられる(図2)。さらに、6pLOHによって欠失するハプロタイプにもっと

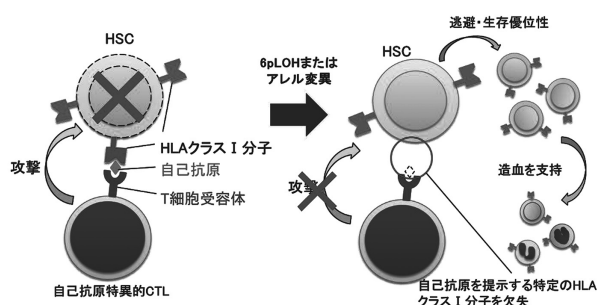


図2. HLAクラスIアレルを欠失した造血幹細胞の細胞傷害性T細胞からのエスケープ

再生不良性貧血患者の一部に6pLOHやHLAクラスI遺伝子の体細胞変異により、特定のHLA-Aアレルを欠失した白血球が検出される。HLAクラスIアレルを欠失した造血幹細胞は細胞傷害性T細胞からの攻撃を免れて生き残り造血を支持すると考えられる。

も高頻度に含まれるHLA-B*40:02に着目し、このアレルを持つAA患者を詳細に検討したところ、全体の75%がB4002欠失白血球を保有しており、その80%にB*40:02の機能喪失型変異によるB4002単独欠失白血球が検出されることを見出した¹⁰⁾。以上のことから、HLA分子欠失の機序は6pLOHによるものばかりでなく、HLA遺伝子の変異が原因となっていることが明らかになった。これらのことから、HLA-B4002による抗原提示は、AAの病態に極めて重要な役割を担っていると考えられる。HLA欠失自体は腫瘍細胞などにもよく見られる現象ではあるが、特定のアレルに集中して多数の変異クローンが検出されることはAAに特異的な所見であり、病態解明への極めて重要な手掛かりであると思われる。今後、様々な人種を含んだ多数例での網羅的なHLAアレル変異解析が望まれる。

3. *SLIT1* 変異造血幹細胞によるエスケープ造血のメカニズム

次に、最近筆者らが明らかにした*SLIT1*変異造血幹細胞によるエスケープ造血のメカニズムを概説する。免疫病態が明らかなAA患者96例の*SLIT1*遺伝子を次世代シーケンサーで解析した結果、del(13q)陽性の1例(症例1)と、t(1;10)陽性1例(症例2)の計2例に明らかな体細胞変異(症例2では10番染色体における切断点が*SLIT1*)が認められた。Slit1はSlit1ファミリーを構成しており、Roundabout (Robo)ファミリーの受容体に結合する。Slit/Roboパスウェイは、もともと神経細胞において軸索誘導などの重要な役割を果たすことが知られていた。血液細胞においては、白血球の遊走能の抑制が、またがん細胞ではアポトーシスの誘導が報告されている。一部の報告ではSlit/Roboパスウェイはautocrineまたはparacrineにより細胞の機能を制御していると報告されている。しかしながら、造血幹細胞におけるSlit/Roboパスウェイの役割は不明であった。

そこで、前者(症例1)の*SLIT1* DNA増幅産物をサブクローニングしたところ、変異クローンが占める全白血球中の割合は35%であった。蛋白質構造解析を行ったところ、変異部位(Phe425Ser)はRobo1との結合ドメイン(D2ドメイン)にあり、Slit1変異によってRobo1との結合に影響を与える可能性が示唆された。実際に、症例1の変異配列からSlit1変異蛋白を作製しBindingアッセイをおこなったところ、Slit1変異蛋白は野生型のSlit1と比較してK562細胞に対する結合が減弱していた。一方、Slit1は濃度依存性にK562細胞の増殖を抑制した。Slit1が、Robo1を介して造血幹細胞に影響を及ぼすか否かを明らかにするため、Slit1-Robo1結合によってリン酸化が抑制される分子をスクリーニングしたところ、Slit1刺激K562細胞ではSTAT3を始めとするいくつかの分子のリン酸化が抑制された。一方で、Slit1変異蛋白ではSTAT3のリン酸化抑制は明らかではなかった。

*SLIT1*の遺伝子発現はK562細胞やOUN-1細胞などの白血病細胞株で認められた。一方で、Roboファミリーの

一つであるRobo1はヒトCD34陽性細胞において発現が確認された。SLIT1の発現はヒトCD34陽性細胞においてわずかに確認される程度であったが、PHA培養上清やLPSなどの刺激により発現が誘導された。以上から、AAでは様々な炎症性サイトカインの影響によりHSPCにおいてSlit1が誘導され、Slit1はautocrineまたはparacrineに自身の造血を負に調節していることが示唆された。その一方で、SLIT1変異細胞は変異Slit1がRobo1への結合が弱いことから自分自身を抑制することができず、結果的に優先的に造血に寄与するというメカニズムが考えられた(図3)¹¹⁾。このSLIT1変異はAAにおいては稀であるものの、ドイツのグループが別のAA症例においてSLIT1体細胞変異を報告している¹²⁾。また、MDS患者においてRobo-Slit1シグナルを不活性化するROBO1やROBO2の体細胞変異も報告されていることから、Slit/Roboパスウェイは造血の負の制御において重要な役割を担っていることが示唆される。

4. 再生不良性貧血におけるクローン性造血

AAでは4-15%の患者に染色体異常が認められる。13番染色体長腕欠失(del[13q])を伴う骨髄不全は高率にPNH型血球の増加を伴い、そのほとんどは免疫抑制療法によって改善することから良性の骨髄不全であると考えられている¹³⁾。また、trisomy 8を有する患者であっても、PNH型血球陽性のAAでは免疫抑制療法が奏効しやすいことが知られている¹⁴⁾。一方、AAで認められる染色体異常の中には、monosomy 7のようにMDS/AMLへの移行が高率にみられる予後不良の核型もある。こうした染色体異常や、先に述べた6pLOHの存在は、AAのような良性疾患においてもクローン性造血が起こっていることを示している。

近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析が試みられ、AAにおけるクローン性造血については体細胞変異の観点からも検討されてきた。米国からの報告では39例のAA症例において、造血器腫瘍で変異の報告がある219

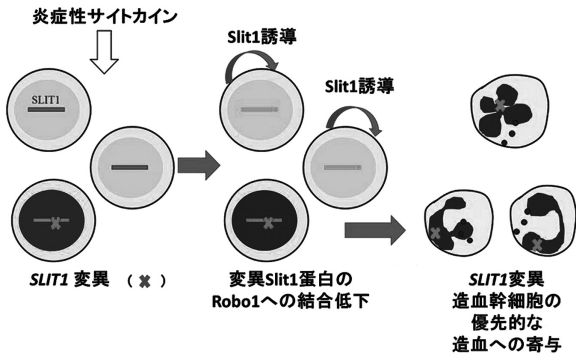


図3. 再生不良性貧血におけるSLIT1変異造血幹細胞によるエスケープ造血

炎症性サイトカインの存在下では、造血幹細胞よりSlit1が誘導されRobo1を介して造血を負に制御している。一方、Slit1変異造血幹細胞においては、変異Slit1蛋白がRobo1を介して造血幹細胞を負に調節できない結果、正常造血幹細胞に対して優先的に造血に寄与すると考えられる。(文献11より引用改変)

遺伝子についてシーケンシングを行い、9例(23%)に体細胞変異を同定した。イギリスからの報告では、150例のAA患者のうち29例(19%)において体細胞変異が検出された。変異陽性例においては、罹病期間が変異陰性例と比較して有意に長く(37か月vs 8か月)、MDS/AMLへの移行も変異陽性例で有意に高頻度(38% vs 5%)であった。さらに、変異陽性例ではテロメア長の有意な短縮がみられた。

しかし、AAにおけるクローン性造血の経時的挙動、またMDSやAMLとの関連には不明な点が多かった。そこで、439例の米国と本邦のAA症例に対して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析が実施された。その結果、AA患者の36%(156/439)に遺伝子変異を認めることが報告された。検出された体細胞変異の頻度はBCOR/BCORL1(併せて9.3%)、DNMT3A(8.4%)、PIGA(7.5%)、ASXL1(6.2%)の順に高かった(図4)。DNMT3A/ASXL1変異クローンは経時的に増大し、一方BCOR/BCORL1、PIGA変異クローンは不変または縮小する傾向を認めた。個々の変異を有する細胞の経時的な挙動はしばしば予測が難しいが、DNMT3A、ASXL1変異を有する患者では、これらの変異を持つ細胞が継時的に増加して白血病を発症し、予後不良の傾向が認められる一方、PIGA、BCOR/BCORL1変異を有する患者では、これらの変異を持つ細胞が消失する傾向が認められ、予後良好であることが分かった¹⁵⁾。以上より、AAにおける体細胞変異は、染色体異常や6pLOHと同様に、これらの変異を伴ったクローン

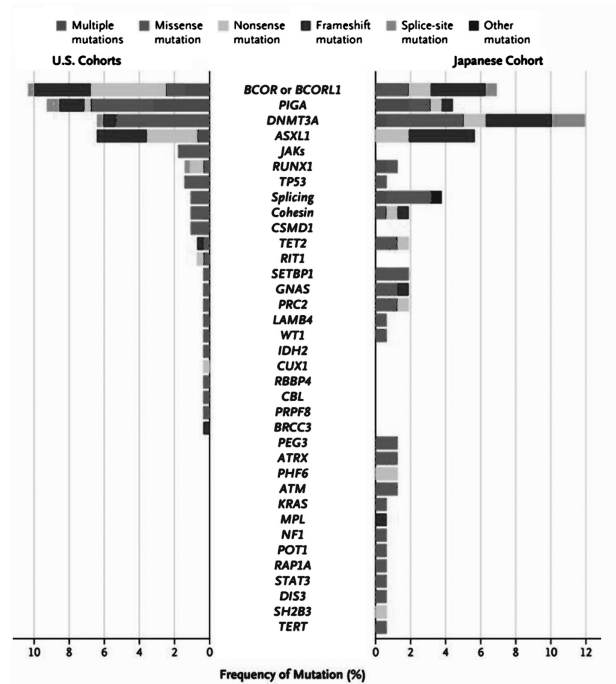


図4. 再生不良性貧血におけるクローン性造血
日米の多施設共同研究による網羅的遺伝子解析の結果、再生不良性貧血患者の36%(156/439)に遺伝子変異を認めることが分かった。検出された体細胞変異の頻度はBCOR/BCORL1(併せて9.3%)、DNMT3A(8.4%)、PIGA(7.5%)、ASXL1(6.2%)の順に高かった。(文献15より引用改変)

性造血が存在していることを示しており、変異遺伝子の種類によってその臨床的意義が異なることが示された。

5. 自己免疫疾患におけるバイオマーカーとしての血漿 miRNA

miRNAは細胞内のみならず、細胞外にも検出される。細胞外miRNAはマイクロベシクルやエクソソーム内に存在し、血清、血漿、脳脊髄液や尿などの様々な生体液から検出されることが分かっている。細胞内miRNAは細胞死(アポトーシスあるいはネクローシス)により細胞外に放出される。また、最近では活性化した細胞からエクソソームとして分泌されることも知られている。これらの細胞外miRNAは安定に存在していることから、様々な疾患において診断・治療のバイオマーカーとして有用であることが報告されている。特に、血清・血漿中のmiRNA発現解析は、がんの早期診断や、治療の奏効性・予後予測に有用とされている。最近では、多発性硬化症や重症筋無力症などの自己免疫疾患においても、血液中のmiRNAが診断に有用であり、また病勢をモニタリングできるバイオマーカーとなりうるということが報告されている¹⁶⁾。血液中のmiRNAの一部は治療により正常化することから、miRNAは免疫細胞の活性化状態を反映し、治療反応性のマーカーとしても臨床上有用と考えられる¹⁶⁾。

6. 再生不良性貧血における血漿 miRNA 発現解析

これらの背景から筆者らは、重症のAA患者の血漿を対象としてmiRNAの発現解析を行い、AAに特有のmiRNA発現パターンがあるかどうかを検討した。コントロールとしてMDS患者と健常人コントロールを用いた。まず治療前のAA患者13名と、MDS患者11名、健常人11名を用いて179個のmiRNAを、qPCRパネルを用いて網羅的にスクリーニングした。その後、その中から19の候補miRNAを選択し、別の41名のAA患者、24名のMDS患者、43名の健常人コントロールを用いて、AAに特有の発現パターンを検証した。最後に、免疫抑制療法がmiRNA発現に及ぼす影響を見るため、免疫抑制療法前後の40検体についてmiRNA発現を比較した。

網羅的スクリーニングの結果、14個のmiRNAの発現がAAと健常人で異なっており、そのうち7個は発現が上昇し、残りの7個は低下していた。別のAA患者コホートをを用いて検証したところ、miR-150-5pとmiR-146b-5pの発現が健常人と比較して有意に増加していることが分かった。一方、miR-1の発現はAA患者で有意に低下していた。MDS患者ではmiR-146b-5pとmiR-22-3pの発現が健常人と比較して増加していた。多変量解析の結果、miR-1の低下とmiR-146b-5p・miR-150-5pの増加が、AAに関連する独立した因子であることが分かった。また、ロジスティック回帰モデルを用いてこれらの3つのmiRNAの発現レベルを組み合わせると、AAの診断能が増すことが分かった。(感度82%、特異度80%)さらに、これらの3つのmiRNAの発現レベルは、血小板・好中球数・網状赤血球数などの臨床検査値やAAの重症度とも関連していた。免疫抑制

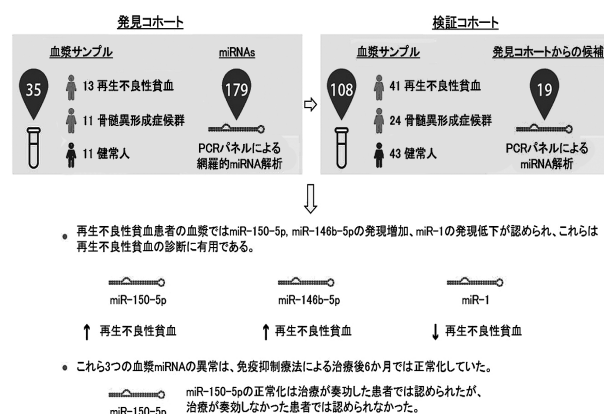


図5. 再生不良性貧血におけるバイオマーカーとしての血漿 miRNA

再生不良性貧血の血漿においてmiR-150-5p, miR-146b-5pの発現増加, miR-1の発現低下が認められた。これら3つのmiRNAは再生不良性貧血における診断のバイオマーカーとして有用であった。(文献17より引用改変)

療法前後における発現レベルを比較したところ、これらの3つのmiRNAは発現レベルが有意に変化していた。免疫抑制療法後では、miR-146b-5pとmiR-150-5pの2つは発現が低下しており、miR-1は発現が上昇していたことから、治療によって正常化していることが示唆された。

さらに、治療により造血が回復した患者(約60%)と治療による奏効が認められなかった患者(約40%)を別々に比較したところ、miR-150-5pの発現低下は前者では認められたものの、後者では認められなかった。これらの所見から、miR-150-5pの発現レベルの回復は、血球数の回復に先だって現れる治療反応性の変化として利用できる可能性が示唆された。以上から、血漿のmiRNA解析は、AAの診断に有用であり、その一部が治療反応性のマーカーとして使用できる可能性がある(図5)¹⁷⁾。

おわりに

本稿ではAAにおける自己免疫性造血障害のメカニズムに関する最近の知見や、PNH型血球とHLAクラスIアレル欠失血球、SLIT1変異造血幹細胞を代表とする造血抑制からのエスケープ造血、また体細胞変異や染色体異常からなるクローン性造血、最後に血漿miRNA発現解析によるバイオマーカー開発について概説した。しかし、現時点でAAの発症に関わるCTLの標的となる自己抗原は未だに見いだせていない。今後、HLA欠失アレルに提示されている自己抗原や、それを認識するCTLを解析することによってAAの免疫病態の解析が進み、さらには特異的な治療法の開発につながることを期待される。現在、筆者らはiPS細胞から誘導したHSPCを標的として、正常HSPCを傷害するが、特定のHLAクラスIアレルを欠失したHSPCを傷害しないCTLを単離し、そのエピトープの同定に向けた基礎研究を行っている。今後も研究を進展させ、AAの病態解明と治療法開発につなげていきたい。

謝 辞

平成31年度(第16回)金沢大学十全医学賞受賞にあたりまして、会長の土屋弘行教授をはじめ、本賞の選考委員の先生方、運営されている関係者の皆様に心より御礼申し上げます。本研究遂行にあたりまして、入局以来現在に至るまで臨床・基礎の様々な面で御指導賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系血液内科学 中尾眞二教授、米国留学において研究の御指導を賜りました米国立衛生研究所 Neal S. Young 博士、Xingmin Feng 先生、梶ヶ谷幸子先生、大学院時代に研究の御指導を賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系血管分子生物学 山本靖彦教授、医学生時代に研究の御指導賜りました旧金沢大学がん研究所 高倉伸幸教授(現大阪大学微生物研究所教授)に対して深く感謝申し上げます。また日々の診療・研究に多大なる御協力を頂いた金沢大学血液内科の皆様、実験助手の皆様にも心より感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2018; 379: 1643-56.
- 2) Nakao S, Takami A, Takamatsu H, et al. Isolation of a T-cell clone showing HLA-DRB1*0405-restricted cytotoxicity for hematopoietic cells in a patient with aplastic anemia. *Blood* 1997; 89: 3691-9.
- 3) Hosokawa K, Muranski P, Feng X, et al. Memory Stem T Cells in Autoimmune Disease: High Frequency of Circulating CD8+ Memory Stem Cells in Acquired Aplastic Anemia. *J Immunol* 2016; 196: 1568-78.
- 4) Inaguma Y, Akatsuka Y, Hosokawa K, et al. Induction of HLA-B*40: 02-restricted T cells possessing cytotoxic and suppressive functions against haematopoietic progenitor cells from a patient with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016; 172: 131-4.
- 5) Hosokawa K, Muranski P, Feng X, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2015; 100: 1534-45.
- 6) Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood* 2006; 107: 1308-14.
- 7) Maruyama H, Katagiri T, Kashiwase K, et al. Clinical significance and origin of leukocytes that lack HLA-A allele expression in patients with acquired aplastic anemia. *Exp Hematol* 2016; 44: 931-9 e3.
- 8) Hosokawa K, Sugimori C, Ishiyama K, et al. Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. *Ann Hematol* 2018.
- 9) Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, et al. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood* 2011; 118: 6601-9.
- 10) Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, et al. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood* 2017; 129: 2908-16.
- 11) Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry MI, et al. Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. *Leukemia* 2019.
- 12) Heuser M, Schlarmann C, Dobbernack V, et al. Genetic characterization of acquired aplastic anemia by targeted sequencing. *Haematologica* 2014; 99: e165-7.
- 13) Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, et al. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. *Haematologica* 2012; 97: 1845-9.
- 14) Hosokawa K, Sugimori N, Katagiri T, et al. Increased glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient granulocytes define a benign subset of bone marrow failures in patients with trisomy 8. *Eur J Haematol* 2015; 95: 230-8.
- 15) Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 35-47.
- 16) Punga T, Le Panse R, Andersson M, Truffault F, Berrih-Aknin S, Punga AR. Circulating miRNAs in myasthenia gravis: miR-150-5p as a new potential biomarker. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 49-58.
- 17) Hosokawa K, Kajigaya S, Feng X, et al. A plasma microRNA signature as a biomarker for acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2017; 102: 69-78.



Profile

略歴

2007年3月 金沢大学医学部 卒業
 2007年4月 虎の門病院内科 初期臨床研修
 2009年4月 金沢大学附属病院 血液内科入局
 2012年9月 金沢大学院医学系研究科 卒業(早期学位取得)
 2013年10月 米国立衛生研究所(NIH/NHLBI) 客員研究員
 2017年4月 金沢大学附属病院 血液内科 特任助教
 2018年4月 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部 助教

趣味:将棋

今後の抱負:今後も金沢大学ならびに十全医学会の発展に微力ながら貢献していきたいと存じます。