

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591398

研究課題名(和文) 家族性MDS由来iPS細胞を用いたRUNX1変異によるMDSの分子発症機序の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of myelodysplastic syndromes (MDS) using RUNX1-mutated iPS cells derived from familial MDS patients

研究代表者

原田 浩徳 (Harada, Hironori)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：10314775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：先天性RUNX1変異を有する家族性MDS患者の非腫瘍細胞である末梢血リンパ球からiPS細胞を樹立し、これを用いてRUNX1変異と協調する遺伝子異常の解明を行ってMDS発症の分子機構解明を目指した。樹立したiPS細胞は血液細胞への分化が障害されており、特に巨核球への分化が抑制され機能も低下していた。しかし、長期培養でも芽球増加は認められず、MDS発症には付加的遺伝子異常が必要と考えられ、家族性MDS患者の網羅的遺伝子解析によりCDC25C変異を同定した。

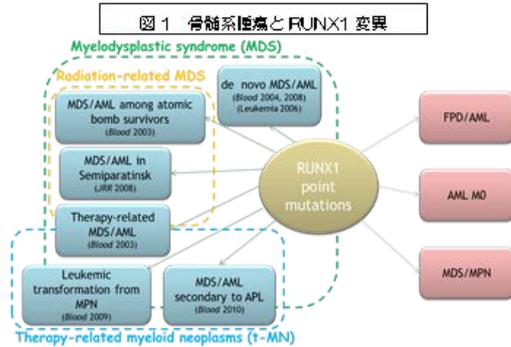
研究成果の概要(英文)：We established RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells (iPSs) derived from familial myelodysplastic syndromes (MDS) pedigrees. Familial MDS-iPSCs were clearly defective in the emergence of hematopoietic progenitors and differentiation of megakaryocytes. The familial MDS-iPSCs are thought to be a useful tool to investigate RUNX1 mutant-mediated molecular mechanisms of MDS, however, blast cells did not expand during long time culture. Therefore, additional gene abnormalities should be required to develop MDS. We investigated gene abnormalities in familial MDS patients with RUNX1-mutations using whole-exome sequencing. As a result, we identified recurrent CDC25C mutations to drive malignant transformation in familial MDS pedigrees.

研究分野：血液内科学

キーワード：家族性MDS iPS細胞 RUNX1変異 骨髓異形成症候群 CDC25C変異

1. 研究開始当初の背景

骨髄異形成症候群 (MDS) は多段階の遺伝子異常蓄積を経て発症することが知られており、これまでに様々な遺伝子異常が同定されてきた。中でも RUNX1 変異は常染色体優性遺伝を呈する家族性 MDS の原因遺伝子異常である。研究代表者は RUNX1/AML1 転写因子の正常・異常造血に及ぼす中心的な役割の解明を目指してきた。これまで明らかにした骨髄系腫瘍における RUNX1 変異結果を図 1 に示す。



RUNX1 遺伝子の点突然変異が芽球 5%以上の MDS や MDS から移行した急性骨髄性白血病 (AML) 患者の約 20% に認められ (Blood 2004) 核被害者や化学療法・放射線治療歴のある人々で高頻度であり (Blood 2003; J Rad Res 2008; Blood 2009; Blood 2010) 様々な DNA 障害性要因に対して RUNX1 が高い感受性を持つ可能性が示唆された。さらに化学療法剤などの外的要因が、実際に RUNX1 遺伝子再構成を引き起こすことを証明した。

さらに、RUNX1 変異の生化学的・生物学的機能解析によって MDS 分子発症機序の解明を試み、RUNX1 変異が他の遺伝子異常と協調して MDS 発症に寄与することを、マウスモデルおよびヒト CD34 陽性細胞を用いて明らかにしてきた。

RUNX1 変異体の腫瘍原性を検討するため、共同研究により N 末 (D171N) および C 末 (S291fsX300) 変異体レトロウイルスを用いたマウス移植実験を行ったところ、変異体導入マウスは MDS 様の造血異常を来し、特に N 末変異体は EVI1 遺伝子と協調して白血病を発症することを示した (Blood 2008)。またヒト造血幹細胞に RUNX1 変異体を導入すると、患者病態に類似して、N 末と C 末の変異体で異なる細胞増殖を再現できることを見出した (J Cell Physiol 2009)。また、MDS 発症には複数の遺伝子異常の蓄積が必要であることから、RUNX1 遺伝子変異と協調して MDS/AML 発症に関与する遺伝子変異の同定を試み、RTK ~ RAS シグナル伝達系がセカンドヒットの好発部位であることを明らかにした (Leukemia 2006)。さらに、RUNX1 変異を有する患者で高発現の BMI1 遺伝子が、RUNX1 変異体と協調して MDS 発症に関与することをヒト造血幹細胞で示し、マウス移植実験でも確認した。RUNX1 変異

に高率に合併する 7q- の責任候補遺伝子 EZH2 遺伝子と RUNX1 変異体との協調作用は、共同研究が進行中である。

以上の研究代表者らの研究に先立ち、1999 年、常染色体優性遺伝疾患である「高率に急性骨髄性白血病に進展する血小板異常症 (FPD/AML)」の原因遺伝子異常として RUNX1 遺伝子変異が同定され、これがその後の様々な造血器腫瘍の原因遺伝子異常研究の発端となった。これまでに世界で約 20 家系が報告されており、近年本邦でも相次いで家系が報告されており、全国調査が開始された。FPD/AML は、年齢とともに進行する血小板減少症と骨髄異形成、および白血病移行が特徴で、家族性 MDS とみなされる病態である。先天的に RUNX1 変異を有するにもかかわらず、小児期には無症状か血小板減少が見られるだけで、白血病移行は成人後の症例が大半であることから、遺伝子異常の積み重ね、あるいは何らかの抑制機構の破綻など、発症に至るまでにはいくつかの段階を経る必要があることが推測されている。FPD/AML 患者の造血幹細胞は、MDS 発症機序のモデルとして遺伝子異常の積み重ねや発がん抑制機構の破綻など発症に至るまでの段階を解析できると推測された。

2. 研究の目的

本研究計画では、RUNX1 変異にどのような多段階の分子異常の蓄積がおこって MDS 発症に至るのかを解明することを目的としている。MDS 症例の網羅的解析を行い、発症に関与する遺伝子異常の同定を行う。RUNX1 変異を有する未発症あるいは低リスク MDS 状態の FPD/AML 患者の末梢血リンパ球 (非腫瘍細胞) を用いて iPS 細胞を樹立し、これを用いて生理学的発現量の RUNX1 変異をもつ造血幹細胞への分化誘導システムを確立する。この RUNX1 変異を有するヒト造血幹細胞に、新たに同定した遺伝子異常を導入することによって MDS 発症の分子機構解明を目指す。さらに、MDS 治療における新規分子標的療法の開発につなげることを目指す。家族性 MDS の原因遺伝子である RUNX1 変異が、「MDS 幹細胞」を規定する遺伝子異常であることを証明し、RUNX1 変異を有する幹細胞が遺伝子異常を積み重ねていくことで MDS 発症に至る過程を明らかにする。

本研究の特長は、未発症の家族性 MDS 患者のリンパ球から iPS 細胞を樹立し、造血細胞に分化させて MDS 発症機序の解明を試みる点である。iPS 細胞を用いて造血器腫瘍の発症機序を解明しようという試みは既に始まっており、これは iPS 細胞が凍結保存可能で、未分化性を維持したまま増幅可能であることを利用し、iPS 細胞を再分化させることによって、患者から直接採取することの出来ない量の疾患細胞を用いた各種解析を行うというものである。しかし既に腫瘍化した細胞

胞は様々な遺伝子異常がすでに生じているため、iPS 化は困難で成功報告例はわずかである。一方本研究は、単一遺伝子異常のみを有すると考えられる未発症家族性 MDS 症例のリンパ球から iPS 細胞を樹立する試みである。大量の細胞採取を目的としたものではなく、iPS 細胞から再分化させた造血幹細胞が遺伝子異常を獲得して MDS 発症に至る経過を長期培養期間に観察していく研究である。これまでにマウス・ヒト過剰発現にて検討してきた RUNX1 変異体の生物学的役割を、正常発現レベルで生理学的に近い状態で検討できる。他にはない新たな手法であり、MDS 発症機序、特に N 末と C 末の変異体型による違いを解明するうえで有用と考えられる。また、家族性 MDS においても、孤発性の MDS 症例の場合と同様に、RUNX1 変異のタイプによって血球減少が主であったり、白血病に移行しやすかったりなど、MDS からの白血病移行率に差がある。このことから、変異体の生化学的活性に依存した発症機序や協調遺伝子の相違などが想定される。また、正常の対立アレルも RUNX1 変異を獲得した場合には、最末分化型の AML(M0)を発症することから、付加遺伝子異常としての RUNX1 変異も興味深い。できるだけ多くの家系から、様々なタイプの RUNX1 変異を有する iPS 細胞を樹立し、様々な協調遺伝子を導入して、その生物学的活性を比較することで、MDS の分子病態が明らかになるものと期待される。遺伝子異常が明らかになることで、治療戦略にも有用な情報をもたらす。

3. 研究の方法

1) RUNX1 遺伝子変異による家族性 MDS 家系の検索

(1) 家族性 MDS (FPD/AML) 家系の検索

研究へのインフォームド・コンセントが得られた造血器腫瘍(主に MDS・白血病)患者の骨髓液あるいは末梢血から、DNA・RNA を抽出する。血液疾患に関する家族歴を患者および家族から詳細に聴取し、血縁者内に複数の造血器腫瘍が認められた場合、DNA を用いた RUNX1 変異解析を行う。変異が同定された場合、生殖細胞系列での変異を証明する目的で口腔粘膜スミアの採取を行い、DNA を抽出して RUNX1 変異を確認する。RUNX1 変異体のタイプと造血器腫瘍の遺伝浸透度についても検討する。

(2) 未発症家族性 MDS 家系構成員の検出

RUNX1 変異が同定された造血器腫瘍患者の血縁者から同意が得た上で、末梢血液を採取して DNA を抽出し、RUNX1 変異解析を行う。変異が同定された場合には遺伝子カウンセリングを行い、研究への同意を得る。

2) iPS 細胞の樹立、造血幹細胞への再分化と長期培養

(1) iPS 細胞樹立

白血病を発症していない FPD/AML 患者や、1) で検出された未発症の家族性 MDS

家系構成員から末梢血リンパ球を無菌的に単離する。RUNX1 変異体のタイプにより異なる結果が予測されるため、様々な RUNX1 変異を有する複数の家系から樹立する。iPS 細胞の樹立は、慶應義塾大学で既に確立されている方法により、共同研究により行う。

(2) 造血幹細胞への再分化と長期培養

iPS 細胞をメチルセルロース培養、OP9 または MS-5 ストローマ細胞との共培養、あるいは各種サイトカイン存在下での培養により、造血幹細胞への分化を誘導する。長期に培養を行い、形態、表面抗原、増殖能などの変化を、正常 iPS 分化細胞と比較し、MDS 幹細胞としての生物学的性状を解析する。様々な培養期間・分化段階で遺伝子プロファイリング用のサンプルを保存する。

3) MDS 発症に協調して働く遺伝子の同定

(1) MDS 幹細胞と正常造血幹細胞の遺伝子プロファイリングの比較

MDS 症例、特に家族性 MDS 症例の次世代シーケンスによる網羅的解析を行い、DNA レベルの遺伝子変異に加えて RNA や miRNA の発現異常を検討し、MDS 発症に関わる遺伝子異常の同定を行う。RUNX1 変異幹細胞と正常幹細胞の遺伝子プロファイリングを検討する。遺伝子発現の違いをマイクロアレイで検討し、RUNX1 遺伝子異常によって引き起こされる造血器腫瘍の分子機序を解明する。

(2) RUNX1 変異 iPS 細胞への協調遺伝子導入

樹立した iPS 細胞～造血幹細胞に、これまでに RUNX1 変異の協調遺伝子として同定されている EVI1、BMI1 などの過剰発現遺伝子をレトロウイルスで導入する。長期に培養を行い、形態、表面抗原、増殖能などの生物学的性状の変化を解析して、様々な遺伝子(正常または異常)の過剰発現による影響や MDS 発症機序を検討する。

(3) 協調遺伝子導入による遺伝子プロファイリングの検討

遺伝子導入した RUNX1 変異 iPS 細胞と正常 iPS 分化細胞との遺伝子発現比較をマイクロアレイで検討し、特異的なマーカーを同定して MDS の根治的治療法の開発につなげる。また MDS 発症時の遺伝子変化を網羅的に解析する。

4. 研究成果

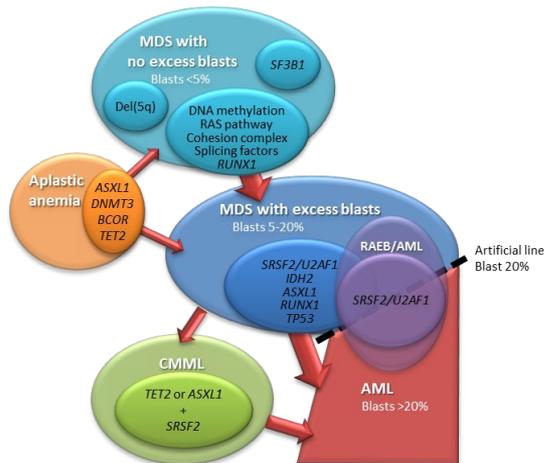
家族性 MDS 由来の 3 種類の iPS 細胞を樹立し、in vitro で造血幹細胞様の CD34 陽性細胞まで分化誘導するシステムを確立した。樹立した家族性 MDS 由来 iPS 細胞は、正常の iPS 細胞同様、未分化性と多能性を保持していることが確認された。これらの iPS 細胞を造血幹細胞、さらに各系統の血液細胞へと in vitro で分化させたが、いずれの血液細胞へも分化が障害されていることが明らかになった。特に、巨核球系への分化が抑制され、機能低下も認められた。これは、家族性 MDS

家系における巨核球・血小板異常と同様であった。さらに、血液前駆細胞への分化も障害されており、これが家族性 MDS の MDS 原性・AML 発症の根幹、いわば pre MDS stem cell となっていると推測された。しかし、iPS 細胞から分化させた血液細胞を長期培養しても、MDS でみられるような芽球の増加は認められなかった。このことから、MDS 発症には RUNX1 変異だけでなく、付加的遺伝子異常が必要であることが明らかになった。そこで、様々な協調遺伝子異常の iPS 細胞への導入を試みた。しかし、通常の造血幹細胞には導入可能である遺伝子でも、iPS 細胞への導入は非常に困難であり、繰り返し試みているが良好なデータが得られなかった。

そのため、ヒト臍帯血由来造血幹細胞やマウス骨髄細胞への導入により、RUNX1 変異と協調遺伝子異常の協調作用の実証を試みた。RUNX1 変異体と協調して MDS 発症に関わる遺伝子異常として、BMI1 遺伝子過剰発現、Ezh2 欠損を証明し、また RUNX1 の標的として Hmga2 が造血器腫瘍発症機序に関わっていることを示した。

さらに、全国規模の家族性 MDS 患者調査分子疫学的調査に班員として参加し、網羅的遺伝子解析の結果から、FPD/AML 家系構成員の MDS 発症時に付加的に獲得される遺伝子異常として、CDC25C 変異を同定した。さらに複数の候補遺伝子異常を同定している。

以上の結果を踏まえ、RUNX1 変異を含めた MDS 発症に関わる遺伝子異常の全体像の考察を行い、現時点での造血器腫瘍発症に関わる遺伝子異常を図 2 に総括した。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 26 件)

Harada H, Harada Y. Recent advances in myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and its implications for targeted therapies. *Cancer Sci* 106(4): 329-336, 2015. doi:10.1111/cas.12614 (査読有)

Inoue D, Kitaura J, Matsui H, Hou HA, Chou WC, Nagamachi A, Kawabata KC, Togami K, Nagase R, Horikawa S, Saika M, Micol JB, Hayashi Y, Harada Y, Harada H, Inaba T, Tien HF, Abdel-Wahab O, Kitamura T. SETBP1 mutations drive leukemic transformation in ASXL1-mutated MDS. *Leukemia* 29(4): 847-57, 2015. doi:10.1038/leu.2014.301 (査読有)

Togami K, Kitaura J, Uchida T, Inoue D, Nishimura K, Kawabata KC, Nagase R, Horikawa S, Izawa K, Fukuyama T, Nakahara F, Oki T, Harada Y, Harada H, Aburatani H, Kitamura T. A C-terminal mutant of CCAAT-enhancer-binding protein alpha (C/EBPalpha-C(m)) downregulates Csf1r, a potent accelerator in the progression of acute myeloid leukemia with C/EBPalpha-C(m). *Exp Hematol* 43(4): 300-308, 2015. doi:10.1016/j.exphem.2014.11.011 (査読有)

Sakurai M, Kunimoto H, Watanabe N, Fukuchi Y, Yuasa S, Yamazaki S, Nishimura T, Sadahira K, Fukuda K, Okano H, Nakauchi H, Morita Y, Matsumura I, Kudo K, Ito E, Ebihara Y, Tsuji K, Harada Y, Harada H, Okamoto S, Nakajima H. Impaired hematopoietic differentiation of RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients. *Leukemia* 28(12): 2344-54, 2014. doi:10.1038/leu.2014.136 (査読有)

Lam K, Muselman A, Du R, Harada Y, Scholl AG, Yan M, Matsuura S, Weng S, Harada H, Zhang DE. Hmga2 is a direct target gene of RUNX1 and regulates expansion of myeloid progenitors in mice. *Blood* 124(14): 2203-12, 2014. doi:10.1182/blood-2014-02-554543 (査読有)

Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. Recurrent CDC25C mutations drive

malignant transformation in FPD/AML. *Nat Commun* 5: 4770, 2014. doi:10.1038/ncomms5770 (査読有)

Sashida G, Harada H, Matsui H, Oshima M, Yui M, Harada Y, Tanaka S, Mochizuki-Kashio M, Wang C, Saraya A, Muto T, Hayashi Y, Suzuki K, Nakajima H, Inaba T, Koseki H, Huang G, Kitamura T, Iwama A. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukaemic transformation. *Nat Commun* 5: 4177, 2014. doi:10.1038/ncomms5177(査読有)

Nakahara F, Kitaura J, Uchida T, Nishida C, Togami K, Inoue D, Matsukawa T, Kagiya Y, Enomoto Y, Kawabata KC, Chen-Yi L, Komeno Y, Izawa K, Oki T, Nagae G, Harada Y, Harada H, Otsu M, Aburatani H, Heissig B, Hattori K, Kitamura T. Hes1 promotes blast crisis in chronic myelogenous leukemia through MMP-9 upregulation in leukemic cells. *Blood* 123(25): 3932-42, 2014. doi:10.1182/blood-2013-01-476747 (査読有)

Uchida T, Kitaura J, Nakahara F, Togami K, Inoue D, Maehara A, Nishimura K, Kawabata KC, Doki N, Kakihana K, Yoshioka K, Izawa K, Oki T, Sada A, Harada Y, Ohashi K, Katayama Y, Matsui T, Harada H, Kitamura T. Hes1 upregulation contributes to the development of FIP1L1-PDGRA-positive leukemia in blast crisis. *Exp Hematol* 42(5): 369-79, 2014. doi:10.1016/j.exphem.2014.01.009 (査読有)

Inoue D, Kitaura J, Togami K, Nishimura K, Enomoto Y, Uchida T, Kagiya Y, Kawabata KC, Nakahara F, Izawa K, Oki T, Maehara A, Isobe M, Tsuchiya A, Harada Y, Harada H, Ochiya T, Aburatani H, Kimura H, Thol F, Heuser M, Levine RL, Abdel-Wahab O, Kitamura T: Myelodysplastic syndromes are induced by histone methylation-altering ASXL1 mutations. *J Clin Invest* 123(11): 4627-4640, 2013. doi:10.1172/JCI70739 (査読有)

Imagawa J, Harada Y, Shimomura T, Tanaka H, Okikawa Y, Harada H: High early death rate in elderly patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid combined chemotherapy. *Int J Hematol* 98(2): 264-266, 2013. doi:10.1007/s12185-013-1390-0 (査読有)

Harada Y, Inoue D, Ding Y, Imagawa J, Doki N, Matsui H, Yahata T, Matsushita H, Ando K, Sashida G, Iwama A, Kitamura

T, Harada H: RUNX1/AML1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine myelodysplastic syndromes. *Blood* 121(17): 3434-3446, 2013. doi:10.1182/blood-2012-06-434423 (査読有)

Imagawa J, Tanaka H, Matsumoto K, Morita K, Harada Y, Harada H: A sharp fluctuation in peripheral blood cells shortly after dasatinib administration. *Int J Hematol* 96(2): 194-199, 2012. doi:10.1007/s12185-012-1138-2 (査読有)

Nitta H, Harada Y, Hyodo H, Kimura A, Harada H: Expansion of CD8+/perforin+ T-cells predicts response to ciclosporin A therapy in patients with erythroid hypoplasia/aplasia. *Br J Haematol* 157(5): 641-645, 2012. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09057.x (査読有)

Oki T, Kitaura J, Watanabe-Okochi N, Nishimura K, Maehara A, Uchida T, Komeno Y, Nakahara F, Harada Y, Sonoki T, Harada H, Kitamura T: Aberrant expression of RasGRP1 cooperates with gain-of-function NOTCH1 mutations in T-cell leukemogenesis. *Leukemia* 26(5): 1038-1045, 2012. doi:10.1038/leu.2011.328 (査読有)

Matsuda A, Taniwaki M, Jinnai I, Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Tohyama K, Takatoku M, Ozawa K: Morphologic analysis in myelodysplastic syndromes with del(5q) treated with lenalidomide. A Japanese multiinstitutional study. *Leuk Res* 36(5): 575-580, 2012. doi:10.1016/j.leukres.2011.11.011 (査読有)

[学会発表](計 25 件)

Harada H, Shibayama H, Jang JH, Shimazaki R, Mitani K, Sawada K, Kim H-J. A randomized study to determine the optimal dose of darbepoetin alfa in patients with low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA, 2014/12/6-9.

Harada H, Harada Y, Inoue D, Ding Y, Sashida G, Iwama A, Nakajima H, Tanaka J, Komatsu N, Kitamura T. C-terminal truncation type of RUNX1 mutants induce MDS/AML via gain-of-function mechanisms. The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Osaka 大阪国際会議場 (大阪市北区),

2014/10/31-11/2.

Harada H, Harada Y, Inoue D, Sashida G, Iwama A, Nakajima H, Komatsu N, Kitamura T. C-terminal truncation type of RUNX1 mutants induce MDS/AML via gain-of-function mechanisms. ISEH 43rd Annual Scientific Meeting, Montreal, Canada, 2014/8/21-24.

原田浩徳 . 骨髄異形成症候群の分子病態と治療 . 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会教育講演 , 福岡国際会議場 (福岡市博多区) , 2014/7/17-19 .

Miyama T, Harada Y, Ichinose T, Harada H: RUNX3 overexpression may participate in the development of MDS/AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Sapporo ロイトン札幌他 (札幌市中央区) , 2013/10/11-13.

Harada H, Harada Y, Inoue D, Ding Y, Matsui H, Sashida G, Iwama A, Kitamura T: RUNX1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine MDS/AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Sapporo ロイトン札幌他 (札幌市中央区) , 2013/10/11-13.

原田浩徳: アザチジンによる MDS 治療 . [骨髄異形成症候群 (MDS) の分子病態、診断と治療] . 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会 , 東北大学百周年記念会館 (仙台市青葉区) , 2013/8/29-31.

Harada H, Harada Y, Inoue D, Kitamura K: RUNX1/AML1 mutants collaborate with BMI1 in the development of myelodysplastic syndromes. EMBO Workshop RUNX transcription factors in development & disease (19th International RUNX Workshop), Wilsede, Germany, 2013/6/16-19.

Harada H, Inoue D, Doki N, Ding Y, Harada Y, Kitamura K: RUNX1/AML1 mutants collaborate with BMI1 in the development of myelodysplastic syndromes (MDS) / acute myeloid leukemia (AML) in a mouse BMT model. 54th ASH Annual Meeting and Exposition Atlanta, USA, 2012/12/8-11.

Harada H, Inoue D, Ding Y, Imagawa J, Harada Y, Kitamura T: RUNX1/AML1 mutants collaborate with BMI1 in the development of myelodysplastic syndromes. The 74th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto 京都国際会館 (京都市左京区) , 2012/10/19-21.

Harada H, Harada Y, Inoue D, Kitamura T: RUNX1/AML1 mutants collaborate with BMI1 in the development of myelodysplastic syndromes. The 71st

Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Sapporo ロイトン札幌他 (札幌市中央区) , 2012/9/19-21.

Harada H, Harada Y, Inoue D, Kitamura K: RUNX1/AML1 mutants collaborate with BMI1 in the development of myelodysplastic syndromes. ISEH 41st Annual Scientific Meeting, Amsterdam, Netherland, 2012/8/24-26.

原田浩徳: 放射線関連 MDS・白血病の発症機序における RUNX1/AML1 変異の役割 . [シンポジウム放射線障害と血液疾患] , 第 52 回日本リンパ網内系学会総会 , 福島ビューホテル (福島県福島市) , 2012/6/14-16.

Harada H, Harada Y: Molecular mechanisms of myelodysplastic syndromes by RUNX1/AML1 mutations, Plenary Session I: MDS/MPN. The 3rd JSH International Symposium 2012 in Kawagoe, Kawagoe Prince Hotel, Kawagoe, Japan, 2012/5/26-27.

[図書] (計 4 件)

原田浩徳 . 骨髄異形成症候群 . ガイドライン外来診療 2015 , 日経メディカル開発 , 694 (pp495-497) , 2015 年 .

原田結花 , 原田浩徳 : エピゲノム異常と発がん . 「 第 2 章 造血器腫瘍の発症機序 」 新・カラーテキスト血液病学 , 木崎昌弘編 , 中外医学社 , 688 (pp41-45) , 2013 年 .

原田結花 , 原田浩徳 : MDS に対する新規治療薬の適応と治療成績 . EBM 血液疾患の治療 2012-2013 , 金倉 譲 , 木崎昌弘 , 鈴木律朗 , 神田善伸編 , 中外医学社 , 594 (pp30-36) , 2012 年 .

原田結花 , 原田浩徳 : DNA メチル化阻害剤の開発と作用機構 . 造血器腫瘍とエピジェネティクス 治療への応用と新たな展開 , 木崎昌弘編 , 医薬ジャーナル社 , 251 (pp49-58) , 2012 年 .

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

原田 浩徳 (Harada, Hironori)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号 : 1 0 3 1 4 7 7 5

(2) 研究分担者

原田 結花 (Harada, Yuka)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号 : 5 0 3 7 9 8 4 8