

厚生労働科学研究費補助金
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

骨髄異形成症候群の原因遺伝子の同定と発症機構の解明

平成 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 小川 誠司

平成 16 (2004) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

骨髄異形成症候群の原因遺伝子の同定と発症機構の解明

小川 誠司 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 7

III. 研究成果の刊行物・別刷 8

I . 総括研究報告書

骨髄異形成症候群の原因遺伝子の同定と発症機構の解明

主任研究者 小川 誠司 東京大学医学部附属病院造血再生医療寄付講座 助教授

研究要旨

骨髄異形成症候群(MDS)の原因遺伝子の同定とその発症機構の解明に関して、(1)MDSに高頻度に認められる予後不良の染色体異常、del(7q)の標的遺伝子異常に関するゲノム解析、(2)アレイ CGH法の確立とこれを用いたMDSのゲノム異常の網羅的解析、ならびに(3)MDSで異常を認める転写因子AML1の遺伝子改変マウスを用いた個体レベルでのMDSの発症機構の解析とMDSモデルマウスの確立に関する研究を行った。まずdel(7q)の標的遺伝子に関しては、腫瘍特異的なメチル化による不活化という観点から、MDS由来細胞株を含む造血器腫瘍検体について7qに存在するCpGアイランドの130個について網羅的メチル化解析を行い、腫瘍特異的にメチル化を受けて発現の低下する7qの標的遺伝子の候補としてPFTK1およびQ9P1T7を同定した。さらに、MDSに生ずるゲノムの異常を網羅的に同定する目的で、約3600個のBAC/PACクローンを搭載したHuman1Mアレイを作成し、平均解像度1Mbでヒトゲノム全域にわたって増幅・欠失を検出することのできるアレイCGHシステムを確立した。細胞株を含む16例のMDSおよび白血病検体を用いた予備的検討では、多数の増幅・欠失領域が同定されていき、今後数百例の検体を解析することにより、MDSで高頻度に異常をうけるゲノム領域の同定を目指す。一方、MDSへの関与が示唆されている転写因子AML1に関しては、AML1を成体造血組織で欠失する条件的遺伝子改変マウスを作成し、成体造血における異常の解析を行った。AML1を成体で欠失したマウスにおいては、骨髄において多倍体化が顕著に障害された小型の異形巨核球の増加と末梢血における血小板の減少が認められるとともに、造血前駆細胞分面の増加とリンパ球系への分化の強い障害が観察され、無効造血を特徴とするMDS様の病態が再現された。すなわち、本研究により、AML1の機能的消失とMDSの病態との関連が個体レベルで明らかとなるとともに、同マウスはMDSに対する新規治療薬開発の上で有用なモデル動物となることが期待される。

分担研究者

- ・千葉滋
東京大学医学部附属病院
助教授
- ・黒川峰夫
東京大学医学部附属病院
講師

A. 研究目的

骨髄異形成症候群(MDS)は血球分化の障害と前白血病状態を特徴とするヘテロな疾患群である。その発症については、多くの病態の関与が報告されているが、血球分化の障害という観点からは造血前駆細胞の分化に深く関与する転写因子の異常が、また前白血病状態という観点からは、ゲノムの不安定性に基づく染色体の異常が、その本質的な病態を規定している可能性が示唆される。そこで平成14年度より始まった本研究では、これらの染

色体異常のゲノム解析によりMDSの原因遺伝子の同定を試みるとともに、マウスジェネティクスを用いて転写因子異常によるMDSの発症機構を個体レベルで明らかにし、新規治療法の開発上必須と考えられるMDSモデルの確立を行うことを最終的な研究目的として研究を進めている。平成14年度には、MDSの予後不良染色体異常である、del(7q)およびder(1;7)の解析とMDSで異常を認める代表的な転写因子AML1については、遺伝子改変マウスの作成とその部分的解析を行ったが、平成15年度は、これらの成果を踏まえ、さらに発展的な研究の展開を目指した。すなわち、

- (1) 7qに存在するCpGアイランドの網羅的解析による腫瘍特異的メチル化を指標としたdel(7q)の標的遺伝子の同定、
- (2) アレイCGH法の確立とこれを用いたMDSのゲノム異常の網羅的探索、さらに、
- (3) 既に作成に成功したAML1の遺伝子改変マウ

スの造血系における異常の解析による MDS 発症機構の解明と同マウスにおける白血化モデルの検討を試みた。

B. 研究方法

(1) 腫瘍特異的メチル化を指標とした 7q 欠失の標的遺伝子の同定

MDS における代表的な予後不良染色体異常である del(7q) について、腫瘍特異的なメチル化により不活化を受ける遺伝子という観点からその標的遺伝子を同定することを目的として、MDS 由来細胞株を含む 52 種類の検体について、7q の CpG アイランドの網羅的メチル化解析を行った。すなわち、公表された 7 番染色体長腕の塩基配列データベースから、CpG アイランドの定義を満たす配列を抽出し、各 CpG アイランドのメチル化の有無と程度を、正常組織および腫瘍検体から抽出した DNA を用いて bisulfite 法により解析した。さらに、腫瘍特異的なメチル化が観察されている遺伝子については、その腫瘍細胞での発現とメチル化との相関を解析することにより、メチル化により発現の抑制を受ける遺伝子の同定を試みた。(小川)

(2) アレイ CGH 法の確立とこれを用いた MDS 検体のゲノム解析

FISH 法によりヒトゲノムへのユニークなマッピングが確認されている 3600 個の BAC/PAC クローンについて、改良型 DOP-PCR 法によりプラスミド DNA の増幅を行った。増幅した DNA をスライドガラス上にスポットすることにより、ヒトゲノム全体について約 1Mb の解像度で増幅・欠失を検出することが可能な CGH アレイを作成し、続いて、作成したアレイを用いて MDS を含む造血器腫瘍検体の予備的解析を行った。すなわち、腫瘍検体を Cy3、正常男性 DNA を Cy5 で標識し、作成したアレイ上で競合的にハイブリダイズさせた後、スキャナーを用いてアレイ上のシグナルを検出解析することにより、腫瘍細胞におけるゲノムの欠失・増幅領域の同定を試みた。(千葉)

(3) AML1 条件の欠失マウスの解析

我々は、平成 14 年度の研究において、AML1 exon 4 の両端に LoxP 配列を挿入し、かつ Mx1-Cre トランスジーンを有するマウスを作成し、pIpC の投

与により成体の造血系で誘導的に AML1 欠落させることが可能なマウスモデルの作成に成功した。そこで、平成 15 年度においては、その造血系に生ずる異常の解析、主として巨核球系の異常を中心とした解析を行った。さらに、AML1 を成体で後天的に欠失させた骨髓細胞を致死量の放射線照射を施したマウスに移植し、移植後各造血分画への寄与を測定することにより、AML1 の成体造血における機能の検討を行った。また、コロニーアッセイおよび FACS 解析による造血幹細胞およびリンパ球共通前駆細胞の解析を行った。(黒川)

(倫理面への配慮)

本研究において、患者を対象として行う臨床試験ならびに患者の検体を用いて行う研究は、全て「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 13 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号)「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年厚生労働省告示第 255 号)に準拠し、各研究施設の倫理委員会の承認を得て実施されたものである。患者(被験者)の本研究への参加については、全て、文書による研究の説明を行ったうえで、書面による同意を取得した。

C. 研究結果

(1) 7q の網羅的メチル化解析

7q の塩基配列データベースから抽出した計 290 個の CpG 塩基配列のうち、Alu 配列その他の繰り返し配列を除く配列で PCR 増幅可能な 130 個の CpG アイランドについて、bisulfite 法によるメチル化の定量的検討を行った。ヒト胎盤(1)、末梢血単核球(4)、骨髓単核球(2)、AML 患者検体(13)、MDS 由来細胞株(5)、AML 由来細胞株(15)、および ALL 由来細胞株(12)を含む計 52 種類の検体を用いたメチル化解析の結果、メチル化を受けやすい CpG アイランドはメチル化の頻度が異なるだけで、患者検体と細胞株の区別を問わず共通した領域がメチル化の標的となっていること、これらは 7q 上クラスターを形成する傾向があること、これらは従来の欠失解析における欠失の集積領域と部分

的に一致する傾向があることが明らかとなった。さらに、腫瘍特異的なプロモーターのメチル化を認める 20 個の遺伝子のうち、メチル化により発現の低下を示す del(7q) の標的遺伝子の候補として、PFTK1 および Q9PIT7 を同定した。(小川)

(2) アレイ CGH 法の確立と MDS のゲノム解析

FISH 法によりヒト染色体へのユニークなマッピングが確認された約 3600 個の BAC/PAC クローンをを用いて、約 1Mb の平均解像度を有する CGH アレイの作成を行った。各クローンは小スケールで DNA を調整した後、改良型 DOP-PCR 法を用いて増幅を行い、50%DMSO 溶液に溶解し Corning GAPSII® スライドに duplicate でスポットした。標準的な PNM 法による未反応基のマスキングを行った後、異なる蛍光色素で標識した正常男性 DNA を用いて CGH を行った。標準化を行った後の各スポットにおける Cy3/Cy5 の Log2 比のばらつき (SD) は 0.15 程度にとどまり、良好な再現性が得られた。同アレイを用いた 10 例の MDS 検体および 6 例の白血病細胞株の CGH 解析の結果、アレイ CGH 法を用いた場合、染色体分析で同定可能な染色体の巨視的な欠失・増幅ばかりでなく、染色体分析では同定不能な ~10Mb 以下の微小な欠失・増幅領域についても同定可能であることが示された。また、解析症例数は未だ少数ではあるが、検体により共通した欠失・増幅領域が存在する傾向が観察された (図 1)。(千葉)

(3) AML1 遺伝子条件的欠失マウスの解析

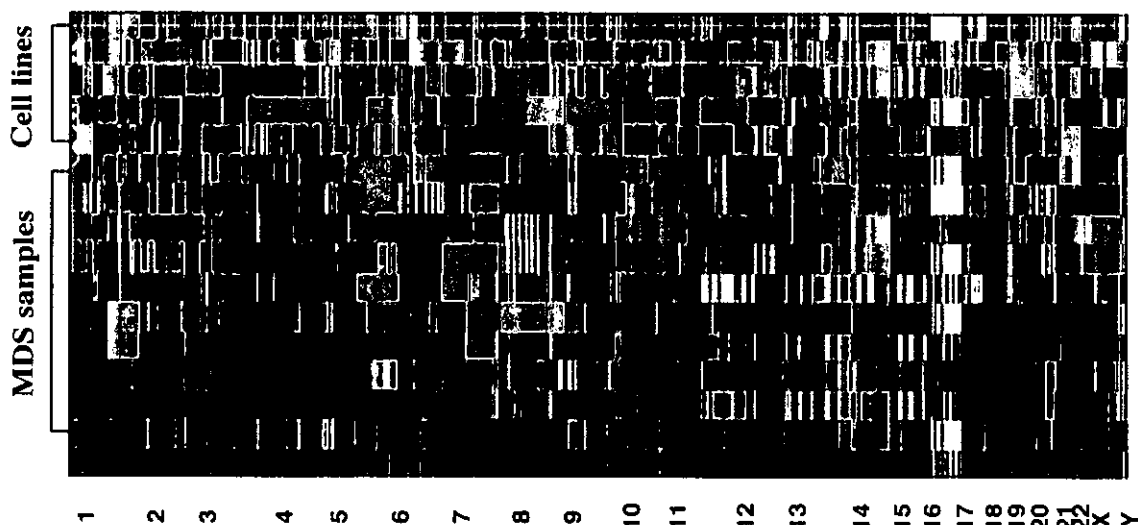
pIpC の投与による Cre の誘導システムにより成

体骨髄において AML 遺伝子を欠損させたマウスの解析では、末梢血の赤血球系・顆粒球には大きな異常は認められなかったが、血小板数は正常マウスの 1/3~1/5 に減少していた。骨髄所見においては小型で未熟な巨核球が著明に増加しており、巨核球の前駆細胞のアッセイにおいて CFU-Meg の増加が認められるとともに、フローサイトメーターを用いた ploidy の解析では、これらの巨核球では多倍体化の障害が認められることが明らかとなった。一方、AML1 の欠失した骨髄細胞を野生型マウスに移植して各血球系統への移植細胞の分化を解析したところ、リンパ球系への分化が強く障害されていることが明らかとなった。一方、CLP 分画は正常ないし増加しており、リンパ球分化は CLP 移行の段階で障害されていることが示唆された。(黒川)

D. 考察

(1) 染色体異常のゲノム解析について、昨年度に引き続き、特に MDS の不良予後に関連した染色体異常である del(7q) についての解析とその標的遺伝子の同定を試みた。7q の欠失に関しては、MDS において極めて高頻度に観察される異常であるが、これまでの多くの欠失解析によるアプローチからは有望な標的遺伝子の候補は同定されていない。そこで本研究では、欠失や点突然変異と並んで、遺伝子の不活化の重要なメカニズムであるメチル化による遺伝子の不活化という観点からのアプロ

図 1



一チを試みている。昨年までの網羅的メチル化解析の結果より、造血器腫瘍特異的にメチル化をうける 7q の遺伝子群が同定されており、本年度は、これらの遺伝子群について、検討に用いた 45 種類の腫瘍検体における遺伝子発現を定量的 PCR 法により詳細に定量し、メチル化の程度と発現の相関を解析した。その結果、メチル化により遺伝子発現の低下を来すと考えられる del(7q) の重要な標的遺伝子の候補として 2 つの遺伝子、PFTK1 および Q9P1T7 を同定することが出来た。今後これらの遺伝子に関しては MDS 患者検体を用いた欠失解析、変異解析を行うことにより、del(7q) の標的遺伝子の可能性に関してさらに検証を重ねる必要があると考えられる。

(2)アレイ CGH 法に関しては、アレイ化された多数の BAC/PAC DNA を標的として CGH を行うことにより、癌のゲノムに生じた遺伝子の増幅・欠失を網羅的に解析することを可能にする有用なゲノム解析技術である。我々は、平成 13 年から約 3 年を費やして、独自に作成したアレイを用いたアレイ CGH システムを確立し、約 3600 クローンからなる BAC/PAC DNA を用いて平均解像度約 1Mb で全ゲノム領域の増幅・欠失をスクリーニングすることが可能となっている。本年度は MDS 患者検体 10 例を含む小数の検討にとどまったが、これまでの予備的検討では、我々のアレイ CGH 技術により巨視的な染色体の増幅・欠失は勿論、染色体分析では検出誌得ない~10Mb 以下の小さな領域の変化をも同定することが可能であることが示されている。研究の最終年度である平成 16 年度の研究においては、本アレイ CGH システムを用いて多数の MDS 患者検体を解析することにより、新たな MDS の標的遺伝子の同定を試みる予定である。

(3) AML1 遺伝子は元来 t(8;21)転座を有する急性骨髄性白血病の転座切断点に同定された遺伝子であるが、我々は MDS において AML1 遺伝子の不活化変異が見出されることを初めて報告した。その後の報告においても MDS における AML1 の不活化変異は一定の頻度で見出されることが明らかとなっており、AML1 の不活化が MDS の病態の発症に重要な役割を果たしている可能性が強く示唆される。一方、AML1 をホモに欠失するマウスは胎生致死となるため、成体造血において AML1 をホモ

に欠失させた表現系を観察することができない。そこで我々は、Cre/LoxP システムを用いて成体の造血系で誘導的に AML1 遺伝子をノックアウトすることの可能なマウスを開発し、AML1 欠失が成体造血に及ぼす効果を詳細に解析した。驚くべきことに、成体において AML1 を欠失させても顆粒球系、赤血球系の造血は正常に維持されることから、AML1 は成体造血の発生には必須であるにも関わらず、成体の造血幹細胞の維持自体には必要がないことが示された。一方、AML1 を欠いたマウスでは、骨髄における異常巨核球の著増とともに血小板の低下が認められること、またリンパ球の共通前駆細胞は維持されるものの、T、B 両リンパ球への分化が強く障害されていること、造血前駆細胞プールが増大していることが明らかとなった。これらは、AML1 を欠失した造血前駆細胞が明かな質的異常を有することを示すと共に、無効造血を特徴とする MDS の病態を mimic していることから、AML1 の機能的異常が MDS の病態に関与していることが個体レベルで示されたと考えられる。今後は、これらのマウスを用いて、AML1 を欠失する造血前駆細胞で上記の異常が生ずるメカニズムの解析を進めるとともにレトロウィスルを用いた変異導入実験により、急性白血病発症モデルの確立とその標的遺伝子の同定を試みる予定である。

E. 結論

(1)MDS における予後不良染色体異常である del(7q)に関して、メチル化による不活化という観点からその標的遺伝子の同定を試みた。すなわち、造血器腫瘍における 7q 上の CpG アイランドの網羅的メチル化解析を行い、腫瘍特異的にメチル化を受けて発現の低下を示す del(7q)の標的遺伝子の候補として PFTK1 および Q9P1T7 を同定した。

(2)3600 個の BAC/PAC クローンを搭載し、ヒトゲノム全域について約 1Mb の解像度でゲノムの増幅・欠失の同定を可能にする CGH アレイおよび解析システムを構築し、これを用いて MDS 検体 10 例を含む造血器腫瘍検体 17 例の解析を行った。アレイ CGH では染色体分析で認められる巨視的な

染色体の異常に加えて、染色体分析では同定不可能な小さな領域の増幅・欠失についても検出が可能で、多数のゲノム異常が同定された。

(3) AML1 を成体造血系で欠失したマウスの解析により、AML1 は成体における造血幹細胞の維持自体には必要はないが、その欠失により無効造血を含む血球分化の障害が惹起され、MDS 様の病態が再現されることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi Y, Kurokawa M, Imai Y, Izutsu K, Asai T, Ichikawa M, Yamamoto G, Nitta E, Yamagata T, Sasaki K, Mitani K, Ogawa S, Chiba S, Hirai H. AML1 is functionally regulated through p300-mediated acetylation on specific lysine residues. *J Biol Chem* 279:15630-15638 2004.
2. Ogawa N, Kanda Y, Matsubara M, Asano Y, Nakagawa M, Sakata-Yanagimoto M, Kandabashi K, Izutsu K, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Hirai H. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. *Bone Marrow Transplant* 33:549-552, 2004.
3. Ichikawa M, Asai T, Saito T, Yamamoto G, Seo S, Yamazaki I, Yamagata T, Mitani K, Chiba S, Hirai H, Ogawa S, Kurokawa M. AML-1 is required for megakaryocytic maturation and lymphocytic differentiation, but not for maintenance of hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. *Nat Med* 10:299-304, 2004.
4. Wang L, Ogawa S, Hangaishi A, Qiao Y, Hosoya N, Nanya Y, Ohyashiki K, Mizoguchi H, Hirai H. Molecular characterization of the recurrent unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10). *Blood* 102:2597-2604, 2003.
5. Qiao Y, Ogawa S, Hangaishi A, Yuji K, Izutsu K, Kunisato A, Imai Y, Wang L, Hosoya N, Nannya Y, Sato Y, Maki K, Mitani K, Hirai H. Identification of a novel fusion gene, TTL, fused to ETV6 in acute lymphoblastic leukemia with t(12;13)(p13;q14), and its implication in leukemogenesis. *Leukemia* 17:1112-1120, 2003.
6. Nakamura F, Ogawa S, Izutsu K, Imai Y, Maki K, Yamagata T, Mitani K, Hirai H. Should young patients with e19a2 type BCR/ABL rearrangement undergo stem cell transplantation? *Leuk Lymphoma* 44:381-382, 2003.
7. Kumano K, Chiba S, Kunisato A, Sata M, Saito T, Nakagami-Yamaguchi E, Yamaguchi T, Masuda S, Shimizu K, Takahashi T, Ogawa S, Hamada Y, Hirai H. Notch1 but not Notch2 is essential for generating hematopoietic stem cells from endothelial cells. *Immunity* 18:699-711, 2003.
8. Komeno Y, Ogawa S, Ishida T, Takeuchi K, Tsujino S, Kurokawa M, Aoki K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, Fukayama M, Hirai H. Ischemic colitis as a manifestation of thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Intern Med* 42:1228-1232, 2003.
9. Komeno Y, Kanda Y, Kandabashi K, Kawazu M, Goyama S, Takeshita M, Nannya Y, Niino M, Nakamoto T, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Hirai H. Reduced-intensity bone marrow transplantation from an alternative unrelated donor for myelodysplastic syndrome of first-donor origin. *Am J Hematol* 72:220-222, 2003.
10. Kawazu M, Kanda Y, Goyama S, Takeshita M, Nannya Y, Niino M, Komeno Y, Nakamoto T, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Ohishi N, Hirai H. Rapid diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis by quantitative polymerase chain reaction using bronchial lavage fluid. *Am J Hematol* 72:27-30, 2003.
11. Kano S, Shimizu J, Mikata T, Shinoe T, Ota H, Komeno Y, Ogawa S, Hirai H, Kanazawa I. [A case with myositis as a manifestation of chronic graft-versus-host-disease (GVHD) with

severe muscle swelling developed after aggressive muscular exercise]. Rinsho Shinkeigaku 43:93-97, 2003.

12. Hosoya N, Ogawa S, Motokura T, Hangaishi A, Wang L, Qiao Y, Nannya Y, Kogi M, Hirai H. Molecular cytogenetic analyses of HIG, a novel human cell line carrying t(1;3)(p36.3;q25.3) established from a patient with chronic myelogenous leukemia in blastic crisis. Int J Hematol 78:432-438, 2003.

13. Asano Y, Kanda Y, Ogawa N, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kawazu M, Goyama S, Kandabashi K, Izutsu K, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Hirai H. Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 32:1175-1179, 2003.

2. 学会発表

1. 小川誠司, 大屋敷一馬, 三谷絹子, 村瀬卓平, 澤田賢一, 王莉莉, 喬穎, 南谷泰仁, 細谷紀子, 半下石明, 小峰光博, 平井久丸 不均衡転座 der(1;7)(q10;p10)及び-7/7q-の細胞遺伝学的病態解析 臨床血液学会総会 2003.

2. 南谷泰仁, 小川誠司, 半下石明, 細谷紀子, 王莉莉, 喬穎, 大屋敷一馬, 平井久丸 造血器腫瘍における第7染色体に存在する CpG アイランドのメチル化 日本血液学会総会 2003.

3. Hosoya N, Ogawa S, Qiao Y, Wang L, Xue D, Sanada S, Nannya S, Hangaishi A, Hirai H. Identification of a novel TEL-fusion partner gene, FRK, in a patient with acute myelogenous leukemia (AML-M2) carrying a t(6;12)(q21;p13) translocation. The American Society of Hematology 45th Meeting and Exposition, 2003, USA

4. Asai T, Yamagata T, Saito T, Ichikawa M, Seo S, Yamamoto G, Kurokawa M, Maki K, Mitani K, Aizawa S, Oda H, Hirai H. RUNX1 is required for thymocyte development through pre-TCR expression and Lck activity. The American Society of Hematology 45th Meeting and Exposition, 2003, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

Ⅱ． 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yamaguchi Y, Kurokawa M, Imai Y, Izutsu K, Asai T, Ichikawa M, Yamamoto G, Nitta E, Yamagata T, Sasaki K, Mitani K, <u>Ogawa S</u> , Chiba S, Hirai H.	AML1 is functionally regulated through p300-mediated acetylation on specific lysine residues.	Journal of Biological Chemistry	279	15630-15638	2004
Ogawa N, Kanda Y, Matsubara M, Asano Y, Nakagawa M, Sakata-Yanagimoto M, Kandabashi K, Izutsu K, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M, Tsujino S, <u>Ogawa S</u> , Aoki K, <u>Chiba S</u> , Motokura T, Hirai H.	Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion.	Bone Marrow Transplant	33	549-552	2004
Ichikawa M, Asai T, Saito T, Yamamoto G, Seo S, Yamazaki I, Yamagata T, Mitani K, <u>Chiba S</u> , Hirai H, <u>Ogawa S</u> , <u>Kurokawa M</u> .	AML-1 is required for megakaryocytic maturation and lymphocytic differentiation, but not for maintenance of hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis.	Nature Medicine	10	299-304	2004
Wang L, <u>Ogawa S</u> , Hangaishi A, Qiao Y, Hosoya N, Nanya Y, Ohyashiki K, Mizoguchi H, Hirai H.	Molecular characterization of the recurrent unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10).	Blood	102	2597-2604	2003
Qiao Y, <u>Ogawa S</u> , Hangaishi A, Yuji K, Izutsu K, Kunisato A, Imai Y, Wang L, Hosoya N, Nanya Y, Sato Y, Maki K, Mitani K, Hirai H.	Identification of a novel fusion gene, TTL, fused to ETV6 in acute lymphoblastic leukemia with t(12;13)(p13;q14), and its implication in leukemogenesis.	Leukemia	17	1112-1120	2003
Nakamura F, <u>Ogawa S</u> , Izutsu K, Imai Y, Maki K, Yamagata T, Mitani K, Hirai H.	Should young patients with e19a2 type BCR/ABL rearrangement undergo stem cell transplantation?	Leukemia & Lymphoma	44	381-382	2003
Kumano K, <u>Chiba S</u> , Kunisato A, Sata M, Saito T, Nakagami-Yamaguchi E, Yamaguchi T, Masuda S, Shimizu K, Takahashi T, <u>Ogawa S</u> , Hamada Y, Hirai H.	Notch1 but not Notch2 is essential for generating hematopoietic stem cells from endothelial cells.	Immunity	18	699-711	2003
Komono Y, <u>Ogawa S</u> , Ishida T, Takeuchi K, Tsujino S, <u>Kurokawa M</u> , Aoki K, Kanda Y, <u>Chiba S</u> , Motokura T, Fukayama M, Hirai H.	Ischemic colitis as a manifestation of thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation.	Internal Medicine	42	1228-1232	2003
Komono Y, Kanda Y, Kandabashi K, Kawazu M, Goyama S, Takeshita M, Nanya Y, Niino M, Nakamoto T, Kurokawa M, Tsujino S, <u>Ogawa S</u> , Aoki K, <u>Chiba S</u> , Motokura T, Hirai H.	Reduced-intensity bone marrow transplantation from an alternative unrelated donor for myelodysplastic syndrome of first-donor origin.	American Journal of Hematology	72	220-222	2003
Kawazu M, Kanda Y, Goyama S, Takeshita M, Nanya Y, Niino M, Komono Y, Nakamoto T, Kurokawa M, Tsujino S, <u>Ogawa S</u> , Aoki K, <u>Chiba S</u> , Motokura T, Ohishi N, Hirai H.	Rapid diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis by quantitative polymerase chain reaction using bronchial lavage fluid.	American Journal of Hematology	72	27-30	2003

20030357

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。