

平成 30 年 5 月 13 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09460

研究課題名(和文) エピジェネティック制御破綻によるRUNX異常からのMDS/MPN分子発症機構解明

研究課題名(英文) Overexpression of RUNX1 short isoform induced by epigenetic dysregulation in the development of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

研究代表者

原田 浩徳 (Harada, Hironori)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：10314775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：慢性骨髄単球性白血病(CMML)を中心とした骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍(MDS/MPN)患者のエピジェネティック関連遺伝子変異解析を行ったところ、スプライシング因子SRSF2変異およびU2AF1変異を高頻度に認めた。さらに、MDS/MPN発症に関与するスプライシング因子変異の標的遺伝子として、患者CD34陽性細胞における遺伝子発現解析とMDS由来細胞株へのSRSF2変異体導入実験からRUNX1aを同定した。この結果から、MDS/MPN発症においてスプライシング因子変異によるRUNX1a過剰発現を介した機序の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：RUNX1 mutations have been shown to contribute to the development of myeloid neoplasms and are frequently identified in patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) including chronic monocytic leukemia (CMML). The RUNX1 gene has several isoforms. We focused on both functional full-length isoforms RUNX1b and the short isoform RUNX1a. RUNX1a has a dominant negative effect on RUNX1b. We quantified expression levels of RUNX1 isoforms in CD34+ cells from patients with MDS/MPN. We found that RUNX1a was overexpressed in MDS/MPN patients, and that these levels of expression increased as the disease progressed. Furthermore, the aberrant splicing resulting in RUNX1a was shown to be caused by splicing factor mutations that are frequently detected in MDS/MPN. We demonstrated for the first time that in addition to RUNX1 mutations, overexpression of RUNX1a induced by splicing factor mutations may have an important role in disease progression in MDS/MPN patients.

研究分野：血液内科学

キーワード：RUNX1 慢性骨髄単球性白血病(CMML) MDS/MPN スプライシング因子 BMTモデル

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は RUNX1 転写因子の正常・異常造血における必然性を究明している。図 1 に、これまでに行った RUNX1 変異解析結果を示す。

1) RUNX1 変異が骨髄異形成症候群 (MDS) や MDS から移行した急性骨髄性白血病 (AML) を中心とした骨髄性腫瘍患者で高頻度に認められることを見出した (Blood 2003, Blood 2004, J Rad Res 2008, Blood 2009, Blood 2010)。

2) RUNX1 変異と協調して MDS/AML 発症に関与する遺伝子変異として、RTK ~ RAS シグナル伝達系や DNA 修復経路の異常が高頻度であることを見出した (Leukemia 2006, Leukemia 2012)。

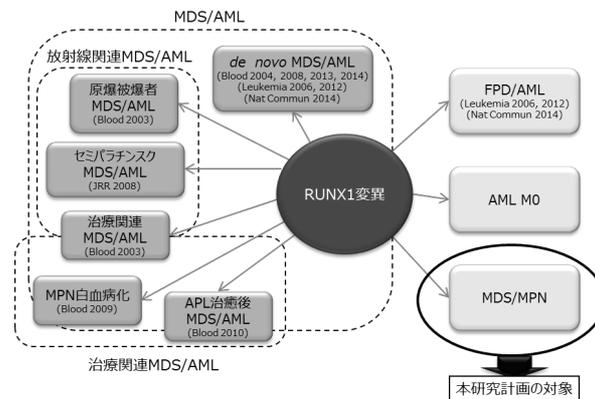
3) RUNX1 変異体導入マウスは MDS/AML 様の造血異常を来し、Evi1 高発現と協調して白血病を発症することを明らかにした (Blood 2008)。

4) 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た細胞増殖を再現でき、RUNX1 変異患者では BMI1 が高発現で、増殖能を欠く変異体も BMI1 と共発現させることで腫瘍性増殖能を獲得することを明らかにした (Blood 2013 他)。

5) RUNX1 変異に高率に合併する 7q- の責任候補遺伝子 EZH2 遺伝子変異と RUNX1 変異体との協調作用を解明した (Nat Commun 2014)。

6) RUNX1 変異が原因の家族性 MDS の解析も試み、CDC25C による AML を発症する分子発症機序を解明し (Nat Commun 2014) iPS 細胞を樹立して造血機能破綻機構を解明した (Leukemia 2014)。

図1 RUNX1変異を持つ骨髄性腫瘍の分子発症機序解明



以上のように、これまでに RUNX1 変異による骨髄性腫瘍の分子発症機序の解明を試み、RUNX1 変異が種々の遺伝子異常と協調して発症に寄与することをマウスモデル・ヒト CD34 陽性細胞を用いて明らかにした。一方、RUNX1 変異が高頻度に認められる疾患として慢性骨髄単球性白血病 (CMML) を中心とした骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN) が報告されていたが、症例数が少なく十分に解析されていない。また、RUNX1 変異を有する MDS 症例を経時的に観察していると CMML 様の病態となる症例が認められることから、同一の症例が単に診断時期の違いによって早期には MDS、後期には MDS/MPN と分類されている可能性も否定できず、診断にさえ苦慮する。MDS/MPN 症例では網羅的遺伝子解析により多数の遺伝子変異が同定されたが、その病態解明は十分ではなく、確立した治療法もない。

2. 研究の目的

本研究では、MDS/MPN 病態を呈する骨髄性腫瘍患者の遺伝子変異・発現異常を広く解析して原因遺伝子異常を同定し、*in vitro* および *in vivo* での腫瘍原性を解析することにより、RUNX 異常を中心とした MDS/MPN 発症の分子機構の解明を目的とする。

1) MDS/MPN 症例の網羅的遺伝子変異解析によって様々な遺伝子変異が同定されたが、病型を規定するような特異的な遺伝子異常はなく、MDS など他の骨髄系腫瘍と共通のものである。初発遺伝子変異としてエピジェネティック制御因子の異常が同定されており、これら遺伝子異常と RUNX1 異常は高頻度に共存することが知られている。しかし、エピジェネティック制御破綻の標的は明らかになっていない。その一方で、我々はこれまでの検討で RUNX1・RUNX2・RUNX3 の発現異常を見出している。そこで、エピジェネティック制御破綻によって RUNX ファミリー因子異常が誘導され、MDS/MPN 発症に至るのではないかと想定した。

2) エピジェネティック調節制御因子異常によって引き起こされる RUNX ファミリー因子の異常を解明し、MDS/MPN の分子発症メカニズムが明らかにする。有効な治療法のない MDS/MPN に対する新規の分子標的薬の開発を目指す。

3. 研究の方法

初診時から MDS/MPN と診断された症例に加え、臨床経過中に MDS から MDS/MPN へと進展した症例や MDS/MPN から AML、MDS/MPN から骨髄線維症へと病型が進行した症例も含めて、遺伝子変異と CD34 陽性細胞での遺伝子発現を経時的に解析することにより、MDS/MPN 病態を形成する特異的異常を探索する。

1) 説明文書および同意文書を用いたインフォームド・コンセントが得られた造血器腫瘍患者から経時的な骨髄液・末梢血の採取および臨床情報収集を行う。DNA・CD34 陽性細胞・RNA を抽出後、遺伝子変異および発現量を網羅的に解析し、臨床病態と各種遺伝子異常との関連を

検討する。本研究は順天堂大学および東京薬科大学倫理審査委員会の承認済みである。

2) 同定した変異体および野生型の cDNA および shRNA を作成しレトロウイルスベクターに挿入する。

3) 作成したレトロウイルスベクターを用いて正常または患者 CD34 陽性細胞や MDS 由来細胞株 TF-1 に遺伝子導入し、*in vitro* における造血細胞の分化・増殖能、生存率、自己複製能を検討して生物学的機能を解析する。

4) 目的遺伝子をマウス造血幹細胞へ導入した骨髓移植モデルマウスを作成し、*in vivo* における白血病原性についての検討を行い、生物学的機能を解析する。

4. 研究成果

1) MDS および MDS/MPN 患者症例における遺伝子変異解析

MDS/MPN 患者の遺伝子変異解析を行ったところ、スプライシング因子 *SRSF2* 変異および *U2AF1* 変異を高頻度に認めた。さらに、MDS に範囲を拡げてスプライシング因子の変異解析を行ったところ、スプライシング因子変異を持つ MDS は単球比率が高い症例が多く、その後 CMML へ移行した症例が複数存在することを見出した。このことは、*SRSF2* 変異および *U2AF1* 変異が骨髓造血器腫瘍における単球増加・MDS/MPN 病型決定因子である可能性を示唆している。また、MDS で高率に変異がみられる *RUNX1* 変異を検討したところ、MDS よりもさらに高頻度に変異が認められた。

2) MDS および MDS/MPN 患者症例における遺伝子発現解析

MDS/MPN 患者から分取した CD34 陽性細胞における *RUNX1* アイソタイプの発現量を検討した。造血幹細胞の増殖を促進することが示されている *RUNX1a* は MDS/MPN において過剰発現しており、逆に正常アイソタイプである *RUNX1b* の発現が抑制されていた。

3) スプライシング因子変異による *RUNX1a* 発現誘導

症例の検討からスプライシング因子変異と *RUNX1a* 過剰発現に有意な関連性が示されたことから、スプライシング因子変異の標的の一つが *RUNX1a* であることが示唆された。そこで、TF-1 細胞株に *SRSF2* 変異体を導入したところ、*RUNX1a* の過剰発現が誘導され、逆に *RUNX1b* の発現が抑制された。また、TF-1 細胞株に *SRSF2* 変異体を過剰発現すると単球系への分化が誘導されたが、*SRSF2* 変異体を過剰発現した TF-1 細胞株において shRNA による *RUNX1a* のノックダウンをおこなうと分化誘導はみられなかった。

4) 骨髓移植モデルマウスによる検討

RUNX1a 過剰発現、*SRSF2* 変異体単独、*SRSF2* 変異体と *RUNX1* 変異体をそれぞれマウス造血幹細胞に導入し、骨髓移植モデルマウスの作成を試みた。*RUNX1a* 過剰発現マウスの一部に MDS/MPN 様の表現型を呈するものがみられた。一方、*SRSF2* 変異体導入マウスはその発現を長期間維持することができなかった。マウスにおけるスプライシング因子の安定した発現誘導実験は技術的に困難であると思われた。

5) まとめ

MDS/MPN の発症には、*RUNX1* 遺伝子変異に加え、スプライシング因子変異による *RUNX1a* 過剰発現を介した機序の存在が示唆された。本研究成果を踏まえて、*RUNX1* の異常に起因する MDS/MPN の診断法の確立と治療法の開発を目指し、研究を継続していく。

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)

1. Kawabata KC, Hayashi Y, Inoue D, Meguro H, Sakurai H, Fukuyama T, Tanaka Y, Asada S, Fukushima T, Nagase R, Takeda R, Harada Y, Kitaura J, Goyama S, Harada H, Aburatani H, Kitamura T. High expression of ABCG2 induced by EZH2 disruption plays pivotal roles in MDS pathogenesis. *Leukemia*. 2018 32(2):419-428; doi: 10.1038/leu.2017.227 (査読有)
2. Sakurai H, Harada Y, Ogata Y, Kagiya Y, Shingai N, Doki N, Ohashi K, Kitamura T, Komatsu N, Harada H. Overexpression of RUNX1 short isoform has an important role in the development of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood Advances*. 2017 1(18):1382-1386; doi: 10.1182/bloodadvances.2016002725 (査読有)
3. Hayashi Y, Harada Y, Huang G, Harada H. Myeloid neoplasms with germ line RUNX1 mutation. *Int J Hematol*. 2017 106(2):183-188. doi: 10.1007/s12185-017-2258-5. (査読あり)
4. Harada H. Guest Editorial: Understanding of MPN and MDS/MPN based on molecular pathogenesis and clinical aspects. *Int J Hematol*. 2017;105(6):709-10. doi:10.1007/s12185-017-2244-y (査読有)
5. Kobayashi S, Kobayashi A, Osawa Y, Nagao S, Takano K, Okada Y, Tachi N, Teramoto M, Kawamura T, Horiuchi T, Kato S, Maekawa T, Yamamura T, Watanabe J, Harada Y, Harada

- H, Sato K, Kimura F. Donor cell leukemia arising from preleukemic clones with a novel germline DDX41 mutation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2017;31(4):1020-2. doi:10.1038/leu.2017.44 (査読有)
6. 原田浩徳: MDS 分子病態研究の進歩. *臨床血液*. 58(10):1941-1950. 2017 (査読有)
 7. Yoshimi A, Toya T, Nannya Y, Takaoka K, Kirito K, Ito E, Nakajima H, Hayashi Y, Takahashi T, Moriya-Saito A, Suzuki K, Harada H, Komatsu N, Usuki K, Ichikawa M, Kurokawa M. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to hematological malignancies: a nationwide survey in Japan. *Ann Oncol*. 27(5): 887-95, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw066 (査読有)
 8. Sashida G, Wang C, Tomioka T, Oshima M, Aoyama K, Kanai A, Mochizuki-Kashio M, Harada H, Shimoda K, Iwama A. The loss of Ezh2 drives the pathogenesis of myelofibrosis and sensitizes tumor-initiating cells to bromodomain inhibition. *J Exp Med* 213(8): 1459-77, 2016. doi:10.1084/jem.20151121 (査読有)
 9. 新谷直樹, 原田結花, 原田浩徳: エピゲノム変異による白血病発症. 日本臨牀増刊号「白血病学(上)」74(Suppl 8): 345-349, 2016. (査読無)
 10. Sakurai M, Kasahara H, Yoshida K, Yoshimi A, Kunimoto H, Watanabe N, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Harada Y, Harada H, Kawakita T, Kurokawa M, Miyano S, Takahashi S, Ogawa S, Okamoto S, Nakajima H: Genetic basis of myeloid transformation in familial platelet disorder/acute myeloid leukemia patients with haploinsufficient RUNX1 allele. *Blood Cancer J* 6: e392, 2016. doi: 10.1038/bcj.2015.81. (査読有)
 11. Inoue D, Kitaura J, Matsui H, Hou H-A, Chou W-C, Nagamachi A, Kawabata K, Togami K, Nagase R, Horikawa S, Saika M, Micol J-B, Hayashi Y, Harada Y, Harada H, Inaba T, Tien H-F, Abdel-Wahab O, Kitamura T: SETBP1 mutations drive leukemic transformation in ASXL1-mutated MDS. *Leukemia* 29(4): 847-857, 2015. doi: 10.1038/leu.2014.301. (査読有)
 12. 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 C/EBPalpha (C/EBPalpha-C) down-regulates Csf1r, a potent accelerator in the progression of AML with C/EBPalpha-C. *Exp Hematol* 43(4): 300-308, 2015. doi: 10.1016/j.exphem.2014.11.011. (査読有)
 13. 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)
 14. 原田結花, 原田浩徳. 白血病の発症機序と分子標的治療. *臨床雑誌「内科」*116(2): 191-197, 2015. (査読無)
 15. 原田結花, 原田浩徳. 【骨髓異形成症候群(MDS) - 最近の進歩 - 】基礎: MDS の分子病態. *最新医学* 70(11): 2069-2075, 2015. (査読無)
 16. 原田結花, 原田浩徳. 慢性骨髓単球性白血病(CMML: 病態解明の進歩と治療の現在). *臨床血液* 57(2), 147-155, 2016. doi: 10.11406/rinketsu.57.147. (査読有)

〔学会発表〕(計 47 件)

1. 林 嘉宏, 原田結花, 丁 曄, 松井啓隆, 鍵山侑希, 加藤菜穂子, 北林一生, 岩間厚志, 北村俊雄, 原田浩徳. ヒストンアセチル化制御破綻による慢性骨髓単球性白血病の新規発症機序の解明. 第 22 回造血器腫瘍研究会, 2018.
2. Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. Human Germline HLF E259K Mutation Identified in Familial MDS Patients Accumulates DNA Damage through Impaired PCNA Polyubiquitination. 59th ASH Annual Meeting and Exposition, 2017.
3. Yokomizo T, Tanaka D, Kubota S, Oshima M, Harada Y, Kanai A, Iwama A, Harada H, Osato M, Sashida G. RUNX3 promotes the development of MDS/MPN Overlap Syndrome via enhancing expression of Myc in the absence of Tet2. 59th ASH Annual Meeting and Exposition, 2017.
4. Harada H, Hayashi Y, Shingai N, Kagiya Y, Harada Y. Identification of critical mediator for bone marrow fibrosis in MDS using novel RUNX1-mutant/HMGA2-overexpression mouse model. The 21st International RUNX Conference, 2017.
5. Shinoda D, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Saraya A, Sashida G, Harada H, Shimoda K, Koseki H, Iwama A. Deletion of Pcgf1 promotes JAK2V617F-induced myelofibrosis. 第 79 回日本血液学会学術集会, 2017.

6. Matsushita H, Kawai H, Tanaka M, Harada H, Harada Y, Amaki J, Sheng Y, Shiina T, Onizuka M, Kawai H, Ando K. Targeted next-generation sequencing in acute myeloid leukemia. 第79回日本血液学会学術集会, 2017.
7. Ogata Y, Shingai N, Akahane K, Nishio M, Doki N, Kozai Y, Hagihara M, Ohashi K, Komatsu N, Harada Y, Harada H. Characteristics of MDS with ring sideroblasts: Further stratification by splicing factor mutations. 第79回日本血液学会学術集会, 2017.
8. Yokomizo T, Tanaka D, Harada Y, Oshima M, Kanai A, Iwama A, Osato M, Harada H, Sashida G. Super enhancer mediated-RUNX3 overexpression promotes myeloid malignancies. 第79回日本血液学会学術集会, 2017.
9. Shingai N, Harada Y, Sakurai H, Ogata Y, Akahane K, Nishio M, Doki N, Ohashi K, Hagihara M, Komatsu N, Harada H. Splicing factor mutations may define the phenotypes and disease evolution of MDS. 第79回日本血液学会学術集会, 2017.
10. Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nanya Y, Arai S, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. HLTF mutation in familial MDS accumulates DNA damage through impaired PCNA polyubiquitination. 第79回日本血液学会学術集会, 2017.
11. Hayashi Y, Zhang Y, Yan Z, Sashida G, Chetani K, Olsson A, Harada H, Shih L-Y, Tse W, Bridges J, Zheng Y, Witte D, Caligiuri M, Qu C-K, Whang Q-F, Salomonis N, Grimes HL, Nimer S, Xiao Z, Huang G. Identification of HIF1A signaling as a critical mediator of MDS pathogenesis. 第79回日本血液学会学術集会, 2017.
12. Harada H. MDS: Recent progress in molecular pathogenesis and clinical aspects. 第79回日本血液学会学術集会, 2017.
13. Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Maki H, Toya T, Nanya Y, Arai S, Ueno H, Harada H, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. Germ line mutation from familial MDS patients accumulates DNA damage through impaired PCNA polyubiquitination. The 76th annual meeting of the Japanese Cancer Association. 第76回日本癌学会学術総会, 2017.
14. Shingai N, Harada H, Harada Y, Araki M, Komatsu N. Myelofibrosis is frequently detected in myeloid neoplasms without myeloproliferative neoplasms-associated mutations. The 76th annual meeting of the Japanese Cancer Association. 第76回日本癌学会学術総会, 2017.
15. Harada H, Shingai N, Nishio M, Komatsu N, Harada Y. Molecular mechanisms to development myeloid neoplasms by RUNX1 or MLL chimeras in human CD34+ cells. ISEH 46th Annual Scientific Meeting, 2017.
16. Kawabata K, Hayashi Y, Inoue D, Sakurai H, Mizuno H, Kitaura J, Harada Y, Harada H, Goyama S, Aburatani H, Ishii M, Kitamura T. Expansion of ABCG2 is regulated in EZH2-related MDS and associated with its pathogenesis. 第78回日本血液学会学術集会, 2016.
17. Nagase R, Inoue D, Kanai A, Saika M, Fujino T, Kawabata K, Tanaka Y, Fukuyama T, Harada H, Goyama S, Honda H, Kitamura T. Analysis of Asxl1-MT conditional knock-in mice. 第78回日本血液学会学術集会, 2016.
18. Takaoka K, Yoshimi A, Koya J, Toya T, Kobayashi T, Nanya Y, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan. 第78回日本血液学会学術集会, 2016.
19. Takaoka K, Yoshimi A, Koya J, Toya T, Kobayashi T, Nanya Y, Ueno H, Harada H, Hayashi Y, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia. 第75回日本癌学会学術総会, 2016.
20. Kawabata K, Hayashi Y, Inoue D, Kitaura J, Goyama S, Harada Y, Harada H, Aburatani H, Kitamura T. ABCG2 High Expression Is Specific to Advanced MDS and Promotes Cytopenia in Mouse BMT Model. 第75回日本癌学会学術総会, 2016.
21. Shingai N, Harada Y, Nishio M, Harada H. Molecular mechanisms to develop myeloid neoplasms by RUNX1 or MLL chimeras in human CD34 cells. 第75回日本癌学会学術総会, 2016.
22. Harada H, Harada Y, Sakurai H, Kitamura T, Komatsu N. Dysregulation of RUNX1 Plays a Critical Role in the Progression of Myelodysplastic Syndromes. The eleventh international workshop on molecular aspects of myeloid stem cell development and leukemia, 2016.
23. 原田浩徳. Dysregulation of RUNX1 Plays a Critical Role in the Progression of Myelodysplastic Syndromes. 第20回造血器腫瘍研究会, 2016.
24. Kawabata K, Inoue D, Kitaura J, Harada Y, Goyama S, Harada H, Aburatani H, Kitamura

- T. A Patient-Derived EZH2 Mutant Induces MDS-like Diseases with Derepressed ABCG2 Expression in Mice. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, 2015.
25. Sakurai H, Harada Y, Matsui H, Nakajima H, Kitamura T, Komatsu N, Harada H. Dysregulation of RUNX1 Plays a Critical Role in the Progression of Myelodysplastic Syndromes. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, 2015.
 26. Harada H, Sakurai H, Harada Y, Kitamura T, Komatsu N. Overexpression of RUNX1 short isoform plays a pivotal role in the development of myelodysplastic syndromes. The RUNX Transcription Factors in Development and Disease (RUNX 2015), 2015.
 27. Takaoka K, Kawazu M, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Ueno H, Suzuk K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. Investigation of a causal gene of familial myelodysplastic syndromes.第 77 回日本血液学会学術集会, 2015.
 28. Nagase R, Inoue D, Saika M, Hou H-A, Chou W-C, Kawabata KC, Harada H, Goyama S, Hwai-Fang T, Kitamura T. Analysis of MDS mice model induced by ASXL1 and RUNX1 mutations.第 77 回日本血液学会学術集会, 2015.
 29. Kawabata KC, Inoue D, Hayashi Y, Harada H, Goyama S, Kitaura J, Kitamura T. Truncated form EZH2 promotes stemness of MDS via derepression of stemness related genes.第 77 回日本血液学会学術集会, 2015.
 30. Sakurai H, Harada Y, Matsui H, Nakajima H, Doki N, Kakihana K, Ohashi K, Kitamura T, Komatsu N, Harada H. Overexpression of RUNX1 short isoform plays a pivotal role in the development of MDS/MPN.第 77 回日本血液学会学術集会, 2015.
 31. Takaoka K, Kawazu M, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Ueno H, Harada H, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. A candidate causal gene of familial myelodysplastic syndromes.第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 .
 32. Toya T, Yoshimi A, Nannya Y, Takaoka K, Kirito K, Nakajima H, Hayashi Y, Takahashi T, Harada H, Komatsu N, Ichikawa M, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial platelet disorder in Japan.第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 .
 33. Kawabata KC, Inoue D, Hayashi Y, Harada H, Goyama S, Kitaura J, Kitamura T. Inactivation of EZH2 by truncated form mutation depresses stemness-related genes and promote myelodysplastic syndrome. 第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 .
 34. Sakurai H, Harada Y, Matsui H, Nakajima H, Doki N, Kakihana K, Ohashi K, Kitamura T, Komatsu N, Harada H. Overexpression of RUNX1 short isoform plays a pivotal role in the development of MDS/MPN.第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 .
 35. Sakurai H, Harada Y, Matsui H, Nakajima H, Kitamura T, Komatsu N, Harada H. Overexpression of RUNX1 short isoform plays a pivotal role in the development of myelodysplastic syndromes/ myeloproliferative neoplasms. ISEH 44th Annual Scientific Meeting, 2015.

〔図書〕(計 9 件)

1. 原田結花, 原田浩徳. Epigenetic changes と白血病 CpG アイランドのメチル化やヒストン脱アセチル化. 造血器腫瘍アトラス改訂第 5 版, 阿部達生編, pp274-279 (863), 日本医事新報社, 2016 .
2. 原田結花, 原田浩徳. アルキル化薬による染色体異常と MDS の発生. 造血器腫瘍アトラス改訂第 5 版, 阿部達生編, pp280-286 (863), 日本医事新報社, 2016 .
3. 原田結花, 原田浩徳. 遺伝子検査. Principles and Practice 血液・造血器・リンパ系, 千葉 滋編, pp106-111 (385), 文光堂, 2015 .
4. 原田結花, 原田浩徳. MDS の遺伝子異常スペクトラムと臨床的意義. 骨髄異形成症候群(MDS)の基礎と臨床 改訂版, 朝長万左男編, pp194-203 (323), 医薬ジャーナル社, 2015 .

6 . 研究組織

(1)研究代表者

原田 浩徳 (Harada, Hironori)
東京薬科大学・生命科学部・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)
文京学院大学・保健医療技術学部・教授
研究者番号：5 0 3 7 9 8 4 8