

令和元年6月5日現在

機関番号：82685

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09831

研究課題名(和文) 若年発症家族性骨髄異形成症候群を造血幹細胞早期老化モデルとした分子発症機構の解明

研究課題名(英文) Molecular pathogenesis of familial myelodysplastic syndromes

研究代表者

原田 結花 (HARADA, Yuka)

東京都立駒込病院(臨床研究室)・臨床試験科・医長

研究者番号：50379848

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)：詳細な家族歴聴取により家族性造血器腫瘍20家系を同定し、サンガー法により RUNX1、CEBPA、GATA2、DDX41変異解析を行い15家系に変異を認めた。次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスにより、さらに1家系で変異を同定し、TP53等の付加的遺伝子変異を検出した。また、RUNX1変異家系から樹立したiPS細胞は分化障害を示し、骨髄異形成症候群(MDS)発症に寄与する付加的遺伝子変異として Gene Yを同定した。RUNX1変異とGene Yの両者を導入したマウス骨髄移植モデルを作製したところ、非常に短い期間で貧血が主体のMDSを発症した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

家族性造血器腫瘍20家系のうち、既知の原因遺伝子のうちいずれかの変異を認めた家系は少数にとどまり、大半の症例で原因遺伝子変異が同定されなかったことから、germline変異の原因遺伝子変異として知られているものは一部に過ぎず、潜在的に多くの家系が未知の遺伝子異常により家族性造血器腫瘍を発症していることが示唆された。また、RUNX1変異自体が分化障害を有し、Gene Yと協調して非常に短期間でMDSを発症することから、RUNX1変異自体がエイジング因子であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Germline predisposition is increasingly recognized in myelodysplastic syndromes (MDS). We found 20 pedigrees of myeloid neoplasms and analyzed the mutations of RUNX1, CEBPA, GATA2 and DDX41 genes. Using Sanger sequencing and target sequencing by next generation sequencing, only 6 pedigrees were identified their responsible gene mutations. The responsible gene mutations could not be identified in other 14 pedigrees, suggesting that there still may exist many potential pedigrees of familial myeloid neoplasms caused by unknown gene mutations. We identified a collaboration partner gene, Gene Y, which was detected in iPS cells from RUNX1-mutated pedigree. Co-transduction of a RUNX1-mutant and Gene Y in mouse bone marrow transplantation model developed MDS with severe anemia in a few months. Therefore, we suspected that a RUNX1 mutation is one of the stem cell aging factors.

研究分野：血液内科学

キーワード：家族性造血器腫瘍 骨髄異形成症候群(MDS) ターゲットシーケンス RUNX1変異 TP53変異 マウス骨髄移植モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは RUNX1/AML1 転写因子の正常・異常造血に及ぼす役割、特に RUNX1 変異について研究を続けてきた。まず、RUNX1 変異が骨髓異形成症候群 (MDS) や MDS から移行した急性骨髓性白血病 (AML) を中心とした骨髓性腫瘍患者で高頻度に認められることを見出し (Blood 2003, Blood 2004, J Rad Res 2008, Blood 2009, Blood 2010)、RUNX1 変異と協調して発症に關与する遺伝子異常として、RTK-RAS シグナル伝達系、DNA 修復経路、エピジェネティック制御異常を明らかにし、骨髓性腫瘍の分子発症機序全貌の解明を目指してきた (Leukemia 2006, Blood 2008, Leukemia 2012, Blood 2013, Nat Commun 2014)。特に、RUNX1 変異は化学療法後や放射線被曝後に発生した MDS や白血病で高頻度に認められることから、これら外的曝露に感受性の高い遺伝子であり、またゲノム不安定性をもたらす可能性も示唆されている。さらに、正常ヒト CD34 陽性細胞の *in vitro* 長期培養により、RUNX1 遺伝子再構成が生じてくることも見出している。一方、RUNX1 変異は常染色体優生遺伝の家族性 MDS (高率に白血病に移行する家族性血小板異常症: FPD/AML) の責任遺伝子異常であり、通常高齢者に好発する MDS が若年性に発症する。研究代表者らはこの家系における遺伝子異常の解析 (Nat Commun 2014) および iPS 細胞作成による造血機能破綻機構の解明も行ってきた (Leukemia 2014)。以上のように、研究代表者らはこれまでに RUNX1 変異の生化学的・生物学的機能解析によって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骨髓性腫瘍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いる。

近年、次世代シーケンス技術により MDS 発症に關わる遺伝子異常がほぼ同定され、一人の MDS 患者に遺伝子異常を有する複数のいわば MDS 幹細胞クローンが存在し、その中で特定の遺伝子異常が協調的に働き MDS 発症させていることが明らかにされた。しかし、これらの遺伝子異常は造血器腫瘍のない健常人でも加齢とともに増加することが示された。このことから、加齢による造血幹細胞、すなわちステムセルエイジングによる造血幹細胞が MDS 発症までの時間軸でどのように遺伝子異常を獲得・誘導していくかを検証する必要がある。しかし、MDS にみられる多くの遺伝子異常はエピジェネティック制御やスプライシング機構などの異常であり、ヒトゲノム構造の違いもありマウスモデルを用いた解析が必ずしも適しているとはいえない。

そこで、遺伝子変異ノックインマウスに加えて、ヒトの非症候群関連で単独遺伝性疾患である若年発症家族性 MDS を「造血幹細胞早期老化モデル」と位置づけ、MDS 発症までの造血幹細胞の遺伝学的・生物学的な解析を行い、MDS 発症機序の解明を目指す研究計画を考案した。研究代表者らは、日本各地の家族性 MDS が疑われる家系の遺伝子解析を多数行い、これまでに RUNX1、GATA2、CEBPA や DDX41 の体細胞遺伝子変異を同定し、胚細胞変異を確認してこれらの単独遺伝子変異による若年発症家族性 MDS 家系を明らかにした。このような家系における MDS の発症は散発性 MDS と比較して若く、未成年から発症する症例も認められる。したがって、家族性 MDS の造血幹細胞はいわば前 MDS 幹細胞であり、一段階ステムセルエイジングが先行した造血幹細胞といえる。この家族性 MDS の造血幹細胞を様々な環境下で長期間培養し、造血幹細胞のエイジングおよび MDS の発症機序を解明できると考えるに至った。

2. 研究の目的

本研究では、RUNX1、GATA2、CEBPA、DDX41 遺伝子変異を有するそれぞれの家系において、「家族性 MDS 由来 iPS 細胞」を樹立し分化誘導により得られた造血幹細胞、あるいは造血器腫瘍発症前の家系構成員から得られた造血幹細胞を用いて、長期培養またはヒト化マウスを作製して低線量放射線照射やレトロウイルスによるストレスを与え、MDS 様の異形成・腫瘍性増殖能を獲得する過程での経時的な遺伝子異常を網羅的な解析で同定する。また、これらの MDS 家系内において MDS 発症検体と非発症検体を網羅的に解析し、MDS 発症までの獲得遺伝子異常を探索する。さらに同一症例で MDS 発症前と発症時の経時的な検体が得られている症例に対しては、全ゲノムを含めたより詳細な検討を行う。本研究により、造血幹細胞がエイジングとともに遺伝子異常を獲得・蓄積し MDS を発症するプロセスの解明が期待できる。

以上、本研究では、加齢とともに発症率が増加する骨髓系腫瘍である MDS を研究対象とし、時間的・環境因子を加味した分子発症機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 家族性 MDS 家系の検索

MDS 患者の家族歴を詳細に聴取し家族性 MDS 家系を検索する。同意を得て RUNX1・GATA2・CEBPA・DDX41 遺伝子変異解析を行う。生殖細胞系列での変異の有無を確認する。これらの変異が認められない場合は、網羅的解析により責任遺伝子変異を同定する。また、家族性 MDS 患者の未発症血縁者から、同意を得た上で末梢血液を採取して DNA を抽出し、遺伝子変異解析を行う。変異が同定された場合には遺伝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

遺伝子変異を有する未発症の家族性 MDS 家系構成員から末梢血リンパ球を無菌的に単離し、MDS 家系由来 iPS 細胞を樹立する。iPS 細胞の造血幹細胞への分化を誘導して長期培養し、正常 iPS

分化細胞と比較してMDS幹細胞としての生物学的性状を解析する。

(3) モデルマウス作製

家族性 MDS の原因となっている遺伝子変異を導入したマウス骨髄細胞を移植し、マウス骨髄移植モデルを作製する。

(4) *in vitro* および *in vivo* における MDS 誘導

造血幹細胞・骨髄移植モデルマウスを経時的に観察し、MDS 発症までのサンプルを経時的に保存する。

(5) MDS 発症に関わるエイジング因子の同定

次世代シーケンスによる RNA・DNA・非コード部 RNA・マイクロ RNA 解析を行い、付加遺伝子異常を検出し、エイジング因子を確定する。

4. 研究成果

研究へのインフォームド・コンセントが得られた患者の骨髄液または末梢血を採取し、DNA・RNA および CD34 陽性細胞 RNA を抽出した。また同時に血液疾患に関する家族歴を詳細に聴取し、家族性造血器腫瘍家系が疑われる家系を新たに 7 家系見出した。本研究期間に解析した検体数は約 400 例で、家族性造血器腫瘍家系は計 20 家系に達した。サンガーシーケンス法により *RUNX1*、*CEBPA*、*GATA2*、*DDX41* の変異解析を行った。新たに同定された 7 家系中 3 家系は、家族内発生した造血器腫瘍病型や血小板減少の存在から、*UNX1* 変異による「高率に白血病を発症する家族性血小板異常症 FPD/AML」であると推測されたが、予測に反し *RUNX1* 変異が同定されたのは 1 家系のみであった。いずれの変異も認めない家系が大半を占めており、責任遺伝子変異を同定するために骨髄系腫瘍に高頻度に認められる 54 遺伝子を集めた Myeloid Panel によるターゲットシーケンス解析を行った。これにより新たに 1 例で原因遺伝子が同定され、また発症に関わったと考えられる TP53 遺伝子などの付加的遺伝子変異が検出された。しかしいずれかの変異を認めた家系は 4 分の 1 にとどまり、大半の症例で原因遺伝子変異が同定されなかったことから、germline 変異の原因遺伝子変異として知られているものは一部に過ぎず、実際には多くの家系が未知の遺伝子異常により家族性造血器腫瘍を発症していることが示唆された。さらなる変異解析として、germline 変異同定に的を絞ったエクソーム解析の準備を進めている。

また、MDS 未発症（血小板減少のみ）の発端者の臨床経過については、本研究期間中には MDS 発症に至らなかったため、今後も引き続き慎重に観察を続けていくこととなった。

変異が同定された家系のうち、*RUNX1* 変異 4 家系について詳細な検討を行った。*RUNX1* 変異を有する症例から iPS 細胞を樹立し、iPS-SAC 法で造血前駆細胞まで分化させたところ、正常と比較して有意に CD34 陽性細胞が減少していた。また、この iPS 細胞に正常 *RUNX1* を導入すると、CD34 陽性細胞の減少がレスキューされた。このことは、*RUNX1* 変異単独ですでに造血幹細胞の障害が生じていることを示している。次に、*RUNX1* 変異と協調して MDS 発症に寄与する付加的遺伝子変異を網羅的に検索した。同定された中から Gene Y に着目した。*RUNX1* 変異と Gene Y をマウス造血幹細胞に導入して骨髄移植を行ったところ、短期間で貧血を主体とした低リスク MDS を発症した。このモデルマウスの発症までの期間は、他の遺伝子変異による既存のモデルマウスと比較して非常に短いことから、*RUNX1* 変異自体がエイジング因子である可能性が示唆された。このマウスがどのように MDS 発症に至るのかを詳細に解析し、その機序の全貌が解明できたと考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件)

1. Hayashi Y, Harada Y, Kagiya Y, Nishikawa S, Ding Y, Imagawa J, Shingai N, Kato N, Kitaura J, Hokaiwado S, Maemoto Y, Ito Y, Matsui H, Kitabayashi I, Iwama A, Komatsu N, Kitamura T, Harada H. NUP98-HB01-Fusion Generates Phenotypically and Genetically Relevant Chronic Myelomonocytic Leukemia Pathogenesis. *Blood Adv.* 2019 3(7):1047-1060. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025007. (査読有)
2. Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno T, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia.* 2019 Jan 29. [Epub ahead of print] doi: 10.1038/s41375-019-0385-0. (査読有)
3. 原田結花, 原田浩徳: 急性白血病の分子病態. *医学のあゆみ.* 268(1):10-16. 2019. (査読無)
4. Shingai N, Harada Y, Iizuka H, Ogata Y, Doki N, Ohashi K, Hagihara M, Komatsu N, Harada H. Impact of splicing factor mutations on clinical features in patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2018 108(6):598-606. doi:

- 10.1007/s12185-018-2551-y. (査読有)
5. 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)
 6. 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)
 7. 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)
 8. 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)
 9. 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)
 10. 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)
 11. 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)
 12. 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)
 13. 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)

[学会発表](計 47 件)

1. Najima Y, Sadato D, Hirama C, Harada Y, Oboki K, Toya T, Doki N, Haraguchi K, Adachi H, Konuma R, Fujita M, Wada A, Kishida Y, Konishi T, Nagata A, Yamada Y, Kaito S, Yoshifuji K, Akiyama M, Inamoto K, Igarashi A, Kobayashi T, Kakihana K, Okuyama Y, Sakamaki H, Harada H, Ohashi K. Prognostic value of TP53 mutation and monosomal karyotype for AML in non-remission at allo-HCT. The 41st Annual Meeting of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Osaka, 2019/3/7-9.
2. 林 嘉宏, 新谷直樹, 鍵山侑希, 原田結花, 原田浩徳 . MDS with fibrosis の臨床および分子生物学的病態解明 . 第 23 回造血器腫瘍研究会, 2019.
3. Najima Y, Oboki K, Harada Y, Sadato D, Hirama C, Toya T, Doki N, Haraguchi K, Kobayashi T, Kakihana K, Inamoto K, Okuyama Y, Sakamaki H, Harada H, Ohashi K. Presence of TP53 mutation and monosomal karyotype predict the outcome of patients with acute myeloid leukemia in non-remission at allogeneic stem cell transplantation. 60th ASH Annual Meeting and Exposition, 2018.
4. Takiguchi S, Shingai N, Shimomura R, Ogata Y, Doki N, Ohashi K, Hagihara M, Komatsu N, Harada Y, Harada H. Clinical features and the impact of gene abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia. 第 80 回日本血液学会学術集会, 2018.
5. Shingai N, Harada H, Harada Y, Iizuka H, Morishita S, Araki M, Ohsaka A, Doki N, Ohashi K, Hagihara M, Komatsu N. Genetic and clinicopathological analysis of myelodysplastic syndromes with myelofibrosis. The 80th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 第 80 回日本血液学会学術集会, 2018.
6. Hayashi Y, Harada Y, Kagiya Y, Matsui H, Kato N, Ding Y, Imagawa J, Kitaura J, Kitabayashi I, Iwama A, Kitamura T, Harada H. NUP98-HB01 Induces Clinically Relevant CMML Pathogenesis through Aberrant Histone Acetylation. The 80th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 第 80 回日本血液学会学術集会, 2018.
7. Hayashi Y, Harada Y, Kagiya Y, Shingai N, Komatsu N, Matsui H, Kitabayashi I, Iwama A, Kitamura T, Harada H. Aberrant Histone Acetylation by HBO-1 fusion Generates Clinically Relevant Chronic Myelomonocytic Leukemia Pathogenesis. The 77th annual

- meeting of the Japanese Cancer Association.第 77 回日本癌学会学術総会, 2018.
8. Harada Y, Hayashi Y, Kagiya Y, Matsui H, Kitabayashi I, Iwama A, Kitamura T, Harada H. NUP98-HB01 Induces Clinically Relevant Chronic Myelomonocytic Leukemia Pathogenesis through Aberrant Histone Acetylation. ISEH 46th Annual Scientific Meeting, 2018.
 9. Hayashi Y, Harada Y, Matsui H, Kato N, Ding Y, Kagiya Y, Kitabayashi I, Iwama A, Kitamura T, Harada H. NUP98-HB01 Induces Phenotypically and Genetically Relevant Chronic Myelomonocytic Leukemia Pathogenesis through Aberrant Histone Acetylation. 12th International Workshop on Molecular Aspects On Myeloid Stem Cell Development And Leukemia, 2018.
 10. 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髄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.
 11. 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 HLTf E259K Mutation Identified in Familial MDS Patients Accumulates DNA Damage through Impaired PCNA Polyubiquitination. 59th ASH Annual Meeting and Exposition, 2017.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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 Asx11-MT conditional knock-in mice. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016.
26. Takaoka K, Yoshimi A, Koya J, Toya T, Kobayashi T, Nannya 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.
 27. Takaoka K, Yoshimi A, Koya J, Toya T, Kobayashi T, Nannya 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.

〔図書〕(計 8 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, 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, 日本医事新報社, 2016.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：原田 浩徳

ローマ字氏名：(HARADA, Hironori)

所属研究機関名：東京薬科大学

部局名：生命科学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁) : 10314775

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、研究者個人に帰属されます。