

令和 6 年 5 月 18 日現在

機関番号：32659

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19462

研究課題名（和文）免疫担当細胞に着目したがん悪液質病態の発症機序解明と新規治療戦略の構築

研究課題名（英文）Developing a novel treatment strategy by elucidating the pathogenesis of cancer cachexia

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：がん悪液質は、通常の栄養管理では改善せず、進行性の機能障害に至り、脂肪量減少の有無を問わずに持続的な筋組織の減少を特徴とする代謝異常症候群である。進行性の悪液質病態を発症する血液がんマウス（CMMLマウス）と複数の固形腫瘍マウスの解析により、特殊な炎症性単球に属する新規好中球様単球サブセットとして悪液質関連単球（CiMs）を同定した。CiMsは、サイトカインIL36gの産生を介して悪液質を促すこと、TLR4シグナル経路の活性によって誘導されることが明らかとなった。本研究成果によって、CiMsを標的とした悪液質の新規治療法が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん悪液質は、通常の栄養サポートでは完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、脂肪量減少の有無を問わない骨格筋量の持続的な減少を特徴とする多因子性の症候群である。進行がん患者の50～80%で認められ、約20%のがん死亡への間接的関与が示唆されている。全身性の炎症や代謝異常との関連性が指摘されているが、病態発症の詳細な機序は不明である。現状の治療法として確立したものはなく、期待された食欲不振に対する食欲促進薬による治療効果は限定的である。本研究の成果は、死因第一位のがんにおけるアンメット・メディカル・ニーズである悪液質の新規治療法に繋がるものである。

研究成果の概要（英文）：Most patients with advanced cancer develop cachexia, a multifactorial syndrome characterized by progressive skeletal muscle wasting. Despite its catastrophic impact on survival, the critical mediators responsible for cancer cachexia development remain poorly defined. We show that a distinct subset of neutrophil-like monocytes, which we term cachexia-inducible monocytes (CiMs), emerges in the advanced cancer milieu and promotes skeletal muscle loss. Transcriptome analysis revealed that IL36G-producing CiMs are induced in chronic monocytic blood cancer characterized by prominent cachexia. The emergence of CiMs were also confirmed in various advanced solid cancers. Stimuli of TLR4 signaling were responsible for the induction of CiMs. Genetic inhibition of IL36G-mediated signaling attenuated skeletal muscle loss and rescued cachexia phenotypes in advanced cancer models. These findings indicate that CiMs could be a potential therapeutic target in cancer cachexia.

研究分野：医学、血液内科、腫瘍学

キーワード：がん悪液質 悪性腫瘍 血液がん 創薬 筋委縮

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 悪液質は、全がん患者の50%~80%で見られる複合的な代謝症候群であり、著しい筋組織の減少を特徴とする。がん死亡の少なくとも20%に悪液質病態の発症が関与していることが知られており、がん悪液質の発症機序を解明して新規治療戦略の構築につなげることが、がん領域共通の喫緊の課題と言える。最近、食欲不振の分子機構を標的としたグレリン様作用薬が国内承認された。しかし、食欲改善と体重増加効果は確認されたものの、身体機能の改善効果は認められず、海外での承認は見送られている。悪液質病態の悪循環を根本的に解消する有効な治療法は現在も存在しない。

(2) 近年、がんの病態発症および進行において、自然免疫や獲得免疫に関わるシグナル経路やそれらを担う様々な免疫細胞の制御異常の関与が示されている。がんに伴う悪液質の病態形成にも、単球・マクロファージの関与が指摘されている。しかし、がん悪液質病態で誘導され、病態進行に中心的な役割を担う細胞のサブセットは、未だ明らかになっていない。

(3) 我々は、これまでに、慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 患者から同定された新規 *NUP98-HB01* 融合遺伝子を用いて、CMML の病態を忠実に再現する疾患モデルマウスを樹立した。この CMML モデルマウスでは、CMML 患者と同様に炎症性単球の有意な増加に加え、他の血液がんではまれな体重減少、筋量の減少、筋組織の萎縮等の悪液質特有の所見がみられた。この CMML に特異的な「炎症性単球増加」が、同じく CMML で顕著にみられる「悪液質」の発症に関与するのではないかと考え、この悪液質と単球の関連を調べたところ、共培養系により炎症性単球が C2C12 筋芽細胞横径の短縮を引き起こすことを見出した。また、通常の単球とは全く異なる遺伝子発現プロファイルを持つことが明らかとなった。すなわち、CMML の炎症性単球は健康マウス単球では発現していない CD38 を発現し、筋萎縮を引き起こすサイトカイン IL1f9 (IL36g) を恒常的に産生していることが明らかになった。さらに、この CD38 陽性単球は、悪液質を引き起こす固形腫瘍モデルマウスにおいても病態の進行に伴って出現することを見出した。以上の結果より、この CD38 陽性単球が、様々ながんに伴って誘導される「がん悪液質」病態の形成に関与していることが強く示唆された。

### 2. 研究の目的

CMML モデルマウスおよび悪液質を引き起こす固形腫瘍モデルマウスを用いて、我々が新規に見出したがん悪液質病態で誘導される単球サブセット制御の分子基盤を明らかにし、これを標的とした治療の有効性を検証して、がん悪液質に対する新規治療法開発を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 悪液質関連単球 (CiMs) の制御機構の解明

##### 悪液質発症モデルマウスの作製

野生型マウスから回収した造血幹細胞・前駆細胞に、レトロウイルスを用いて *NUP98-HB01* 遺伝子を導入し、これらの細胞を亜致死量の放射線を照射した野生型レシピエントマウスに経静脈的に移植した (Hayashi, et al. Blood Advances 2019)。また、マウス悪性黒色腫細胞株 (B16) およびマウス乳がん細胞株 (4T1) を野生型マウスに経静脈的に移植し、転移性固形腫瘍モデルマウスを作製した。

##### 悪液質関連単球 (CiMs) の誘導に関わる因子の抽出

悪液質発症前後のモデルマウスから単球を回収して RNA を抽出した。Single-cell RNA シークエンスを行い、CiMs に生じている遺伝子発現変化を解析した。さらに、バイオインフォマティクス手法を用いて CiMs 誘導に関わる分子機序を明らかにした。

#### (2) 悪液質関連単球 (CiMs) を標的とした治療有用性の解析

##### 悪液質関連単球 (CiMs) から産生されるサイトカインシグナルの阻害

IL36 受容体ノックアウトマウス (既に導入済み) をレシピエントとして悪液質モデルマウスを作製し、悪液質病態進行に対する IL36G シグナル阻害効果を *in vivo* で検証した。また抗マウス IL36 受容体抗体の効果についても解析した。

##### 悪液質関連単球 (CiMs) の誘導阻害

CiMs 誘導を阻害する化合物を用いて、CiMs 誘導や悪液質病態の進展に及ぼす影響を解析した。

#### (3) 患者検体を用いた検証および臨床応用への可能性追求

がん悪液質発症患者において、複数の悪液質モデルマウスで既に確認している悪液質関連単球 (CiMs) およびそこから産生される液性因子に対応するヒト細胞および液性因子の検出を試みた。本研究計画について倫理審査委員会の承認を得た上で、担癌患者の末梢血サンプルから単球および血清を回収し、フローサイトメトリーによる単球表面抗原解析、RNA-Seq による遺伝子発

現解析、マルチプレックスイムノアッセイによるサイトカイン・ケモカイン測定を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 悪液質関連単球 (CiMs) の同定

悪液質を発症した CMML モデルマウスにおいて増加した CD115+Ly6Chigh 炎症性単球を回収し、RNA-Seq による網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、健常マウス単球では発現していない CD38 を発現し、炎症性サイトカイン IL1f9 (IL36g) を分泌する新規炎症性単球サブポピュレーションを見出した (図 1)。そこで、CD38+CD115+Ly6Chigh 単球をセルソーターで回収し、C2C12 筋細胞との共培養を行ったところ筋細胞の萎縮がみられた。また、筋芽細胞 C2C12 に IL1f9 (IL36g) ペプチドを添加したところ筋細胞萎縮がみられた。これらのことから、IL1f9 (IL36g) を産生する CD38+CD115+Ly6Chigh 単球を悪液質関連単球 (CiMs) として同定した。この CD38+CD115+Ly6Chigh 単球の出現は、4T1 および B16 による悪液質マウスにおいても認められ、がん悪液質に共通する病態であると考えられた。

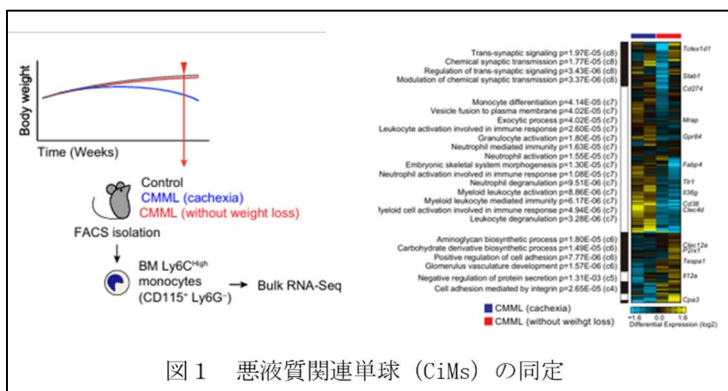


図 1 悪液質関連単球 (CiMs) の同定

##### (2) 悪液質関連単球 (CiMs) の誘導機構

悪液質関連単球と他の炎症性単球における遺伝子発現パターンに相異が見られるかを評価するため、CMML マウスより回収した炎症性単球の Single cell RNA-seq を行った。その結果、悪液質関連単球において有意な発現変動を示す遺伝子群として、好中球関連遺伝子群が抽出された。すなわち、悪液質関連単球は、好中球様の性質を示す好中球様単球に属する集団であると示唆された。好中球様単球への分化は、LPS 刺激による TLR4 刺激によって誘導されることが知られている。そこで、CMML マウスに LPS を投与したところ、悪液質関連単球が有意に増加した。炎症などの様々なストレス環境下において顆粒球造血が亢進し、その際に、好中球様の性質を有する単球が同時に誘導されるのと同様に、担がんストレス下において好中球様単球である悪液質関連単球が誘導されると考えられた。

##### (3) 悪液質関連単球 (CiMs) を標的とした治療有用性

###### IL36G シグナル阻害による悪液質の進行抑制効果

IL36 受容体ノックアウトマウスをレシピエントとして、CMML および 4T1 および B16 によるマウスを作製した。このマウスでは、移植後 4 週間の腫瘍形成や悪液質関連単球の割合に影響はみられなかったが、進行性の体重減少および身体機能の低下は認められず、筋萎縮マーカーである Trim63 遺伝子の発現低下が見られ、悪液質病態の改善傾向が認められた (図 2)。

###### 悪液質関連単球 (CiMs) の誘導阻害

LPS 刺激による TLR4 活性化を介した悪液質関連単球の誘導が、TLR4 阻害剤 TAK242 で阻害されるかを検討した。CMML マウスに LPS を投与し 48 時間後に悪液質関連単球の割合を評価したところ、有意な減少がみられた。悪液質関連単球の誘導抑制に TLR4 阻害剤が一定以上の効果を示すことが示唆された。

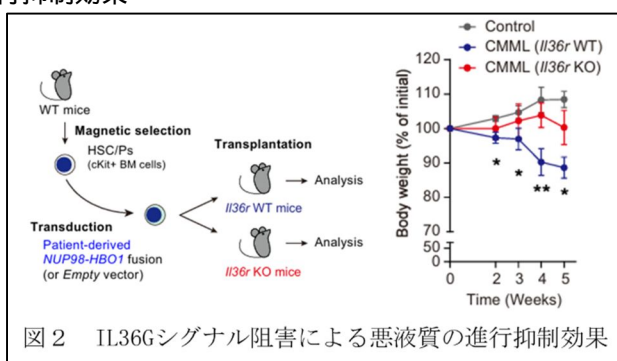


図 2 IL36Gシグナル阻害による悪液質の進行抑制効果

##### (4) 患者検体を用いた検証

がん患者における悪液質は複合的な要因で生じるため、がん悪液質の診断が重要である。がん悪液質の診断基準を満たした患者症例において、マルチプレックスイムノアッセイによる液性因子の測定を行ったところ、炎症性サイトカインおよびケモカインの有意な上昇がみられた。マウスでみられた CD38+CD115+Ly6Chigh の悪液質関連単球の存在を、ヒト悪液質患者で検討したが、マウスのカウンターパートとなるヒト単球抗原がなく、また CD38 抗原は定常時のヒト単球に広く発現していたため検証できなかった。そのため、ヒト悪液質患者単球の網羅的発現解析を行い、改めてヒト悪液質関連単球を同定する必要があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Hayashi Yoshihiro, Harada Yuka, Harada Hironori   | 4. 巻<br>36                |
| 2. 論文標題<br>Myeloid neoplasms and clonal hematopoiesis from the RUNX1 perspective  | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Leukemia  | 6. 最初と最後の頁<br>1203 ~ 1214 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41375-022-01548-7  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Miyazaki Y, Kiguchi T, Sato S, Usuki K, Ishiyama K, Ito Y, Suzuki T, Taguchi J, Chiba S, Dobashi N, Tomita A, Harada H, Handa H, Horiike S, Maeda T, Matsuda M, Ichikawa M, Hata T, Honda S, Iyama S, Suzushima H, Moriuchi Y, Kurokawa T, Yokota K, Ohtake S, Yamauchi T, Matsumura I, Kiyoi H, Naoe T | 4. 巻<br>116               |
| 2. 論文標題<br>Prospective comparison of 5- and 7-day administration of azacitidine for myelodysplastic syndromes: a JALSG MDS212 trial   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Hematology   | 6. 最初と最後の頁<br>228 ~ 238   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s12185-022-03347-3  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>田辺 季佐、安達 弘人、和田 敦司、岸田 侑也、内堀 雄介、野口 侑真、迎 純一、新谷 直樹、遠矢 嵩、清水 啓明、小林 武、名島 悠峰、原田 浩徳、坂巻 壽、大橋 一輝、原田 結花、山口 達郎、秋月 伸哉、土岐 典子、井ノ口 卓彦、遠藤 麻恵、西尾 優子、貞任 大地、神原 康弘、熱田 雄也、小沼 亮介  | 4. 巻<br>63                |
| 2. 論文標題<br>胚細胞腫瘍の治療後に続発したinv (16) を伴う急性骨髄性白血病発症を契機に診断されたKlinefelter症候群  | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>臨床血液  | 6. 最初と最後の頁<br>746 ~ 752   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11406/rinketsu.63.746  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>内田 智之、藤井 高幸、大原 慎、今井 唯、井上 盛浩、原田 結花、原田 浩徳、萩原 政夫   | 4. 巻<br>63                |
| 2. 論文標題<br>新規SAMD9生殖細胞系列変異を有する高齢発症骨髄異形成症候群  | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>臨床血液  | 6. 最初と最後の頁<br>865 ~ 869   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11406/rinketsu.63.865  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Mukae Junichi, Sadato Daichi, Toya Takashi, Watanabe Satoru, Hirama Chizuko, Konuma Ryosuke, Shimizu Hiroaki, Najima Yuho, Kobayashi Takeshi, Kato Motohiro, Ohki Kentaro, Oboki Keisuke, Harada Hironori, Ohashi Kazuteru, Deguchi Takao, Harada Yuka, Doki Noriko | 4. 巻<br>63                |
| 2. 論文標題<br>Labile CD22 and CD19 expression in a case of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Leukemia & Lymphoma   | 6. 最初と最後の頁<br>3261 ~ 3264 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/10428194.2022.2116936   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Toya Takashi, Harada Hironori, Harada Yuka, Doki Noriko                             | 4. 巻<br>12                    |
| 2. 論文標題<br>Adult-onset hereditary myeloid malignancy and allogeneic stem cell transplantation | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Oncology   | 6. 最初と最後の頁<br>997530 ~ 997530 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fonc.2022.997530  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Takase S, Hiroyama T, Shirai F, Maemoto Y, Nakata A, Arata M, Matsuoka S, Sonoda T, Niwa H, Sato S, Umehara T, Shirouzu M, Nishigaya Y, Sumiya T, Hashimoto N, Namie R, Usui M, Ohishi T, Ohba SI, Kawada M, Hayashi Y, Harada H, Yamaguchi T, Shinkai Y, Nakamura Y, Yoshida M, Ito A | 4. 巻<br>14            |
| 2. 論文標題<br>A specific G9a inhibitor unveils BGLT3 lncRNA as a universal mediator of chemically induced fetal globin gene expression  | 5. 発行年<br>2023年       |
| 3. 雑誌名<br>Nature Communications  | 6. 最初と最後の頁<br>23 ~ 23 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-022-35404-0   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Konishi Tatsuya, Sadato Daichi, Toya Takashi, Hirama Chizuko, Kishida Yuya, Nagata Akihito, Yamada Yuta, Shingai Naoki, Shimizu Hiroaki, Najima Yuho, Kobayashi Takeshi, Haraguchi Kyoko, Okuyama Yoshiaki, Harada Hironori, Ohashi Kazuteru, Harada Yuka, Doki Noriko | 4. 巻<br>13                |
| 2. 論文標題<br>Impact of gene alterations on clinical outcome in young adults with myelodysplastic syndromes   | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>2641 ~ 2641 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-023-29794-4   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Ikeda N, Kubota H, Suzuki R, Morita M, Yoshimura A, Osada Y, Kishida K, Kitamura D, Iwata A, Yotsumoto S, Kurotaki D, Nishimura K, Nishiyama A, Tamura T, Kamatani T, Tsunoda T, Murakawa M, Asahina Y, Hayashi Y, Harada H, Harada Y, Yokota A, Hirai H, Seki T, Kuwahara M, Yamashita M, Shichino S, Tanaka M, Asano K | 4. 巻<br>42                    |
| 2. 論文標題<br>The early neutrophil-committed progenitors aberrantly differentiate into immunoregulatory monocytes during emergency myelopoiesis   | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>Cell Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>112165 ~ 112165 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.celrep.2023.112165   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>新谷直樹, 和田敦司, 貞任大地, 平間千津子, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 中島詩織, 内堀雄介, 尾内大志, 西島暁彦, 迎 純一, 遠矢 嵩, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 大保木啓介, 原田浩徳, 坂巻 壽, 大橋一輝, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>骨髄異形成症候群患者において免疫病態合併が同種移植の予後に与える影響についての検討  |
| 3. 学会等名<br>第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>迎 純一, 遠矢 嵩, 貞任大地, 平間千津子, 元井 亨, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 中島詩織, 和田敦司, 内堀雄介, 尾内大志, 西島暁彦, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 大保木啓介, 原田浩徳, 坂巻 壽, 大橋一輝, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>Bリンバ性急性転化した慢性好中球性白血病の1例  |
| 3. 学会等名<br>第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>加藤千賀, 名島悠峰, 貞任大地, 平間千津子, 酒井知史, 神原康弘, 小沼亮介, 熱田雄也, 和田敦司, 村上大介, 中島詩織, 内堀雄介, 尾内大志, 西島暁彦, 迎 純一, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 清水啓明, 小林 武, 大保木啓介, 原田浩徳, 坂巻 壽, 大橋一輝, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>急性骨髄性白血病に対する同種移植周術期のベネトクラクス併用救援療法の検討   |
| 3. 学会等名<br>第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中島詩織, 遠矢 嵩, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 村上大介, 熱田雄也, 小沼亮介, 和田敦司, 内堀雄介, 尾内大志, 西島暁彦, 迎純一, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原田浩徳, 坂巻 壽, 大橋一輝, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>末梢血幹細胞採取後に発症した骨髓異形成症候群の一例   |
| 3. 学会等名<br>第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>松沼菜摘, 林 嘉宏, 青柳泰成, 新谷直樹, 原田結花, 原田浩徳  |
| 2. 発表標題<br>HMGA2 promotes the platelet-neutrophil complexes formation and causes organizing pneumonia in myelodysplastic syndromes |
| 3. 学会等名<br>第81回日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>林 嘉宏, 松沼菜摘, 青柳泰成, 新谷直樹, 原田結花, 原田浩徳  |
| 2. 発表標題<br>HMGA2-mediated platelet activation promotes neutrophil death and causes organizing pneumonia in MDS |
| 3. 学会等名<br>第84回日本血液学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐々木優李, 清水啓明, 貞任大地, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 和田敦司, 村上大介, 中島詩織, 内堀雄介, 濱村貴史, 西島暁彦, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 名島悠峰, 小林 武, 原田結花, 原田浩徳, 大橋一輝, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>TP53 gain-of-function or non- gain-of-function mutations in adult patients with myeloid neoplasms                                   |
| 3. 学会等名<br>第84回日本血液学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | 尾内大志, 清水啓明, 貞任大地, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 和田敦司, 村上大介, 中島詩織, 内堀雄介, 濱村貴史, 西島暁彦, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 名島悠峰, 小林 武, 原田結花, 原田浩徳, 大橋一輝, 土岐典子 |
| 2. 発表標題 | Poor treatment response to azacitidine in adult myelodysplastic syndrome patients with mutated NPM1                                |
| 3. 学会等名 | 第84回日本血液学会学術集会   |
| 4. 発表年  | 2022年  |

|         |  |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Naoki Ikeda, Ayaka Iwata, Takashi Kamatani, Tatsuhiko Tsunoda, Yoshihiro Hayashi, Hironori Harada, Yuka Harada, Masato Tanaka, Kenichi Asano |
| 2. 発表標題 | Identification of differentiation pathway for neutrophil-like monocytes during emergency hematopoiesis                                       |
| 3. 学会等名 | 第51回日本免疫学会学術集会   |
| 4. 発表年  | 2022年  |

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 | 青柳泰成, 林 嘉宏, 松沼菜摘, 小林大貴, 原田結花, 原田浩徳    |
| 2. 発表標題 | ミトコンドリア動態異常に着目したクローン性造血およびMDSの新規診断法開発 |
| 3. 学会等名 | 第27回造血器腫瘍研究会                          |
| 4. 発表年  | 2023年                                 |

|         |   |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | 大島基彦, 高山直也, 中島やえ子, 小出周平, 原田浩徳, 原田結花, 岩間厚志                 |
| 2. 発表標題 | クロマチン特性解析による骨髓異形成症候群の病態解明 DDX41変異を有する骨髓性腫瘍の移植症例における予後について |
| 3. 学会等名 | 第27回造血器腫瘍研究会  |
| 4. 発表年  | 2023年   |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>濱村貴史, 貞任大地, 名島悠峰, 近藤花織, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 小沼亮介, 熱田雄也, 島袋将志, 厚井聡志, 神宮寺敦史, 細田 譲, 尾内大志, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 清水啓明, 小林 武, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>DDX41変異を有する骨髄性腫瘍の移植症例における予後について   |
| 3. 学会等名<br>第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>新谷直樹, 貞任大地, 平間千津子, 近藤花織, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮司淳史, 細田 譲, 厚井聡志, 尾内大志, 濱村貴史, 遠矢 嵩, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>Association of isolated trisomy 8 with graft-versus-host disease in patients with MDS  |
| 3. 学会等名<br>第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>加藤千賀, 新谷直樹, 貞任大地, 平間千津子, 近藤花織, 貞賀泰孝, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮司淳史, 細田 譲, 厚井聡志, 尾内大志, 濱村貴史, 遠矢 嵩, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>Prognostic value of complex karyotype for transplant outcome in patients with MDS  |
| 3. 学会等名<br>第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>神原康弘, 遠矢 嵩, 貞任大地, 本田 晃, 加藤せい子, 平間千津子, 原口京子, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 大保木啓介, 奥山美樹, 大橋一輝, 原田浩徳, 高橋 聡, 黒川峰夫, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>NGS analysis of 25 patients with very late relapse after allogeneic stem cell transplantation                 |
| 3. 学会等名<br>第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>細田 謙, 名島悠峰, 貞任大地, 平間千津子, 貞賀泰孝, 近藤花織, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮司淳史, 厚井聡志, 尾内大志, 濱村貴史, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 清水啓明, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>Analysis of transplant outcomes in TP53 mutation-positive myeloid neoplasm   |
| 3. 学会等名<br>第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>熱田雄也, 遠矢 嵩, 貞任大地, 平間千津子, 近藤花織, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 小沼亮介, 島袋将志, 厚井聡志, 神宮司淳史, 細田 謙, 尾内大志, 濱村貴史, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>Three cases of normal karyotype AML harboring KMT2A rearrangement detected by NGS analysis   |
| 3. 学会等名<br>第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>近藤花織, 遠矢 嵩, 貞任大地, 平間千津子, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮司淳史, 細田 謙, 厚井聡志, 尾内大志, 濱村貴史, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>A case of donor-derived NPM1 mutated AML after unrelated bone marrow transplant for CBFB-MYH11 mutated AML                                 |
| 3. 学会等名<br>第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>尾内大志, 遠矢 嵩, 貞任大地, 平間千津子, 近藤花織, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮司淳史, 細田 謙, 厚井聡志, 濱村貴史, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子 |
| 2. 発表標題<br>AML with germline CEBPA mutations in the C-terminal region: A case report  |
| 3. 学会等名<br>第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>片桐誠一朗, 荒井勇弥, 若松昇平, 大月俊輔, 須藤ありさ, 森山 充, 山田晃子, 勝呂多光子, 浅野倫代, 吉澤成一郎, 赤羽大悟, 田中裕子, 古屋奈穂子, 藤本博昭, 岡部聖一, 後藤守孝, 伊藤良和, 原田結花, 原田浩徳, 後藤明彦 |
| 2. 発表標題<br>骨髄異形成症候群の遺伝子解析を契機に診断されたShwachman-Diamond syndrome   |
| 3. 学会等名<br>第18回日本血液学会関東甲信越地方会  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>林 嘉宏, 原田浩徳              |
| 2. 発表標題<br>骨髄異形成症候群におけるミトコンドリア動態異常 |
| 3. 学会等名<br>第21回日本ミトコンドリア学会年会(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2023年                    |

〔図書〕 計2件

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>神田善伸編、原田浩徳分担執筆                | 4. 発行年<br>2022年 |
| 2. 出版社<br>中外医学社                         | 5. 総ページ数<br>296 |
| 3. 書名<br>ここが知りたい! 血液疾患診療ハンドブック、骨髄異形成症候群 |                 |

|                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>金倉 讓監修、原田結花, 原田浩徳分担執筆 | 4. 発行年<br>2022年 |
| 2. 出版社<br>中外医学社                 | 5. 総ページ数<br>574 |
| 3. 書名<br>EBM血液疾患の治療、加齢とクローン性造血  |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                    | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)   | 備考 |
|-------------------|--|---|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 原田 結花<br><br>(Harada Yuka)<br><br>(50379848) | 地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立駒込病院(臨床<br>研究室)・臨床試験科・部長<br><br><br><br><br>(82685) |    |

## 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 |
|---------|---------|
|---------|---------|