

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16189

研究課題名(和文) DNAメチル化酵素の視点から治療関連白血病のマイクロRNAの制御破綻を俯瞰する

研究課題名(英文) Aberrant expression of mRNA regulated by DNA methyltransferases in therapy-related leukemia

研究代表者

糸永 英弘 (ITONAGA, Hidehiro)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・客員研究員

研究者番号：70530442

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目標は、悪性腫瘍に対する化学療法や放射線治療後に治療関連白血病(急性白血病または骨髄異形成症候群)を発症した症例において、白血病発症前の染色体・遺伝子異常の推移を明らかにすることである。最も重要な知見として、染色体・遺伝子異常が血液細胞に生じた後に、異常を有する血液細胞の割合が年単位で増加傾向となり、骨髄異形成症候群の発症に至ることを見出した。一方で、染色体・遺伝子異常の発症から週単位の経過で急性白血病の発症を認めた。このように、治療関連白血病は病型によって発症前の染色体・遺伝子異常の推移が異なることが明らかとなった。本研究は2本の論文で発表し、さらに2本の論文投稿を準備している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、治療関連白血病の発症前の染色体・遺伝子異常の臨床経過と病型(急性白血病と骨髄異形成症候群)の関連性を見出したことである。特に染色体・遺伝子異常の出現が血液検査異常に先行する症例の存在を明らかにしたことは、治療関連白血病の発症機序を解明する上で大きな意義をもつ。本研究の社会的意義として、化学療法や放射線治療を受けた症例において、染色体・遺伝子異常を認めた後に定期的な検査を行う必要を見出したことである。つまり、本研究の知見は、悪性腫瘍患者における診療の向上に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to reveal the clinical course of chromosomal and genetic abnormalities before the development of therapy-related leukemia, including acute leukemia and myelodysplastic syndrome. We performed the genetic and chromosomal analysis for the samples from cases who received chemotherapy and/or radiation therapy against malignant diseases. The most important result of this study is that myelodysplastic syndromes were clinically diagnosed in 2 to 5 years following the development of genetic and/or chromosomal abnormalities. In contrast, the diagnosis of acute leukemia was confirmed within several weeks after the detection of genetic and chromosomal abnormalities. In conclusion, this study shows the differences of clinical course (from the development of genetic/chromosomal abnormalities to the clinical diagnosis) by the disease type. The findings from this project were published in two medical journal, and further results are being prepared for the publish.

研究分野：血液内科学

キーワード：治療関連白血病 急性白血病 骨髄異形成症候群 急性骨髄性白血病 染色体異常 遺伝子異常

1. 研究開始当初の背景

治療関連白血病は、WHO 分類において“固形がんや造血器悪性腫瘍に対する抗癌剤や放射線治療後に発症する白血病”と定義されている。抗癌剤治療や放射線治療の治療歴を有さない *de novo* 白血病が形態学的特徴や染色体・遺伝子異常によって疾患分類が行われるのに対して、治療関連白血病は“臨床経過”を用いて定義される疾患である。治療関連白血病は予後不良の病型であり、早期に診断するための診断法や治療法の開発が求められている。しかしながら、治療関連白血病の分子病態の解明は十分ではないこともあり、治療関連白血病に対する適切な管理法が確立されているとはいえない。

造血器悪性腫瘍の発がん機構として、遺伝子本体の DNA に生じるジェネティック要因と、DNA 塩基配列によらない遺伝子情報の発現制御であるエピジェネティック要因がある。近年の研究によって、エピジェネティック異常を引き起こすジェネティック異常(遺伝子異常、染色体異常)が造血器悪性腫瘍の分子病態として重要であることが明らかとなってきた。代表者は、治療関連白血病の病態形成においてもジェネティック要因によって引き起こされるエピジェネティック異常が関与していると仮説を立てた。本研究は、治療関連白血病の発症機構を明らかにするために、白血病発症前の検体を用いてジェネティック要因によって引き起こされるエピジェネティック異常と遺伝子発現異常(特にマイクロ RNA 発現)を検討し、治療関連白血病の病態を明らかにする。

2. 研究の目的

本研究では、治療関連白血病発症前の臨床検体を用いて、ジェネティック要因とエピジェネティック要因の解析を行い、治療関連白血病の検査技術の確立や治療標的分子の同定を目指す。

3. 研究の方法

代表者は本研究計画において、3つのステップを設定した。一つ目は、長崎県における血液内科関連病院の造血器悪性腫瘍の臨床情報のデータベースを確立し、治療関連白血病の疫学調査を行い、その発症頻度や臨床像を明らかにすることである。二つ目に、そのデータベースを基にして得られた情報を踏まえて、化学療法・放射線治療後から治療関連白血病発症前の骨髓検体を解析に用いることができる症例を見出す。この検体を用いて、SNP アレイ解析およびターゲットシーケンス解析を行い、染色体・遺伝子異常を検証する。特にエピジェネティック制御と関連する DNA メチル化関連酵素 (*TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* など) およびヒストン修飾関連蛋白 (*KMT2A*, *ASXL1*, *EZH2* など) における遺伝子異常に注目する。三つ目に、解析可能な臨床検体が得られるようであれば DNA メチル化異常とマイクロ RNA を中心とした遺伝子の発現異常について検討する。

4. 研究成果

代表者は、長崎県内の血液内科関連病院における骨髓性腫瘍のデータベースを構築し、2005-2017 年において治療関連白血病と診断された 56 例を解析した。治療関連白血病において、臨床的特徴(化学療法・放射線治療の内容)と染色体異常・形態学的異形成の関連性を見出した。また、化学療法・放射線治療の治療歴の内容が、全生存率と白血病の増悪率と有意に関連していた(図 1)。これは、治療関連白血病の発症が化学療法・放射線治療によって引き起こされることを強く支持する結果であるとともに、その病型が影響を受けるといふ新たな知見である。欧米と比べて、本邦において悪性腫瘍に対する放射線治療の実施率が異なること、汎用される化学療法のレジメンに違いがあることを踏まえると、本邦における治療関連白血病の特徴を明らかにした。本研究成果については、国際学術誌への投稿の準備を行っている。

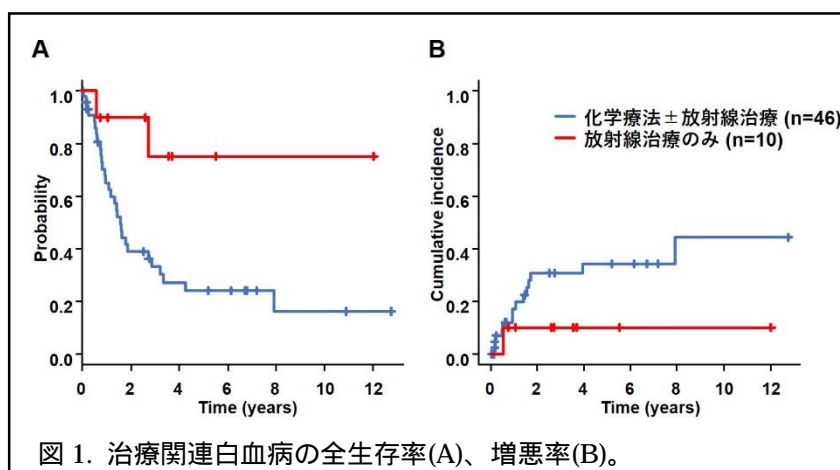


図 1. 治療関連白血病の全生存率(A)、増悪率(B)。

次に、ジェネティック要因の解析を行った症例において、興味深い症例を認めた。1つは、急性前骨髄性白血病に対する全トランスレチノイン酸と殺細胞効果を有する抗癌剤治療後に、急性前骨髄性白血病は完全寛解を達成し、造血機能も回復したものの骨髄血における SNP アレイ解析で 20 番染色体の微小な欠失を認めたことである（図 2）。この 20 番染色体における微小な欠失は *ASXL1* 遺伝子座を含んでいた。この染色体欠失を経時的に観察し、骨髄血における割合を測定したところ、5 年の経過を経て緩徐に増加傾向を示した。これは血球減少や形態学的な異形成を伴わない染色体異常を呈する状態であり、近年提唱されている cytogenetic abnormalities of undermined significance (CCAUS) といえる。Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) で認められる遺伝子変異は同定されなかった。そして、最終的には血球減少を生じて骨髄異形成症候群の診断に至った。骨髄異形成症候群の診断時にも他の遺伝子変異を認めなかったことから、20 番染色体欠失を伴う血液細胞の増加（クローン拡大）が発症の原因であると考えた。この知見は、CCAUS が母地となったクローン拡大が治療関連白血病の病因となることを示している（Fujioka M, Itonaga H, et al. Int J Hematol. 2020;111(2):311-316.）

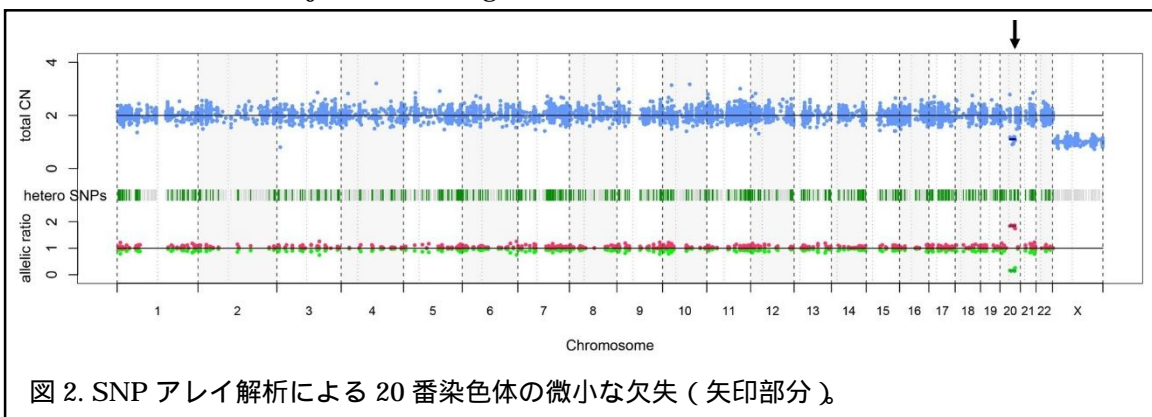


図 2. SNP アレイ解析による 20 番染色体の微小な欠失（矢印部分）

また、DNA メチル化阻害剤の治療後に 9 番染色体トリソミーと *MPL* 遺伝子変異を生じ、約 2 年間の経過を経て続発性肺胞蛋白症を合併した骨髄異形成症候群を発症した症例を認めた（Hashimoto M, Itonaga H, et al. Intern Med. 2020;59(8):1081-1086.）。一方で、先天性肺胞蛋白症の病因遺伝子とされる *GATA2* 遺伝子異常は検出されなかった。9 番染色体や *MPL* 遺伝子変異が続発性肺胞蛋白症の要因（ジェネティック要因）となっている可能性に加えて、DNA メチル化阻害剤の治療中に起きた DNA メチル化プロファイルの変化（エピジェネティック要因）によって肺胞蛋白症を合併した骨髄異形成症候群の発症に繋がった可能性が示唆された（図 3）。この知見を基にして、多数例における骨髄性腫瘍における続発性肺胞蛋白症のジェネティックおよびエピジェネティック要因の探索的研究を計画している。

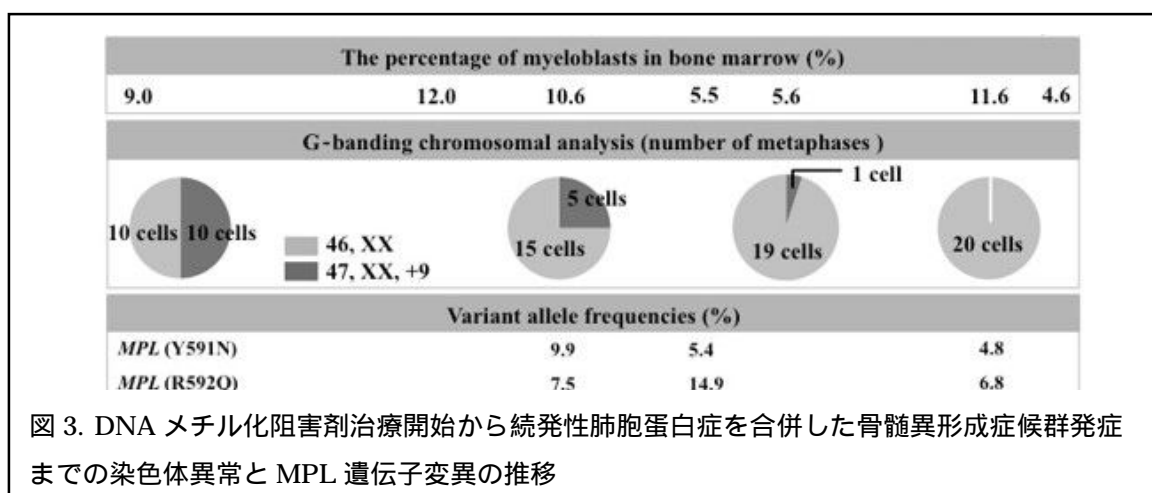


図 3. DNA メチル化阻害剤治療開始から続発性肺胞蛋白症を合併した骨髄異形成症候群発症までの染色体異常と *MPL* 遺伝子変異の推移

最後に、化学療法後に遺伝子異常を認めなかったものの、遺伝子異常（*KMT2A-AFF1* 融合遺伝子）の出現から 1 ヶ月以内に急性白血病の発症に至っている症例も見出した（坂本光、糸永英弘。第 40 回日本造血細胞移植学会総会）。本症例はエトポシドを含む化学療法後に骨髄血における染色体検査を 1-2 ヶ月毎に実施していた。染色体異常を認めない期間の後に、*KMT2A-AFF1* 融合遺伝子陽性急性リンパ性白血病を発症した。染色体異常を認めない期間から *KMT2A-AFF1* 融合遺伝子を同定する期間までが約 1 ヶ月であった。さらに詳細に白血病発症までの経過を調べることを目的として、*IgH/TCR* 遺伝子再構成を白血病細胞特異的 PCR アッセイにて検証した。*KMT2A-AFF1* 融合遺伝子を検出する前には白血病細胞特異的 *IgG* 遺伝子再構成を認めなかったものの、*KMT2A-AFF1* 融合遺伝子の検出時期に白血病特異的 *IgH* 遺伝子再構成を認めたと（図 4）。これらの結果より、遺伝子異常から治療関連白血病発症までの期間が短期間で起き

ていることが示唆された。現在は、*KMT2A-AFF1* 融合遺伝子が出現する前にクローン性造血が存在していたかどうかを調べるために、次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析を行っている。

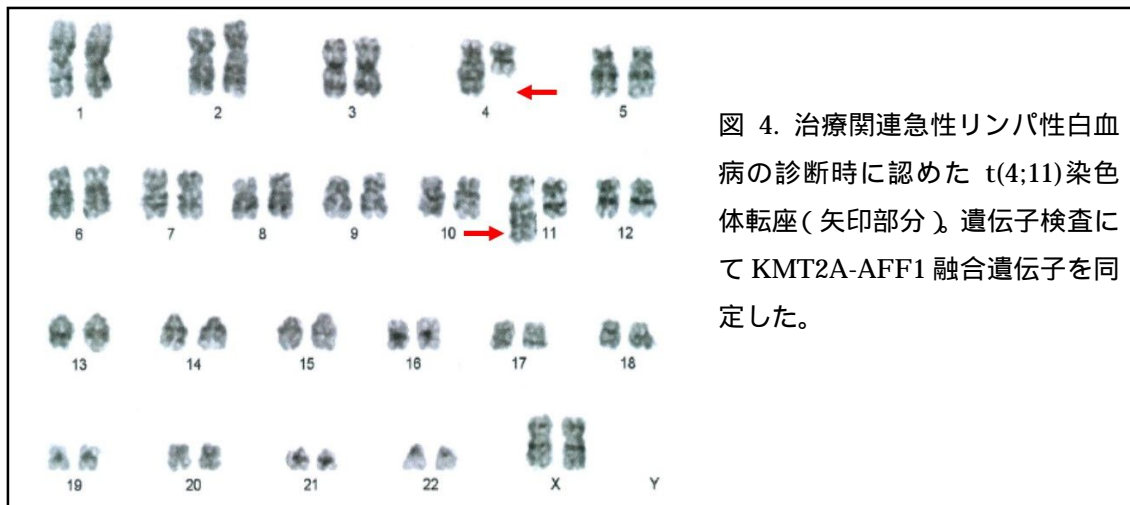


図 4. 治療関連急性リンパ性白血病の診断時に認めた t(4;11)染色体転座(矢印部分)。遺伝子検査にて *KMT2A-AFF1* 融合遺伝子を同定した。

これらの結果から染色体・遺伝子異常の出現から治療関連白血病の発症までの期間と治療関連白血病の病型(骨髄異形成症候群と急性白血病)に関連性があることが示唆された。本研究の結果を基に更に多数例での詳細な解析を計画しており、治療関連白血病の分子病態に対する理解を深めるための学術的に重要な足がかりを得たと考えている。また、本研究成果は、化学療法・放射線治療後の症例において血液検査異常や染色体異常を認めた場合に、染色体・遺伝子異常の詳細な探索と長期的なモニタリングを行うことの必要性を示唆しており、悪性腫瘍患者の管理法の向上に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Fujioka M, Itonaga H, Kato T, Nannya Y, Hashimoto M, Kasai S, Toriyama E, Kamijo R, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Atogami S, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Ogawa S, Miyazaki Y.	4. 巻 111
2. 論文標題 Persistent clonal cytogenetic abnormality with del(20q) from an initial diagnosis of acute promyelocytic leukemia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 311-316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-019-02731-w.	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 Hashimoto M, Itonaga H, Nannya Y, Taniguchi H, Fukuda Y, Furumoto T, Fujioka M, Kasai S, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Sawayama Y, Atogami S, Iwasaki K, Hata T, Soda H, Moriuchi Y, Nakata K, Ogawa S, Miyazaki Y.	4. 巻 59
2. 論文標題 Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment with Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1081-1086
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.3770-19.	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 Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Ota S, Uchida N, Eto T, Iwato K, Ohno Y, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y.	4. 巻 54
2. 論文標題 Clinical impact of the loss of chromosome 7q on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 1471-1481
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41409-019-0469-5.	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 Itonaga H, Ishiyama K, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Uchida N, Ohashi K, Ueda Y, Fukuda T, Sakura T, Ohno Y, Iwato K, Okumura H, Kondo T, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Miyazaki Y.	4. 巻 98
2. 論文標題 Increased opportunity for prolonged survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-69 years with myelodysplastic syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1367
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00277-019-03653-7.	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 Taguchi M, Mishima H, Shiozawa Y, Hayashida C, Kinoshita A, Nannya Y, Makishima H, Horai M, Matsuo M, Sato S, Itonaga H, Kato T, Taniguchi H, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Takenaka M, Moriuchi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Yoshiura KI, Miyazaki Y.	4. 巻 105
2. 論文標題 Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 358-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.219386.	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 Kato T, Itonaga H, Taguchi J, Makiyama J, Fujioka M, Taguchi M, Horai M, Sawayama Y, Niino D, Imaizumi Y, Hata T, Yoshida S, Sakamoto K, Takeuchi K, Ohshima K, Miyazaki Y.	4. 巻 4
2. 論文標題 Successful outcome of second allogeneic bone marrow transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with MYC locus rearrangement.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia Reserch Report	6. 最初と最後の頁 31-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2019.04.005.	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 Sakamoto H, Itonaga H, Taguchi J, Kato T, Sawayama Y, Hayashi T, Baba S, Moriuchi M, Ohshima K, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y.	4. 巻 4
2. 論文標題 Central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: The Nagasaki transplant group experience.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia Reserch Report	6. 最初と最後の頁 27-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2019.04.003.	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 Toriyama E, Imaizumi Y, Tsuruda K, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Hasegawa H, Hata T, Niino D, Yanagihara K, Miyazaki Y.	4. 巻 58
2. 論文標題 Oligosecretory Primary Plasma Cell Leukemia with Atypical Morphological Abnormality.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2213-2217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2472-18.	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 Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Matsuhashi Y, Sakura T, Onizuka M, Miyakoshi S, Takanashi M, Fukuda T, Atsuta Y, Nakano S, Miyazaki Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Graft-versus-MDS effect after unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis of 752 patients registered at the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Cancer Journal	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41408-019-0192-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 Sawayama Y, Itonaga H, Fukushima T, Nakano N, Fujiwara H, Utsunomiya A, Fukuda T, Miyamoto T, Eto T, Miyashita K, Nakamae H, Ogata M, Yamanoha A, Miyazaki Y, Kanda J, Atsuta Y, Kato K; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	4. 巻 94
2. 論文標題 Cytomegalovirus reactivation is associated with increased mortality more than 100days after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 143-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajh.25438.	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 Taniguchi H, Imaizumi Y, Takasaki Y, Nakashima J, Kato T, Itonaga H, Sato S, Sawayama Y, Ando K, Hasegawa H, Hata T, Moriuchi Y, Tsukasaki K, Miyazaki Y.	4. 巻 109
2. 論文標題 Clinical features at transformation in adult T-cell leukemia-lymphoma with smoldering and chronic types.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 402-408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02602-4.	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 Kobayashi Y, Ando K, Hata T, Imaizumi Y, Nagai K, Kamijyo R, Katoh T, Taguchi J, Itonaga H, Sato S, Sawayama Y, Miyazaki Y.	4. 巻 109
2. 論文標題 Complete remission of pure white cell aplasia associated with thymoma after thymectomy and cyclosporine administration.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 346-350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-02573-y.	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 塚田 幸絵、波多 智子、梅田 正博、新野 大介、宮崎 泰司、糸永 英弘、田口 潤、三好 太郎、林田 咲、佐藤 信也、安東 恒史、澤山 靖、今泉 芳孝	4. 巻 60
2. 論文標題 慢性GVHDの経過中に発症した顎骨壊死が診断契機となった両側性歯肉扁平上皮がん	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 22～27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.22	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 Itonaga H, Ota S, Ikeda T, Taji H, Amano I, Hasegawa Y, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Tanizawa A, Kondo T, Miyazaki Y.	4. 巻 75
2. 論文標題 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of BCR-ABL1-negative atypical chronic myeloid leukemia and chronic neutrophil leukemia: A retrospective nationwide study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia Research	6. 最初と最後の頁 50～57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.leukres.2018.11.003	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 Matsuo H, Yoshida K, Fukumura K, Nakatani K, Noguchi Y, Takasaki S, Noura M, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Okada A, Nannya Y, Takeda J, Ueno H, Shiba N, Yamato G, Handa H, Ono Y, Hiramoto N, Ishikawa T, Usuki K, Ishiyama K, Miyawaki S, Itonaga H, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Recurrent CCND3 mutations in MLL-rearranged acute myeloid leukemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2879～2889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018019398	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 Sakamoto H, Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Saijo T, Kuwatsuka S, Hashisako M, Kinoshita N, Oishi M, Doi H, Kosai K, Nishimoto K, Tanaka K, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K, Miyazaki Y.	4. 巻 57
2. 論文標題 Primary Oral Mucormycosis Due to Rhizopus microsporus after Allogeneic Stem Cell Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2567～2571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0474-17	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 Nakashima J, Imaizumi Y, Taniguchi H, Ando K, Iwanaga M, Itonaga H, Sato S, Sawayama Y, Hata T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y.	4. 巻 108
2. 論文標題 Clinical factors to predict outcome following mogamulizumab in adult T-cell leukemia-lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 516 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2509-0	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 中島 潤、宮崎 泰司、糸永 英弘、藤岡 真知子、千綿 雅彦、澤山 靖、吉村 俊祐、岩永 洋、田口 潤、吉田 真一郎	4. 巻 59
2. 論文標題 血漿交換療法と免疫グロブリン静注療法により長期寛解が得られたGVHD関連重症筋無力症の急性増悪	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 480 ~ 484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.480	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 Toriyama E, Imaizumi Y, Taniguchi H, Taguchi J, Nakashima J, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Hata T, Fukushima T, Miyazaki Y.	4. 巻 108
2. 論文標題 EPOCH regimen as salvage therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 167 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2455-x	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 Sato S, Itonaga H, Taguchi M, Sawayama Y, Imanishi D, Tsushima H, Hata T, Moriuchi Y, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura K, Miyazaki Y.	4. 巻 108
2. 論文標題 Clonal dynamics in a case of acute monoblastic leukemia that later developed myeloproliferative neoplasm	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2419-1	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 Kamijo R, Itonaga H, Kihara R, Nagata Y, Hata T, Asou N, Ohtake S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T, Kiyoi H, Miyazaki Y.	4. 巻 65
2. 論文標題 Distinct gene alterations with a high percentage of myeloperoxidase-positive leukemic blasts in de novo acute myeloid leukemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia Research	6. 最初と最後の頁 34 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.leukres.2017.12.006	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 Horai M, Satoh S, Matsuo M, Iwanaga M, Horio K, Jo T, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Yoshida S, Taguchi M, Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Haase D, Yoshiura K, Miyazaki Y.	4. 巻 180
2. 論文標題 Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 381 ~ 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15050	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 Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka K, Nakamura Y, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyazaki Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biology of Blood and Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 840 ~ 848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2017.11.016	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 Kataoka K, Iwanaga M, Yasunaga JI, Nagata Y, Kitanaka A, Kameda T, Yoshimitsu M, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Ochi Y, Aoki K, Suzuki H, Shiozawa Y, Yoshizato T, Sato Y, Yoshida K, Nosaka K, Hishizawa M, Itonaga H, et al.	4. 巻 131
2. 論文標題 Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 215 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-01-761874	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 Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Suzuki H, Nagata Y, Sato Y, Kakiuchi N, Matsuo K, Onizuka M, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Ueno H, Nakagawa MM, Przychodzen B, Haferlach C, Kern W, Aoki K, Itonaga H, et al.	4. 巻 129
2. 論文標題 Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2347 ~ 2358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2016-12-754796	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 Itonaga H, Kato T, Fujioka M, Taguchi M, Taniguchi H, Imaizumi Y, Yoshida S, Miyoshi H, Moriuchi Y, Ohshima K, Miyazaki Y.	4. 巻 56
2. 論文標題 High-dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue Provided Durable Remission for Classical Hodgkin Lymphoma-type Post-transplant Lymphoproliferative Disorder after Unrelated Cord Blood Transplantation: A Case Report and Review of the Literature.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1873 ~ 1877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.56.7938	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 坂本光、糸永英弘、田口潤、澤山靖、塚田幸絵、北之園英明、田口正剛、佐藤信也、安東恒史、今泉芳孝、波多智子、宮崎泰司
2. 発表標題 大量AraCとMTXを含む寛解導入療法で分子遺伝学的寛解を得たドナー細胞由来のMLL-AF4陽性ALL
3. 学会等名 第40回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤岡真知子、糸永 英弘、塚田 幸絵、坂本 光、千綿 雅彦、加藤 丈晴、松尾 真稔、谷口 広明、佐藤 信也、澤山 靖、松尾 江美、高崎 由美、田口 潤、今西 大介、対馬 秀樹、吉田真一郎、城 達郎、森内 幸美、宮崎 泰司
2. 発表標題 実臨床における慢性骨髄単球性白血病に対する同種造血幹細胞移植の役割
3. 学会等名 第41回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Machiko Fujioka, Hidehiro Itonaga, et al.
2. 発表標題 実臨床におけるCMMLの臨床的特徴と予後について：長崎県下における後方視的解析
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本美紀、糸永英弘、新山侑生、藤岡真知子、坂本光、塚田幸絵、北之園英明、小林裕児、蓬萊真喜子、田口正剛、佐藤信也、安東恒史、澤山靖、今泉芳孝、田口潤、城達郎、波多智子、宮崎泰司
2. 発表標題 骨病変として再発した2例のTCF3-PBX1陽性成人急性リンパ性白血病
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥山愛生、波多智子、千綿雅彦、上条玲奈、田口正剛、松尾真稔、小川大輔、松尾江美、堀尾謙介、高崎由美、藤本健志、川口康久、田口潤、城達郎、対馬秀樹、吉田真一郎、森内幸美、糸永英弘、佐藤信也、安東恒史、澤山靖、今泉芳孝、宮崎泰司
2. 発表標題 骨髄異形成症候群に対するアザンチジンの実臨床における有用性の検討
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 千綿雅彦、糸永英弘、藤岡真知子、中島潤、森沙耶香、佐々木大介、松尾江美、加藤文晴、吉田真一郎、長谷川寛雄、波多智子、柳原克紀、宮崎泰司
2. 発表標題 Interferon- の併用療法においてDasatinibからNilotinibに変更したT315I変異を伴う慢性骨髄性白血病
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池内梓、蓬萊真喜子、糸永英弘、塚田幸絵、坂本光、北之園英明、田口正剛、佐藤信也、安東恒史、澤山靖、今泉芳孝、波多智子、森内幸美、宮崎泰司
2. 発表標題 二口チニブが有効であった維持血液透析施行中の慢性骨髄性白血病
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾英将、吉田健一、福村知隆、塩沢裕介、南谷泰仁、竹田淳恵、上野浩生、柴徳生、大和玄季、半田寛、小野祐一郎、平本展大、石川隆之、臼杵憲祐、石山謙、宮脇修一、糸永英弘。
2. 発表標題 MLL転座急性骨髄性白血病におけるCCND3遺伝子変異の同定
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshimitsu Shimomura, Masahiko Hara, Takaaki Konuma, Hidehiro Itonaga, et al.
2. 発表標題 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of myelodysplastic syndrome in adolescent and young adult patients.
3. 学会等名 60th American Society of Hematology annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masataka Taguchi, Hiroyuki Mishima, usuke Shiozawa, Chisa Hayashida, Akira Kinoshita, Shinya Sato, Makiko Horai, Masatoshi Matsuo, Hidehiro Itonaga, et al.
2. 発表標題 Genomic analysis of myelodysplastic syndromes among Nagasaki atomic bomb survivors.
3. 学会等名 60th American Society of Hematology annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hideki Makishima, Hidehiro Itonaga, et al.
2 . 発表標題 Novel and significant impact of germline variants predisposed to pathogenic somatic mutations and loss of heterozygosity (LOH) in myelodysplastic syndromes (MDS) and clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)
3 . 学会等名 60th American Society of Hematology annual meeting (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Itonaga H, Ishiyama K, Aoki J, Aoki K, Ishikawa T,
2 . 発表標題 Allo-HSCT for patients aged 60 years or older with MDS in Japan.
3 . 学会等名 14th International Symposium on MDS (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Miyazaki Y, Horai M, Iwanaga M, Sato S, Matsuo M, Horio K, Jo T, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Tsushima H, Yoshida S, Taguchi M, Itonaga H, Swayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Haase D, Yoshiura K.
2 . 発表標題 Chromosomal Analysis of Myelodysplastic Syndromes Among Atomic Bomb Survivors in Nagasaki
3 . 学会等名 59th American Society of Hematology (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Itonaga H, Miyazaki Y, Imai K, Hasegawa Y, Ikeda T, Taji H, Amano I, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Tanizawa A, Kondo T.
2 . 発表標題 Allo-HSCT for chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia
3 . 学会等名 第79回 日本血液学会学術集会
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Fujioka M, Itonaga H, Tukada S, Sakamoto H, Chiwata M, Toriyama E, Kobayashi Y, Sato S, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Niino D, Miyazaki Y.
2 . 発表標題 Successful treatment of azacitidine followed by HSCT for MDS with myelofibrosis
3 . 学会等名 第79回 日本血液学会学術集会
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Sawayama Y, Itonaga H, Fukushima T, Nakano N, Fujiwara H, Fukuda T, Takatsuka Y, Miyamoto T, Eto T, Nakashima Y, Kanda J, Atsuta Y, Utsunomiya A.
2 . 発表標題 Prognostic value of CMV reactivation on posttransplant outcome among the patients with ATL.
3 . 学会等名 第79回 日本血液学会学術集会
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Sakamoto H, Itonaga H, Fujoka M, Tsukada S, Chiwata M, Toriyama E, Kamiyo R, Kitanosono H, Nakashima J, Taguchi M, Kato T, Makiyama J, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Miyazaki Y.
2 . 発表標題 Retrospective analysis of TKI combined chemotherapy for elderly patients with Ph+ALL
3 . 学会等名 第79回 日本血液学会学術集会
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Yoshida K, Onizuka M, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Shiraishi , Sanada M, Itonaga H, Kanda Y, Miyazaki Y, Miyano S, Makishima H, Ogawa S.
2 . 発表標題 U2AF2 mutations in myelodysplastic syndrome.
3 . 学会等名 第79回 日本血液学会学術集会
4 . 発表年 2017年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 糸永 英弘	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 126
3. 書名 血液内科 慢性骨髄単球性白血病の病態と治療	

1. 著者名 糸永英弘、西村純一、安藤潔、小林幸夫、市川幹、熊本忠史、村田誠、近藤健、南陽介、今井陽一、李政樹、石澤賢一、福原規子、川上徹、塚田信弘、塩澤裕介、熊浦三奈、横山明彦、沖田南都子、松岡賢市、矢野尊啓、岡田隆宏、渡邊健、佐川森彦、鈴木憲史	4. 発行年 2018年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 143
3. 書名 血液内科 第77巻第2号	

1. 著者名 糸永英弘、半田寛、田村秀人、三村尚也、今井陽一、菊池次郎、李政樹、伊藤拓水、高松博幸、藤原弘、伊藤薫樹、木崎昌弘、皆方大佑、南陽介、安田貴彦、山岸誠、工藤海、高橋秀一郎、鍵山侑希、竹中克斗、渡邊達郎、山田恭平、西村聡、加留部謙之輔、渡邊純一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 152
3. 書名 血液内科 第78巻第1号	

1. 著者名 糸永英弘、宮崎泰司、牧島秀樹、白杵憲祐、石山謙	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 134
3. 書名 血液フロンティア 2018年12月号	

1. 著者名 系永 英弘、宮崎 泰司、酒巻 望、岩本 愛吉、三村 智恵。	4. 発行年 2018年
2. 出版社 栄研化学株式会社	5. 総ページ数 22
3. 書名 モダンメディア	

1. 著者名 系永 英弘、波多 智子、材木 義隆、白杵 憲祐、藤島 直仁、北中 明、古屋 淳史、村主 啓行、川口 辰哉、亀崎 豊実、幣 光太郎、桐戸 敬太、平林 真介、谷口 俊恭、張替 秀郎、牧 宏彰、藤原 亨、中世古 知昭、小沼 貴晶、田矢 祐規、ほか。	4. 発行年 2018年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 150
3. 書名 血液内科	

〔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
---------	---------