

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08819

研究課題名(和文) CALR変異幹細胞の増幅機構及び変異体の機能モチーフを標的とした骨髄線維症の制御

研究課題名(英文) Control of myelofibrosis targeting the amplification mechanism of CALR mutant stem cells and the functional motif of CALR mutant proteins

研究代表者

幣 光太郎 (Shide, Kotaro)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：20468028

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)：世界初の血球細胞特異的Calreticulin(Calr)KOマウスを作成し、造血におけるCalrの役割について明らかにした。Calr遺伝子のヘテロ欠損がHSCsの競合再構築能を亢進させること、そしてCalrヘテロ欠損がCALR変異を有するHSCsのクローン拡大能を強化することを示した。CALR変異蛋白による増殖シグナル活性化機序に関して、変異アミノ酸配列の中から、in vitro増殖シグナル活性化に必要な部分、in vivo造腫瘍能に必要な部分を見出した。これらの部分を標的化する研究へ展開を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原発性骨髄線維症(primary myelofibrosis:PMF)、および本態性血小板血症(essential thrombocythemia:ET)に続発する二次性骨髄線維症(post-ET MF)患者の5年生存率は40%と予後不良であり、PMF、post-ET MFには臨床的なunmet needsがある。この疾患群のドライバー変異であるcalreticulin(CALR)の変異は造血幹細胞レベルで生じており、約3割の患者にみられる。本研究の成果は、CALR変異が疾患を引き起こす仕組みを明らかにしたものであり、これらの患者群を対象とした新規治療開発の基盤となるものである。

研究成果の概要(英文)：We created the first blood cell-specific Calreticulin (Calr) KO mouse that had not yet been developed, and clarified the role of Calr in hematopoiesis. We further showed that haploinsufficiency of the Calr gene enhances the competitive repopulation capacity of hematopoietic stem cells (HSCs), and also enhances the clonal expansion of HSCs with CALR mutations in myeloproliferative patients.

Regarding the mechanism of cell proliferation by CALR mutant protein, we found a sequence essential for tumorigenicity in vitro and in vivo in the amino acid sequence specific to the mutant protein. We plan to begin preclinical studies targeting these amino acids.

研究分野：血液内科学

キーワード：骨髄増殖性腫瘍 原発性骨髄線維症 造血幹細胞

1. 研究開始当初の背景

CALR は小胞体に存在しシャペロンとして機能しているが、exon9 の +1 フレームシフト変異により C 末端が変異した CALR 蛋白は *in vitro*, *in vivo* で腫瘍誘導活性を示す。CALR 変異と同じくドライバー変異である JAK2V617F 変異は PMF, post-ET MF の約 5 割の患者で見られる。JAK2 変異症例では多くの場合、DNA メチル化制御に関わる TET2 や DNMT3A、ヒストン修飾に関わる ASXL1 といった「エピゲノム制御分子の機能欠失変異」(以下、エピゲノム変異)が JAK2 変異に先行している。申請者らは、PMF 発症における異常な HSC クローンの拡大は先行するエピゲノム変異に依存していることを明らかにしてきた (Leukemia2012, Blood2015)。対照的に、CALR 変異症例では JAK2 変異症例とは異なり、先行する変異が一切無いことが最近報告された。すなわち、「先行するエピゲノム変異を持たない CALR 変異 HSC クローンは、どのようなメカニズムでクローン拡大しているのか?」は大きな謎である。

また申請者らは、変異 CALR 蛋白がトロンボポエチン受容体と結合し下流の JAK-STAT 経路を活性化する結果、*in vitro* では細胞増殖を亢進させ、*in vivo* ではマウスに ET を発症させることを明らかにしてきた (Leukemia2017)。変異 CALR の治療標的化研究の世界的潮流を分析すると、受容体との結合にも関わらず変異 CALR の「細胞膜表面」への発現を明確に示したデータは未だ得られておらず、当初期待が集まった抗体療法の開発は軌道に乗っていない。すなわち、「変異蛋白が細胞内のどこで増殖シグナルを活性化しているのか?」という問題は未解明のままである。

2. 研究の目的

「CALR 変異 HSC のクローン拡大機序」、「変異蛋白による増殖シグナル活性化機序」を解明する。

課題 : 「CALR 変異 HSC のクローン拡大機序」の解明

申請者らは、代表的な CALR 変異である CALR-del52 変異を HSC に強制発現させた CALR-del52 トランスジェニック(TG)マウスを用いて (Leukemia2017)、TG マウスと野生型マウスの HSC の自己複製能力を競合再構築移植実験で比較した。TG マウス HSC の自己複製能は野生型マウスに比べ有意に劣ることがわかった。つまり、CALR 変異には HSC クローンを拡大させる活性がない。しかし、実際のヒト患者では CALR 変異クローンは付加的な遺伝子異常なしにクローンを拡大している。そこで、申請者は CALR 変異が生じた細胞中では、野生型 CALR 蛋白量が半減していることに着目し、「CALR 蛋白半減によるハプロ不全が HSC クローンの拡大に寄与する」という仮説を立てるに至った。

本課題では、申請者が見出した現象である「CALR ハプロ不全に依存した CALR 変異 HSC クローン拡大」の分子メカニズムを同定し、治療標的としての可能性を示す。

課題 : 「変異蛋白による増殖シグナル活性化機序」の解明

ヒト変異 CALR 蛋白の C 末端には 43 アミノ酸からなる変異体特異的なアミノ酸配列が存在する。変異が同定された当初から、「正電荷アミノ酸(R/K)の集中」や、「小胞体局在モチーフ(KDEL)の喪失」が変異蛋白の活性に重要と考えられて来た。申請者らは最初に、この仮説の検証のため、CRISPR/Cas9 システムを用いて *Calr* 遺伝子 exon9 にフレームシフト変異を導入したマウス (*Calr* 変異 FS マウス)を作成した。この FS マウスに発現する変異 CALR 蛋白はヒト患者の変異体と同様に、C 末に R/K が集中し、KDEL 配列を喪失している。しかし、FS マウスはわずかな血小板増多を呈したのみであり、疾患を発症しなかった。そこで、申請者はヒトの変異 CALR 蛋白と FS マウス変異蛋白の C 末 43 アミノ酸のアライメント解析を行い、両者のアミノ酸配列の similarity (配列類似性)が 74%に留まっていることに着目した。「ヒト変異 CALR 蛋白の C 末 43 アミノ酸配列の中にも、『腫瘍誘導活性の責任アミノ酸モチーフ』が含まれている」、という独自の仮説に至った。

本課題では、その責任モチーフを同定し、その機能的意義を明らかにする。更にモチーフを標的とした機能障害ペプチドによる変異蛋白の抑制系の確立を目指す。

3. 研究の方法

課題 : 「CALR 変異 HSC のクローン拡大機序」の解明

野生型マウス、HSC 自己複製能が亢進している CALR heteroKO マウス、HSC 自己複製能が低下している CALR-del52TG マウス、CALR-del52TG/CALR heteroKO 二重変異マウス、の 4 種類のマウスから造血幹細胞を含む Lin-cKit+Sca1+(LSK)分画を純化し、RNAseq により遺伝子発現プロファイルと比較する。WT vs CALR-del52TG, WT vs heteroKO, CALR-del52TG vs CALR-del52TG/CALR heteroKO 二重変異、の比較を GSEA 解析等により行い、「CALR 変異による HSC 自

己複製能低下」、「CALRハプロ不全による自己複製能亢進」、「その両方が同時に生じた状況」の変動遺伝子群の特性を明らかにする。

また、既存の論文のRNAseqデータを用いて、TET2欠損 vs CALRheteroKO, DNMT3A欠損 vs CALRheteroKO, ASXL1欠損 vs CALRheteroKOの比較を行い、「JAK2変異症例が依存するエピゲノム変異によるクローン拡大メカニズム」と「CALR変異症例が依存するクローン拡大メカニズム」を比較し、相違点を明らかにする。

課題：「変異蛋白による増殖シグナル活性化機序」の解明

C末43アミノ酸について数アミノ酸単位の「部分欠失変異体」を作成し(図1)、表に示す4つのアッセイ系を用いて各変異体の活性をプロファイリングする。このアッセイ系では、腫瘍誘導活性のない野生型蛋白と、CALR変異蛋白の差異が明白に検出できる。

次にプロファイリングのデータから、各活性および発症に必須な「責任部位」をなるべく狭い範囲で同定する。機能阻害ペプチドを作用させるには、標的モチーフ配列は可能な限り短く(8アミノ酸未満)、そしてオフターゲット効果を避けるため変異CALR特異的な配列が望ましい。したがってアミノ酸「1個」単位の増減で変異体を作成し標的モチーフを同定する。

4. 研究成果

世界初の血球細胞特異的 *Calreticulin(Calr)*KO マウスを作成し、造血における *Calr* の役割について明らかにした。*Calr* 遺伝子のヘテロ欠損が HSCs の競合再構築能を亢進させること、そして *Calr* ヘテロ欠損が CALR 変異を有する HSCs のクローン拡大能を強化することを示した。

CALR 変異蛋白による増殖シグナル活性化機序に関して、変異アミノ酸配列の中から、*in vitro* 増殖シグナル活性化に必要な部分、*in vivo* 造腫瘍能に必要な部分を見出した。これらの部分を標的化する研究へ展開を予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kawano Noriaki, Saito Noriyuki, Yoshida Shuro, Kitanaka Akira, Shide Kotaro, Marutsuka Kousuke, Ohshima Koichi, Shimoda Kazuya	4. 巻 256
2. 論文標題 Immunohistopathological Analysis of Extramedullary Hematopoiesis and Angiogenesis of Spleen in a Case of Primary Myelofibrosis with Huge Splenomegaly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 119 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.256.119	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 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 1 ~ 18
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 Shimoda Kazuya, Ozono Yoshinori, Shide Kotaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Fibrocytes in primary myelofibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 2101 ~ 2103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27971	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	4. 巻 365
2. 論文標題 Calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Rev Cell Mol Biol	6. 最初と最後の頁 179 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ircmb.2021.05.005	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ozono Yoshinori, Shide Kotaro, Kameda Takuro, Kamiunten Ayako, Tahira Yuki, Sekine Masaaki, Akizuki Keiichi, Nakamura Kenichi, Iwakiri Hisayoshi, Sueta Mitsue, Hidaka Tomonori, Kubuki Yoko, Yamamoto Shojiro, Hasuike Satoru, Sawaguchi Akira, Nagata Kenji, Shimoda Kazuya	4. 巻 35
2. 論文標題 Neoplastic fibrocytes play an essential role in bone marrow fibrosis in Jak2V617F-induced primary myelofibrosis mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 454-467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-020-0880-3	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 -

1. 著者名 幣 光太郎	4. 巻 30
2. 論文標題 マウスモデルを用いた骨髄増殖性腫瘍発症機構の解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 サイトメトリリーサーチ	6. 最初と最後の頁 15-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18947/cytometryresearch.30.2_15	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 Ogasawara Toshie, Kawauchi Kiyotaka, Ono Takuya, Marshall Shoko, Shide Kotaro, Shimoda Kazuya, Mori Naoki, Sakura Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 JAK2-negative acute monocytic leukemia with TET2 mutation in essential thrombocythemia with JAK2 mutation with literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia Research Reports	6. 最初と最後の頁 100194 ~ 100194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2019.100194	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 Kotaro Shide	4. 巻 111
2. 論文標題 The role of driver mutations in myeloproliferative neoplasms: insights from mouse models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 206-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02803-x	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 Keiichi Akizuki, Masaaki Sekine, Yasunori Kogure, Takuro Kameda, Kotaro Shide, Junji Koya, Ayako Kamiunten, Yoko Kubuki, Yuki Tahira, Tomonori Hidaka, Takumi Kiwaki, Hiroyuki Tanaka, Yuichiro Sato, Hiroaki Kataoka, Keisuke Kataoka & Kazuya Shimoda	4. 巻 20
2. 論文標題 TP53 and PTEN Mutations Were Shared in Concurrent Germ Cell Tumor and Acute Megakaryoblastic Leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-6497-0.	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 Makoto Yoshimitsu, Miho Hachiman, Yuichiro Uchida, Naosuke Arima, Akihiko Arai, Yuhei Kamada, Kotaro Shide, Masafumi Ito, Kazuya Shimoda, Kenji Ishitsuka	4. 巻 110
2. 論文標題 Essential thrombocytosis attributed to JAK2-T875N germline mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 584-590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02725-8.	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 Ozono Y., Shide K., Toyoshima F., Takaishi Y., Tsuchimochi M., Kamiunten A., Kameda T., Nakamura K., Miike T., Kusumoto K., Iwakiri H., Hasuike S., Nagata K., Sawaguchi A., Shimoda K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Monocyte-derived fibrocytes elimination had little contribution on liver fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatobiliary Pancreat Dis Int .	6. 最初と最後の頁 348-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hbpd.2019.02.002.	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 Kanako Wakahashi, Kentaro Minagawa, Yuko Kawano, Hiroki Kawano, Tomohide Suzuki, Shinichi Ishii, Akiko Sada, Noboru Asada, Mari Sato, Shigeaki Kato, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Toshimitsu Matsui and Yoshio Katayama	4. 巻 133
2. 論文標題 Vitamin D Receptor-Mediated Skewed Differentiation of Macrophages Initiates Myelofibrosis and Subsequent Osteosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1619-1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-09-876615.	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 幣光太郎	4. 巻 78
2. 論文標題 CALR変異によるMPN発症機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 678-674
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 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 3. 幣光太郎, 下田和哉	4. 巻 78
2. 論文標題 骨髄増殖性腫瘍におけるJAK阻害薬の使用基準	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 870-876
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 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 幣光太郎	4. 巻 79
2. 論文標題 マウスモデルによるMPNの病態解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 542-549
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 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 幣光太郎, 下田和哉	4. 巻 79
2. 論文標題 骨髄増殖性腫瘍の病期進展メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 697-701
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 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15件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kotaro Shide
2. 発表標題 Role of driver mutations revealed from MPN mouse models.
3. 学会等名 The 12th JSH International Symposium 2021 in Kamakura, AS II-3, Kamakura JAPAN (WEB併用) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro 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 The 83th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology, OS2-7A-14, Sendai JAPAN, Sep 24.2021 (口演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayako Kamiunten, Yuki Tahira, Keiichi Akizuki, Masaaki Sekine, Takuro Kameda, Kotaro Shide, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Kazuya Shimoda
2. 発表標題 Loss of EZH2 does not affect the severity of murine myeloproliferative neoplasms with CALR mutation
3. 学会等名 The 83th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology, OS2-7A-3, Sendai JAPAN, Sep 24.2021 (口演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kotaro Shide, Saki Ogawa, Ayako Kamiunten et al.
2. 発表標題 RNA splicing machinery gene mutations in patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) in Japan
3. 学会等名 The 83th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology, OS2-7B-4, Sendai JAPAN, Sep 24.2021 (口演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Tahira, Kotaro Shide, Ayako Kamiunten, Takuro Kameda, Keiichi Akizuki, Masaaki Sekine, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Kazuya Shimoda
2. 発表標題 Renal impairment associated with myeloproliferative neoplasm (MPN)
3. 学会等名 The 83th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology, PS-11-6, Sendai JAPAN, Sep 23.2021 (ポスター)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kotaro Shide
2. 発表標題 はじめての血液学2、血球増加症へのアプローチ
3. 学会等名 The 82th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology, SN-2, Kyoto JAPAN (WEB開催), Oct 10.2020 (教育講演)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kotaro Shide, Ayako Kamiunten, Yoshinori Ozono, Takuro Kameda, Yuki Tahira, Keiichi Akizuki, Masaaki Sekine, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Kazuya Shimoda
2. 発表標題 Mechanism of enhanced IL1 production induced by JAK2V617F
3. 学会等名 The 82th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology, OS-25-5, Kyoto JAPAN (WEB開催), Oct 10.2020 (口演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Tahira , Kotaro Shide , Yoshinori Ozono , Ayako Kamiunten , Takuro Kameda , Keiichi Akizuki , Masaaki Sekine , Tomonori Hidaka , Yoko Kubuki , Kazuya Shimoda
2. 発表標題 Myeloproliferative neoplasm (MPN) nephropathy in a Jak2V617F induced MPN mouse model
3. 学会等名 The 82th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology, PS-12-6, Kyoto JAPAN (WEB開催), Oct 10.2020 (ポスター)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogawa S, Shide K, Kamiunten A, Kubuki Y, Takeuchi M, Matsue K, Shimomura T, Suzushima H, Kawano N, Yamashita K, Yasumi M, Karasuno T, Imataki O, Kadowaki N, Yonezawa A, Otsuka E, Hidaka T, Kameda T, Akizuki K, Sekine M, Tahira Y, Shimoda K
2. 発表標題 SRSF2, U2AF1, and IDH mutations in patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) in Japan
3. 学会等名 The 82th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology, OS-27-4, Kyoto JAPAN (WEB開催), Oct 10.2020 (口演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shiho Fujiwara , Kotaro Shide , Kazuya Shimoda , Nobuyuki Arima , Yukiko Kimura , Yuko Watanabe , Taizo Shimomura , Hitoshi Suzushima
2. 発表標題 A case of 5q deletion syndrome with CALR mutation
3. 学会等名 The 82th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology, PS-15-10, Kyoto JAPAN (WEB開催), Oct 10.2020 (ポスター)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusuke Kirishima, Tomofumi Misaka, Tetsuro Yokokawa, Kento Wada, Koki Ueda, Koichi Sugimoto, Keiji Minakawa, Kazuhiko Nakazato, Takafumi Ishida, Motohiko Oshima, Shuhei Koide, Kotaro Shide, Kazuya Shimoda, Atsushi Iwama, Kazuhiko Ikeda, Yasuchika Takeishi
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, abstract 12873 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kotaro Shide, Takuro Kameda, Ayako Kamiunten, Yoshinori Ozono, Yuki Tahira, Masaaki Sekine, Masaya Ono, Takako Yokomizo, Sho Kubota, Keiichi Akizuki, Yoko Kubuki, Tomonori Hidaka, Goro Sashida, Kazuya Shimoda
2. 発表標題 The Role of Calreticulin in Normal Hematopoiesis and Neoplastic Hematopoiesis of Myeloproliferative Neoplasms
3. 学会等名 American Society of Hematology the 61st Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Ozono, Kotaro Shide, Takuro Kameda, Ayako Kamiunten, Yuki Tahira, Masaaki Sekine, Keiichi Akizuki, Kenichi Nakamura, Hisayoshi Iwakiri, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Satoru Hasuike, Fumiyo Toyoshima, Akira Sawaguchi, Kenji Nagata, Kazuya Shimoda
2. 発表標題 Depletion of Neoplastic CD11b Positive Cells in Jak2V617F Mutant Mice Reduced Fibrocytes in Bone Marrow and Improved Myelofibrosis
3. 学会等名 American Society of Hematology the 61st Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 幣光太郎、亀田拓郎、上運天綾子、大園芳徳、尾野雅哉、横溝貴子、久保田翔、田平優貴、秋月溪一、関根雅明、久富木庸子、日高智徳、指田吾郎、伊川正人、下田和哉
2. 発表標題 Calreticulin不全が造血系に与える影響
3. 学会等名 The 81th Annual Meeting of the Japanese society of Hematology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 幣 光太郎
2. 発表標題 マウスモデルを用いた骨髄増殖性腫瘍発症機構の解析
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

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