

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H01053

研究課題名(和文) 骨髄不全症候群における胚細胞変異および体細胞変異の解明に基づく新規治療開発

研究課題名(英文) Clinical application of germline and somatic mutations in bone marrow failure syndromes.

研究代表者

牧島 秀樹 (Makishima, Hideki)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：40402127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：成人では最も多い骨髄不全症である骨髄異形成症候群について、これまでになく多数例を遺伝子解析することにより、最も頻度が高い先天性異常はDDX41変異であることを明らかにした。過去最大のDDX41胚細胞変異陽性例を検討することにより、極めて特徴的な体細胞性変異のパターンやそれに伴う高頻度の白血病化と良好な予後という特異的な臨床像を明らかにすることができた。さらに、第一度近親者の病歴を聴取することにより世界で初めてDDX41変異キャリアーにおける生涯発症率(浸透率)を年齢ごとに算出し報告した。以上、本研究により骨髄異形成症候群における先天性素因に伴う臨床的問題を解決するのに有益な情報を提供した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の研究では先天性遺伝子異常は若年者の疾患と関連しているとみなされていたが、本研究によりDDX41の胚細胞性変異は高齢発症の骨髄不全症である骨髄異形成症候群において陽性となり、家族歴の検討により変異キャリアーは40歳まではほとんど発症せず、90歳までに約半数が発症することを明らかにした。このことは、これまでの定説を覆す学術的に極めて意義の大きい発見である。また、DDX41変異陽性血縁者からの骨髄移植後に、ドナー由来白血病が発症することが判明し、血縁ドナー候補が高い確率でDDX41変異キャリアーと診断されている。遺伝カウンセリングの際に将来の発症率の情報を提供可能となった社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：In this international collaborative study, we analyzed the largest cohort of cases (more than 9,000) with myelodysplastic syndromes (MDS) and their related diseases, which are the most prevalent subtype of adult bone marrow failure syndromes, and confirmed that DDX41 germline mutation is the most frequent among known inherited genetic causes of MDS. Accordingly, the investigation of the largest number of DDX41-mutated cases enabled us to reveal a distinct clinical phenotype with highly frequent leukemic evolution and better prognosis resulted from distinct somatic mutation pattern. We also calculated DDX41-associated life-long penetrance as approximately 50%. These results will help to solve the clinical problems associated with predisposition in MDS. Therefore, we concluded that DDX41-mutated MDS is a distinct entity of bone marrow failure syndromes and that screening DDX41 is essential for management of MDS patients and their relatives.

研究分野：骨髄異形成症候群におけるゲノム解析

キーワード：骨髄不全症候群 骨髄異形成症候群 DDX41 胚細胞性変異 造血幹細胞移植 脱メチル化薬 予後 治療効果

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 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨髄不全症候群は再生不良性貧血、発作性夜間血色素尿症、骨髄異形成症候群からなり、小児・成人を問わず一生のどの時点においても認められる。白血球・赤血球・血小板の減少により、すべての臓器において易感染性・低酸素状態・出血傾向を引き起こす致死的な疾患である。これまでの研究では小児例では胚細胞性変異が、成人例では体細胞性変異の関与が指摘されていた。しかしながら、われわれは、成人発症の骨髄不全症においても胚細胞性変異が極めて重要であることを発見し報告した(Polprasert et al. *Cancer Cell* 2015)。この初期の *DDX41* 胚細胞性変異報告の後、これまで多くの研究グループが、欧米人・アジア人を問わず様々なリスクアレルを骨髄不全症候群のうち成人において最も頻度が高い骨髄異形成症候群において報告するに至った。*DDX41* の胚細胞性変異陽性血液腫瘍は現在 World Health Organization (WHO) Classification および International Consensus Classification (ICC) の両分類により一病型に数えられている。さらには、*DDX41* 胚細胞性変異陽性血縁移植ドナーにおけるドナー由来白血病の発症が複数例報告されたために、現在では *DDX41* 変異陽性患者への造血幹細胞移植血縁ドナー候補は同遺伝子検査を実施することが推奨されており、未発症の変異キャリアーが数多く診断されるようになった。しかしながら、そのリスクアレルの正確な頻度・疾患における濃縮率・生涯発症率(浸透率)はいまだ不明である。そのため、遺伝子診療部での情報提供が不十分と言わざるを得ない状況である。

2. 研究の目的

これまで体細胞性変異が重要と考えられていた成人発症の骨髄不全症候群において、最も頻度が高い骨髄異形成症候群の発症リスクを高める先天性素因を明らかにするために、多施設国際共同研究を行い、これまでになく多数例をゲノム解析する。先天性素因の原因となる胚細胞性変異を認める遺伝子の抽出や、先天性素因のある症例の病型・体細胞性変異の蓄積パターン・予後・リスクアレルの濃縮率・浸透率など、臨床的に有用な情報を抽出するための解析を以下の通り行った。

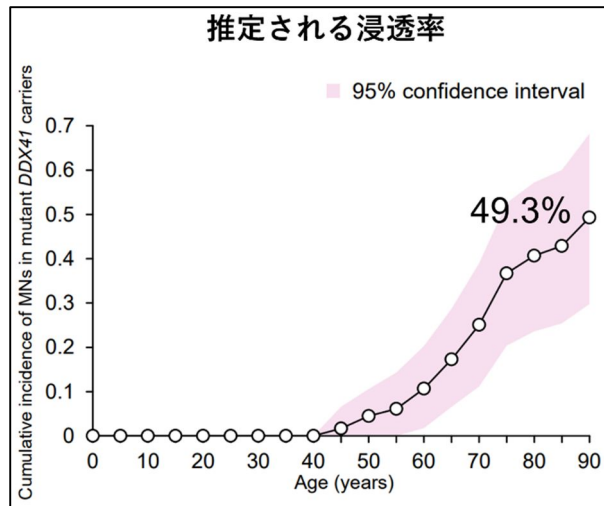
3. 研究の方法

世界7カ国から9,000例以上の骨髄異形成症候群およびその関連疾患症例を収集し標的シーケンスを行い胚細胞性変異と体細胞性変異のプロファイルを明らかにした。そのうち、最も頻度の高かった先天性素因である *DDX41* の胚細胞性変異に関して、人種による違い、リスクアレルの疾患における濃縮率、第一度近親者における発症率から推定される浸透率、性別による発症率、合併する体細胞性変異、陽性例における臨床経過の特徴、予後関連因子をそれぞれ統計解析により明らかにした。

4. 研究成果

全コホートのうち3.8%にあたる346例に *DDX41* 変異を認め、そのうち85%の症例では胚細胞性変異が陽性であった。成人の血液腫瘍においてこれほど高頻度に先天性素因が認められたことは他の遺伝子では見られないが、実際既知の先天性素因を前向きに網羅的に解析すると、すべての先天性素因のうちおよそ80%は *DDX41* の胚細胞性変異で説明可能であった。次に、国ごとにリスクアレルをメタアナリシスにて比較したところ、日本と韓国は共通のアレルが認められたが、

それらのアジアアレルはドイツ・イタリア・フランスでは認められず、逆にヨーロッパアレルはアジアでは認められなかった。このことから、疾患における濃縮率は背景を一致させた健常者を対象とする必要が生じ、日本の症例 3,672 例と日本の健常者 20,238 人の間で VUS を含むアジアアレルの頻度を比較したところ、疾患群でオッズ比は 10 と濃縮していることが明らかとなった。続いて、第一度近親者に関する家族歴の聴取により生涯発症率(浸透率)を年齢ごとに算出したところ、40 歳までは 0%であったが以後急激に上昇し 90 歳まで他の原因で死亡しなかった場合にはおよそ 50%の浸透率が認められた(Makishima et al. *Blood* 2023)(右図)。また、以前より *DDX41* 変異陽性例は男性優位であることが報告されていたが、野生型との比較が行われず結論が出ていなかったが、本コホートの解析によりオッズ比 2.82 と野生型に比較して男性に濃縮していた。また、リスクアレルも男性はオッズ比 20 に濃縮(女性はオッズ比 5)し、浸透率も女性に比較して男性でおよそ 2 倍上昇していた。当然ながら、健常コントロールでは *DDX41* のリスクアレルに性差は認められなかった。さらには、これまで世界で最大コホートの *DDX41* 変異陽性症例を解析することによって、合併体細胞性変異を抽出すると、野生型に比較して変異症例では有意に他の遺伝子の体細胞性変異の合併は少なく、唯一転写因子の *CUX1* 変異が *DDX41* 変異例で有意に高頻度に認められた。もっとも重要な臨床経過の検討では、*DDX41* 変異は骨髄芽球が増加するタイプの骨髄異形成症候群(高リスク型)で最も高頻度(8%)に認められ、野生型に比較して有意に高頻度に白血病化することが明らかとなった。しかしながら、全生存率は野生型に比較して同等か予後は良好であり、極めて特徴的な臨床経過を認めることが明らかとなった。同様の結果は、前年に報告されたスローンケタリングがんセンターからの解析においても認められ(Bernard et al. *NEJM Evidence* 2022)、再現することができた。この臨床経過の背景にある遺伝学的メカニズムを明らかにするために、白血病化する前とした後の体細胞性変異プロファイルと比較した。野生型では以前にわれわれが報告した骨髄異形成症候群の白血病化と予後に関係するタイプ-1 変異(Makishima et al. *Nat Genet* 2017)が白血病化に伴い有意に蓄積していたが、興味深いことに *DDX41* 変異例では白血病化の際にタイプ-1 変異の蓄積はほとんど認められなかった。臨床的にも *DDX41* 変異陽性の二次性白血病症例では骨髄芽球の割合が野生型に比較して有意に低下していることから、白血病化のあとでは急激な病状の進行が認められない可能性が示唆された。このような良好な予後を達成するために最適な治療法の検討をしたところ、従来の化学療法では変異例と野生型例で予後に差を認めなかったが、脱メチル化薬(アザシチジン、デシタピン、グアノデシタピンのいずれか)投与例の解析により有意に変異例で長期生存が認められた。本邦で使用可能なアザシチジン投与例に関しては 400 例以上の検討をすることができ、*DDX41* 変異は予後良好因子であることを明らかにした(Nannya et al. *Blood Adv* 2023)。



以上、本研究により、*DDX41* 変異は既知の先天性素因のうち最も頻度が高いこと、リスクアレルのキャリアーの生涯発症率はおおよそ 50%であること、*DDX41* 変異例は有意に白血病化のリスクが高いが予後が良好であること、その背景には極めて特徴的な体細胞性変異のプロファイルが関連すること、脱メチル化薬が有効であること、を明らかにすることができた。*DDX41* 変異陽

性症例は特徴的な臨床経過を呈する独立した疾患単位であるため、この遺伝子をシーケンス解析することは、患者およびその家族にとってディシジョンメイキングの上で極めて重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 15件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Nannya Y, Tobiasson M, Sato S, Bernard E, Ohtake S, Takeda J, Creignou M, Zhao L, Kusakabe M, Shibata Y, Nakamura N, Watanabe M, Hiramoto N, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Tanaka H, Yoshida K, Kakiuchi N, Makishima H, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Postazacitidine clone size predicts long-term outcome of patients with myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 3624-3636
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/bloodadvances.2022009564.	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 該当する

1. 著者名 Gurnari C, Robin M, Godley LA, Drozd-Sokolowska J, Wlodarski MW, Raj K, Onida F, Worel N, Ciceri F, Carbacioglu S, Kenyon M, Aljurf M, Bonfim C, Makishima H, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lancet Haematology	6. 最初と最後の頁 e994-e1005
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/S2352-3026(23)00265-X.	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 Takeda J, Yoshida K, Nakagawa MM, Nannya Y, Yoda A, Saiki R, Ochi Y, Zhao L, Okuda R, Qi X, Mori T, Kon A, Chiba K, Tanaka H, Shiraishi Y, et al., Makishima H, Ogawa S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Amplified EPOR/JAK2 Genes Define a Unique Subtype of Acute Erythroid Leukemia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 410-427
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/2643-3230.BCD-21-0192.	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 該当する

1. 著者名 Makishima H, Saiki R, Nannya Y, et al., Ogawa S.	4. 巻 141
2. 論文標題 Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 534-549
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/blood.2022018221.	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 Makishima H, Bowman TV, Godley LA.	4. 巻 141
2. 論文標題 DDX41-associated susceptibility to myeloid neoplasms.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1544-1552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2022017715.	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 該当する

1. 著者名 Saiki Ryunosuke, Momozawa Yukihide, Nannya Yasuhito, Nakagawa Masahiro M., Ochi Yotaro, Yoshizato Tetsuichi, Makishima Hideki, Ogawa Seishi	4. 巻 27
2. 論文標題 Combined landscape of single-nucleotide variants and copy number alterations in clonal hematopoiesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 1239 ~ 1249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-021-01411-9	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 Makishima Hideki	4. 巻 33
2. 論文標題 Founder and subclonal mutations in myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Best Practice & Research Clinical Haematology	6. 最初と最後の頁 101189 ~ 101189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.beha.2020.101189	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 Nagata Yasunobu, Zhao Ran, Awada Hassan, Kerr Cassandra M., Mirzaev Inom, Kongkiatkamon Sunisa, Nazha Aziz, Makishima Hideki et al.	4. 巻 136
2. 論文標題 Machine learning demonstrates that somatic mutations imprint invariant morphologic features in myelodysplastic syndromes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2249 ~ 2262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2020005488	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 Ochi Yotaro, Kon Ayana, Sakata Toyonori, Saiki Ryunosuke, Yoda Akinori, Okuda Rurika, Yoshizato Tetsuichi, Yoshida Kenichi, Shiozawa Yusuke, Nannya Yasuhito, Kotani Shinichi, Kogure Yasunori, Kakiuchi Nobuyuki, Nishimura Tomomi, Makishima Hideki et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Combined Cohesin-RUNX1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 836 ~ 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-19-0982	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 Shrestha Raksha, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Maie Koichiro, Oshima Motohiko, Ishihara Masatomo, Suehara Yasuhito, Fukumoto Kota, Nakajima-Takagi Yaeko, Matsui Hiroataka, Kato Takayasu, Muto Hideharu, Sakamoto Tatsuhiro, Kusakabe Manabu, Nannya Yasuhito, Makishima Hidekiら。	4. 巻 4
2. 論文標題 Molecular pathogenesis of progression to myeloid leukemia from TET-insufficient status	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 845 ~ 854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001324	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 該当する

1. 著者名 Nagata Yasunobu, Makishima Hidekiら。	4. 巻 10
2. 論文標題 Invariant patterns of clonal succession determine specific clinical features of myelodysplastic syndromes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13001-y	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 該当する

1. 著者名 Polprasert C, Takeda J, Niparuck P, Rattanathammethee T, Pirunsarn A, Suksusut A, Kobbuaklee S, Wudhikarn K, Lawasut P, Kongkiatkamon S, Chuncharunee S, Songserm K, Phowthongkum P, Bunworasate U, Nannya Y, Yoshida K, Makishima H, Ogawa S, Rojnuckarin P.	4. 巻 111
2. 論文標題 Novel DDX41 variants in Thai patients with myeloid neoplasms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 241 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02770-3	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 該当する

1. 著者名 Katagiri Seiichiro, Makishima Hideki, Azuma Kenko, Nannya Yasuhito, Saitoh Yuu, Yoshizawa Seiichiro, Akahane Daigo, Fujimoto Hiroaki, Ito Yoshikazu, Velaga Ravi, Umezu Tomohiro, Ohyashiki Junko H., Ogawa Seishi, Ohyashiki Kazuma	4. 巻 未
2. 論文標題 Predisposed genomic instability in pre-treatment bone marrow evolves to therapy-related myeloid neoplasms in malignant lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.229856	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 該当する

1. 著者名 Aly Mai, Ramdzan Zubaidah M., Nagata Yasunobu, Balasubramanian Suresh K., Hosono Naoko, Makishima Hideki, Visconte Valeria, Kuzmanovic Teodora, Adema Vera, Nazha Aziz, Przychodzen Bartlomiej P., Kerr Cassandra M., Sekeres Mikkael A., Abazeed Mohamed E., Nepveu Alain, Maciejewski Jaroslaw P.	4. 巻 3
2. 論文標題 Distinct clinical and biological implications of CUX1 in myeloid neoplasms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2164 ~ 2178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018028423	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 該当する

1. 著者名 Taguchi Masataka, Mishima Hiroyuki, Shiozawa Yusuke, Hayashida Chisa, Kinoshita Akira, Nannya Yasuhito, Makishima Hidekiら。	4. 巻 105
2. 論文標題 Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 358 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.219386	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 該当する

1. 著者名 Kotani Shinichi, Yoda Akinori, Kon Ayana, Kataoka Keisuke, Yamauchi Takuji, Aoki Kosuke, Shiraishi Yuichi, Miyano Satoru, Maeda Takahiro, Maciejewski Jaroslaw P., Takaori-Kondo Akifumi, Ogawa Seishi, Makishima Hideki	4. 巻 33
2. 論文標題 Molecular pathogenesis of disease progression in MLL-rearranged AML	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 612 ~ 624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0253-3	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 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Hideki Makishima
2. 発表標題 Clinical impacts of DDX41 mutations on myeloid neoplasms.
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideki Makishima, Seishi Ogawa
2. 発表標題 Genetic and Clinical Features of DDX41-Associated Myeloid Neoplasms.
3. 学会等名 The 13th JSH International Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideki Makishima
2. 発表標題 Germline DDX41 Mutations: Clinical Impact and Ethnic Diversity.
3. 学会等名 The 17th international congress on myelodysplastic syndromes（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Carmelo Gurnari, Hideki Makishima, et al.
2. 発表標題 Outcome Prediction in DDX41-Mutant Myelodysplastic Syndromes Is Not Possible with General Disease Schemes and Requires a Dedicated Risk Scoring System
3. 学会等名 65th ASH Annual Meeting & Exposition（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ayana Kon, Masahiro Marshall Nakagawa, Keisuke Kataoka, Nobuyuki Kakiuchi, Hideki Makishima, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa
2. 発表標題 Pathogenic Mechanisms of DDX41 Mutations in the Development of Myeloid Malignancies
3. 学会等名 65th ASH Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideki Makishima
2. 発表標題 Sequential acquisition of molecular defects in MDS.
3. 学会等名 JinLing MDS MPN summit forum 南京 中国.(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧島 秀樹
2. 発表標題 再生不良性貧血・発作性夜間血色素尿に潜むクローン性造血
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, June Takeda, Yukihide Momozawa, Ryunosuke Saiki, et al., Seishi Ogawa.
2. 発表標題 Germline DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms.
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 Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, June Takeda, Yukihide Momozawa, Ryunosuke Saiki, et al., Seishi Ogawa.
2. 発表標題 Germline DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms.
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, June Takeda, Yukihide Momozawa, Ryunosuke Saiki, et al., Seishi Ogawa.
2. 発表標題 Clinical Impacts of Germline DDX41 Mutations on Myeloid Neoplasms.
3. 学会等名 64th ASH Annual Meeting and Exposition ニューオリンズ 米国 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideki Makishima
2. 発表標題 Predisposition and progression of myelodysplastic syndromes
3. 学会等名 JSH 2020 JSH-ASH Joint Symposium (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideki Makishima et al.
2. 発表標題 Clinical Impacts of Germline DDX41 Mutations on Myeloid Neoplasms
3. 学会等名 62nd ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayana Kon, Hideki Makishima et al.
2. 発表標題 Functional Characterization of Compound DDX41 Germline and Somatic R525H Mutations in the Development of Myeloid Malignancies
3. 学会等名 62nd ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	村松 秀城 (Muramatsu Hideki) (00572570)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究分担者	前田 高宏 (Maeda Takahiro) (00791972)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	宮崎 泰司 (Miyazaki Yasushi) (40304943)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授 (17301)	

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			
米国	クリーブランドクリニック	シカゴ大学	テキサス大学	他3機関
スウェーデン	カロリンスカ大学			
タイ	チュラロンコン大学			

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	キングスカレッジ	ロンドン大学		
ドイツ	ミュンヘン白血病研究所	ハイデルベルグ大学	レーゲンスブルク大学	他1機関
イタリア	パビア大学	オスペダーレ・マッジョーレ・ ディ・ミラノ	ペルージャ大学病院	