

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08822

研究課題名(和文) RUNX1-EV11型白血病の分子病態の解明と分子標的療法の開発

研究課題名(英文) Molecular pathogenesis and molecular therapy in RUNX1-EV11-type leukemia.

研究代表者

三谷 絹子 (Mitani, Kinuko)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：50251244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：RUNX1-EV11は、t(3;21)の結果形成されるキメラ型転写因子遺伝子であり、急性巨核芽球性白血病の発症、あるいは、慢性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群の白血病化の原因遺伝子である。骨髄移植実験により得たRUNX1-EV11型モデルマウスを使用し、マウス由来の白血病細胞においてSKP2がRUNX1-EV11の下流分子であるかどうかを解析した。SKP2を共発現させた白血病細胞はモック細胞に比して増殖能の低下が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RUNX1-EV11型白血病は極めて予後が不良であり、化学療法のみでは治癒は困難である。今回作製されたモデルマウスを解析することにより、予後不良の白血病の発症機構が詳細に解明されることが期待される。また、これらの知見を基にして、今後新規の分子標的療法の開発が可能となる。RUNX1-EV11はキメラ型転写因子でありヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は有力な治療候補薬となるが、今後SKP2を標的とした分子標的療法が開発されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：RUNX1-EV11 is a chimeric transcription factor generated by t(3;21) and causes the development of acute megakaryoblastic leukemia or transformation of chronic myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome. We created RUNX1-EV11-type model mice by retroviral infection and transplantation experiments. By using primary leukemic cells derived from the mice, we investigated whether SKP2 is one of downstream targets for RUNX1-EV11. Retroviral introduction of SKP2 inhibited their proliferation in cell culture, indicating that SKP2 could be a novel target of molecular therapy for RUNX1-EV11-type leukemia.

研究分野：血液内科学

キーワード：RUNX1-EV11 t(3;21) 急性巨核芽球性白血病 SKP2 ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

1. 研究開始当初の背景

ヒト白血病の多くは造血幹細胞レベルの異常で発症してくることが知られている。急性骨髄性白血病 (AML) では正常幹細胞と類似の性質を有する白血病幹細胞 (leukemic stem cell:LSC) が存在し、この LSC より盛んに増殖するより分化した白血病細胞集団が供給される。一方、慢性骨髄性白血病 (CML) 及び骨髄異形成症候群 (MDS) のような慢性に経過する骨髄性腫瘍の場合にも、病初期から LSC が存在する。しかしながら、これらの LSC は分化傾向を示し (ただし、MDS の場合には無効造血を起こす)、直ちに急性白血病に移行する訳ではない。発症後に様々な遺伝子変異を獲得することにより、一定の期間を経過した後急性白血病に移行する。骨髄性白血病の原因遺伝子は、class I 変異 (増殖促進: チロシンキナーゼ遺伝子の活性化型変異)、class II 変異 (分化抑制: 転写因子、p53 の失活型変異)、及び class III 変異 (エピジェネティクス制御異常: DNA メチル化制御遺伝子変異、ヒストン修飾遺伝子変異、RNA スプライシング制御因子遺伝子変異) に分類される。AML の LSC は、発症時より、class II あるいは class III の遺伝子異常を背景にすでに class I の遺伝子変異を獲得している。一方、CML の原因遺伝子 BCR-ABL は非受容体型チロシンキナーゼ遺伝子であり、class I 変異に分類される。増殖能力のある LSC が class II 変異を獲得して分化能を失うことにより、急性転化を起こすと考えられている。MDS では病初期には class III 変異、特にメチル化制御因子遺伝子の変異が観察され、病期の進展とともに class III 変異のヒストン修飾制御因子遺伝子の変異、class II 変異の RUNX1 遺伝子の変異等が蓄積し、白血病化の際には class I 変異が役割を担う。これらの疾患を治癒させるには、LSC を根絶する必要がある。しかしながら、LSC は、正常の造血幹細胞と同様に自らを守る巧妙な仕組みを持っている。すなわち、骨髄微小環境を形成するニッチ細胞との相互作用により、化学療法や分子標的療法の効果を妨げる分裂静止期にとどまり、その生存を維持している。この生存の維持機構を解明し、これを標的とした分子標的療法を開発することにより、初めて白血病は治癒可能な疾患となる。さらに、慢性に経過する CML や MDS を急性化させる最後のワン・ヒットを回避する、あるいは、その機能を抑制することが出来れば、生命予後の大幅な改善が期待される。

2. 研究の目的

研究代表者は、CML の巨核芽球性急性転化の症例から t(3;21)(q26;q22) の結果形成されるキメラ型転写因子遺伝子 RUNX1-EVI1 をクローニングした (Mitani, Hirai, et al. EMBO J, 1994)。t(3;21)(q26;q22) は急性巨核芽球性白血病 (FAB 分類 M7:AMgL) 及び CML あるいは MDS の白血病化の際に観察される染色体異常であり、RUNX1-EVI1 は造血幹細胞腫瘍の白血病化の原因遺伝子であると考えられる。RUNX1-EVI1 は、Runt ドメインまでの RUNX1 の N 末端領域に EVI1 の全長が結合した構造を持っている。RUNX1 は RUNT ファミリーに属する転写因子である。N 末の Runt ドメインで DNA に結合し、C 末の転写活性化領域で標的遺伝子の転写を活性化する。RUNX1 の細胞生物学的機能は骨髄球系細胞の分化誘導である (Tanaka, Mitani, Hirai, et al. EMBO J, 1995)。RUNX1 の機能は発生工学的に解析されている。ノックアウトマウスでは、卵黄嚢における一次造血は保存されるが、胎仔肝における成体型造血は完全に廃絶する。コンディショナル技術を用いて RUNX1 遺伝子を誘導性に後天的に欠失させると、造血前駆細胞の数が増加し、T・B リンパ球の発生及び巨核球の成熟が抑制される (Ichikawa, Mitani, Hirai, et al. Nat Med, 2004)。一方、EVI1 は zinc finger 型の転写因子である。過剰発現は AMgL に特徴的に観察されるが、一般的に AML の予後不良因子である。RUNX1-EVI1 には主に 2 つの機能がある。ひとつは野生型 RUNX1 に対するドミナント・ネガティブ効果であり (Tanaka, Mitani, Hirai, et al. MCB, 1995)、もうひとつは EVI1 の過剰発現効果である。後者には、TGFβシグナルに対する阻害効果 (Kurokawa, Mitani, Hirai, Nature, 1994; Tanaka, Mitani, Hirai, et al. Blood, 1998)、顆粒球の分化因子 CEBPA に対する抑制効果 (Tokita, Mitani, et al. Cancer Sci, 2007)、AP-1 活性に対する刺激効果 (Tanaka, Mitani, Hirai, et al. JBC, 1994) がある。これらの機能は細胞生物学の系で証明されたものであるが、分子生物学的には EVI1 部分でのコリプレッサー CtBP を介するヒストン脱アセチル化酵素のリクルートが重要な分子基盤である。本研究グループはすでに発生工学マウス (ヘテロノックインマウス) を作製し、個体レベルでの機能を検証している (Maki, Mitani, et al. Blood, 2005)。RUNX1-EVI1 ヘテロノックインマウスは胎生中期に中枢神経と脊髄の出血により致死となり、胎仔肝造血は完全に廃絶していた。これらの表現型は RUNX1 ノックアウトマウスとほぼ同じであり、RUNX1-EVI1 は個体レベルでも野生型 RUNX1 に対してドミナント・ネガティブ効果を発揮することが明らかになった。一方、造血コロニー・アッセイにより、RUNX1-EVI1 の胎仔肝には、三血球系統に分化・形態異常 (赤芽球消失、骨髄球の分化抑制、巨核球の分離膜の異常) を示し、継代能力のある造血前駆細胞が存在することが示された。ヘテロノックインマウスは胎生致死であったため、出生後の造血能に対する効果は解析できなかったが、キメラノックインマウスは AMgL を発症した (Maki, Mitani, et al. Leukemia, 2006)。本研究では、多数の個体を解析するために骨髄移植実験によりモデルマウスを作製し、発症した腫瘍の表現型を詳細に解析するとともに、RUNX1-EVI1 の下流候補分子の検証を行う。

さらに、RUNX1-EVI1 個体の骨髄ニッチ細胞の機能の変化を解析する。最後に、RUNX1-EVI1 を標的とした分子治療の可能性を追求する。

3. 研究の方法

(1) RUNX1-EVI1 の白血病モデルマウスの解析

RUNX1-EVI1 レトロウイルスを 5-FU 処理後のマウス骨髄細胞に感染させ、骨髄移植を行うことにより、すでに白血病モデルマウスを得ている。白血病細胞を用いて、以下の解析を行う。

- ① 骨髄、脾臓、肝臓のスタンプ標本及び病理組織標本を用いて形態学的観察を行う。腫瘍細胞の電子顕微鏡的観察も行い、特に PPO (血小板ペルオキシダーゼ) の有無を確認する。
- ② 表面マーカー解析 (造血幹細胞マーカー, Scf, c-kit; 巨核球マーカー, CD41; 赤芽球マーカー, CD71, TER119; 骨髄球マーカー, Gr-1, Mac-1) を行い、白血病細胞の細胞系列を決定するとともに、骨髄内での LSK 細胞 (c-kit+Sca-1+Lineage-) の増加の有無を確認する。
- ③ 造血細胞のコロニー・アッセイ法を用いて、RUNX1-EVI1 細胞のコロニー形成能の変化を検討する。また、コロニー形成細胞を形態学的に観察し、分化・形態の異常の有無を明らかにする。さらに、RUNX1-EVI1 コロニーが継代可能かどうかを明らかにする。
- ④ RUNX1-EVI1 骨髄移植マウスの白血病細胞を用いて継代移植実験を施行し、白血病の発症時期、表現型等を同様に解析する。
- ⑤ 各白血病発症個体の白血病細胞よりゲノムを抽出して、ウイルスの挿入部位を明らかにする。このことにより、RUNX1-EVI1 の協調遺伝子の有無が明らかになる。

(2) RUNX1-EVI1 の分子生物学的機能 (標的遺伝子等) の解析

RUNX1-EVI1 の野生型 RUNX1 に対するドミナント・ネガティブ効果の標的候補を、マウス造血前駆細胞に RUNX1-EVI1 レトロウイルスを感染させると発現が低下し、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤処理後に発現が回復する遺伝子として同定している (Maki, Mitani, et al. *Int J Hematol*, 2013: アポトーシス誘導因子遺伝子の FADD と造血幹細胞制御因子遺伝子の SKP2)。

- ① SKP2 の CHIP アッセイ及びレポーター・アッセイ: SKP2 が RUNX1/EVI1、すなわち RUNX1 の直接の標的遺伝子であるかどうかを CHIP アッセイ及びレポーター・アッセイにより確認する。CHIP アッセイには、RUNX1 蛋白を発現しており、RUNX1 の標的遺伝子 (CEBPA 等) の同定に用いられてきた白血病細胞株 Jurkat を用いる。RUNX1 結合部位 (PEBP2 部位) を含む SKP2 遺伝子のプロモーター・エンハンサー領域を増幅する PCR プライマーを作製する。レポーター・アッセイには、RUNX1 結合部位 (PEBP2 部位) を含む SKP2 遺伝子のプロモーター・エンハンサー領域をクローニングしたレポーターを用いる。RUNX1 と C/EBFβ 共発現により転写が活性化され、その転写活性化能を RUNX1-EVI1 がドミナント・ネガティブに抑制するかどうかを観察する。
- ② RUNX1-EVI1 と SKP2 の分子生物学的相互作用の確認: RUNX1-EVI1 と SKP2 分子の会合の有無を免疫沈降法により確認する。最初は COS 細胞に RUNX1-EVI1 と SKP2 を過剰発現させる。会合が確認された場合には、RUNX1-EVI1 発現ヒト白血病細胞株 SKH1 (Mitani, et al. *Br J Haematol*, 1995) を用いて、内因性蛋白の会合の有無を確認する。さらに、SKP2 はユビキチンリガーゼであるので、共発現により RUNX1-EVI1 の発現が低下する可能性がある。SKH1 に SKP2 レトロウイルスを感染させて、RUNX1-EVI1 蛋白の発現レベル及びユビキチン化状態に変化がないかどうかをウエスタン解析により検討する。shRNA を用いて、SKP2 のノックダウン効果も明らかにする。
- ③ RUNX1-EVI1 と SKP2 の細胞生物学的相互作用の確認: SKP2 との共発現により RUNX1-EVI1 のマウス造血前駆細胞での細胞生物学的効果 (液体培養系における成熟好中球への分化抑制能及びメチルセルロース上でのコロニー形態異常・継代活性) が減弱するかどうかを確認する。さらに、モック細胞、SKP2 発現細胞、RUNX1-EVI1 発現細胞、RUNX1-EVI1+SKP2 発現細胞の発現アレイ解析を行い、SKP2 との共発現で回復する経路を同定する。最後にマウス個体での白血病発症を SKP2 がレスキューできるかどうか、あるいは、遅延させられるかどうかを観察する。そのために、個体由来の白血病細胞に SKP2 レトロウイルスを感染させた後、二次移植を行う。
- ④ RNA-seq 法による網羅的標的遺伝子の探索: SKP2 を同定したのと同様の手法を用いて、RNA-seq 法により網羅的な標的遺伝子の探索を行う。

(3) RUNX1-EVI1 型白血病におけるニッチの機能変化の検討

- ① RUNX1-EVI1 モデルマウスとコントロールマウスの大腿骨細胞から骨髄組織を除き、コラゲナーゼ処理を施すことにより bone-derived cell (endosteal cell) を調整する。Sca-1 及び ALCAM (activated leukocyte cell-adhesion molecule) の発現パターンにより、白血病個体における骨芽細胞 (ALCAM-/Sca-1-, ALCAM+/Sca-1-) 及び間葉系前駆細胞 (ALCAM-/Sca-1+) の分布の変化を解析する (Nakamura, et al. *Blood*, 2010)。また、各

分画において、RUNX2, オステオポンチン、オステオカルシン等の骨細胞マーカー、あるいは Endoglin 等の間葉系細胞のマーカーの発現の変化の有無を定量 PCR 法により検討する。RNA-seq を用いた網羅的検討も行う。

- ② 白血病細胞個体のニッチ形成ストローマ細胞を 2 週間程度培養・増幅した後、正常マウス骨髄由来の LSK 細胞とサイトカイン非存在下に 48 時間共培養する。共培養した造血細胞を用いて、コロニー (CFU-C あるいは CFU-Mix) 形成能の変化の有無を観察する。また、共培養した細胞を用いて骨髄移植実験を行い、正常ニッチ細胞と共培養した場合に比べて、造血再構築能に変化がないかどうかを検討する。さらに、RNA-seq 解析を行い、共培養後の LSK 細胞の遺伝子発現に変化がないかどうかを、正常及び白血病個体由来ニッチ細胞と比較する。特に、細胞接着に関する遺伝子 (Cxcr4, Itg2b, Itgb2, cd44, cdn2, Vcam1 等) 及び幹細胞の維持に関連する遺伝子 (Gf11, Hoxb4, Tel, Cdknfc, Foxo3, Sox2 等) の発現変化に注目する。
- ③ 逆に、RUNX1-EVI1 白血病モデルマウスから抽出した LSC を正常マウス由来のストローマ細胞と共培養した際のニッチ細胞の遺伝子発現の変化についても A. と同様に検討する。RUNX1-EVI1 マウス由来の LSC が生物学的にストローマ細胞を教育したかどうかを明らかにする目的で、共培養後のストローマ細胞上で正常の LSK 細胞とさらに共培養を行い、この LSK 細胞のコロニー形成能の変化を検討するとともに、骨髄移植実験を施行する。
- ④ マウス個体内で LSC が骨髄ニッチの骨芽細胞と相互作用しているかどうかを、免疫染色により検討する。幹細胞のマーカーとして Sca-1 を、ニッチ骨芽細胞のマーカーとして ALCA 及びオステオカルシンを用いる。

(4) RUNX1-EVI1 型白血病モデルマウスにおけるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の有効性の検討

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(トリコスタチン A 及びバルプロ酸)が RUNX1 転座型白血病細胞株において増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することを報告している (Sasaki, Mitani, et al. Cencer Sci, 2008)。RUNX1-EVI1 モデルマウス由来の白血病細胞を二次移植する際にヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の腹腔内投与を継続し、白血病発症の有無あるいは遅延の有無を観察する。

4. 研究成果

RUNX1-EVI1 は、t(3;21)の結果形成されるキメラ型転写因子遺伝子であり、急性巨核芽球性白血病の発症、あるいは、慢性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群の白血病化の原因遺伝子である。RUNX1 に対するドミナント・ネガティブ効果と EVI1 過剰発現効果により、白血病を発症させる。RUNX1-EVI1 型モデルマウスを得た。モデルマウスの一部は、8 ヶ月以内に急性巨核芽球性白血病を発症し、一部は白血病を発症せず、1 年程度で末梢血の血小板数増加を示した。非白血病個体では、血小板数増加に加えて、貧血と白血球数低下を示す個体もあった。骨髄では、CD41 陽性の巨大な異形巨核球が増殖しており、異形赤芽球の増加も観察された。骨髄の線維化は見られなかった。これらの異形細胞は脾臓にも浸潤しており、巨脾を呈する個体では、正常の白脾髄の構造が破壊されていた。白血病個体では、貧血様肝臓と巨大脾腫が存在した。末梢血は汎血球減少症を呈し、特に貧血は重篤であった。白血病細胞は、形態学的に赤芽球様に見えるものと、巨核芽球様に見えるものが存在した。いずれの白血病細胞も c-kit、CD41 及び CD31 陽性であり、TER119 は陰性であった。電子顕微鏡解析では、血小板ペルオキシダーゼは陰性であったが、多数の中心体とアルファ顆粒が観察された。これらの白血病細胞は二次移植、三次移植が可能であり、二次移植、三次移植の個体はより早期に白血病を発症した。しかしながら、二次移植、三次移植の個体においても、白血病細胞の表現形質 (c-kit、CD41 及び CD31 陽性、TER119 は陰性) に変化はなかった。以上のことから、RUNX1-EVI1 は巨核球系列の白血病を誘導することが明らかになった。本研究者は、in vitro の実験系を用いて、RUNX1-EVI1 の下流候補遺伝子として、造血幹細胞制御に役割を担う SKP2 を同定している。SKP2 が in vitro (造血コロニー・アッセイ) 及び in vivo (二次移植) の系で、実際に下流遺伝子として機能するかどうかを検証した。マウス造血前駆細胞にレトロウイルスで RUNX1-EVI1 を発現させ造血コロニー・アッセイを行うと、芽球様コロニーを形成し、継代活性を発揮する。RUNX1-EVI1 に SKP2 を共発現させると、コロニーは単球様に分化するが、継代活性は完全には消失しなかった。モデルマウスから取り出した白血病細胞に SKP2 レトロウイルスを感染させると、モック細胞に比べて増殖能が低下した。SKP2 を共発現させた白血病細胞を二次移植すると白血病発症が遅延する傾向が観察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kawabata H, Usuki K, Shindo-Ueda M, Kanda J, Tohyama K, Matsuda A, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Miyazaki Y, Kurokawa M, Arai S, Mitani K, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes.	4. 巻 110
2. 論文標題 Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 10.1007/s12185-019-02710-1	6. 最初と最後の頁 533-542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02710-1	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 Naka K, Ochiai R, Matsubara E, Kondo C, Yang KM, Hoshii T, Araki M, Araki K, Sotomaru Y, Sasaki K, Mitani K, Kim D-W, Ooshima A, Kim SJ.	4. 巻 11
2. 論文標題 The lysophospholipase D enzyme Gdpd3 is required to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Comm	6. 最初と最後の頁 4681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18491-9	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 Ishida T, Hideo Kimura H, Ozaki S, Kubo K, Sunami K, Takezako N, Fujita H, Hayashi8 T, Toru Kiguchi T, Ohashi K, Yamamoto S, Takamatsu H, Kosugi H, Ohta K, Sakai R, Handa H, Kondo Seiji, Abe Y, Omoto E, Mitani K, Morita S, Murakami H, Shimizu K.	4. 巻 99
2. 論文標題 Continuous lenalidomide treatment after bortezomib-melphalan-prednisolone therapy for newly diagnosed multiple myeloma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1063-1072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-03988-6	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 Nakamura F, Arai H, Tokita K, Furuichi S, Sugita-Nagasawa F, Takahashi W, Handa T, Iso H, Tadokoro J, Tsurumi S, Nakamura Y, Nakamura Y, Sasaki K, Seo S, Ichikawa M, Mitani K.	4. 巻 62
2. 論文標題 ECAM is an effective and safe anthracycline-containing regimen for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin Lymphoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia & Lympho	6. 最初と最後の頁 239-242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2020.1817442	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 Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, Nagafuji K, Usuki K, Uoshima N, Fujisaki T, Kosugi H, Matsumura I, Sasaki K, Kizaki M, Sawa M, Hidaka M, Kobayashi N, Ichikawa S, Yonemura Y, Enokitani K, Matsuda A, Ozawa K, Mitani K, Lee JW, Nakao S.	4. 巻 192
2. 論文標題 Efficacy and safety of romiprostim in refractory aplastic anemia: a Phase II/III, multicenter, open-label study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Haematol	6. 最初と最後の頁 190-199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17190	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 Fujishima N, Kohmaru J, Koyota S, Kuba K, Saga T, Omokawa A, Moritoki Y, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Tohyama K, Yamasaki H, Usuki K, Nakashima Y, Sato S, Miyazaki Y, Nannya Y, Ogawa S, Sawada K, Mitani K, Hirokawa M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Clonal hematopoiesis in adult pure red cell aplasia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81890-5	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 Nakamura F, Arai H, Nannya Y, Ichikawa M, Furuichi S, Nagasawa F, Takahashi W, Handa T, Nakamura Y, Tanaka H, Nakamura Y, Sasaki K, Miyano S, Ogawa S, Mitani K.	4. 巻 113
2. 論文標題 Development of Philadelphia chromosome-negative acute myeloid leukemia with IDH2 and NPM1 mutations in a patient with chronic myeloid leukemia who showed a major molecular response to tyrosine kinase inhibitor therapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 936-940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03074-7	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 Ochi Y, Yoshida K, Huang YJ, Kuo MC, Nannya Y, Sasaki K, Mitani K, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat comm	6. 最初と最後の頁 2833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23097-w	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 Nakamura F, Nakamura Y, Nannya Y, Arai H, Shimbo K, Nakamura Y, Seo S, Sasaki K, Ichikawa M, Ogawa S, Mitani.	4. 巻 17
2. 論文標題 Emergence of t(3;21)(q26.2;q22) during eltrombopag treatment in a patient with relapsed aplastic anemia who received chemotherapy for angioimmunoblastic T-cell lymphoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia Research Reports	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.lrr.2022.100305	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7件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 三谷絹子
2. 発表標題 急性白血病の分子病態と分子標的療法.
3. 学会等名 第59日本癌治療学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirohiko Shibayama, Yasuyoshi Morita, Motoshi Ichikawa, Yasuhito Nannya, Hitoshi Hanamoto, Yoshinobu Maeda, Tomoko Hata, Toshihiro Miyamoto, Hiroshi Kawabata, Kazuto Takeuchi, Hiroko Tanaka, Junji Kishimoto, Satoru Miyano, Itaru Matsumura, Seishi Ogawa, Koichi Akashi, Yuzuru Kanakura, Kinuko Mitani
2. 発表標題 ASXL1 mutations predict a poor response to darbepoetin alfa in anemic patients with low-risk MDS.
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yotaro Ochi, Kenichi Yoshida, Ko Sasaki, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Masashi Sanada, Satoru Miyano, Kinuko Mitani, Seishi Ogawa, et al.
2. 発表標題 Prognostic Relevance of Genetic Abnormalities in Blastic Transformation of Chronic Myeloid Leukemia.
3. 学会等名 第62回米国血液学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Hitoshi Hanamoto, Yasuyoshi Morita, Motoshi Ichikawa, Yasuhito Nannya, Hirohiko Shibayama, Yoshinobu Maeda, Tomoko Hata, Toshihiro Miyamoto, Hiroshi Kawabata, Kazuto Takeuchi, Hiroko Tanaka, Junji Kishimoto, Satoru Miyano, Itaru Matsumura, Seishi Ogawa, Koichi Akashi, Yuzuru Kanakura, Kinuko Mitani.
2. 発表標題	ASXL1 Mutations Predict a Poor Response to Darbeopetin Alfa in Anemic Patients with Low-risk MDS: A Multicenter, Phase II Study.
3. 学会等名	第62回米国血液学会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	佐々木光、永澤英子、吉田健一、竹田淳恵、白石友一、千葉健一、田中洋子、岡田 愛、宮野 悟、市川 幹、小川誠司、三谷絹子
2. 発表標題	慢性骨髄性白血病の病態進展におけるMIR9の機能.
3. 学会等名	第56回日本臨床分子医学会学術集会.
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Kinuko Mitani
2. 発表標題	Myelodysplastic syndromes ~Recent progresses in molecular and immune therapies~.
3. 学会等名	5th Asean Federation of Hematology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	中村文美、中村由香、新井ほのか、高橋 渉、半田智幸、仲村祐子、瀬尾幸子、佐々木光、市川 幹、三谷絹子
2. 発表標題	AA治療後に悪性リンパ腫を発症し、AAの再燃中にt(3;21)を伴うMDSに移行した1例.
3. 学会等名	第11回日本血液学会 関東甲信越地方会
4. 発表年	2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

獨協医科大学 内科学（血液・腫瘍）
<https://dept.dokkyomed.ac.jp/dep-m/hematol/>

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	佐々木 光 (Sasaki Ko) (60282638)	獨協医科大学・医学部・准教授 (32203)	
研究分担者	市川 幹 (Ichikawa Motoshi) (60463840)	獨協医科大学・医学部・准教授 (32203)	
研究分担者	中村 由香 (Nakamura Yuka) (80364595)	獨協医科大学・医学部・講師 (32203)	

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