

令和 5 年 5 月 20 日現在

機関番号：32644

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15687

研究課題名(和文) エピジェネティック制御機構破綻による小児AML発症機構の解明と新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Elucidate the mechanism underlying the pediatric leukemogenesis associated with epigenetic alterations

研究代表者

山本 将平 (Yamamoto, Shohei)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：90439480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：真性多血症患者の多くにJAK2V617F変異が認められるが、エピジェネティクス関連遺伝子であるASXL1変異との協調において予後不良な骨髄線維症を発症する。骨髄増殖性疾患ドライバー変異を有するJAK2V617FマウスはAsx1欠失と協調し骨髄線維症に進展した。JAK2V617F;Asx1^{+/-}マウスでは巨核球の過形成および骨髄性白血病への進展を認めた。プロモーター領域におけるH3K4me3の高発現によるがん原遺伝子の活性化が要因として示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨髄増殖性疾患はJAK2V617F変異を高頻度に認める疾患であるが、近年、ASXL1などのエピジェネティック制御に関わる遺伝子変異が協調することで予後不良な骨髄線維症や骨髄性白血病を発症すると考えられている。本研究では、ヒトにおける疾患の特徴を明らかにすると同時に、モデルマウスにおいても同様の事象を確認した。また、疾患発症のメカニズムを解明し、至適薬剤を検討することで新規治療法開発につなげることが可能となり社会的意義を有する研究である。

研究成果の概要(英文)：The somatic mutation of JAK2V617F is present in >95% of polycythemia vera (PV) patients. PV patients with co-mutations of epigenetic regulators such as ASXL1 and JAK2V617F occurred myelofibrosis (MF) with poor prognosis. Asx1 loss accelerates MF in JAK2V617F-driven myeloproliferative neoplasm (MPN) in mice. JAK2V617F;Asx1^{+/-} mice induces megakaryocytic hyperplasia and can transform to myeloid leukemia. Haploinsufficiency of Asx1 and JAK2V617F trigger myeloid leukemia transformation through an additive effect to enhance H3K4me3 levels in the promoter region with oncogene.

研究分野：小児血液腫瘍学

キーワード：骨髄増殖性疾患 骨髄線維症 急性骨髄性白血病 エピジェネティック制御関連遺伝子 ASXL1遺伝子 JAK2V617F leukemogenesis

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全ゲノム解析が容易に実施できるようになり、急性骨髄性白血病 (AML) や骨髄増殖症候群 (MPN) の遺伝子異常が明らかとなった。MPN は骨髄系細胞のうち 1 系統以上の細胞が末梢血または骨髄においてクローナルに増殖する疾患であり、骨髄線維症や AML へ進展する。MPN は主に真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET)、原発性骨髄不全症 (PMF) に分類されている。MPN では JAK-STAT シグナル伝達系の異常と、エピジェネティクス関連遺伝子変異がみられる。

JAK-STAT シグナル伝達系の異常では JAK2V617F があり、PV の 95% 異常、ET、PMF の約半数に同変異がみられる。JAK2V617F はサイトカイン刺激がない状態でも JAK-STAT シグナル伝達系を恒常的に活性化させるドライバー変異であるが、同変異に加えて、頻度は少ないものの ASXL1、TET2、IDH、EZH2、DNMT3A などのメチル化やヒストン修飾といったエピゲノム制御関連遺伝子の異常が MPN ではみられる。ASXL1 遺伝子はクロマチン修飾が主な機能であるポリコーム蛋白であり、ASXL1 遺伝子変異により骨髄悪性疾患を発症する。JAK2V617F は PMF を発症させうるが、特にエピゲノム制御関連遺伝子の異常を併発している症例において PMF の発症が高頻度であり、その予後は極めて不良であると考えられている。しかしながら、その発症メカニズムは解明されておらず、至適治療も開発されていない。

2. 研究の目的

上記の背景をもとに、特にエピジェネティクス関連遺伝子である ASXL1 遺伝子に着目し、ASXL1 変異が、MPN の発症ならびに疾患の進展に関わる影響について明らかにすること、さらには新規治療法の開発を目指すことを本研究の目的とした。

具体的には、JAK-STAT シグナル伝達系の恒常的刺激を起こす JAK2V617F と ASXL1 変異が協調することで起こりうる疾患 (MPN の中でも特に PMF の発症頻度など) とそのメカニズムを明らかにすることで新規治療開発につなげることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 患者サンプルの評価

JAK2V617F (ASXL1 変異あり/なし) がある PV 患者 95 名を対象とし、生存率および疾患の特徴、血液検査データを解析する。

(2) 疾患モデルマウスの樹立および解析

1 *Asxl1*^{+/-} マウスと *JAK2*^{V617F} トランジェニックマウスの交配より *JAK2*^{V617F}; *Asxl1*^{+/-} マウスを樹立し、*Asxl1*^{+/-} マウス、*JAK2*^{V617F} トランジェニックマウス、*JAK2*^{V617F}; *Asxl1*^{+/-} マウス 3 種類の表現型を比較検討する。

出生後、2 か月毎の末梢血検査、メイギムザ染色、骨髄および脾臓の病理学的検査を行う。病理学的検査は骨髄および脾臓組織の HE 染色を行い、骨髄線維症の評価としてレチクリン染色を施行する。

生後 2 か月毎に sacrifice したマウスについて、上記の解析を行い、各マウスにおいて発症した疾患の種類、発症時期などについて検討する。

2 Flow cytometry analysis

骨髄および脾臓の HSC/HPC 細胞を Flow cytometry 解析する。

3 Colony-forming Unit (CFU) assays

骨髄および脾臓の細胞に MethoCult M3134、mSCF、hIL-6、mIL3、EPO、TPO を添加して培養し、6 日後に BFU-E、CFU-GM、CFU-GEMM、CFU-E、CFU-MK をそれぞれカウントする。

(3) 病態解析

1 Whole-exome sequencing analysis

JAK2^{V617F}; *Asxl1*^{+/-} mice leukemic cells, and control

A read length of 2×100bp using the Illumina HiSeq system

2 RNA-Seq analysis

Purified cKit+ cells from *JAK2*^{V617F}; *Asxl1*^{+/-} preleukemic mice and age matched WT, *Asxl1*^{+/-}; *JAK2*^{V617F} mice were used.

A read length of 2×76bp using the Illumina NextSeq 500

3 Western blot analysis
H3K4me3 using BM cKit+ cells

4 RT-qPCR analysis

5 ChIP-Seq (cKit+ cells)

Genomic DNA regions: H3K4me3, H3K4me1, H3K27ac, H3K27me3,
JAK2^{V617F}; *Asx1*^{+/-} and WT control

A read length of 76bp using the Illumina NextSeq 500 system

(4) Inhibitor treatment

JAK2 inhibitor, BAP1 inhibitor, and both

In vitro: CFU assay using cells from *JAK2*^{V617F}; *Asx1*^{+/-} mice with dose drugs

In vivo: *JAK2*^{V617F}; *Asx1*^{+/-} mice are randomized to begin treatment with drugs after birth

Tumor transplanted mice are also randomized two weeks after SCT.

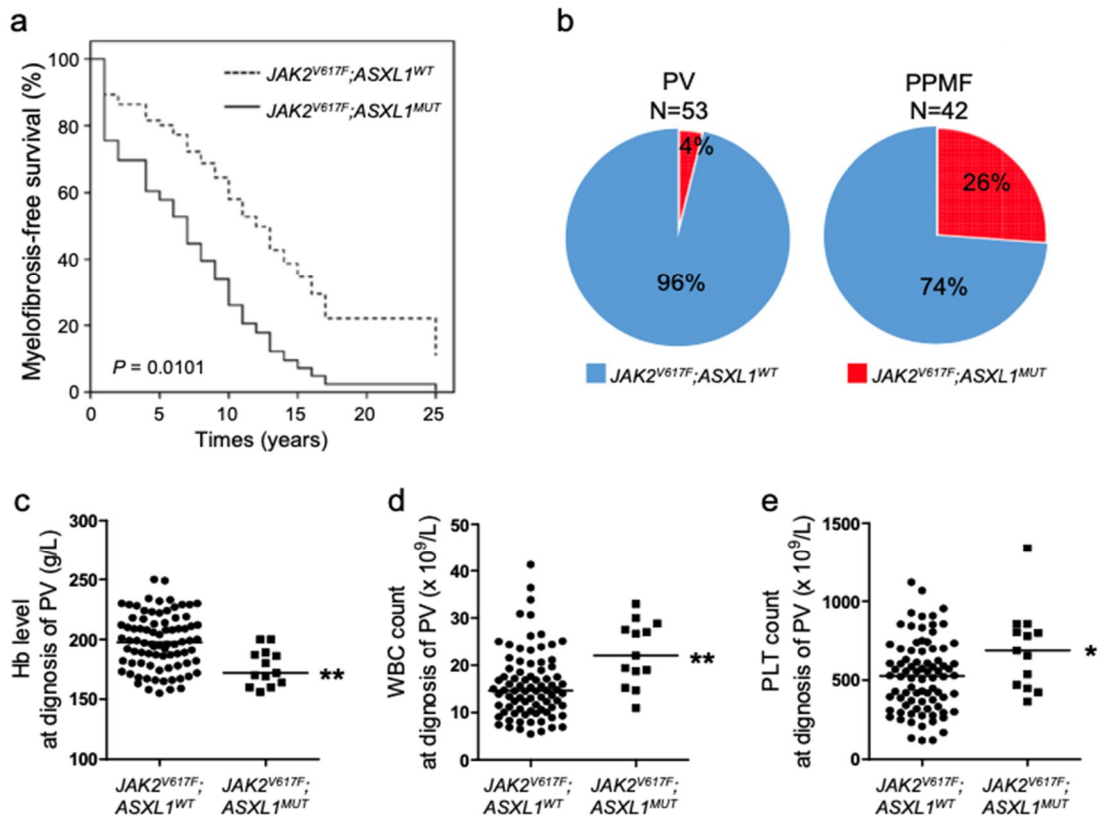
4. 研究成果

(1) MPN 症例 (PV 患者) において *JAK2*^{V617F}/*ASXL1* 変異ありの予後は不良である。

a. *JAK2*^{V617F}; *ASXL1*^{MUT} は *JAK2*^{V617F}; *ASXL1*^{WT} と比較して無骨髄線維症生存率は有意に不良である。

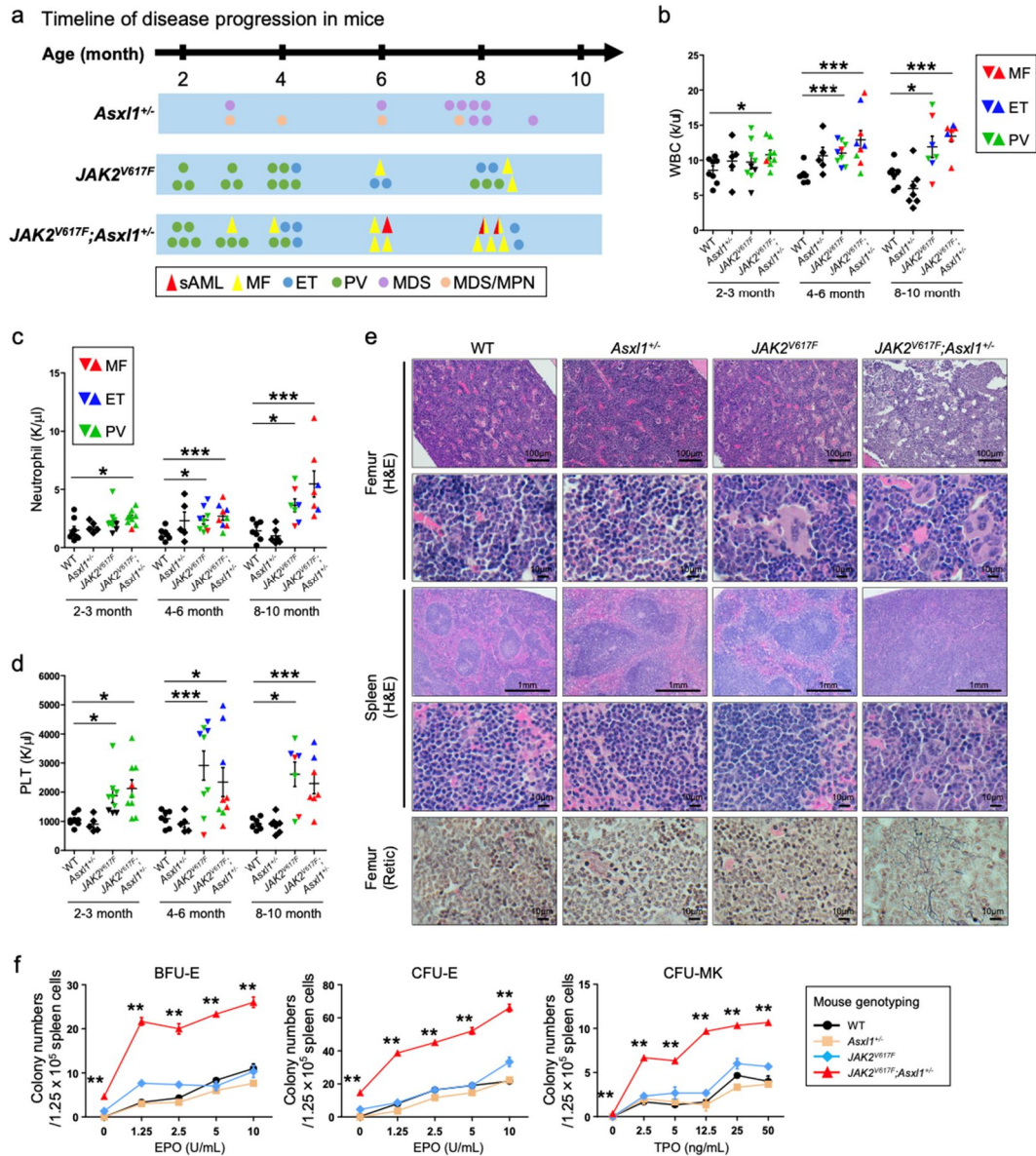
b. *JAK2*^{V617F}; *ASXL1*^{MUT} は骨髄線維症の頻度が高い。

c, d, e. *JAK2*^{V617F}; *ASXL1*^{MUT} は白血球高値、重篤な貧血、血小板減少がみられる。



(2) モデルマウスにおいて *ASXL1* 変異は *JAK2*^{V617F} と協調して骨髄線維症を促進させる。

- a. *JAK2*^{V617F};*Asx1*^{+/-} マウスは生後 2-6 か月で骨髄線維症を発症し、さらには 2 次性急性骨髄性白血病 (sAML) を発症する。
 b, c, d. *JAK2*^{V617F};*Asx1*^{+/-} マウスにおいて白血球高値、好中球高値、血小板減少を有意に認める。
 e. *JAK2*^{V617F};*Asx1*^{+/-} マウスは生後 3 か月で繊維化を認める。
 f. *JAK2*^{V617F};*Asx1*^{+/-} マウス脾細胞では EPO、TPO 添加によって BFU-E、CFU-E、CFU-MK が増加する。

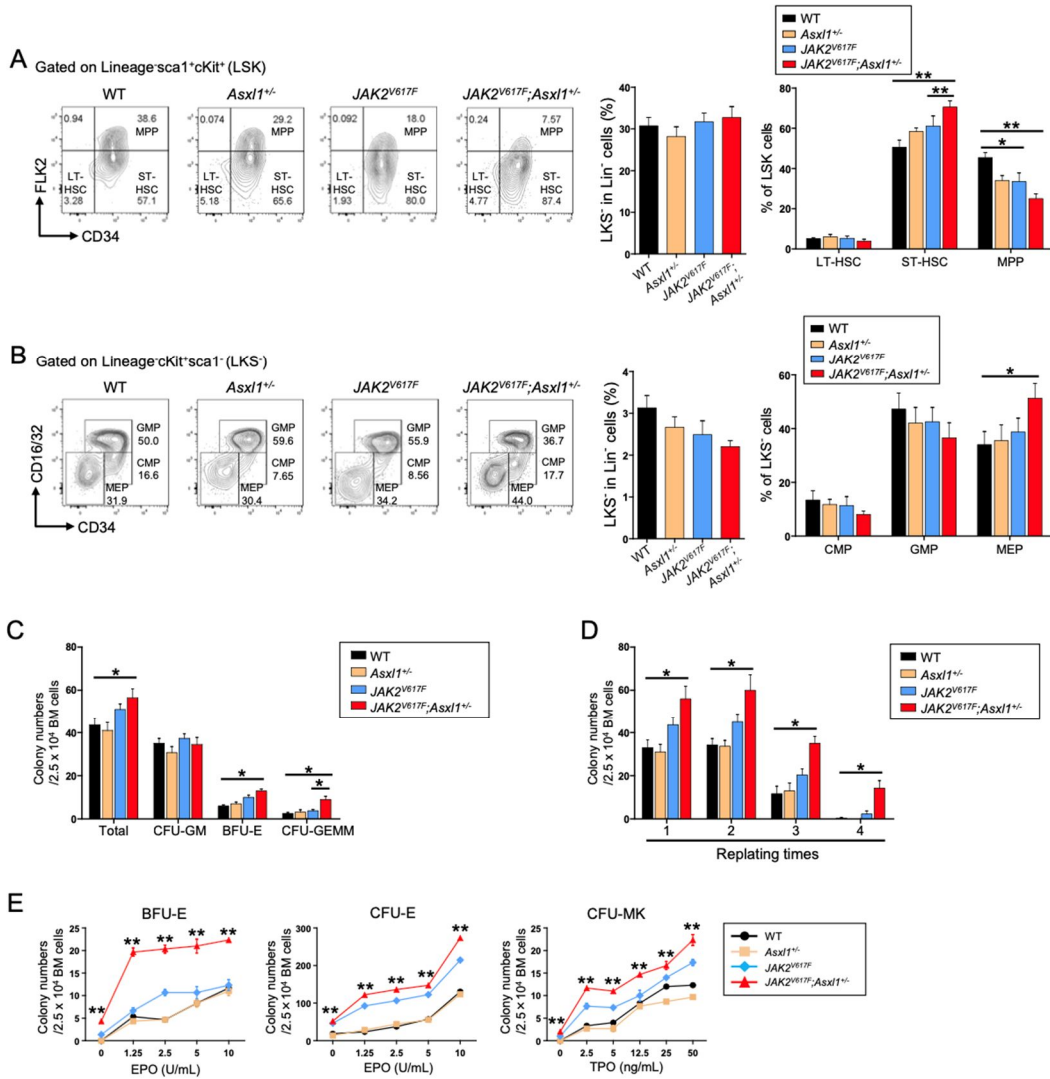


(3) *JAK2*^{V617F};*Asx1*^{+/-} マウスは早期に死亡し、高頻度に骨髄線維症を認める。

JAK2^{V617F};*Asx1*^{+/-} マウスは *Asx1*^{+/-} マウス、*JAK2*^{V617F} マウスと比較して早期に死亡する。また、*JAK2*^{V617F} マウスの 14% に骨髄線維症を認めたが、*JAK2*^{V617F};*Asx1*^{+/-} マウスでは、31% に骨髄線維症を認め、さらには 12% に白血病を発症した。

(4) *ASXL1* 変異は *JAK2^{V617F}* と協調して赤芽球、巨核球への分化を促進する。

JAK2^{V617F};Asxl1^{+/-} マウスでは short-term-HSC と megakaryocyte/erythroid progenitor (MEP) は増加し、multipotent hematopoietic progenitors (MPP) は減少する。(A, B, C) また、コロニーアッセイでは、コロニー数、replating capacity のいずれも多い。(D) 骨髄においても EPO、TPO 添加によって BFU-E, CFU-E, CFU-MK が増加する。(E)



(5) Increased H3K4me3 enrichment contributes to aberrant activation of key signature in *JAK2^{V617F};Asxl1^{+/-}* cKit⁺ cells

oncogene 遺伝子のプロモーター領域において H3K4me3 発現が増加することで oncogene 遺伝子が活性化する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kanamori M, Hatazaki S, Shimizu H, Yoshino A, Abe H, Akimoto J, Kawanishi Y, Suzuki T, Natueme A, Nagane M, Akiyama Y, Keino D, Fukami T, Tomita T, Kanaya K, Tokuyama T, Izumoto S, Nakada M, Kuga D, Yamamoto S, Anei R, Uzuka T, Fukai J, Kijima N, Terashima K, Ichimura K, Nishikawa R	4. 巻 23
2. 論文標題 So-called “bifocal tumors” with diabetes insipidous and negative tumor markers: Are they all germinoma?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuro-Oncol	6. 最初と最後の頁 295-303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/neuonc/noaa199	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 Fujita S, Matsuno R, Kawabata N, Sugishita Y, Kaneko R, Koganesawa M, Akiyama K, Toyama D, Yamamoto S	4. 巻 9
2. 論文標題 Successful combination chemotherapy involving clofarabine, cyclophosphamide, and etoposide for pediatric relapsed acute myeloid leukemia: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 SAGE Open Med Case Rep	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2050313X211015511	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 Kanamori M, Natsume A, Yoshimoto K, Keino D, Tokuyama T, Asano K, Ujifuku K, Abe H, Nakada M, Matsuda K, Arakawa Y, Ikeda N, Narita Y, Shinojima N, Kambe A, Nonaka M, Izumoto S, Kawanishi Y, Kanaya K, Nomura S, Nakajima K, Yamamoto S, Terashima K, Ichimura K, Nishikawa R	4. 巻 3
2. 論文標題 Necessity for craniospinal irradiation of germinoma with positive cytology without spinal lesion on MR imaging-A controversy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurooncol Adv	6. 最初と最後の頁 vdab086
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/oaajnl/vdab086	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 Koganesawa M, Matsuno R, Sugishita Y, Kaneko R, Kawabata N, Fujita S, Akiyama K, Toyama D, Yamamoto S	4. 巻 9
2. 論文標題 Anticoagulation treatment and prophylactic edoxaban for cerebral sinus venous thrombosis in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 SAGE Open Med Case Rep	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2050313X211013225	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 Yamamoto S, Kato M, Watanabe K, Ishimaru S, Hasegawa D, Noguchi M, Hama A, Sato M, Koike T, Iwasaki F, Yagasaki H, Takahashi Y, Kosawa Y, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Hasegawa D, Yoshida N	4. 巻 56
2. 論文標題 Prognostic value of the revised International Prognostic Scoring System five-group cytogenetic abnormalities classification for predicting the outcome of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric myelodysplastic syndrome: JSHCT Pediatric MDS Working Group study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 3016-3023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-021-01446-z	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 Toyama D, Hoshino A, Inoue K, Kamiya T, Kanegane H, Yamamoto S	4. 巻 41
2. 論文標題 Myelodysplastic syndrome in a patient with IPEX syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1683-1685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-021-01092-6	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 Yamamoto S, Tomizawa D, Kudo K, Hasegawa D, Taga T, Yanada M, Kondo T, Nakazawa Y, Eto T, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H	4. 巻 67
2. 論文標題 Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute promyelocytic leukemia in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e28181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.28181	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 Matsuno R, Akiyama K, Toyama D, Ikeda H, Yamamoto S	4. 巻 62
2. 論文標題 Adolescent pulmonary metastatic neuroblastoma with ALK rearrangement: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 507-509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14117	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 Toyama D, Matsuno R, Sugishita Y, Kaneko R, Okamoto N, Koganesawa M, Fujita S, Akiyama K, Isoyama K, Yamamoto S	4. 巻 12
2. 論文標題 Successful treatment of pediatric refractory/relapsed AML with KIR-ligand mismatched cord blood transplantation after FLAG-IDA re-induction therapy with or without the GO regimen	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Rep Hematol	6. 最初と最後の頁 1378056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/1378056	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 Akiyama K, Ikezawa S, Hasegawa Y, Sugisita Y, Kaneko R, Okamoto N, Koganesawa M, Fujita S, Matsuno R, Toyama D, Ikeda H, Yamamoto S	4. 巻 32
2. 論文標題 Neurocognitive evaluation of Japanese childhood cancer survivors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Showa Univ J Med Sci	6. 最初と最後の頁 25-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 大塚康平, 山崎明香, 水野克己, 山本将平	4. 巻 57
2. 論文標題 川崎病回復期に発症した免疫性血小板減少性紫斑病に対して免疫グロブリン大量療法が奏功した2例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 173-177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.57.173	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 小金澤征也, 鈴木学, 城所励太, 金澤健, 村川哲郎, 櫻井基一郎, 山本将平, 水野克己	4. 巻 56
2. 論文標題 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)を合併した一過性骨髄異常増殖症候群(TAM)の4例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本周産期・新生児医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 174-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34456/jjspnm.56.1_174	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 茂木 桜, 松野良介, 金子綾太, 岡本奈央子, 秋山康介, 外山大輔, 池田裕一, 山本将平	4. 巻 57
2. 論文標題 ヒドロキシウレアが著効した著明な好酸球高値を伴う好酸球増多症候群の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 390-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.57.390	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 Guy Y, Zhou Y, Yamamoto S, Yang H, Zhang P, Chen S, Nimer SD, Zhao Z, Xu M, Bai J, Yang FC.	4. 巻 33
2. 論文標題 ASXL1 alteration cooperates with JAK2V617F to accelerate myelofibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1287-1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0347-y	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 該当する

1. 著者名 Matsuno R, Toyama D, Akiyama K, Isoyama K, Shiozawa E, Yamamoto S	4. 巻 61
2. 論文標題 Killer-cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatch cord blood transplantation in high-risk neuroblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 566-571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13861	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 Sugishita Y, Yamamoto S, Kaneko R, Okamoto N, Koganosawa M, Fujita S, Akiyama K, Matsuno R, Toyama D, Isoyama K.	4. 巻 2
2. 論文標題 Gastric antral vascular ectasia in a pediatric patient with neuroblastoma who underwent tandem stem cell transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Cell Therapy	6. 最初と最後の頁 9-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ohki K, Kiyokawa N, Matsui A, Mori M, Moriwaki K, Noguchi Y, Park MJ, Ueda T, Yamamoto S, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Takahashi H, Fukushima T, Hayashi Y, Koh K, Manabe A, Ohara A	4. 巻 104
2. 論文標題 Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive precursor B-cell acutelymphoblastic leukemia in childhood, including a novel translocation resulting in MEF2D-HNRNP1 gene fusion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 128-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2017.186320	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 松野良介, 大貫裕太, 杉下友美子, 金子綾太, 小金澤征也, 藤田祥央, 岡本奈央子, 秋山康介, 外山大輔, 池田裕一, 土岐 彰, 山本将平	4. 巻 56
2. 論文標題 化学療法が無効であったステージ3仙骨部神経芽腫の1例; Favorable histology 群腫瘍に対する治療戦略について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 459-463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.56.459	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 Yang H, Kurtenbach S, Guo Y, Lohse I, Durante MA, Li J, Li Z, Al-Ali H, Li L, Chen Z, Field MG, Zhang P, Chen S, Yamamoto S, Li Z, Zhou Y, Nimer SD, Harbour JW, Wahlestedt C, Xu M, Yang FC	4. 巻 131
2. 論文標題 Gain-of-function of ASXL1 truncating protein in the pathogenesis of myeloid malignancies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 328-341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-06-789669	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 該当する

1. 著者名 Yamamoto S, Toyama D, Sugishita Y, Kaneko R, Okamoto N, Koganesawa M, Fujita S, Akiyama K, Matsuno R, Isoyama K	4. 巻 e13269
2. 論文標題 Prophylactic recombinant thrombomodulin treatment prevents hepatic sinusoidal obstruction syndrome in high-risk pediatric patients that undergo hematopoietic stem cell transplants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Transplantation	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) 10.1111/ptr.13269	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 山本将平, 外山大輔, 杉下友美子, 金子綾太, 岡本奈央子, 小金澤征也, 藤田祥央, 秋山康介, 磯山恵一	4. 巻 55
2. 論文標題 医師の声かけによる小児がん患者家族の会 “sweet home” の立ち上げ	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 82-186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.55.182	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 山本将平, 外山大輔, 杉下友美子, 金子綾太, 岡本奈央子, 小金澤征也, 藤田祥央, 秋山康介, 磯山恵一	4. 巻 78
2. 論文標題 昭和大学藤が丘病院における小児・AYA世代がんセンター設置の取り組み	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 昭和学士会雑誌	6. 最初と最後の頁 513-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14930/jshowaunivsoc.78.513	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 Kaneko R, Yamamoto S, Okamoto N, Akiyama K, Matsuno R, Toyama D, Hoshino A, Imai K, Isoyama K	4. 巻 6
2. 論文標題 Wiskott-Aldrich syndrome that was initially diagnosed as immune thrombocytopenic purpura secondary to a cytomegalovirus infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SAGE Open Med Case Rep	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2050313X17753788	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 秋山康介, 山本将平, 杉下友美子, 金子綾太, 岡本奈央子, 小金澤征也, 藤田祥央, 松野良介, 外山大輔, 磯山恵一	4. 巻 59
2. 論文標題 リンパ性急性転化で発症した小児慢性骨髄性白血病	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 75-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.75	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 Okamoto N, Homma M, Kawaguchi Y, Kabasawa N, Uto Y, Hattori N, Yamamoto S, Shiozawa E, Yamochi T, Tate G, Ioyama K, Nakamaki T, Takimoto M	4. 巻 11
2. 論文標題 Increased expression of interleukin-17 is associated with macrophages in chronic immune thrombocytopenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical and Experimental Pathology	6. 最初と最後の頁 2419-2429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Osumi T, Tsujimoto S, Tamura M, Uchiyama M, Nakabayashi K, Okamura K, Yoshida M, Tomizawa D, Watanabe A, Takahashi H, Hori T, Yamamoto S, Hamamoto K, Migita M, Ogata-Kawata H, Uchiyama T, Kizawa H, Ueno-Yokohata H, Shirai R, Seki M, Oki K, Takita J, Ogawa S, Kitamura T, Matsumoto K, Hata K, Kiyokawa N, Goyama S, Kato M	4. 巻 78
2. 論文標題 Recurrent RARB translocations in acute promyelocytic leukemia lacking RARA translocation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4452-4458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-0840	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 岡本奈央子, 本間まゆみ, 南雲佑, 川口有紀子, 蒲澤宣幸, 田澤咲子, 塩沢英輔, 矢持淑子, 楯玄秀, 瀧本雅文, 宇藤唯, 服部憲路, 中牧剛, 山本将平, 磯山恵一	4. 巻 78
2. 論文標題 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) 症例の骨髓組織における IL-17 発現に関する免疫組織化学的検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 昭和学会雑誌	6. 最初と最後の頁 111-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14930/jshowaunivsoc.78.111	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 Hiwatari H, Seki M, Matsuno R, Yamamoto S, Kato M, Miyano S, Ogawa S Takita J	4. 巻 41
2. 論文標題 Identification of the transforming TENM3-ALK fusion gene in neuroblastoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2789-2797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-022-02301-1	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 Arakawa Y, Hasegawa D, Miyamura T, Oshima J, Kimura S, Imamura T, Koga Y, Yamamoto S, Ogawa A, Shinoda K, Nagai K, Hosoi H, Imai K, Koh K, Tomizawa D	4. 巻 69
2. 論文標題 Post-chemotherapy immune status in infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e29772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.29772	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 Toyama D, Koganesawa M, Akiyama K, Yabe H, Yamamoto S	4. 巻 47
2. 論文標題 Invasive pulmonary aspergillosis successfully treated with granulocyte transfusions followed by hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe childhood aplastic anemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tokai J Exp Clin Med	6. 最初と最後の頁 136-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 柴田真由子, 杉下友美子, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 矢部みはる, 矢部普正
2. 発表標題 長期の経過観察を行なった造血細胞移植後transplant-acquired food allergy (TAFA)の2例
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yabe H, Kawabata N, Fujita S, Akiyama K, Toyama D, Yamamoto S, Koike T, Uchiyama A
2. 発表標題 Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis A
3. 学会等名 第62回日本先天性代謝異常学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川端奈央子, 杉下友美子, 柴田真由子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 矢部みはる, 矢部普正
2. 発表標題 乳幼児期にfull-dose Buレジメンで移植し、成人した女性の性腺機能
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iizuka A, Tsujimoto S, Tanoshima R, Hayashi H, Takeuchi M, Enaka M, Koike T, Yamamoto S, Yamanaka S, Shiba N
2. 発表標題 再発難治AML患者のiTAMに対して高圧酸素療法が有効であった一例
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会学術集会 2021.11.25
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujita S, Sugishita Y, Kaneko R, Akiyama K, Toyama D, Koganesawa M, Otsubo K, Koike T, Yamamoto S, Mochizuki H, Yabe M, Yabe H
2. 発表標題 Brothers with Fanconi anemia showing different ALDH2 mutations
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 Yamamoto S, Fujita S, Sugishita Y, Kaneko R, Akiyama K, Toyama D, Koganesawa M, Otsubo K, Koike T, Mochizuki H, Yabe M, Yabe H
2. 発表標題 Alternative-donor bone marrow transplantation in four half-Japanese children
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 小池隆志, 今井枝里, 大坪慶輔, 秋山康介, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正
2. 発表標題 骨髄採取シミュレーターの開発
3. 学会等名 第43回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋山康介, 森本克, 小池隆志, 今井枝里, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正
2. 発表標題 Full-dose BUによるBMT後に精子を保存し、TBIを含む再移植後に凍結精子で妊娠した1例
3. 学会等名 第43回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子綾太, 小池隆志, 今井枝里, 大坪慶輔, 秋山康介, 外山大輔, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正
2. 発表標題 臍帯血移植後に著名なADLの改善を得た進行期Krabbe病の1例
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 外山大輔, 小池隆志, 今井枝里, 大坪慶輔, 秋山康介, 金子綾太, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正
2. 発表標題 HHV-6の再活性化に伴って著名な肝障害を認めたハプロ移植の1例
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小池隆志, 今井枝里, 大坪慶輔, 秋山康介, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 矢部普正
2. 発表標題 UBMT後のDLIは肝細胞障害型GVHDを起こしうる
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本将平
2. 発表標題 小児再発難治性AMLに対するFLAG+IDA+GOによる再寛解導入後のKIRリガンドミス マッチ臍帯血移植の良好な治療成績
3. 学会等名 第10回血液疾患免疫療法学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本将平
2. 発表標題 小児MDSにおけるR-IPSSに基づいた染色体異常と造血細胞移植成績の関連
3. 学会等名 第23回小児MDS治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ueki H, Ogawa C, Toyoda H, Nishi M, Yamanaka J, Mochizuki S, Yamamoto S, Nishikawa T, Sakaguchi K, Kobayashi S, Arakawa A, Nishiuchi R, Yoshida S, Nakamura K, Hori T, Saito A, Watanabe T, Goto H
2. 発表標題 HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION WITH UNIFIED CONDITIONING BASED ON MINIMAL RESIDUAL DISEASE FOR INTERMEDIATE-RISK RELAPSE OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: RESULTS FROM THE JPLSG R08-II STUDY
3. 学会等名 SIOP (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Kato M, Osumi T, Tsujimoto S, Tamura M, Uchiyama M, Nakabayashi K, Okamura K, Tomizawa D, Watanabe A, Takahashi H, Hori T, Yamamoto S, Hamamoto K, Migita M, Ogata-Kawata H, Uchiyama T, Kizawa H, Ueno-Yokohata H, Shirai R, Yoshida M, Seki M, Oki K, Takita J, Ogawa S, Kitamura T, Matsumoto K, Hata K, Goyama S, Kiyokawa N
2. 発表標題	RARB Translocations in RARA-negative acute promyelocytic leukemia
3. 学会等名	第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Akiyama K, Yamamoto S, Sugisita Y, Kaneko R, Okamoto N, Koganesawa M, Fujita S, Matsuno R, Toyama D, Hasegawa Y, Setoyama S, Ikezawa S, Noda T, Isoyama K
2. 発表標題	Neurocognitive evaluation of Japanese childhood cancer survivors
3. 学会等名	第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Hiwatari M, Seki M, Matsuno R, Yoshida K, Nagasawa T, Sato A, Yamamoto S, Miyano S, Seishi O, Takita J
2. 発表標題	AYA神経芽腫症例に同定された新規TENM3-ALK融合遺伝子の機能解析
3. 学会等名	第64回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	矢野英俊, 杉下友美子, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 小池隆志, 山田佳之, 内山 温, 山本将平
2. 発表標題	緊急椎弓切除により麻痺を回避し得た脊椎腫瘍を有するパーキットリンパ腫の1例
3. 学会等名	第64回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 柴田真由子, 杉下友美子, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 小池隆志, 山田佳之, 内山 温, 山本将平
2. 発表標題 穏やかな経過で診断に至った皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫の1例
3. 学会等名 第64回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉下友美子, 柴田真由子, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 内山 温, 高田 穰, 矢部みはる, 矢部普正
2. 発表標題 新規遺伝性骨髄不全Aldehyde degradation deficiency (ADD)症候群の2例
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田真由子, 杉下友美子, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 内山 温, 矢部みはる, 矢部普正
2. 発表標題 進行速度が異なる2例の若年者Krabbe病に対する造血幹細胞移植
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishida H, Tsujimoto S, Hasegawa D, Sakaguchi H, Yamamoto S, Okamoto Y
2. 発表標題 Prognostic factors of transplantation in the second remission for children with acute myeloid leukemia without prior transplantation
3. 学会等名 64th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小池隆志, 杉下友美子, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 森本 克, 山本将平, 内山 温, 加藤俊一, 矢部みはる, 矢部普正
2. 発表標題 ADLに対する造血細胞移植の適応
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉下友美子, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 森本 克, 内山 温, 加藤俊一, 矢部みはる, 矢部普正, 吉場史朗
2. 発表標題 同種造血細胞移植後の男性患者の妊孕能
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳 将斗, 加藤元博, 山本将平, 渡邊健一郎, 濱 麻人, 小林良二, 佐藤真穂, 小倉妙美, 岡田恵子, 古賀友紀, 田淵 健, 橋井佳子, 加藤剛二, 熱田由子, 吉田奈央
2. 発表標題 若年性骨髓単球性白血病に対する非血縁者間臍帯血移植と血縁者間HLAハプロ半合致移植の比較
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 山本将平	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 汎血球減少の鑑別. 小児で経験する「血液の異常」	

1. 著者名 山本将平	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 7
3. 書名 【小児の貧血】ヘモグロビン異常症の診断と治療	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------