

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 7日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591206

研究課題名（和文） オーダーメイド治療を目指した骨髄球系造血器腫瘍の遺伝子学的  
新分類の提唱研究課題名（英文） Establishment of new classification in myeloid neoplasms for  
personalized medicine

研究代表者

原田 浩徳 (HARADA HIRONORI)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・講師

研究者番号：10314775

研究成果の概要（和文）：骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄球性白血病症例の遺伝子異常を解析し、病因の中心的な役割を担う遺伝子異常として、造血細胞に特異的な転写因子 RUNX1・CEBPA・GATA2 の遺伝子変異を同定した。さらに、これらの変異体の機能をヒト造血幹細胞やマウスモデルを用いて解析し、MDS の病因となっていることを突き止めた。そしてこの3つの遺伝子異常を MDS のマスター遺伝子異常として提唱した。

研究成果の概要（英文）：We analyzed gene abnormalities that may play a central role for the pathogenesis in myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemias. Gene mutations of hematopoietic transcriptional factors RUNX1, CEBPA and GATA2 have been detected. Moreover, we clarified that the mutants had a potential to develop MDS by using human hematopoietic stem cells and mouse bone marrow transplantation model. Therefore, we proposed that the mutations of RUNX1, CEBPA and GATA2 are the master gene mutations for the pathogenesis of MDS.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：骨髄球系造血器腫瘍、骨髄異形成症候群、遺伝子変異、転写因子、  
RUNX1 遺伝子変異、GATA2 遺伝子変異、BMI1、ヒト造血幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

骨髄球性造血器腫瘍の WHO 分類では、急性骨髄性白血病（AML）は原因遺伝子異常（染色体転座・キメラ遺伝子）による発症機序に即した分類となっており、分子標的療法を含めた的確な治療法の決定や予後推測に非常に合理的である。しかし骨髄異形成症候群（MDS）は未だに形態学による分類にとどま

っている。研究代表者らはこれまで未知であった MDS 発症の“マスター遺伝子異常”の解明に挑み、RUNX1・CEBPA 点突然変異の解析によって、約 25%の症例のマスター変異を同定した。この結果により、AML におけるキメラ遺伝子と同様の、「発症機序に基づいた MDS の遺伝子分類」の地盤を確立した。

## 2. 研究の目的

MDS のマスター遺伝子異常を明らかにし、その機能的意義を解明して、転写因子の変異に基づいた新しい骨髄球系造血器腫瘍の遺伝子分類を提唱することを目的とした。そしてその結果を踏まえて、総合的な治療戦略指針を念頭に、的確なオーダーメイド治療の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

骨髄系造血器腫瘍患者の DNA・RNA を精製し、遺伝子変異の解析を行い、変異例の塩基配列を決定した。対象とした遺伝子変異は、血球の分化に不可欠な転写因子群および様々な腫瘍発症に関わる遺伝子群などで、その結果に臨床病態・治療結果・予後を加え、遺伝子異常ごとに疾患単位としてグループ化を試みた。そしてこれらの変異遺伝子をレトロウイルスに組み込み、ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞およびマウスに導入して変異体の機能を解析し、白血病原性の証明を試みた。(倫理面への配慮)

本研究は広島大学医学部倫理委員会承認済みであり、同委員会の定めるヒトゲノム遺伝子解析研究の指針に従って実施した。検体提供者にはインフォームド・コンセントを行い、個人情報保護のため個々の試料情報は連結可能匿名化とした。

## 4. 研究成果

骨髄球系造血器腫瘍患者における遺伝子異常の検出と病態との関連の解析により、様々な候補遺伝子異常を同定した。

その中で、CEBPA の変異パターンにより MDS と AML の病型が区別できることを発見した。CEBPA 変異体をヒト造血幹細胞およびマウス造血幹細胞へ導入し、マウスへの移植を行った。CEBPA の2つの異なったタイプの変異は、異なった腫瘍原性効果を呈するが、これらは協調して白血球発症に働くことを示した。

RUNX1 遺伝子変異は、ヒト造血幹細胞に導入して解析を行った結果、変異のタイプにより腫瘍原性効果が異なっており、タイプによっては協調因子が不可欠であることが明らかとなった。RUNX1 変異の約半数を占めるラントドメイン内インフレーム変異では、単独では増殖能を持たず、MDS 発症のためには協調因子による増殖能の付加が不可欠であり、すでに同定されている EVI1 の他、ポリコム複合体に属する BMI1 を同定した。RUNX1 変異体と BMI1 の協調作用をヒト造血幹細胞およびマウス BMT モデルで証明した。

そして新たに GATA2 変異を同定した。先天性あるいは家族性 GATA2 変異は、他のグループにより新たに発見されたばかりで、2011 年 10 月に Nature Genetics 誌に報告された。自験例は若年性の MDS 症例で、先天的に GATA2

変異を有しており、特徴的な臨床病態を呈している。GATA2 変異体の in vitro 機能解析およびヒト造血幹細胞への導入解析に着手した。同時に、マウス BMT モデルを用いた in vivo での解析を実施中である。

以上の3種類の遺伝子変異は、孤発性だけでなく、家族性・先天性に異常を有する MDS 症例もある。いずれも特徴的な病態を呈しており、マウスモデルでも疾患原性が証明されたことから、この3つの遺伝子異常を MDS のマスター遺伝子異常として提唱した。

## 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 30 件)

1. 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 multi-institutional study. *Leuk Res* 36(5): 575-580, 2012. (査読有)
2. Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, Kanakura Y: C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells. *Leukemia* 26(2): 303-311, 2012. (査読有)
3. Doki N, Kitaura J, Inoue D, Kato N, Kagiya Y, Uchida T, Togami K, Isobe M, Ito S, Maehara A, Izawa K, Oki T, Harada Y, Nakahara F, Harada H, Kitamura T: Fyn is not essential for Bcr-Abl-induced leukemogenesis in mouse bone marrow transplantation models. *Int J Hematol* 95(2):167-175, 2012. (査読有)
4. 原田結花, 原田浩徳: 造血器腫瘍における EZH2 変異とその機能的意義 [特集: 造血器腫瘍の新たな分子病態とその臨床的意義]. *血液内科* 64(2): 139-144, 2012. (査読無・総説)
5. Nitta H, Harada Y, Okikawa Y, Fujii M, Arihiro K, Kimura A, Harada H: Good's syndrome-associated pure red cell aplasia with myelodysplastic syndrome. *Intern Med* 50(18): 2011-2014, 2011. (査読有)
6. Harada Y, Harada H: Molecular mechanisms that produce secondary MDS/AML by RUNX1/AML1 point mutations. *J Cell Biochem* 112: 425-432, 2011. (査読有・総説)
7. Kato N, Kitaura J, Doki N, Komeno Y, Watanabe-Okochi N, Togami K, Nakahara F, Oki T, Enomoto Y, Fukuchi Y, Nakajima H,

Harada Y, Harada H, Kitamura T: Two types of C/EBP mutations play distinct but collaborative roles in leukemogenesis: lessons from clinical data and BMT models. *Blood* 117: 221-233, 2011. (査読有)

8. 原田結花, 原田浩徳: 放射線発がん(骨髄異形成症候群・白血病)の分子病態. 特集「放射線の人体影響～原爆・チェルノブイリの知見とフクシマ～」. *血液フロンティア* 21(12): 1775-1781, 2011. (査読無・総説)

9. 原田結花, 原田浩徳: MPNと遺伝. 特集: 骨髄増殖性腫瘍(MPN)の最新の進歩. *最新医学* 66(11): 2552-2557, 2011. (査読無・総説)

10. 原田浩徳: MDS「分子病態」. 第73回日本血液学会学術集会教育講演特集号. *臨床血液* 52: 1525-1534, 2011. (査読無・総説)

11. 原田結花, 原田浩徳: [解説] APL治療後の二次性骨髄性腫瘍とその特徴. *血液内科* 63: 382-388, 2011. (査読無・総説)

12. 原田結花, 今川潤, 原田浩徳: メチル化阻害剤の作用機構. *血液フロンティア* 21: 1291-1298, 2011. (査読無・総説)

13. 今川潤, 原田結花, 吉田徹巳, 樽谷美保, 木村昭郎, 松元加奈, 森田邦彦, 原田浩徳: ダサチニブ少量療法が有効であったイマチニブ不耐容慢性好酸球性白血病. *臨床血液* 52(7): 546-550, 2011. (査読有)

14. Imagawa J, Harada Y, Shimomura T, Tanaka H, Okikawa Y, Hyodo H, Kimura A, Harada H: Clinical and genetic features of therapy-related myeloid neoplasms after chemotherapy for acute promyelocytic leukemia. *Blood* 116: 6018-6022, 2010. (査読有)

15. Imagawa J, Harada Y, Yoshida T, Sakai A, Sasaki N, Kimura A, Harada H: Giant granulocytic sarcoma of the vagina concurrent with acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22) translocation. *Int J Hematol* 92(3), 553-555, 2010. (査読有)

16. Komeno Y, Kitaura J, Watanabe-Okochi N, Kato N, Oki T, Nakahara F, Harada Y, Harada H, Shinkura R, Nagaoka H, Hayashi Y, Honjo T, Kitamura T: AID-induced T-lymphoma or B-leukemia/lymphoma in a mouse BMT model. *Leukemia* 24(5), 1018-1024, 2010 (査読有)

17. Nakahara F, Sakata-Yanagimoto M, Komeno Y, Kato N, Uchida T, Haraguchi K, Kumano K, Harada Y, Harada H, Kitaura J, Ogawa S, Kurokawa M, Kitamura T, Chiba S: Hes1 immortalizes committed progenitors and plays a role in blast crisis transition in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 115(14), 2872-2881, 2010. (査読有)

18. 原田浩徳, 今川潤, 原田結花, 木村昭

郎: C/EBP $\alpha$ 変異パターンによる急性骨髄性白血病(AML)および骨髄異形成症候群(MDS)病型の解析. *広島医学* 63(4): 311-313, 2010. (査読無)

19. 今川潤, 原田浩徳: DNAメチル化阻害剤～急性骨髄性白血病に対する効果～. 別冊血液フロンティア「血液疾患における分子標的治療 ドラッグラグ解消に向けて」I. 白血病. 企画: 黒川峰夫. 大阪, 医薬ジャーナル社, 1513-1519, 2010. (査読無・総説)

20. 原田結花, 原田浩徳: レナリドミド～骨髄異形成症候群の治療～. 別冊血液フロンティア「血液疾患における分子標的治療 ドラッグラグ解消に向けて」IV. 骨髄異形成症候群. 企画: 大屋敷一馬. 大阪, 医薬ジャーナル社, 1733-1740, 2010. (査読無・総説)

21. 原田結花, 原田浩徳: MDSに対するレナリドミド治療とその感受性因子. *血液・腫瘍科* 61: 690-698, 2010. (査読無・総説)

22. 原田浩徳, 原田結花: TET2と骨髄性腫瘍. *血液フロンティア* 20: 1902-1906, 2010. (査読無・総説)

23. 原田結花, 原田浩徳: 骨髄増殖性腫瘍における白血病移行の分子機構. *血液・腫瘍科* 61: 143-150, 2010. (査読無・総説)

24. 原田浩徳: [解説] 骨髄異形成症候群とレナリドミド～日本における成績. *血液・腫瘍科* 60(3): 348-355, 2010. (査読無・総説)

25. Ding Y, Harada Y, Imagawa J, Kimura A, Harada H: AML1/RUNX1 point mutation possibly promotes leukemic transformation in myelodysplastic neoplasms. *Blood* 114(25), 5201-5205, 2009. (査読有)

26. Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yamagata S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Matsuda A, Tohyama K, Taniwaki M, Takeshita K, Takatoku M, Ozawa K: Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low-or Intermediate I risk myelodysplastic syndrome (MDS) with a deletion 5q abnormality. *Int J Hematol* 90(3), 353-360, 2009. (査読有)

27. Watanabe-Okochi N, Oki T, Komeno Y, Kato N, Yuji K, Ono R, Harada Y, Harada H, Hayashi Y, Nakajima H, Nosaka T, Kitaura J, Kitamura T: Possible involvement of RasGRP4 in leukemogenesis. *Int J Hematol* 89(4), 470-481, 2009. (査読有)

28. Harada Y, Harada H: Molecular pathways mediating MDS/AML with focus on AML1/RUNX1 point mutations. *J Cell Physiol* 220: 16-20, 2009. (査読有・総説)

29. 原田結花, 原田浩徳, 川野徳幸, 木村昭郎: 被ばくMDS/AMLの分子発症メカニズム. *放射線生物研究*, 44(4), 431-446, 2009. (査読無・総説)

30. 原田浩徳, 原田結花, 木村昭郎: その他の骨髄増殖性疾患と骨髄異形成症候群. 日本臨牀 67(10), 1901-1905, 2009. (査読無・総説)

[学会発表] (計 47 件)

1. 原田浩徳: RUNX1 変異を中心とした MDS の分子病態. 血液腫瘍シンポジウム 2012 MDS ~病態解析と治療の進歩~, 東京, 2012. 3. 3.
2. 原田浩徳, 原田結花: 造血器腫瘍における RUNX1, MLL キメラ遺伝子発現プロセスの解明, 第 16 回造血器腫瘍研究会, 東京, 2012. 1. 28-29.
3. Nitta H, Harada Y, Hyodo H, Kimura A, Harada H: Expansion of CD8<sup>+</sup>/perforin<sup>+</sup> T-cell subset in patients predicts response to cyclosporin a therapy in patients with erythroid hypoplasia/aplasia. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, USA, 2011. 12. 10-13.
4. Harada H, Ding Y, Imagawa J, Miyama T, Kimura A, Harada Y: BMI1 collaborates with RUNX1/AML1 mutants in the development of human myelodysplastic syndrome (MDS)/acute myeloid leukemia (AML). 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, USA, 2011. 12. 10-13.
5. Harada H: Molecular mechanisms that produce radiation-induced or therapy-related MDS/AML by RUNX1/AML1 point mutations. The 6th International Symposium of Nagasaki University Global COE Program "Global Strategic Center for Radiation Health Risk Control", Nagasaki, 2011. 10. 20-22.
6. Imagawa J, Yoshida T, Mino T, Kimura A, Matsumoto K, Morita K, Harada Y, Harada H: The dynamic effect of dasatinib on large granular lymphocyte expansion in Ph ALL patient. 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, 2011. 10. 14-16.
7. Harada Y, Okikawa Y, Kimura A, Ito T, Niimi H, Noda M, Tanaka H, Shimomura T, Kuroda Y, Katsutani S, Kimura A, Harada H: Deferasirox improved cytopenia in patients with bone marrow failure. 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, 2011. 10. 14-16.
8. Nitta H, Harada Y, Kimura A, Harada H: Myelodysplastic syndrome with pure red cell aplasia, clinical new entity. 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, 2011. 10. 14-16.
9. Harada H, Ding Y, Kimura A, Harada Y:

Molecular mechanisms to produced myeloid neoplasms by RUNX1 or MLL chimeras in human CD34<sup>+</sup> cells. 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, 2011. 10. 14-16.

10. Taniwaki M, Chinen Y, Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagida S, Shimada H, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Matsuda A, Tohyama K, Takatoku M, Ozawa K: Long-term follow up data of cytogenetic response in Japanese low/Int-1 MDS patients with del(5q). The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, 2011. 10. 14-16.
11. 原田浩徳: 教育講演 MDS 「分子病態」. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011. 10. 14-16.
12. Harada H, Harada Y: Molecular mechanism to produce myeloid neoplasms by RUNX1 or MLL chimeras in human CD34<sup>+</sup> cells. The 18th International RUNX Workshop, San Diego, USA, 2011. 8. 14-17.
13. 原田浩徳: 骨髄異形成症候群 (MDS) の最近の知見~発症機序と治療を中心に~. 第 165 回福岡血液懇話会, 福岡, 2011. 7. 8.
14. 原田結花, 木村昭郎, 原田浩徳: 放射線・化学療法関連骨髄系腫瘍の発症に関わる RUNX1/AML1 遺伝子点突然変異. 第 52 回原子爆弾後障害研究会, 広島, 2011. 6. 5.
15. 原田浩徳: RUNX1 の C 末部変異体による MDS/AML 分子発症機構. 第 7 回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファレンス, 広島, 2011. 6. 4.
16. 原田浩徳: RUNX1 変異による MDS の分子発症メカニズム. 2011 新学術領域細胞運命制御班会議, 軽井沢, 2011. 5. 31.-6. 2.
17. Imagawa J, Harada Y, Kimura A, Harada H: Clinical and Genetic Features of Therapy-Related Myeloid Neoplasms after Chemotherapy for Acute Promyelocytic leukemia. The 2nd JSH International Symposium 2011 in Nagasaki, Nagasaki, 2011. 4. 23-24.
18. 原田浩徳: 放射線関連 MDS・白血病の発症機序における AML 1 点突然変異の役割. 日本放射線影響学会第 53 回大会, 京都, 2010. 10. 20-22.
19. Harada H, Harada Y, Imagawa J, Kimura A: Molecular mechanisms to produce MDS/AML by C-terminal truncated type of AML1/RUNX1 mutations. 72nd Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2010. 9. 24-26.
20. Okikawa Y, Kuroda Y, Ito T, Niimi H, Harada H: Successful 2nd CBT using minimal conditioning regimens for patients with primary graft failure. 72nd Annual Meeting

of Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2010. 9. 24-26.

21. Harada Y, Harada H, Imagawa J, Kimura A: Deferasirox improved severe cardiac insufficiency and pancytopenia in a patient with aplastic anemia. 72nd Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2010. 9. 24-26.

22. Imagawa J, Harada H, Yoshida T, Sakai A, Harada Y, Sasaki N, Kimura A: A vaginal giant granulocytic sarcoma concurrently with acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). 72nd Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2010. 9. 24-26.

23. Sakurai M, Watanabe N, Harada H, Harada Y, Sadahira K, Fukuchi Y, Tsukada Y, Yokoyama K, Okamoto S, Nakajima H: A case of FPD/AML with a novel RUNX1 mutation. 72nd Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2010. 9. 24-26.

24. Harada H, Harada Y: Molecular mechanism to produce MDS/AML by C-terminal truncated type of AML1/RUNX1 mutations. The 17th International RUNX Workshop, Hiroshima, 2010. 7. 11-14.

25. 丁 曄, 原田結花, 原田浩徳: 慢性骨髓増殖性腫瘍からの白血病移行メカニズムの解明. 第6回麒麟塾, 東京, 2010. 6. 5.

26. 丁 曄, 原田結花, 今川 潤, 木村昭郎, 原田浩徳: 骨髓増殖性腫瘍からの白血病移行メカニズムの解明. 第107回日本内科学会講演会, 東京, 2010. 4. 9-11.

27. Harada H: Effects of radiation on hematopoietic organ - Myelodysplastic syndrome caused by radiation after long latency period. International Workshop on Chernobyl Health Consequences, Kiev, Ukraine, 2009. 12. 15-17.

28. Imagawa J, Harada Y, Ding Y, Kimura A, Harada H: *AML1/RUNX1* point mutation possibly promotes leukemic transformation in chronic myeloproliferative disorders. 51st American Society of Hematology annual meeting, New Orleans, USA, 2009. 12. 5-8.

29. Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Kanakura Y: C-terminal mutation of *RUNX1* deteriorates DNA damage-repair response and promotes the development of acute myeloid leukemia. 51st American Society of Hematology annual meeting, New Orleans, USA, 2009. 12. 5-8.

30. Kato N, Komeno Y, Watanabe N, Nakahara F, Doki N, Harada H, Harada Y, Kitaura J, Kitamura T: Analysis of C/EBPA mutations in AML, MDS by a mouse BMT model. 71st Annual Meeting of Japanese Society of

Hematology, Kyoto, 2009. 10. 23-25.

31. Satoh Y, Matsumura I, Harada H, Harada Y, Kanakura Y: RUNX1 controls nucleotide excision repair (NER) through transcriptional regulation of Gadd45a. 71st Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto, 2009. 10. 23-25.

32. Watanabe M, Harada H, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Tsudo M, Kimura A, Matsuda A, Tohyama K, Taniwaki M, Takatoku M, Ozawa K: Lenalidomide in Japanese Patients with Symptomatic anemia in Low or Int-1 Risk MDS with deletion 5q. 71st Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto, 2009. 10. 23-25.

33. Harada H, Harada Y, Imagawa J, Kimura A: Distinct molecular pathways and clinical features of MDS/AML by two different AML1 mutants. 71st Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto, 2009. 10. 23-25.

34. Satoh Y, Matsumura I, Harada H, Kanakura Y: RUNX1 controls nucleotide excision repair (NER) through transcriptional regulation of Gadd45a. 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2009. 10. 1-3.

35. Harada H, Harada Y: Two different AML1 mutants expressed in human CD34+ cells exhibit distinct molecular pathways and clinical features of MDS/AML. EMBO Workshop (16th RUNX Meeting), Oxford, UK, 2009. 8. 16-19.

36. Harada Y, Ding Y, Harada H: *AML1/RUNX1* point mutation possibly promotes leukemic transformation in chronic myeloproliferative disorders. EMBO Workshop (16th RUNX Meeting), Oxford, UK, 2009. 8. 16-19.

37. 原田浩徳, 今川 潤, 原田結花, 木村昭郎: C/EBP $\alpha$  変異パターンによる急性骨髓性白血病 (AML) および骨髓異形成症候群 (MDS) 病型の解析. 第50回原子爆弾後障害研究会, 広島, 2009. 6. 7.

38. Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, Kimura A, Tsudo M, Takatoku M, Ozawa K: Results of Phase II Clinical Study of Lenalidomide in Japanese Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS). The 10<sup>th</sup> International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS2009), Patras, Greece, 2009. 5. 6-9.

39. 渡邊光正, 通堂 満, 鈴木憲史, 原田浩徳, 木村昭郎, 柳田宗之, 鈴木隆浩, 吉田彌太郎, 高德正昭, 小澤敬也: 日本人の骨髓異形成症候群 (MDS) 患者を対象とした lenalidomide の第II相臨床試験成績. 第106

回日本内科学会講演会，東京，2009. 4. 10-12.

〔図書〕（計4件）

1. Harada H, Harada Y: Molecular mechanisms that produce radiation-induced or therapy-related MDS/AML by RUNX1/AML1 point mutations. A New Challenge of Radiation Health Risk Management. Nakashima M, Takamura N, Suzuki K, Yamashita S (Eds.), pp151-160, Nagasaki Newspaper Publish, Nagasaki, 2012.
2. 原田結花, 原田浩徳: 骨髄性白血病の発症機構. 「I章. 造血システムと腫瘍化」血液専門医テキスト, 日本血液学会編. pp10-14, 南光堂, 東京, 2011.
3. 原田結花, 原田浩徳: 治療 レナリドミド. 骨髄異形成症候群 (MDS) 診療 up-to-date, 松田 晃編. pp135-151, 中外医学社, 東京, 2011.
4. 原田浩徳, 原田結花: 治療関連白血病の予後・治療法. 金倉 讓監修, 松村 到, 高橋 聡, 宮崎泰司編. 血液診療エキスパート: vol. 1 白血病. 東京, 中外医学社, 334-336, 2009.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

原田 浩徳 (HARADA HIRONORI)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・講師

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)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教

研究者番号: 5 0 3 7 9 8 4 8

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: