

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08365

研究課題名(和文) 骨髄増殖性腫瘍の病態進展におけるドライバー変異とヒストン修飾因子異常の相互的役割

研究課題名(英文) Mutual role of a driver mutation and abnormality of histone modification in progression of myeloproliferative neoplasms

研究代表者

池田 和彦 (Ikeda, Kazuhiko)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：90381392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は骨髄増殖性腫瘍(MPN)におけるドライバー変異とヒストン修飾因子の異常が協調的に作用して病態が進展していく機序を明らかにする。
我々のCalr-del10マウスはMPN造血を呈し、これをドナーとした骨髄移植レシピエントでは変異Calr陽性造血幹細胞の再構築能低下、肺へのマクロファージの浸潤と肺血管のリモデリングを認めた。造血幹細胞ではJAK-STAT系亢進とポリコム抑制複合体2標的遺伝子の発現低下がみられた。JAK2変異造血細胞も血管リモデリングを促進することが明らかになり、今後はヒストン修飾因子による髄外造血との関連を明らかにしていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々はゲノム編集法を行い、Calr変異についてMPN造血、血管病変および髄外造血を検討しうる動物モデルを確立した。Jak2変異についても、マウスモデルに低酸素曝露を行うことにより、肺血管のリモデリングを促進するモデルを確立した。これらによって髄外造血と血管病変がつながる可能性が明らかになり、病態解明の一助となった。ヒストン修飾因子の異常がMPN幹細胞の機能を増強させるデータを得ており、病態進展を検討する上でも有用なツールとなると考えている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to clarify roles of the histone modifiers in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasm (MPN) progression. We generated knock-in mice carrying frameshifted Calr (Calr-del10) using genome edition, which showed MPN-like hematopoiesis. Bone marrow transplant recipients from Calr-del10 mice showed impaired reconstitution of Calr-mutated hematopoietic stem cells associated with reduced expression of polycomb recessive complex 2-related genes, whereas Calr-del10 macrophages with JAK-STAT activation accumulated in the perivascular region of lungs and contributed to pulmonary arterial remodeling. In addition, we established the mouse models with vascular remodeling due to the hematopoietic JAK2 mutation, which also showed extramedullary hematopoiesis in lungs. In these models, abnormalities in histone modifiers may lead to MPN progression.

研究分野：骨髄系腫瘍

キーワード：骨髄増殖性腫瘍 病態進展 血管病変 髄外造血

1. 研究開始当初の背景

骨髄増殖性腫瘍 (MPN) は、JAK2 や CALR に生じるドライバー変異に伴う JAK-STAT 系活性化によって骨髄系細胞が増殖する疾患群であり、真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET)、骨髄線維症 (MF) を含む。MPN は貧血、脾腫、骨髄線維化を伴い予後不良となるが、MPN が消耗期 PV/ET および MF といった、予後不良の病態に進行する理由はよくわかっていない。様々な動物モデルにおいて、JAK2 変異単独では慢性期の PV/ET に類似した増殖性の造血を認めるが、長期の観察を行っても貧血を呈する頻度は低く、脾腫や骨髄線維化は軽度に留まること、JAK2 変異を有する造血幹細胞は造血再構築能・自己複製能が不良であることから、MPN 幹細胞にドライバー変異以外の要因としてヒストン修飾因子の EZH2 変異や HMGA2 高発現が加わることで予後不良の病態へ進行することを想定した。

2. 研究の目的

ヒストン修飾因子の異常が、ドライバー変異の種類を問わず MPN において重要な病的意義を有するか、Jak2 変異および Calr 変異マウスを用いて明らかにして、大半の MPN 症例に対して治療標的となる因子を見いだす。

3. 研究の方法

ドライバー変異 (JAK2V617F 変異、Calr 変異) ± ヒストン修飾異常 (Ezh2 欠失、Hmga2 高発現) を有する各種マウスを検討し、MPN の各種の病像 (脾腫を含む髄外造血、貧血、骨髄線維化など) に関わる機序を探索する。

4. 研究成果

本研究は骨髄増殖性腫瘍 (MPN) におけるドライバー変異 (JAK2 変異、CALR 変異) とヒストン修飾因子の異常が協調的に作用して病態が進展していく機序を明らかにするものである。

我々はゲノム編集法を行い、マウス Calr exon 9 に MPN 症例と同様の変異を導入した Calr-del10 (10 塩基欠失) マウスと Calr-ins2 (2 塩基欠失) マウスを作出した。Calr-ins2 マウスは髄外造血、Calr-del10 マウスは白血球増加・血小板数増加・髄外造血を認め MPN 造血を反映した。Calr-del10 マウスをドナーとした骨髄移植により、変異 Calr を持つ造血幹細胞の造血再構築能低下を認めた (下記業績 19、論文準備中)。一方、肺への Calr-del10 マクロファージの浸潤と低酸素刺激による肺血管のリモデリングもみられた (下記業績 10)。造血幹細胞を採取し網羅的に遺伝子発現を解析したところ、両マウスで共通して発現が変動した遺伝子が過半数を占め、JAK-STAT 系の亢進とヒストン修飾因子として重要なポリコーム抑制複合体 2 (PRC2) の標的遺伝子の発現低下が共通した特徴として認められた。解析の結果から JAK-STAT 系の亢進は MPN 様造血と肺血管周囲へのマクロファージ浸潤に寄与していると考えられた。一方、PRC2 の標的の発現が低下していることは、造血再構築能の低下に寄与している可能性があり、今後、PRC2 の重要な構成因子である Ezh2 のノックアウトモデルを用い、PRC2 の標的が低下しない状況下において Calr 変異細胞の造血再構築能が回復するか、病態が進展するか観察している。

JAK2 変異についても詳細な検討を行った。JAK2 変異造血細胞は肺血管周囲や動脈周囲に浸潤し、血管リモデリングを促進することを明らかにした (業績 2, 4, 9)。特に、肺においては JAK2 変異陽性造血前駆細胞が存在し、髄外造血、好中球産生に寄与することが明らかになった。我々の以前の報告 (Blood Adv, 2017) で、Ezh2 欠失や Hmga2 発現が JAK2 変異陽性細胞による脾臓での髄外造血を促進することが明らかになっていることから、今後は JAK2 変異陽性の細胞にヒストン修飾因子の異常が加わった場合の、肺など脾臓以外での髄外造血に関しての知見を明らかにしたい。

以上により、MPN の病態が進展していく機序の一端を明らかにすることができた。今後さらに検討を進めていく。

なお、我々は研究期間中下記の報告を行っている。(*責任著者、特に重要な報告は○で囲む)

1. Ikeda K*, Minakawa K, Yamahara K, Yamada-Fujiwara M, Okuyama Y, Fujiwara SI, Yamazaki R, Kanamori H, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Kameda K, Nagai K, Fujii N, Ashida T, Hirose A, Takahashi T, Ohto H, Ueda K, Tanosaki R. Comparison of cryoprotectants in hematopoietic cell infusion-related adverse events. **Transfusion**. 2022 doi: 10.1111/TRF.16877
2. Misaka T, Kimishima Y, Yokokawa T, Ikeda K, Takeishi Y. Clonal hematopoiesis and cardiovascular diseases: role of JAK2V617F. **J Cardiol**. 2022. <https://doi.org/10.1016/J.JJCC.2022.02.001>
3. Kobayashi S, Sano, H, Mochizuki K, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Effects of second transplantation with T-cell-replete haploidentical graft using low-dose anti-thymocyte globulin on long-term overall survival in pediatric patients with relapse of leukemia after first allogeneic transplantation. **Int J Hematol**. 2022;115(3):414-423.
4. Kimishima Y, Misaka T, Yokokawa T, Wada K, Ueda K, Sugimoto K, Minakawa K,

- Nakazato K, Ishida T, Oshima M, Koide S, Shide K, Shimoda K, Iwama A, Ikeda K*, Takeishi Y. Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension with ALK1 upregulation in lung neutrophils. **Nat Commun.** 2021;12(1):6177.
5. Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Waragai T, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Effectiveness of T-Cell Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents. **Front Pediatr.** 2021;9:743294.
 6. Tanaka A, Yokohama A, Fujiwara S, Fujii Y, Kaneko M, Ueda Y, Abe T, Kato Y, Hasegawa Y, Ikeda K, Fujino K, Matsumoto M, Makino S, Kino S, Takeshita A, Muroi K. Transfusion-associated circulatory overload and high blood pressure: A multi-center retrospective study in Japan. **Vox Sang.** 2021;116(7):785-792.
 7. Takahashi N, Mochizuki K, Sano H, Kobayashi S, Ohara Y, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Decline of serum albumin precedes severe acute GvHD after haploidentical HSCT. **Pediatr Int.** 2021;63(9):1048-1054.
 8. Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. T-cell replete haploidentical stem cell transplantation with low dose anti-thymocyte globulin for relapsed/refractory Ewing sarcoma family tumors. **Cancer Rep.** 2021:e1519.
 9. Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Minakawa K, Sugimoto K, Ishida T, Morishita S, Komatsu N, Ikeda K*, Takeishi Y. Crucial role of hematopoietic JAK2V617F in the development of aortic aneurysms. **Haematologica.** 2021;106(7):1910-1922.
 10. Minakawa K, Yokokawa T, Ueda K, Nakajima O, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Tomita Y, Miura S, Sato Y, Mimura K, Sugimoto K, Nakazato K, Nollet KE, Ogawa K, Ikezoe T, Hashimoto Y, Takeishi Y, Ikeda K*. Myeloproliferative neoplasm-driving *Calr* frameshift promotes the development of pulmonary hypertension in mice. **J Hematol Oncol.** 2021;14:52.
 11. Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Minakawa K, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Ikeda K, Takeishi Y. Clonal hematopoiesis and JAK2V617F mutations in patients with cardiovascular disease. **JACC: CardioOncology.** 2021;3:134-136.
 12. Ikeda K*, Ohto H, Yamada-Fujiwara M, Okuyama Y, Fujiwara SI, Muroi K, Mori T, Kasama K, Kanamori H, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Kameda K, Kanda J, Nagai K, Fujii N, Ashida T, Hirose A, Takahashi T, Minakawa K, Tanosaki R. Hematopoietic cell infusion-related adverse events in pediatric/small recipients in a prospective/multicenter study. **Transfusion.** 2020;60(5):1015-1023.
 13. Shide K, Kameda T, Kamiunten A, Ozono Y, Tahira Y, Yokomizo-Nakano T, Kubota S, Ono M, Ikeda K, Sekine M, Akizuki K, Nakamura K, Hidaka T, Kubuki Y, Iwakiri H, Hasuike S, Nagata K, Sashida G, Shimoda K. Calreticulin haploinsufficiency augments stem cell activity and is required for onset of myeloproliferative neoplasms. **Blood.** 2020;136(1):106-118.
 14. Yokohama A, Okuyama Y, Ueda Y, Itoh M, Fujiwara SI, Hasegawa Y, Nagai K, Arakawa K, Miyazaki K, Makita M, Watanabe M, Ikeda K, Tanaka A, Fujino K, Matsumoto M, Makino S, Kino S, Takeshita A, Muroi K. Differences among hemoglobin thresholds for red blood cell transfusions in patients with hematological diseases in teaching hospitals: a real world data in Japan. **Int J Hematol.** 2020;112(4):535-543. doi:10.1007/s12185-020-02937-3. doi:10.1007/s12185-020-02937-3
 15. Fujiwara SI, Ikeda K, Kino S, Tanaka A, Hasegawa Y, Fujino K, Makino S, Matsumoto M, Yokohama A, Takeshita A, Muroi K. Clinical significance of autologous blood transfusions in bone marrow harvest from unrelated donors. **Int J Hematol.** 2020;111(6):833-839. doi:10.1007/s12185-020-02851-8. PubMed PMID: 32172447.
 16. Kimura S, Ohkawara H, Minakawa K, Fukatsu M, Mori H, Takahashi H, Harada-Shirado K, Ohara Y, Takahashi N, Mochizuki K, Sano H, Nollet KE, Ogawa K, Ohto H, Kikuta A, Ikeda K, Ikezoe T. Optimal timing of apheresis for the efficient mobilization of peripheral blood progenitor cells recruited by high-dose granulocyte colony-stimulating factor in healthy donors. **Transfus Apher Sci.** 2020;59(3):102737. doi: 10.1016/j.transci.2020.102737. PubMed PMID: 32051100.
 17. Kimura S, Imagawa J, Murai K, Hino M, Kitawaki T, Okada M, Tanaka H, Shindo M, Kumagai T, Ikezoe T, Uoshima N, Sato T, Watanabe R, Kowata S, Hayakawa M, Hosoki T, Ikeda K, Kobayashi T, Kakinoki Y, Nishimoto T, Takezako N, Shibayama H, Takaori A, Nakamae H, Kawaguchi A, Ureshino H, Sakamoto J, Ishida Y. Treatment-free remission in patients with chronic myelogenous leukemia following first-

- line Dasatinib: Results from the 1st DADI trial. **Lancet Haematol.** 2020;7(3):e218-e225. doi:10.1016/S2352-3026(19)30235-2. PubMed PMID: 31978329.
18. Watanabe M, Ohto H, Tormey CA, Yasuda H, Takano N, Minakawa K, Ono S, Yamada-Abe M, Suzuki H, Sugawara A, Kawabata K, Nollet KE, Ikeda K. Immunogenicity of red cell alloantigens in the Japanese population. **Int J Blood Transfus Immunohematol.** 2020;10:100053Z02MW2020.
 19. Minakawa K, Ueda K, Nakajima O, Yokokawa T, Kinishima Y, Misaka T, Ogawa K, Ikezoe T, Takeishi Y, Ikeda K*. Knock-Ins of Type-2 Calr Mutants Cause Myeloproliferative Neoplasm (MPN)-like Hematopoiesis in Mice. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 2964. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-124575>
 20. Ikeda K*, Ohto H, Okuyama Y, Yamada-Fujiwara M, Kanamori H, Fujiwara SI, Muroi K, Mori T, Kasama K, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Fujii N, Ashida T, Kameda K, Kanda J, Hirose A, Takahashi T, Nagai K, Minakawa K, Tanosaki R. Adverse events associated with infusion of hematopoietic stem cell products: A prospective and multicenter surveillance study. **Transfus Med Rev.** 2018;32(3):186-194. doi: 10.1016/j.tmr. 2018. 05. 005
 21. Sawamura Y, Ohto H, Ikeda K, Kanno T, Suzuki Y, Gonda K, Tasaki T, Nollet KE, Takahashi H, Aota S. Impact of prestorage leukoreduction of autologous whole blood on length of hospital stay with a subgroup analysis in bilateral hip arthroplasty. **Vox Sang.** 2018;113(6):584-593.
 22. Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Ito M, Waragai T, Takahashi N, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation using low-dose antithymocyte globulin in children with relapsed or refractory acute leukemia. **Int J Hematol.** 2018;108(1):76-84.
 23. Murai K, Yamaguchi K, Ito S, Miyagishima T, Shindo M, Wakasa K, Inomata M, Nagashima T, Kondo T, Fujimoto N, Yamamoto S, Yonezumi M, Oyake T, Shugo K, Tsukushi Y, Mine T, Meguro K, Ikeda K, Watanabe R, Saito S, Sato S, Tajima K, Chou T, Kubo K, Oba K, Sakamoto J, Ishida Y; Inter-Michinoku Dasatinib Study Group (IMIDAS). Rapid reduction of BCR-ABL1 transcript predicts deep molecular response in dasatinib-treated chronic-phase chronic myeloid leukaemia patients. **Eur J Haematol.** 2018;100(1):27-35.
 24. Takano N, Yasuda H, Kikuchi M, Kawabata K, Takeuchi- Baba C, Ono S, Ono T, Minakawa K, Sugawara A, Miura S, Watanabe K, Abe M, Suzuki H, Watanabe M, Sasaki M, Ikeda K, Nollet KE, Ohto H. Shortened antibody screening interval has decreased the incidence of delayed hemolytic transfusion reactions. **Int J Blood Transfus Immunohematol.** 2018;8:100042Z02NT2018.
 25. Abe M, Ohto H, Minakawa K, Kawabata K, Ono S, Takano N, Suzuki H, Watanabe M, Sugawara A, Kikuchi M, Miura S, Takeuchi-Baba C, Yasuda H, Nollet KE, Tamai Y, Kitazawa J, Ikeda K. Transfusion-related alloimmunization to red cell antigens among pediatric recipients. **Int J Blood Transfus Immunohematol.** 2018;8:100040Z02MA2018.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Misaka Tomofumi, Kimishima Yusuke, Yokokawa Tetsuro, Ikeda Kazuhiko, Takeishi Yasuchika	4. 巻 -
2. 論文標題 Clonal hematopoiesis and cardiovascular diseases: role of JAK2V617F	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.02.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kimishima Yusuke, Misaka Tomofumi, Yokokawa Tetsuro, Wada Kento, Ueda Koki, Sugimoto Koichi, Minakawa Keiji, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Oshima Motohiko, Koide Shuhei, Shide Kotaro, Shimoda Kazuya, Iwama Atsushi, Ikeda Kazuhiko, Takeishi Yasuchika	4. 巻 12
2. 論文標題 Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension with ALK1 upregulation in lung neutrophils	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26435-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Minakawa Keiji, Yokokawa Tetsuro, Ueda Koki, Nakajima Osamu, Misaka Tomofumi, Kimishima Yusuke, Wada Kento, Tomita Yusuke, Miura Saori, Sato Yuka, Mimura Kosaku, Sugimoto Koichi, Nakazato Kazuhiko, Nollet Kenneth E., Ogawa Kazuei, Ikezoe Takayuki, Hashimoto Yuko, Takeishi Yasuchika, Ikeda Kazuhiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Myeloproliferative neoplasm-driving Calr frameshift promotes the development of pulmonary hypertension in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hematology & Oncology	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13045-021-01064-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Kimishima Yusuke, Wada Kento, Minakawa Keiji, Sugimoto Koichi, Ishida Takafumi, Morishita Soji, Komatsu Norio, Ikeda Kazuhiko, Takeishi Yasuchika	4. 巻 -
2. 論文標題 Crucial role of hematopoietic JAK2V617F in the development of aortic aneurysms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2020.264085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Kimishima Yusuke, Wada Kento, Minakawa Keiji, Kaneshiro Takashi, Yoshihisa Akiomi, Ikeda Kazuhiko, Takeishi Yasuchika	4. 巻 3
2. 論文標題 Clonal Hematopoiesis and JAK2V617F Mutations in Patients With Cardiovascular Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JACC: CardioOncology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2021.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shide Kotaro, Kameda Takuro, Kamiunten Ayako, Ozono Yoshinori, Tahira Yuki, Yokomizo-Nakano Takako, Kubota Sho, Ono Masaya, Ikeda Kazuhiko, Sekine Masaaki, Akizuki Keiichi, Nakamura Kenichi, Hidaka Tomonori, Kubuki Yoko, Iwakiri Hisayoshi, Hasuike Satoru, Nagata Kenji, Sashida Goro, Shimoda Kazuya	4. 巻 136
2. 論文標題 Calreticulin haploinsufficiency augments stem cell activity and is required for onset of myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 106-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019003358	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 桐戸 敬太、竹中 克斗、池田 和彦	4. 巻 61
2. 論文標題 骨髄線維症に対する治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 166 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.166	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 桐戸 敬太、竹中 克斗、池田 和彦	4. 巻 61
2. 論文標題 骨髄線維症に対する治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 166 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.166	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shide Kotaro, Kameda Takuro, Kamiunten Ayako, Ozono Yoshinori, Tahira Yuki, Yokomizo-Nakano Takako, Kubota Sho, Ono Masaya, Ikeda Kazuhiko, Sekine Masaaki, Akizuki Keiichi, Nakamura Kenichi, Hidaka Tomonori, Kubuki Yoko, Iwakiri Hisayoshi, Hasuike Satoru, Nagata Kenji, Sashida Goro, Shimoda Kazuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Calreticulin haploinsufficiency augments stem cell activity and is required for onset of myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019003358	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiwara Shin-ichiro, Ikeda Kazuhiko, Kino Shuichi, Tanaka Asashi, Hasegawa Yuichi, Fujino Keizo, Makino Shigeyoshi, Matsumoto Mayumi, Yokohama Akihiko, Takeshita Akihiro, Muroi Kazuo	4. 巻 111
2. 論文標題 Clinical significance of autologous blood transfusions in bone marrow harvest from unrelated donors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 833 ~ 839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02851-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sano Hideki, Mochizuki Kazuhiro, Kobayashi Shogo, Ono Satoshi, Ikeda Kazuhiko, Ohto Hitoshi, Kikuta Atsushi	4. 巻 42
2. 論文標題 Two Occurrences of Leukemia Relapse Due to Mismatched HLA Loss After Haploidentical Stem Cell Transplantation From Different Family Donors With KIR Ligand Mismatch	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 e104 ~ e106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000001443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Shinya, Imagawa Jun, Murai Kazunori, Hino Masayuki, Kitawaki Toshio, Okada Masaya, Tanaka Hideo, Shindo Motohiro, Kumagai Takashi, Ikezoe Takayuki, Uoshima Nobuhiko, Sato Tsutomu, Watanabe Reiko, Kowata Shugo, Hayakawa Masaya, Hosoki Takaaki, Ikeda Kazuhiko, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lancet Haematology	6. 最初と最後の頁 e218 ~ e225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2352-3026(19)30235-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Kazuhiko, et al.	4. 巻 60
2. 論文標題 Hematopoietic cell infusion related adverse events in pediatric/small recipients in a prospective/multicenter study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transfusion	6. 最初と最後の頁 1015 ~ 1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/trf.15786	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Satoshi, Ohkawara Hiroshi, Minakawa Keiji, Fukatsu Masahiko, Mori Hirotaka, Takahashi Hiroshi, Harada-Shirado Kayo, Ohara Yoshihiro, Takahashi Nobuhisa, Mochizuki Kazuhiro, Sano Hideki, Nollet Kenenth E, Ogawa Kazuei, Ohto Hitoshi, Kikuta Atsushi, Ikeda Kazuhiko, Ikezoe Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Optimal timing of apheresis for the efficient mobilization of peripheral blood progenitor cells recruited by high-dose granulocyte colony-stimulating factor in healthy donors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transfusion and Apheresis Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transci.2020.102737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sano Hideki, Mochizuki Kazuhiro, Kobayashi Shogo, Ono Satoshi, Ikeda Kazuhiko, Ohto Hitoshi, Kikuta Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Two Occurrences of Leukemia Relapse Due to Mismatched HLA Loss After Haploidentical Stem Cell Transplantation From Different Family Donors With KIR Ligand Mismatch	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000001443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Kazuhiko, Ohto Hitoshi, Okuyama Yoshiki, et al.	4. 巻 32
2. 論文標題 Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transfusion Medicine Reviews	6. 最初と最後の頁 186 ~ 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tmr.2018.05.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minakawa Keiji, Ohto Hitoshi, Yasuda Hiroyasu, Saito Shunichi, Kawabata Kinuyo, Ogawa Kazuei, Nollet Kenneth E., Ikeda Kazuhiko	4. 巻 58
2. 論文標題 Efficacy of D- red blood cell transfusion and rituximab therapy in autoimmune hemolytic anemia with anti-D and panreactive autoantibodies arising after hematopoietic stem cell transplant	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transfusion	6. 最初と最後の頁 1606 ~ 1610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/trf.14634	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Satoshi, Ohkawara Hiroshi, Ogawa Kazuei, Tanaka Mizuko, Sano Takahiro, Harada-Shirado Kayo, Takahashi Hiroshi, Ueda Koki, Shichishima-Nakamura Akiko, Matsumoto Hayato, Ikeda Kazuhiko, Kazama Junichiro James, Hashimoto Yuko, Ikezoe Takayuki	4. 巻 57
2. 論文標題 Lenalidomide as a Beneficial Treatment Option for Renal Impairment Caused by Light Chain Deposition Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3651 ~ 3657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1018-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minemura Hiroyuki, Tanino Yoshinori, Ikeda Kazuhiko	4. 巻 7
2. 論文標題 Possible Association of Multicentric Castleman's Disease with Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BioResearch Open Access	6. 最初と最後の頁 47 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/biores.2017.0025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sano Hideki, Mochizuki Kazuhiro, Kobayashi Shogo, Ohara Yoshihiro, Ito Masaki, Waragai Tomoko, Takahashi Nobuhisa, Ikeda Kazuhiko, Ohto Hitoshi, Kikuta Atsushi	4. 巻 108
2. 論文標題 T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation using low-dose antithymocyte globulin in children with relapsed or refractory acute leukemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 76 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2423-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murai K, Yamaguchi K, Ito S, Miyagishima T, Shindo M, Wakasa K, Inomata M, Nagashima T, Kondo T, Fujimoto N, Yamamoto S, Yonezumi M, Oyake T, Kowata S, Tsukushi Y, Mine T, Meguro K, Ikeda K, Watanabe R, Saito S, Sato S, Tajima K, Chou T, Kubo K, Oba K, Sakamoto J, Ishida Y.	4. 巻 100
2. 論文標題 Rapid reduction in BCR-ABL1 transcript predicts deep molecular response in dasatinib-treated chronic-phase chronic myeloid leukaemia patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 27 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejh.12969	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 池田 和彦	4. 巻 59
2. 論文標題 HMGA2とMPN	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 2067 ~ 2074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.2067	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Kazuhiko Ikeda.
2. 発表標題 Clonal hematopoiesis (CH) with JAK2-V617F mutation promotes pulmonary hypertension (PH) through ALK1 (Acvr11).
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiko Ikeda, Tomofumi Misaka, Yusuke Kimishima, Tetsuro Yokokawa, Keiji Minakawa, Koki Ueda, Motohiko Oshima, Shuhei Koide, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Osamu Nakajima, Atsushi Iwama, Yasuchika Takeishi.
2. 発表標題 Hematopoietic cells with MPN driver mutations promote pulmonary hypertension.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 皆川敬治、植田航希、中島修、池田和彦.
2. 発表標題 Type 2のCalr変異を持つ2系統のノックイン(KI)マウスは、骨髄増殖性腫瘍(MPN)様のフェノタイプを示す.
3. 学会等名 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yokokawa T, Misaka T, Kimishima Y, Wada K, Minakawa K, Sugimoto K, Ishida T, Ikeda K, Takeishi Y.
2. 発表標題 Crucial role of Jak2V617f-positive myeloproliferative neoplasm in the development of aortic aneurysm.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kimishima Y, Misaka T, Yokokawa T, Wada K, Ueda K, Sugimoto K, Minakawa K, Nakazato K, Ishida T, Oshima M, Koide S, Shide K, Shimoda K, Iwama A, Ikeda K, Takeishi Y.
2. 発表標題 Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension through ALK1.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田和彦
2. 発表標題 JAK2V617Fに関する新たな知見～検査から病態まで～
3. 学会等名 MPN conference online (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田和彦
2. 発表標題 造血再構築とクローン性造血
3. 学会等名 第3回信州次世代血液研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minakawa K, Ueda K, Nakajima O, Yokokawa T, Kimishima Y, Misaka T, Ogawa K, Ikezoe T, Takeishi Y, Ikeda K.
2. 発表標題 Knock-Ins of Type-2 Calr Mutants Cause Myeloproliferative Neoplasm (MPN)-like Hematopoiesis in Mice.
3. 学会等名 61th American Society of Hematology Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimishima Y, Misaka T, Yokokawa T, Sugimoto K, Minakawa K, Ishida T, Ikeda K, Takeishi Y.
2. 発表標題 JAK2 V617F mutation promotes hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.
3. 学会等名 Cardiovascular and Metabolic Week 2019: International Society for Heart Research (ISHR), The 36th Annual Meeting of the Japanese Section（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimishima Y, Misaka T, Yokokawa T, Sugimoto K, Minakawa K, Ishida T, Ikeda K, Takeishi Y.
2. 発表標題 Janus activating kinase 2 V617F mutation promotes hypoxia induced pulmonary hypertension in mice.
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田和彦
2. 発表標題 Clinical debate 7 MPN.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会.(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川 敬治, 植田 航希, 中島 修, 横川 哲郎, 君島 勇輔, 三阪 智史, 池添 隆之, 竹石 恭知, 池田 和彦.
2. 発表標題 Calreticulin変異マウスの骨髄増殖性表現型.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimishima Y, Misaka T, Yokokawa T, Sugimoto K, Minakawa K, Ishida T, Ikeda K, Takeishi Y.
2. 発表標題 JAK2 V617F mutation promotes hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.
3. 学会等名 2019 XXIII ISHR World Congress. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田和彦
2. 発表標題 MPNにおけるエピジェネティクスの役割
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minakawa K, Ueda K, Ikeda K.
2. 発表標題 Myeloproliferative hematopoiesis in Calreticulin mutant mice
3. 学会等名 The 10th JSH International Symposium 2019 in Ise-Shima (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田和彦
2. 発表標題 MPNの病態と治療
3. 学会等名 山梨臨床血液カンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minakawa K, Ueda K, Shichishima A, Ohkawara H, Ogawa K, Ikezoe T, Shikama Y, Nollet KE, Ikeda K.
2. 発表標題 HMGA2 mRNA Expression in Patients with Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms (MDS/MPN)
3. 学会等名 60th American Society of Hematology annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田和彦
2. 発表標題 HMGA2とMPN
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会 教育講演 EL2-14B (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Minakawa K, Ueda K, Nakajima O, Ikezoe T, Takeishi Y, Ikeda K.
2. 発表標題 Analysis of myeloproliferative neoplasm hematopoiesis with knock-in mice with Calr mutants
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 好中球抑制剤、及びクローン性造血の予防又は治療用医薬組成物	発明者 池田和彦、三阪智史、竹石恭知	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-007922	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>福島県立医科大学輸血・移植免疫学講座ホームページ https://www.fmu.ac.jp/home/yuketsu/</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大河原 浩 (Ohkawara Hiroshi) (10381360)	福島県立医科大学・医学部・准教授 (21601)	
研究分担者	橋本 優子 (Hashimoto Yuko) (60305357)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------