**日本血液学会疾患登録事業　CMLTFR研究実行委員会**

**CML患者に対するTKI中止後のTFRを検討する日本国内多施設共同観察研究**

**付随研究**

**慢性骨髄性白血病の間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell; MSC)**

**における遺伝子発現解析**

**研　究　実　施　計　画　書**

研究責任者 東京都立駒込病院 血液内科　土岐典子

2019年　5月19日　計画書　初案

2019年　8月8日　計画書２版

**研究課題名：慢性骨髄性白血病の　間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell; MSC)**

**における遺伝子発現解析**

**１．研究の背景**

造血は、造血幹細胞と、骨髄微小環境(ニッチ）のクロストークによって成り立っている。造血幹細胞は、骨髄において自身の細胞周期を静止期（G0期）に留めながら、必要に応じて自己複製及び分化することで造血の恒常性を維持している。血液細胞は全てこの造血幹細胞に由来しており、造血幹細胞の維持は骨髄微小環境（ニッチ）からのサイトカインなど、ニッチ因子によって制御されている1-4)。このニッチ因子を構成する最も重要なものに間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC) がある。

Chronic myeloid leukemia (CML) においては、骨髄微小環境におけるCXCL12のようなケモカインの発現の変化がleukemic stem cells (LSCs) の増殖に関与している事が明らかになっている5,6)。Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) によって、deep molecular response (DMR) に到達した症例においてもLSCsがin vitro、in vivo assayにおいて残存している7,8)。このような研究結果も含めて、TKIsの治療中には、LSCsはニッチで保護され、TKIsの治療が中断されるとCMLの再発に至ると考えられ9)、CML幹細胞による骨髄微小環境の変化が白血病の進展に重要な役割をしていると推測される。

　近年、myelodysplastic syndrome (MDS) においても、根治療法である同種造血幹細胞移植後も再発しやすく難治性であるのは、MDS幹細胞と骨髄微小環境との間に維持機構が存在するためと考えられている10-13)。CMLとニッチに関する臨床論文の報告は少ない。CMLに対しての同種骨髄移植後24年でドナー由来のCML blast crisisに至った症例では、同種骨髄移植後24年経過しても、MSCは患者由来であり、この間ドナーは健常であり、CMLの発症にMSCの関与が推測された14)。Aggouneら15)は、CML患者におけるMSCの遺伝子発現解析を行い、CML発症時 (n=25)は、健常人(n=3)と比較して*BMP1, FOXO3, MET, MITF, NANOG, PDPN*の遺伝子発現が高いと報告している。しかしTKIsによる治療によるDMR到達時 (n=7) と診断時で発現量に有意差はなかった。

　慢性期CML患者に対するTKIs中止後のtreatment free remission (TFR) は2年で約50%前後と報告されているが、TFR達成と未達成患者におけるMSCsついての研究報告は未だない。今回、我々は“慢性期CML患者に対するTKIs中止後のtreatment free remission (TFR)を検討する日本国内多施設共同観察研究”の付随研究として、TFR達成と未達成患者におけるMSCsの遺伝子発現解析を行い、TFR達成に関与するMSCsにおける遺伝子同定を目的とする。

**２．研究の目的**

慢性骨髄性白血病 (CML) の無治療寛解 (treatment-free remission ;TFR) を達成した患者とTFR未達成の患者との間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell) における遺伝子発現の相違を検討する。またTFRを達成または未達成患者のMSCを健常人の造血幹細胞（またはTFR達成患者の造血幹細胞や細胞株）と共培養を行い、造血細胞効果、および造血細胞に遺伝子発現の差異が生じるかを検討する。本研究では、CML患者におけるMSCの遺伝子異常を多角的・網羅的に解析することで、CMLに対する治療奏功へのMSCの関与を明らかにする。

**３．対象患者および適格性の基準**

対象患者（1）のうち、選択基準（2）をすべて満たし、かつ除外基準（3）のいずれにも該当しない場合を適格とする。

（1）対象患者

東京都立駒込病院血液内科および本研究に参加する医療機関で診療行為を受けたCML患者を対象とする。

（2）選択基準

①同意取得時において年齢が満20歳以上の患者

②本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

（3）除外基準

①健常者

②満20歳未満の未成年

③その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者

（1）対象患者のうち、（2）選択基準をすべて満たし、かつ（3）除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

**４．研究の方法（治療内容、評価項目、評価方法、その他）**

（1）研究の種類・デザイン

探索的臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究

（2）研究のアウトライン

①患者症例の集積、試料の採取

東京都立駒込病院および本研究参加施設においてCMLと診断された患者のうち、説明文書および同意文書を用いたインフォームド・コンセントが得られた症例から、通常の骨髄検査時（骨髄採取の時期は、TKI終了時、終了後１年、再発時を目安とする）に本研究用の試料を採取する。同時に一部の臨床情報（年齢性別、診断、末梢血血球検査・骨髄検査・染色体検査・細胞表面マーカー検査所見、TFRも含めたCMLの臨床経過など）も収集する。東京都立駒込病院の試料および臨床情報は、個人情報管理室で匿名化を行い、対応表を管理・保管する。検体提供機関の試料および臨床情報は、各施設で匿名化番号を付与し、個人情報を削除した後に東京都立駒込病院に移送する。

②解析・実験のための試料の準備および処理

東京都立駒込病院において、採取された試料の処理・解析・保存及び臨床情報の管理を行う。試料には全ての検体について受け入れ順に登録番号を付し、以降はこの番号で解析する。したがって、各サンプルには患者の匿名化番号および解析のための登録番号の両方が付される。試料の量に応じて、MSC培養用と骨髄単核細胞分離用に分ける。

③CMLの治療奏功（TFR達成）におけるMSCの関与を解明する

* CMLのTFR達成患者とTFR未達成患者とのMSCにおける遺伝子発現の相違を検討する。患者サンプルからMSCを培養し、RNAを抽出する。網羅的遺伝子発現解析を行って、TFR達成、非達成群での遺伝子発現の差異を明らかにする。
* TFR達成患者または未達成患者のMSCを健常人の造血幹細胞（またはTFRを達成した患者の造血幹細胞や細胞株）と共培養を行う。MSCによって造血細胞効果、および造血細胞に遺伝子発現の差異が生じるかを明らかにする。

④臨床所見と遺伝子異常との関連の解析

匿名化番号の付された臨床情報とMSCの研究結果を用いて、遺伝子発現の傾向などの関連を検討する。患者臨床情報および遺伝子発現解析結果をコンピュータに入力してデータベース化し、臨床情報と各種遺伝子異常との関連を検討する。

（3）介入を伴う研究の方法

本研究では介入は行わない。

（4）併用療法についての規定

該当なし

（5）症例登録、割付の方法

適格症例はすべて登録を行うが、割り付けは行わない。

（6）被験者の研究参加予定期間

各被験者は同意後、東京都立駒込病院および検体提供機関への全受診継続期間を観察期間として参加する。

（7）研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

**５．観察及び検査項目**

患者基本情報として年齢・性別、CMLの臨床経過(CML診断時の臨床情報、末梢血血球検査・骨髄検査・染色体検査・細胞表面マーカー検査所見、治療内容、治療効果、転帰等)の情報を収集する。

これらの臨床情報は匿名化番号を付してデータ化する。

**６．検体の取り扱い**

（1）検体の種類・量

試料は骨髄液約0.5mlとする。通常の骨髄検査時に本研究用の試料を採取することとし、研究目的のみでの試料採取は行わない。検体提供機関の個人情報管理者は、患者名および病院IDと被験者番号との対応表を作成し、患者診療情報を扱うコンピュータにおいて厳重に管理する。試料採取時に収集した臨床情報（紙媒体）は、専用ファイルに綴じ、施錠して保管する。一方、試料を解析・保存する東京都立駒込病院血液内科へは、匿名化した被験者番号のみが通知され、この番号のみで検体を取り扱うため、個人情報との連結は不可能であり匿名化が保証される。

（2）検体の処理方法、測定項目、測定方法

東京都立駒込病院において、採取された試料の処理・解析・保存及び臨床情報の管理を行う。試料には全ての検体について受け入れ順に登録番号を付し、以降はこの番号で解析する。したがって、各サンプルには患者の匿名化番号および解析のための登録番号の両方が付される。試料の量に応じてMSC培養用と骨髄単核細胞分離用に分ける。

1. MSC解析

①骨髄液からのMSC培養

培養用dishのウシ胎児血清添加細胞培養液に骨髄液50-300 μLを滴下して水平混和後、CO2インキュベーターで培養する。1週間ごとに培養液を交換し、約1-2カ月dishの底に接着するMSCの増殖を待つ。

②MSCの継代、凍結保存及びRNA抽出

MSCをPBSで洗浄後、トリプシン溶液で剥離し回収する。細胞数をカウントし、凍結保存用、RNA抽出用と培養用に分ける。

③網羅的遺伝子発現の解析

MSCからRNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子発現解析、リアルタイムPCRあるいはデジタルPCR法による発現定量解析を行う。網羅的遺伝子発現解析の一部は受託解析で行う。

④MSCと造血細胞の共培養

TFR達成または未達成の患者由来MSCを、市販の正常造血幹細胞（または細胞株）と約2週間共培養を行う。7日および14日経過時に非接着の単核球細胞を回収して計数し、TFR達成または未達成のMSCでの細胞増加率を比較する。共培養したMSCによって増殖した細胞の遺伝子発現に差異が生じるかを検討するために、これらの細胞からRNAの抽出を行い、③と同様に網羅的遺伝子発現の解析を行う。

2. 骨髄単核細胞解析

骨髄単核細胞から抽出したDNA/RNAは、上記MSC解析の基盤情報として解析する場合がある。

* DNAサンプルは、次世代シーケンサーを用いて、骨髄系造血器腫瘍の遺伝子パネルやがん遺伝子パネルを用いたターゲットクリニカルシーケンス解析を行う。一部の症例は必要時に外注にて、全エクソーム解析、全ゲノム解析、エピゲノム解析を検討する。
* RNAサンプルは、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子発現解析、リアルタイムPCRあるいはデジタルPCR法による発現定量解析を検討する。網羅的遺伝子発現解析の一部は外注で行う。
* 研究の一部として試料を外部検査機関に委託する場合がある。試料は既に匿名化されており、匿名化した被験者番号のみを通知し、委託研究者は解析を全てこの番号のみで行う。実験結果を解析する際に臨床情報が必要となった場合、対応表で個人を特定して、病院IDにより必要な臨床情報のみを取り出して提供する。個人を特定できる氏名・生年月日・住所・病院ID等は一切提供しない。解析後の残余検体は、全て都立駒込病院に回収する。

（3）検体の保管、管理方法と廃棄

検体採取時に収集した臨床情報は、ネットワークとの接続をしない物理的に独立したパーソナルコンピュータを用い、データベース化して保存する。採取した試料は、都立駒込病院３号館６階の研究室の施錠した保冷庫（DNA）、－80℃冷凍庫（RNA）、液体窒素（細胞）に保存する。ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供しない。

本研究期間終了後に新たな遺伝子異常の解析が必要になり、その際に保存試料を用いる可能性がある。そのため、本研究参加時に将来の遺伝子解析を含む造血器腫瘍研究について説明し、「検体を将来の医学研究のために保管することの同意」を紙面にて得る。同意が得られている残余検体は、研究終了後5年間引き続き厳重な管理で保存され、将来、医学技術の進歩により可能となった新たな解析手法による造血器腫瘍に関する医学研究に用いる。その場合には、改めて倫理審査委員会での承認を受けた上で行う。

研究期間終了後、保存に同意の得られなかった試料は他の廃棄試料と混合し、焼却して破棄する。紙資料は細裁断して判読不能としたうえで破棄し、ファイルはコンピュータ上から確実に消去する。また、被験者もしくは代諾者は同意の後いかなる時点においても同意を撤回することが可能で、同意が撤回された場合は当該被験者の検体および研究結果は全て廃棄する。

**７．研究実施期間**

許可を受けた日から2029年9月30日（登録締切日：2024年9月30日）

**８．目標症例数とその設定根拠および統計解析方法**

（1）目標症例数とその設定根拠

本研究は探索的臨床研究であるため、目標数は算定できないが、目的を果たすために可能な限り多くの症例に取り組む。

（2）統計解析方法

遺伝子変異を解析した結果により、それぞれの遺伝子変異の有無により患者臨床情報の比較を行う場合が想定される。その場合は内容に応じた統計解析方法（例えば全生存率の解析の場合にはlog rank test）を用いる。

**９．予想される利益および不利益（副作用）**

（1）予想される利益（ゲノム指針の場合は、予測される結果）

本研究により、被験者に直接寄与するものではないが、CMLの新たな病態の解明、治療奏功のための手がかりにつながる貢献が予測される。

（2）予想される不利益（副作用）

血液試料採取は、日常診療における骨髄検査に付随的に行われ、やや多めの骨髄液の採取を行うために不快に感じる場合があると推測されるが、身体への実質的な負担はほとんどない。本研究では遺伝子解析を行うため、被検者の遺伝情報が明らかになることに対する精神的な不安などを招く可能性がある。

**10．評価項目（エンドポイント）（本指標の記載が必要な場合）**

（1）主要評価項目（2）副次的評価項目

本研究は治療介入を行わないため、エンドポイントは設定しない。

**11．個々の被験者における中止基準（本指標の記載が必要な場合）**

（1）研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

（2）中止基準

①　被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

②　本研究全体が中止された場合

③　その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

**12．有害事象発生時の取扱い（記載が必要な場合）**

該当なし。

**13．研究の変更、中止・中断、終了**

（1）研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ、倫理審査委員会の承認を必要とする。

（2）研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

1. 研究対象薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
2. 被験者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
3. 予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
4. 倫理審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。
5. その他研究を継続する上で重要な問題が判明した際

研究責任者は、倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

（3）研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに臨床研究終了報告書を病院長に提出する。

（4）研究（試験）終了後の対応

該当しない

**14．倫理的事項**

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下「倫理指針」という。）」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

**14-1．個人情報の保護の方法（匿名化の方法）**

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して対応表を作成して匿名化を行う。以後、試料等は符号化された番号のみで取り扱い解析に用い、被験者の秘密保護に十分配慮する。対応表は個人情報管理者により厳重に管理する。

検体提供機関の個人情報管理者は、患者名および病院IDと被験者番号との対応表を作成し、患者診療情報を扱うコンピュータにおいて厳重に管理する。試料採取時に収集した臨床情報（紙媒体）は、専用ファイルに綴じ、施錠して保管する。一方、試料を解析・保存する当科へは、匿名化した被験者番号のみが通知され、この番号のみで検体を取り扱うため、個人情報との連結は不可能であり匿名化が保証される。

試料等を外部共同研究機関に送付する場合はこの番号を使用し、被験者の個人情報が特定できないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにし、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。すべての情報は、施設内の施錠された保管庫に保管される。

**14-2．同意取得方法**

研究担当者は、倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究担当者は、被験者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、同意説明文書等の改訂を行い、事前に倫理審査委員会の承認を得て被験者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

①研究への参加は任意であること、同意しなくても不利益を受けないこと、同意は撤回できること

②研究の意義（背景）、目的、対象、方法、実施期間、予定被験者数

③研究に参加することにより期待される利益、起こりえる不利益

④個人情報を含めた試料等の取扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧

⑤研究成果の発表および特許が発生した場合の取扱い

⑥研究に係る被験者の費用負担、研究資金源と利益相反

⑦研究の組織体制、研究に関する問い合わせ、苦情等の相談窓口（連絡先）

⑧被験者に健康被害が発生した場合の対応と補償の有無

⑨将来の遺伝子解析を含む造血器腫瘍研究への使用、他施設への供与の可能性

本研究期間終了後に新たな遺伝子異常の解析が必要になり、その際に保存試料を用いる可能性がある。そのため、本研究参加時に将来の遺伝子解析を含む造血器腫瘍研究について説明し、「検体を将来の医学研究のために保管することの同意」を紙面にて得る。同意が得られている残余検体は、引き続き厳重な管理で保存され、将来、医学技術の進歩により可能となった新たな解析手法による造血器腫瘍に関する医学研究に用いる。その場合には、改めて倫理審査委員会での承認を受けた上で行う。

**14-3．被験者の健康被害への対応と補償**

本研究の実施に伴う健康被害の発生は想定されないが、予測不能な事態により万一被験者に健康被害が発生した場合は、研究担当者は適切な処置を講じる。その際、治療または検査等が必要となった場合は、被験者の通常の保険診療内で実施する。この点を被験者に説明し、理解を得ることとする。

**14-4．遺伝情報の取り扱い、開示に関する方針**

本研究では原則としてMSCの遺伝子異常を解析対象としている。したがって、この遺伝子解析結果はあくまでも研究段階のものであり、対象患者の診療に直ちに役に立つ情報でないため、開示しない。ただし、遺伝子解析結果が生命に重大な影響を与えることが判明し、かつそれに対する有効な対処方法がある場合は、｢ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針｣に従い、倫理審査委員会の意見に基づき、患者に情報の開示への同意に関する照会をする場合がある。

**14-5．遺伝カウンセリングの必要性及び体制**

原則的には、個々の遺伝子解析結果は開示しないため、遺伝カウンセリングの必要はないと考えられる。ただし、上記14.4後半のように研究過程にて重要な結果が判明し、その情報を開示する際、患者や家族などから求めがあった場合には、社会的または精神心理的諸問題の解消または緩和を目指して支援や援助をするための遺伝カウンセリングを遺伝相談外来で対応する。

**15．被験者の費用負担、謝礼**

本研究により、遺伝子異常解析にかかる費用はすべて研究費で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる被験者の新たな費用負担は発生しない。なお、被験者に対する謝金は無い。

**16．記録の保存と研究結果の公表**

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の終了について報告された日から５年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から３年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

研究結果の公表は、研究代表者が共同研究者と協議の上、研究代表者、共同研究者、または研究協力者が論文、学会発表を行う。その際、研究対象者の個人を識別できる情報は一切含まない。

**17．研究資金及び利益相反**

本研究は、研究責任者の研究費（東京都受託研究費）で実施する。記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

**18．知的財産**

本研究の結果から特許権などの知的財産権が生じた場合、東京都および各研究施設が共有し、協議の上で持ち分比率を決定する。なお、被験者は知的財産権を保有しない旨文書で説明する。

**19．モニタリング・監査実施体制**

本研究では該当しないため行わない。

**20．研究実施体制**

本研究は以下の体制で実施する。研究対象者及びその関係者において疑義等が生じた場合には、以下の連絡先にて対応する。

【研究代表者、研究事務局及び責任者】

東京都立駒込病院　血液内科　医長　土岐典子

住　　所：東京都文京区本駒込3－18－22

電話番号：03－3823－2101（代表）

【参加施設】

日本血液学会疾患登録事業　CMLTFR研究実行委員会

CML患者に対するTKI中止後のTFRを検討する日本国内他施設共同観察研究　参加施設

【検体・臨床情報提供施設】

日本血液学会疾患登録事業　CMLTFR研究実行委員会

CML患者に対するTKI中止後のTFRを検討する日本国内他施設共同観察研究　参加施設

【遺伝子解析研究施設】

機 関 名：東京都立駒込病院

住　　所：東京都文京区本駒込3－18－22

電話番号： 03－3823－2101（代表）

【本付随研究　都立駒込病院　研究体制】

◎　東京都立駒込病院　血液内科　医長　　　　　　 土岐典子

東京都立駒込病院　臨床研究支援室　室長 原田結花

東京都立駒込病院　血液内科　副院長　　　　　 大橋一輝

東京都立駒込病院　血液内科　医長 垣花和彦

東京都立駒込病院　血液内科　医長 小林武

東京都立駒込病院　血液内科　医長 名島悠峰

東京都立駒込病院　血液内科　医員　　　　　　 五十嵐愛子

東京都立駒込病院　血液内科　医員 遠矢嵩

東京都立駒込病院　血液内科　医員 迎純一

東京都立駒込病院　血液内科　医員 野口侑真

東京都立駒込病院　血液内科　医員 丸毛敦史

（◎　研究責任者）

住　　所：文京区本駒込3－１８－２２

電話番号：03-3823-2101（代表）　　都立駒込病院　血液内科　土岐典子

【本付随研究　都立駒込病院　個人情報管理者】

個人情報管理責任者　東京都立駒込病院　副院長　大橋一輝

個人情報管理補助者　東京都立駒込病院　臨床研究支援室

各検体提供機関においてはそれぞれの個人情報管理者が当たる。

**21．研究機関の長（院長）への報告内容及び方法**

研究機関の長（院長）への報告については下記の通りとする。

（1）年１回、研究実施状況について報告し、研究継続の適否について倫理審査委員会の審査を受ける。

（2）申請時審査に用いた書類に変更が生じる場合には、事前に院長に申請し、あらかじめ倫理審査委員会の承認を受ける。

（3）研究の終了時（中止または中断の場合を含む）には、院長に報告する。

**22．参考資料・文献リスト**

1. Schofield R. The relationship between the spleen colonyforming cell and the haemopoietic stem cell. Blood Cells. 1978; 4: 7-25.
2. Kunisaki Y, Bruns I, Scheiermann C, et al. Arteriolar niches maintain haematopoietic stem cell quiescence. Nature. 2013; 502: 637-643.
3. Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells from a unique bone marrow niche. Nature. 2010; 466: 829-834.
4. Omatsu Y, Sugiyama T, Kohara H, et al. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. Immunity. 2010; 33: 387-399.
5. Zhang B, Ho YW, Huang Q, et al. Altered microenvironmental regulation of leukemic and normal stem cells in chronic myelogenous leukemia. Cancer Cell 21: 577-592, 2012.
6. [Agarwal P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Agarwal%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30905620), [Isringhausen S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Isringhausen%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30905620), [Li H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30905620),et al. Mesenchymal Niche-Specific Expression of Cxcl12 Controls Quiescence of Treatment-Resistant Leukemia Stem Cells. [Cell Stem Cell.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30905620) 2019 Mar 14. pii: S1934-5909(19)30070-0. doi: 10.1016/j.stem.2019.02.018.
7. [Chomel JC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chomel%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21791426), [Bonnet ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bonnet%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21791426), [Sorel N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sorel%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21791426), et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease. [Blood.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blood+118+++2011++3657-3660) 2011;118:3657-60.
8. [Chu S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chu%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21931114), [McDonald T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McDonald%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21931114), [Lin A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21931114),et al. Persistence of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia patients in prolonged remission with imatinib treatment. [Blood.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blood+118+2011+5565-5572)2011 ;118:5565-72.
9. [Lane SW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lane%20SW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19401558), [Scadden DT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Scadden%20DT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19401558), [Gilliland DG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gilliland%20DG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19401558). The leukemic stem cell niche: current concepts and therapeutic opportunities. [Blood.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blood+114+1150-1157++2009) 2009;114:1150-7.
10. Alessandrino EP, Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Blood. 2008; 112: 895-902.
11. Schepers K, Timothy B. Campbell, Emmanuelle Passegué. Normal and leukemic stem cell niches: insights and therapeutic opportunities. Cell Stem Cell. 2015; 16: 254-257.
12. Hanoun M, Zhang D, Mizoguchi T, et al. Acute myelogenous leukemia-induced sympathetic neuropathy promotes malignancy in an altered hematopoietic stem cell niche. Cell Stem Cell. 2014; 15: 365-375.
13. [Pronk E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pronk%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30670448), [Raaijmakers MHGP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Raaijmakers%20MHGP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30670448). The mesenchymal niche in MDS. [Blood.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blood+2019+133+1031-1038) 2019 ;133:1031-1038.
14. [Kurosawa S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kurosawa%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26875966), [Doki N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Doki%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26875966), [Hino Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hino%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26875966), et al. Occurrence of Donor Cell-derived Lymphoid Blast Crisis 24 Years Following Related Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. [Intern Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26875966) 2016;55:395-7.
15. [Aggoune D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aggoune%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28772207), [Sorel N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sorel%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28772207), [Bonnet ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bonnet%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28772207), et al. Bone marrow mesenchymal stromal cell (MSC) gene profiling in chronic myeloid leukemia (CML) patients at diagnosis and in deep molecular response induced by tyrosine kinase inhibitors (TKIs). [Leuk Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=leukemia+research+60++2017++94-102) 2017;60:94-102.