

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05338

研究課題名(和文) 骨髄不全症候群における、網羅的シーケンス解析による分子病態の解明

研究課題名(英文) Molecular pathogenesis of bone marrow failure elucidated by comprehensive sequencing.

研究代表者

牧島 秀樹 (MAKISHIMA, HIDEKI)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：40402127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄不全症候群において、ゲノムおよびトランスクリプトームの異常を併せて解析することにより、骨髄不全症・二次性の白血病化の病因・病態を明らかにした。ゲノムシーケンスおよびRNAシーケンスを行い、新規ゲノム異常および遺伝子発現異常を検索した結果、遺伝子発現に関連した新規の病型分類(幹細胞および赤芽球系フェノタイプ)を提唱し、遺伝子変異陽性クローンの拡大に起因する、高頻度の白血病化との関連を示した。さらには、再生不良性貧血後のゲノム異常の検討により、7番染色体の欠失および、SAMD9/SAMD9L変異の関与を明らかにした。以上の成果を、基礎的な機能解析および臨床情報を併せた解析により検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨髄不全症候群は、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、発作性夜間血色素尿症を含む、骨髄造血機能の障害を共通の病態とする難治性疾患である。これらの疾患は、共通の遺伝子異常を呈しながらも、疾患特異的な異常をも来すことが明らかとなっていた。これらの研究成果を踏まえ、本研究では、骨髄不全症候群においてどのような異常がゲノム上あるいは遺伝子発現パターンに起こり、より悪性度の高い難治性の病型に変化するのか、さらに白血病への変化を引き起こすのかについて、これまでに培ったシーケンス技術と、マウスモデルを用いた機能解析によって明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we clarified novel pathogenesis of bone marrow hypoplasia and leukemia evolution in cases with bone marrow failure syndromes by simultaneous genome and transcriptome analysis.

Genomic and RNA sequencing in the same case revealed that novel mutations, copy number alterations, and abnormal gene expression were significantly associated with pathophysiology of bone marrow failure syndromes. For example, gene expression and its associated mutations defined new classification of bone marrow failures into different groups such as stem cell and erythroid phenotypes, which were related to clinical course of leukemia evolution. In addition, novel SAMD9/SAMD9L mutations and chromosome 7 deletions were coincidentally identified in secondary myelodysplastic syndromes after congenital bone marrow failure. These findings were validated by analysis using basic animal models and clinical information on prognosis and morphological phenotype.

研究分野：血液疾患におけるゲノム解析

キーワード：骨髄不全症候群 再生不良性貧血 発作性夜間血色素尿症 骨髄異形成症候群 遺伝子変異 コピー数異常 遺伝子発現異常 二次性白血病

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

いまだかつてない高齢化社会が到来しているわが国では、がんの罹患率は増加の一途をたどっている。がんの原因である体細胞性遺伝子変異は、次世代シーケンス技術によって網羅的に検索されてきた。血液疾患に関しても、今研究のテーマである骨髄不全症候群 (Bone marrow failure syndrome; BMFS) のうち、まず腫瘍性疾患である骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndromes; MDS) において、全エクソームシーケンスにより網羅的な体細胞変異の検索が行われた。我々の研究グループは、国際共同研究により、CBL (Sanada et al. Nature 2009, Makishima et al. J Clin Oncol 2009, Makishima et al. Leukemia 2012)、TET2 (Jankowska et al. Blood 2009)、EZH2 (Makishima et al. Leukemia 2010, Khan et al. Leukemia 2013)、DNMT3A (Jankowska et al. 2012 Blood)、スプライス因子 (Yoshida et al. Nature 2011, Przychodzen et al. Blood 2013, Kar et al. Haematologica 2013)、SETBP1 (Makishima et al. Nat Genet 2013, Sakaguchi et al. Nat Genet 2013)、RIT1 (Gómez-Seguí et al. Leukemia 2013)、GNB1 (Yoda et al. Nat Med 2015)、DDX41 (Polprasert et al. Cancer Cell 2015)などの異常に関する遺伝子学的・臨床的意義を明らかにした。その他の BMFS に関しても、我々は 300 例以上の再生不良性貧血 (Aplastic anemia; AA) 症例において体細胞変異を網羅的に検索し、様々なドライバー変異を報告した (Yoshizato et al. NEJM 2015)。さらには、発作性夜間血色素尿症 (PNH) においても、世界で初めて全エクソームシーケンスを用いて複数例で変異解析を行い、PIGA 変異に追加して様々な体細胞変異が獲得されることを明らかにした (Shen et al. J Clin Invest 2014)。以上より、すべての BMFS においてクローン性増殖を認め (Afable, et al. Blood 2011, Katagiri, et al. Blood 2011)、疾患のクローンが維持、選択されるためには、MDS と共通あるいは類似した体細胞変異が加わり、クローン構造の多様性が経過とともに認められることが推察される。さらに、AA から MDS、あるいは PNH から AA へ移行する症例を認めることも、これら遺伝子異常の共通性・特異性と深く関連する可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

BMFS は、MDS、AA、PNH を含む、骨髄造血機能の障害を共通の病態とする難治性疾患である。上記の通り、我々の研究により、これら BMFS は共通のドライバー遺伝子に異常を呈しながらも、疾患特異的なゲノム異常を来すことが明らかとなった (Yoshida et al. Nature 2011, Makishima et al. Nat Genet 2013, Shen et al. J Clin Invest 2014, Yoshizato et al. NEJM 2015)。これらの研究成果を踏まえ、本研究では、BMFS においてどのような異常がゲノム上あるいはトランスクリプトームに生じ、クローン選択・骨髄不全を引き起こし、さらに白血病化を引き起こすのかについて、これまでに培ったシーケンス技術と、マウスモデルを用いた機能解析によって明らかにした。

3. 研究の方法

BMFS の 3 疾患 (MDS、AA、PNH) は、いずれも臨床的に難治性で、病理学的に未だ原因が不明である。本研究では、これら BMFS において分子病態を明らかにするために、全遺伝子を対照として、全エクソームシーケンスと全トランスクリプトーム (RNA) シーケンスを行った。(1) 全エクソームシーケンスでは検出不可能であった構造異常、非コーディング領域の異常などを検索した。(2) RNA シーケンスを追加することにより、フェノコピーなどを含む、スプライシング異常に基づく様々なメカニズムに注目し解析を行った。(3) BMFS に認められるクローン構造の変化を、多数の経時的検体においてシーケンス解析することにより検討した。(4) 新規の異常について、マウスモデルなどを用いて機能的・病理学的意義を確認した。以上により、BMFS の新規病態を明らかにした。

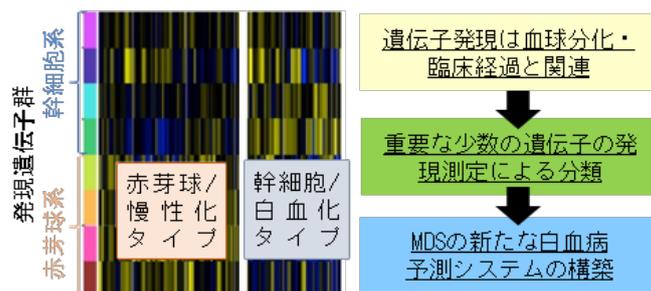
4. 研究成果

(1) 全ゲノムシーケンス、全エクソームシーケンスによる新規遺伝子異常の検索

MDS および MDS 関連疾患 (二次性 AML) において、構造異常・体細胞変異をターゲットとして全ゲノムシーケンスおよび全エクソームシーケンス解析を行った、米国 Cleveland Clinic、NIH、ドイツ MLL 研究所、台湾 Chan Gung 大学および国内の共同研究者より提供される、腫瘍および胚細胞由来のペア DNA を同時に解析した。変異コールおよびコピー数異常・その他の構造異常の検出に関しては、東大医科研ヒトゲノム解析センターの宮野 悟教授との共同研究により、最新のスーパーコンピューター (Shirokane 3) を用いて行った。低深度スクリーニング (X20) にて構造異常を含めたスクリーニングを行い、さらに標的高深度 (X100 以上) シーケンスにて体細胞変異を確認した。新たに検出された構造異常は、十分なシーケンスリードを確保してターゲットシーケンスを行い、1,000 例以上の BMFS にて再現性を確認した。体細胞変異に関しては、MutSeq などのプラットフォームを用いて、ドライバー変異を検索した。具体的には、アミノ酸配列の変化しない体細胞変異には低スコア、あるいは変異部位が集中している遺伝子などに高スコアを当てはめる方法で、単純にコーディング領域長による補正以上に遺伝子学的・生物学的に妥当な結果を算出した。同時に、病因を直接推定するための、遺伝子変異シグニチャー解析を併せて行い、加齢に伴う変化が変異パターンに認められた (Makishima et al. Nat Genet 2017)。

(2) 全トランスクリプトームシーケンスによるフェノコピーの検索

フェノコピーとは、異常なジェノタイプにより発現するのと同じ形質が、ジェノタイプが正常であるにも関わらず認められることを指す、遺伝学的な概念である。病理学的には、遺伝子変異により発症する疾患が、該当変異を認めない例において、類似の病態により発症する現象に相当し、今回対象となる、BMFSの発症に関わるフェノコピーの原因は、主に、高頻度のスプライス因子の変異とサイレンス変異にもとづく異常スプライスである。我々は、本研究により、BMFSにおいて、ゲノム (DNA) とトランスクリプトーム (RNA) の解析を同時に同一症例で行い、フェノコピーを来たす遺伝子に注目することにより、これまで、ゲノムあるいは、トランスクリプトームの解析のみでは発見できなかった、新たな腫瘍関連遺伝子を検索した。合計で、200 サンプルの



ゲノム・トランスクリプトーム同時解析による新たな病型分類

MDSのRNA シーケンスにより、主要な変異スプライス因子によってスプライシングの異常を生じる遺伝子群を網羅的に同定するイタリアパビア大学との共同研究により、新規ゲノム異常および遺伝子発現異常を検索した結果、遺伝子発現に関連した新規の病型分類 (幹細胞および赤芽球系フェノタイプ) を提唱し、遺伝子変異陽性クローンの拡大に起因する、高頻度の白血病化との関連を示した(右上図) (Shiozawa et al. Blood 2017)。さらには、SRSF2 変異に特異的な EED のフェノコピーを新規に発見し、その他のスプライス以上のスペクトラムと共に報告した (Shiozawa et al. Nat Commun 2018)。

(3) 全ゲノムおよびエクソームシーケンスによる、BMFSにおけるクローン構造の解析
全ゲノムおよびエクソームシーケンスでは、血液疾患において体細胞変異がおおよそ 100-200 個程度認められるため、シーケンス深度を含めたベイジアンディリクレモデルを当てはめることができ、PyClone などのアルゴリズムを用いて、比較的正確なクローン構造と腫瘍内多様性を明らかにすることが可能である (Suzuki et al. Nat Genet 2015)。この数理モデルを用いて、体細胞変異のクラスタリングを行い、最大のクローンが獲得した変異と、サブクローンに認められる変異を区別して検出した。以上から、BMFSにおいて初発時のクローンに変異が次々に蓄積されていくリニアエボルーションパターンと、初発時のクローンが後発のクローンに圧排され消失するクローンスウィーピングのパターンを呈することを明らかにした (Makishima et al. Nat Genet 2017)。

(4) マウスモデルを用いた、新規遺伝子異常の機能解析
BMFSにおいて高頻度に変異することが確認されている遺伝子に関して、マウスモデルを作成し解析を行った。用いるマウスモデルは、理化学研究所および東京大学医科学研究所幹細胞研究施設との共同研究により構築、解析した。主要な変異 RNA スプライス因子である Srsf2 に関して、これらの欠失アレルおよび機能獲得型アレル (p.P95H) がスプライシングに及ぼす効果を、マウスの全トランスクリプトームシーケンスにより解析した。この実験により、ヒトで認められるフェノコピーなどの新規異常を in vivo で確認し報告した (Kon A et al. Blood 2018)。

(5) 新規遺伝学異常の BMFS における臨床的意義
最後に、本研究における、新たな胚細胞変異に関して、BMFS において臨床的意義を検討した。Cleveland Clinic より試料・臨床情報の提供を受け、共同研究を行ったところ、AA のゲノム異常の検討により、7 番染色体の欠失および、SAMD9/SAMD9L 変異の関与を明らかにした。以上の成果を、基礎的な機能解析および臨床情報を併せた解析により検証した。これらの機能獲得型変異は BMFS を発症し、MDS クローンでは変異アレルが欠失することが確認された。一方、機能消失型変異のアレルは 7 番染色体の欠失の際に保存されることも解明された (Nagata et al. Blood 2018)。

以上の通り、本研究により、骨髄不全症候群において、ゲノムおよびトランスクリプトームの異常を併せて解析することにより、骨髄不全症・二次性の白血病化の病因・病態を明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 24 件)

1. Vishwakarma BA, Nguyen N, [Makishima H](#), Hosono N, Gudmundsson KO, Negi V, Oakley K, Han Y, Przychodzen B, Maciejewski JP, Du Y. Runx1 repression by histone deacetylation is critical for Setbp1-induced mouse myeloid leukemia development. *Leukemia*. 2016 30:200-8.
2. Hamilton BK, Visconte V, Jia X, Tabarroki A, [Makishima H](#), Hasrouni E, Abounader D, Kalaycio M, Sekeres MA, Sobeks R, Duong Liu H, Bolwell B, Maciejewski JP, Copelan E, Tiu RV. Impact of allogeneic hematopoietic cell transplant in patients with myeloid neoplasms carrying spliceosomal mutations. *Am J Hematol*. 2016 91:406-9.
3. Hones JM, Botezatu L, Helness A, Vadnais C, Vassen L, Robert F, Hergenhan SM,

- Thivakaran A, Schutte J, Al-Matary YS, Lams RF, Fraszczak J, Makishima H, Radivoyevitch T, Przychodzen B, da Conceicao Castro SV, Gorgens A, Giebel B, Klein-Hitpass L, Lennartz K, Heuser M, Thiede C, Ehninger G, Duhrsen U, Maciejewski J, Moroy T, Khandanpour C. GFI1 as a novel prognostic and therapeutic factor for AML/MDS. *Leukemia*. 2016 30:1237-45.
4. Botezatu L, Michel LC, Makishima H, Schroeder T, Germing U, Haas R, van der Reijden B, Marneth AE, Bergevoet SM, Jansen JH, Przychodzen B, Wlodarski M, Niemeyer C, Platzbecker U, Ehninger G, Unnikrishnan A, Beck D, Pimanda J, Hellstrom-Lindberg E, Malcovati L, Boulwood J, Pellagatti A, Papaemmanuil E, Le Coutre P, Kaeda J, Opalka B, Moroy T, Duhrsen U, Maciejewski J, Khandanpour C. *Exp Hematol*. 2016 44:590-5.
5. Botezatu L, Michel LC, Helness A, Vadnais C, Makishima H, Hones JM, Robert F, Vassen L, Thivakaran A, Al-Matary Y, Lams RF, Schutte J, Giebel B, Gorgens A, Heuser M, Medyouf H, Maciejewski J, Duhrsen U, Moroy T, Khandanpour C. Epigenetic therapy as a novel approach for GFI136N-associated murine/human AML. *Exp Hematol*. 2016 44:713-26.
6. Mori T, Nagata Y, Makishima H, Sanada M, Shiozawa Y, Kon A, Yoshizato T, Sato-Otsubo A, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ishiyama K, Miyawaki S, Mori H, Nakamaki T, Kihara R, Kiyoi H, Koeffler HP, Shih LY, Miyano S, Naoe T, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Ogawa S, Yoshida K. Somatic PHF6 mutations in 1760 cases with various myeloid neoplasms. *Leukemia*. 2016 30:2270-3.
7. Negoro E, Radivoyevitch T, Polprasert C, Adema V, Hosono N, Makishima H, Przychodzen B, Hirsch C, Clemente MJ, Nazha A, Santini V, McGraw KL, List AF, Sole F, Sekeres MA, Maciejewski JP. Molecular predictors of response in patients with myeloid neoplasms treated with lenalidomide. *Leukemia*. 2016 30:2405-9.
8. Hosono N, Makishima H, Mahfouz R, Przychodzen B, Yoshida K, Jerez A, LaFramboise T, Polprasert C, Clemente MJ, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Sanada M, Cui E, Verma AK, McDevitt MA, List AF, Saunthararajah Y, Sekeres MA, Boulwood J, Ogawa S, Maciejewski JP. Recurrent genetic defects on chromosome 5q in myeloid neoplasms. *Oncotarget*. 2017 8: 6483-95.
9. Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Suzuki H, Przychodzen B, Nagata Y, Meggendorfer M, Sanada M, Okuno Y, Hirsch C, Kuzmanovic T, Sato Y, Sato-Otsubo A, LaFramboise T, Hosono N, Shiraishi Y, Chiba K, Haferlach C, Kern W, Tanaka H, Shiozawa Y, Gomez-Segui I, Husseinzadeh HD, Thota S, Guinta KM, Dienes B, Nakamaki T, Miyawaki S, Saunthararajah Y, Chiba S, Miyano S, Shih LY, Haferlach T, Ogawa S, Maciejewski JP. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. 2017 49:204-12.
10. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Suzuki H, Nagata Y, Sato Y, Kakiuchi N, Matsuo K, Onizuka M, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Ueno H, Nakagawa MM, Przychodzen B, Haferlach C, Kern W, Aoki K, Itonaga H, Kanda Y, Sekeres MA, Maciejewski JP, Haferlach T, Miyazaki Y, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Makishima H, Ogawa S. Impact of genetic alterations in stem-cell transplantation for myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 129:2347-58.
11. Stanley RF, Piszczatowski RT, Bartholdy B, Mitchell K, McKimpson WM, Narayanagari S, Walter D, Todorova TI, Hirsch C, Makishima H, Will B, McMahon C, Gritsman K, Maciejewski JP, Kitsis RN, Steidl U. A myeloid tumor suppressor role for NOL3. *J Exp Med*. 2017 214:753-71.
12. Hirsch CM, Przychodzen BP, Radivoyevitch T, Patel B, Thota S, Clemente MJ, Nagata Y, LaFramboise T, Carraway H, Nazha A, Sekeres MA, Makishima H, Maciejewski JP. Molecular features of early onset adult myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2017 102:1028-34.
13. Pan F, Wingo TS, Zhao Z, Gao R, Makishima H, Qu G, Lin L, Yu M, Ortega JR, Wang J, Nazha A, Chen L, Yao B, Liu C, Chen S, Weeks O, Ni H, Phillips BL, Huang S, Wang J, He C, Li GM, Radivoyevitch T, Aifantis I, Maciejewski JP, Yang FC, Jin P, Xu M. Tet2 loss leads to hypermutagenicity in haematopoietic stem/progenitor cells. *Nat Commun*. 2017 8:15102.
14. Makishima H. Somatic SETBP1 mutations in myeloid neoplasms. *Int J Hematol*. 2017 105:732-42.
15. Patel BJ, Przychodzen B, Thota S, Radivoyevitch T, Visconte V, Kuzmanovic T, Clemente M, Hirsch C, Morawski A, Souaid R, Saygin C, Nazha A, Demarest B, LaFramboise T, Sakaguchi H, Kojima S, Carraway HE, Ogawa S, Makishima H, Sekeres MA, Maciejewski JP. Genomic determinants of chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2017 31 2815-23.
16. Negoro E, Nagata Y, Clemente MJ, Hosono N, Shen W, Nazha A, Yoshizato T, Hirsch C, Przychodzen B, Mahfouz RZ, Kuzmanovic T, Sekeres MA, Makishima H, Ogawa S, Maciejewski JP. Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia. *Blood*. 2017 130:1953-7.
17. Katagiri S, Umezu T, Azuma K, Asano M, Akahane D, Makishima H, Yoshida K, Watatani Y, Chiba K, Miyano S, Ogawa S, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Hidden FLT3-D835Y clone in

FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia that evolved into very late relapse with T-lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 59:1490-3.

18. Shiozawa Y, Malcovati L, Galli A, Pellagatti A, Karimi M, Sato-Otsubo A, Sato Y, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Makishima H, Boultonwood J, Hellstrom-Lindberg E, Miyano S, Cazzola M, Ogawa S. Gene expression and risk of leukemic transformation in myelodysplasia. *Blood*. 2017 130:2642-53.

19. Sakai H, Hosono N, Nakazawa H, Przychodzen B, Polprasert C, Carraway HE, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Yoshida K, Sanada M, Yoshizato T, Kataoka K, Nakagawa MM, Ueno H, Nannya Y, Kon A, Shiozawa Y, Takeda J, Shiraishi Y, Chiba K, Miyano S, Singh J, Padgett RA, Ogawa S, Maciejewski JP, Makishima H. A novel genetic and morphologic phenotype of ARID2-mediated myelodysplasia. *Leukemia*. 2018 32:839-43.

20. Przychodzen B, Makishima H, Sekeres MA, Balasubramanian SK, Thota S, Patel BJ, Clemente M, Hirsch C, Dienes B, Maciejewski JP. Fanconi Anemia germline variants as susceptibility factors in aplastic anemia, MDS and AML. *Oncotarget*. 2017 9:2050-7.

21. Molenaar RJ, Radivoyevitch T, Nagata Y, Khurshed M, Przychodzen B, Makishima H, Xu M, Bleeker FE, Wilink JW, Carraway H, Mukherjee S, Sekeres MA, Van Noorden CJP, Maciejewski JP. IDH1/2 mutations sensitize acute myeloid leukemia to PARP inhibition and this is reversed by IDH1/2-mutant inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2018 24:1705-15.

22. Clemente MJ, Przychodzen B2, Hirsch CM, Nagata Y, Bat T, Wlodarski MW, Radivoyevitch T, Makishima H, Maciejewski JP. Clonal PIGA mosaicism and dynamics in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leukemia*. 2018 Apr 25. doi: 10.1038/s41375-018-0138-5. [Epub ahead of print]

23. Shiozawa Y, Malcovati L, Galli A, Sato-Otsubo A, Kataoka K, Sato Y, Watatani Y, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Makishima H, Shiraishi Y, Chiba K, Hellström-Lindberg E, Miyano S, Ogawa S, Cazzola M. Aberrant splicing and defective mRNA production induced by somatic spliceosome mutations in myelodysplasia. *Nat Commun*. 2018 9:3649.

24. Nagata Y, Narumi S, Guan Y, Przychodzen BP, Hirsch CM, Makishima H, Shima H, Aly M, Pastor V, Kuzmanovic T, Radivoyevitch T, Adema V, Awada H, Yoshida K, Li S, Sole F, Hanna R, Jha BK, LaFramboise T, Ogawa S, Sekeres MA, Wlodarski MW, Cammenga J, Maciejewski JP. Germline loss-of-function SAMD9 and SAMD9L alterations in adult myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018 132:2309-13.

[学会発表] (計 8 件)

1. Hideki Makishima, 2017/5/26, Korean Society of Hematology, Seoul Korea. "Clonal hematopoiesis in aplastic anemia. -CLONAL DYNAMICS ESCAPING FROM AUTOIMMUNITY-"

2. Hitoshi Sakai, Naoko Hosono, Hideyuki Nakazawa, Bartłomiej Przychodzen, Chantana Polprasert, Hetty Carraway, Mikkael Sekeres, Tomas Radivoyevitch, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Tetsuichi Yoshizato, Keisuke Kataoka, Masahiro Nakagawa, Hiroo Ueno, Yasuhito Nannya, Kon Ayana, Yusuke Shiozawa, June Takeda, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Satoru Miyano, Jarnail Singh, Richard Padgett, Seishi Ogawa, Jaroslaw Maciejewski, Hideki Makishima. 2017/6/23, 22nd Congress of European Hematology Association, Madrid Spain, "A novel genetic and morphologic phenotype of ARID2-mediated myelodysplastic syndromes."

3. Yusuke Shiozawa, Luca Malcovati, Anna Galli, Andrea Pellagatti, Mohsen Karimi, Aiko Sato-Otsubo, Yusuke Sato, Hiromichi Suzuki, Tetsuichi Yoshizato, Kenichi Yoshida, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hideki Makishima, Jacqueline Boultonwood, Eva Hellström Lindberg, Satoru Miyano, Mario Cazzola, Seishi Ogawa. 2017/6/23, 22nd Congress of European Hematology Association, Madrid Spain, Transcriptome Sequencing Reveals Distinct Subtypes of Myelodysplasia with Prognostic Significance.

4. Yasuhito Nannya, June Takeda, Yusuke Shiozawa, Yuichi Shiraishi, Yusuke Okuno, Keisuke Kataoka, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Masashi Sanada, Shigeru Chiba, Norio Asou, Hitoshi Kiyoi, Kiyotoshi Imai, Chikara Hirase, Nobuaki Dobashi, Toru Kiguchi, Shinji Nakao, Kazuma Ohyashiki, Yasushi Miyazaki, Tomoki Naoe, Hideki Makishima, Satoru Miyano, Kenichi Yoshida, Seishi Ogawa. 2017/6/24, European Hematology Association, Madrid, Spain, MOLECULAR MARKERS PREDICTING RESPONSE TO AZACITIDINE TREATMENT FOR MYELODYSPLASTIC SYNDROMES.

5. Hideki Makishima, 2017/6/24, Hematology Meeting, University of Freiburg Freiburg Germany, Advancement of Molecular Pathogenesis in Myelodysplastic Syndromes.

6. Hideki Makishima, Tetsuichi Yoshizato, Kenichi Yoshida, Yasuhito Nannya, Yasunobu Nagata, Yusuke Okuno, Yuichi Shiraishi, Shigeru Chiba, Satoru Miyano, Lee-Yung Shih, Torsten Haferlach, Jaroslaw P. Maciejewski, Seishi Ogawa. 2017/9/29, The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Precision medicine for early detection

of clonal evolution in myelodysplastic syndromes.

7. 牧島秀樹, 2017/10/20, 第79回 日本血液学会学術集会, 東京, 骨髄異形成症候群におけるゲノム異常の段階的獲得

8. 牧島秀樹, 2017/11/17, 日本人類遺伝学会総会 第62回大会, 神戸, 骨髄異形成症候群 (MDS) における、胚細胞および体細胞変異 一遺伝子変異の経時的な獲得

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2016/161220_1.html

<http://first.lifesciencedb.jp/archives/15045>

<https://www.ashclinicalnews.org/news/literature-scan/investigating-clonal-dynamics-of-different-mutations-in-myelodysplastic-syndromes/>

<https://www.hematology.org/Thehematologist/Diffusion/7096.aspx>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：吉田 健一

ローマ字氏名：(YOSHIDA, Kenichi)

研究協力者氏名：昆 彩奈

ローマ字氏名：(KON, Ayana)

研究協力者氏名：片岡 圭亮

ローマ字氏名：(KATAOKA, Keisuke)

研究協力者氏名：大野 欽司

ローマ字氏名：(ONO, Kinji)

研究協力者氏名：古関 明彦

ローマ字氏名：(KOSEKI, Haruhiko)

研究協力者氏名：宮崎 泰司

ローマ字氏名：(Miyazaki Yasushi)

研究協力者氏名：千葉 滋

ローマ字氏名：(Chiba Shigeru)

研究協力者氏名：中尾 眞二

ローマ字氏名：(Nakao Shinji)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。