

令和元年6月6日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02507

研究課題名(和文) 染色体転座に起因する白血病発症誘導エンハンサーの同定と機能解明

研究課題名(英文) Mechanisms of leukemogenesis by the leukemia-driving enhancer

研究代表者

山本 雅之 (Yamamoto, Masayuki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50166823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,100,000円

研究成果の概要(和文)：3番染色体転座・逆位を伴う白血病では、3q21側に存在するGATA2遺伝子のエンハンサーが3q26側に存在する原がん遺伝子EVI1の近傍に移動することによってEVI1遺伝子高発現とGATA2遺伝子減少が同時に発生する。本研究ではGATA2遺伝子エンハンサーによるEVI1遺伝子高発現を再現する3q21q26マウスとGata2遺伝子ヘテロ欠失マウスとを組み合わせることによって、GATA2遺伝子発現減少が、白血病細胞の分化抑制と増殖促進に働き、白血病の悪性化に寄与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

3番染色体転座・逆位を伴う白血病は予後不良群に分類されており、未だ有効な治療法は確立されていない。本研究からEVI1遺伝子の高発現だけでなく、エンハンサーの提供元であるGATA2遺伝子の発現減少が白血病の悪性化に寄与していることが明らかとなり、EVI1遺伝子(またはその下流因子)だけでなく、GATA2遺伝子(またはその下流因子)も治療標的となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Chromosomal rearrangement between 3q21 and 3q26 provokes leukemia with poor prognosis. The rearrangement induces misexpression of both misexpression of EVI1 gene and reduction of GATA2 gene expression by translocation of the GATA2 gene enhancer. Here we asked whether GATA2 haploinsufficiency in addition to EVI1 misexpression contributed to leukemogenesis by using a 3q21q26 mouse model that recapitulates the GATA2 enhancer-driven EVI1 misexpression coupled with a Gata2 heterozygous deletion. Of note, the Gata2 heterozygous deletion promoted the EVI1-provoked leukemogenesis. While EVI1-misexpressed blast-like cells retained some limited ability to differentiate into myeloid cells, simultaneous loss of one Gata2 allele suppressed the myeloid differentiation and promoted the expansion of these blast-like cells. These results demonstrate that Gata2 heterozygous deletion accelerates EVI1 misexpression leukemia by inducing proliferation and differentiation defect of leukemia cells.

研究分野：腫瘍学

キーワード：染色体転座 白血病 GATA2 EVI1

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

染色体転座や逆位などの染色体異常は、切断点の周辺に遺伝子異常を引き起こすことによって、白血病などの疾患を誘発する。転座や逆位によって引き起こされる異常としては融合遺伝子の作製が有名であるが、それ以外にも、がん遺伝子と別の遺伝子の制御領域とが融合し、がん遺伝子が本来とは異なる発現様式を示すために、白血病発症に至る場合がある。3番染色体転座および逆位は後者の代表例であり、3q26側に存在する原がん遺伝子 *EVII* が異常に高発現することによって、白血病発症の原因となっていることが知られていた。この *EVII* 遺伝子の高発現には3q21側に存在するエンハンサーが寄与していることが考えられていたが、その実態は長い間明らかになっていなかった。私たちは *GATA2* 遺伝子に新たに同定された造血前駆細胞におけるエンハンサーが3番染色体転座・逆位における切断点の近傍に位置しており、なおかつ転座・逆位後のアレルにおいて常に *EVII* 遺伝子に近接していることから、*GATA2* 遺伝子エンハンサーが *EVII* 遺伝子の発現を活性化している可能性に気づき、マウスモデルを用いてこれを証明した(図1: Yamazaki and Suzuki et al., Cancer Cell 2014)。

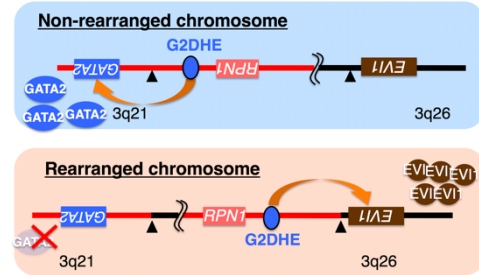


図1. 3番染色体転座・逆位による遺伝子異常

また、この発見から3番染色体転座・逆位によって起こる遺伝子異常は *EVII* 遺伝子の高発現だけではないことも明らかになってきた。3番染色体転座・逆位では、片アレルの *GATA2* 遺伝子は自身のエンハンサーを失うことになる。このため、3番染色体転座・逆位では *EVII* 遺伝子の高発現だけでなく、同時に *GATA2* 遺伝子の発現減少が起こっている。 *GATA2* 遺伝子は造血幹細胞および前駆細胞において重要な働きをしている転写因子であり、 *GATA2* 遺伝子のヘテロ欠失は白血病の原因となることが報告されている。このことから、 *EVII* 遺伝子の高発現に加えて、 *GATA2* 遺伝子の発現減少が白血病発症に寄与しているのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究は、3番染色体転座・逆位においてエンハンサーを提供する側である *GATA2* 遺伝子と、エンハンサーを受け取る側である *EVII* 遺伝子の発現変動によっておこる白血病の発症機構と悪性化機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

私たちは以前に、二つの大腸菌人工染色体(BAC)クローンを結合することによって、ヒト3番染色体逆位アレルを196 kbに渡って再現するトランスジーンをもつマウス(3q21q26マウス)を樹立している。このマウスは、 *GATA2* 遺伝子エンハンサーの制御によって、造血幹細胞および前駆細胞において *EVII* 遺伝子を高発現し、生後約半年で白血病を発症する。さらに本研究では、このマウスを *Gata2* 遺伝子ヘテロ欠失マウスと交配させることによって *Gata2* 遺伝子発現減少の貢献を解析した(図2)。

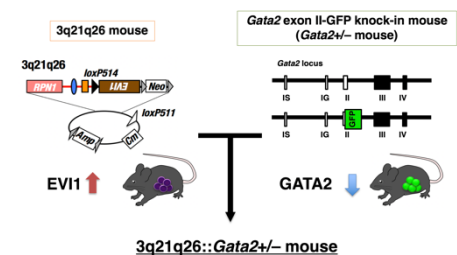


図2. 3q21q26マウスと *Gata2* 遺伝子ヘテロ欠失マウス

4. 研究成果

逆位アレル由来の *EVII* 遺伝子発現および内在性 *Gata2* 遺伝子モニターマウスの樹立

はじめに、 *GATA2* 遺伝子エンハンサーによって制御される *EVII* 遺伝子の発現プロファイルと内在性 *Gata2* 遺伝子の発現プロファイルとの相関を解析した。3q21q26マウスと同様のBACクローンにおいて *EVII* 遺伝子翻訳開始点に蛍光タンパク質 *tdTomato* の遺伝子を挿入した。3q21q26-*tdTomato* BACクローンを作製し、受精卵に顕微注入することで、逆位アレル由来の *EVII* 遺伝子の発現を *tdTomato* 蛍光でモニターするレポーターマウストランスジェニックマウスを樹立した。野生型マウスおよび3q21q26マウス(*EVII* 高発現)に3q21q26-*tdTomato* レポータートランスジーンをのせることによって、3番染色体逆位アレル由来の *EVII* 遺伝子発現をモニターしたところ、どちらのマウスにおいても、造血幹細胞および前駆細胞が含まれる LSK (Lineage-Sca1+c-Kit+) 画分において最も高い *tdTomato* 蛍光が観察された。一方で、細胞が分化するにつれて、 *tdTomato* 蛍光が低下した。 *Gata2* 遺伝子の発現プロファイルとの関連を解析するために、 *Gata2* 遺伝子に緑色蛍光タンパク質 GFP の遺伝子が挿入されたノックインマウスを利用した。これらのマウスを交配して得られたマウスにおいて骨髄細胞の *tdTomato* 蛍光と

GFP 蛍光を観察したところ、tdTomato と GFP の蛍光強度は相関しており、逆位アレル由来の *EVII* 遺伝子と内在性 *Gata2* 遺伝子の発現量が相関していることが示された。

GATA2 遺伝子のヘテロ欠失が EVII 遺伝子高発現白血病の発症を促進する

3q21q26 マウスは *GATA2* 遺伝子エンハンサーによる *EVII* 遺伝子の高発現を再現するが、ヒトの 3 番染色体転座・逆位において起こっている *GATA2* 遺伝子の発現減少は再現していない。そこで、*GATA2* 遺伝子の発現減少を再現するために、3q21q26 マウスと *Gata2* 遺伝子ヘテロ欠失 (*Gata2*^{+/-}) マウスとを交配して複合変異マウス (3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウス) を得た。野生型マウス、*Gata2*^{+/-}マウス、3q21q26 マウス、3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスにおいて 400 日間の長期観察を行なったところ、3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスは 3q21q26 マウスよりも早期に白血病を発症した。このことから、*Gata2* 遺伝子のヘテロ欠失が *EVII* 遺伝子高発現を伴う白血病の発症を促進することが明らかとなった。

GATA2 遺伝子のヘテロ欠失が EVII 遺伝子高発現白血病細胞の分化を抑制する

白血病を発症した 3q21q26 マウスおよび 3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスの骨髓細胞の解析を行ったところ、3q21q26 マウスでは、同一個体内に B220+細胞と Gr1+細胞がそれぞれ骨髓内に蓄積していたのに対して、3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスでは B220+細胞が骨髓内を占めていた。3q21q26 マウスおよび 3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスから B220+細胞および Gr1+細胞を採取して解析を進めたところ、どちらのマウスにおいても B220+細胞は、B 細胞マーカー CD19 を発現しておらず、Pax5 や EBF1 などの B 細胞の遺伝子の発現もみられなかった。これらのマウスの B220+細胞は、未熟な細胞のマーカーである c-Kit を発現しており、ライトギムザ染色において芽球様の形態を示していた。一方で、3q21q26 マウスにみられた Gr1+細胞は分葉した核をもつ骨髓球様の形態を示していた。3q21q26 マウスから B220+細胞と Gr1+細胞を分取し、半致死量の放射線を照射した野生型マウスに移植したところ、B220+細胞を移植したレシピエントのみが白血病を発症した。3q21q26 マウスの B220+細胞を移植したレシピエントの骨髓内には、B220+細胞だけでなく、Gr1+細胞も蓄積していた。このことから、B220+細胞が白血病幹細胞を含んでおり、Gr1+細胞は B220+細胞が分化したものであることが明らかとなった。3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスの B220+細胞を移植したレシピエントは、3q21q26 マウスの B220+細胞を移植したレシピエントよりも早期に白血病を発症した。また、3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスの B220+細胞を移植したレシピエントの骨髓内は B220+細胞で占められており、Gr1+細胞はみられなかった。以上の結果から、*GATA2* 遺伝子の発現低下によって、*EVII* 遺伝子高発現を伴う白血病幹細胞の骨髓球への分化が停止し、白血病が悪性化することが明らかとなった。

GATA2 遺伝子のヘテロ欠失が EVII 遺伝子高発現白血病を悪性化する

3q21q26 マウスおよび 3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスの B220+細胞の増殖能を BrdU 取り込み実験によって解析したところ、3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスの B220+細胞では、3q21q26 マウスの B220+細胞よりも、細胞増殖が活性化していた。また、3q21q26 マウスおよび 3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスの B220+細胞を等量ずつ混合して野生型マウスに移植したところ、白血病を発症したレシピエントマウスの骨髓細胞の大部分が 3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウス由来の B220+細胞で占められていた。このことから、*GATA2* 遺伝子発現減少によって白血病細胞が骨髓の中で増殖しやすくなっており、白血病の悪性化に寄与していると結論づけられた。3q21q26 マウスおよび 3q21q26::*Gata2*^{+/-}マウスの B220+c-Kit+細胞を用いて RNA-sequencing 解析を行なったところ、*GATA2* 遺伝子の発現低下によって、エネルギー代謝が変化することを示唆する結果が得られた。

以上の結果より、3 番染色体転座・逆位によってエンハンサーが *GATA2* 遺伝子から *EVII* 遺伝子の近傍へ移動することによって、*EVII* 遺伝子が高発現すると同時に *GATA2* 遺伝子の発現減少が起こり、この両遺伝子の発現異常によって悪性の白血病が引き起こされていることが明らかとなった (図 3)。

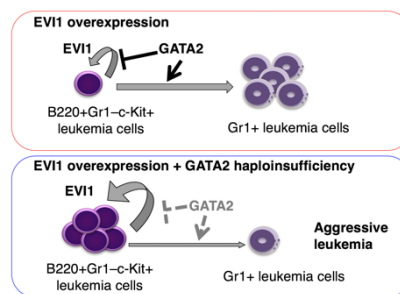


図 3. *GATA2* 発現減少による *EVII* 高発現白血病細胞の悪性化機構

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

1. Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Morita M, Ono K, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Kawamata S, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Generation and Molecular Characterization of Human Ring Sideroblasts: a Key Role of Ferrous Iron in Terminal Erythroid Differentiation and Ring Sideroblast Formation. *Mol Cell Biol.* 39, pii: e00387-18. (2019) doi: 10.1128/MCB.00387-18. 査読有

2. Kaneko H, Katoh T, Hirano I, Hasegawa A, Tsujita T, Yamamoto M, Shimizu R. Induction of erythropoietin gene expression in epithelial cells by chemicals identified in GATA inhibitor screenings. *Genes Cells* **22**, 939-952. (2017) doi: 10.1111/gtc.12537. 査読有
3. Katayama S, Suzuki M, Yamaoka A, Keleku-Lukwete N, Katsuoka F, Otsuki A, Kure S, Engel JD, and Yamamoto M. GATA2 haplo-insufficiency accelerates EVI1-driven leukemogenesis. *Blood* **130**, 908-919 (2017) doi: 10.1182/blood-2016-12-756767. 査読有
4. Yu L, Moriguchi T, Kaneko H, Hayashi M, Hasegawa A, Nezu M, Saya H, Yamamoto M, Shimizu R. Reducing inflammatory cytokine production from renal collecting duct cells by inhibiting GATA2 ameliorates acute kidney injury. *Mol Cell Biol* **37**, e00211-17 (2017) doi: 10.1128/MCB.00211-17. 査読有
5. Hasegawa S, Fujiwara T, Okitsu Y, Kato H, Sato Y, Fukuhara N, Onishi Y, Shimizu R, Yamamoto M, and Harigae H. Effects of in vivo deletion of GATA2 in bone marrow stromal cells. *Exp Hematol* **56**, 31-45 (2017) doi: 10.1016/j.exphem.2017.08.004. 査読有
6. 鈴木未来子「GATA2 遺伝子エンハンサーの異常による疾患発症機構」生化学 **89**: 391-399 (2017) 査読有
7. 鈴木未来子「3q21 と 3q26 との間の染色体転座・逆位は EVI1 と GATA2 の両遺伝子発現を誤誘導することによって白血病を惹起する」臨床血液 **58**: 806-812 (2017) 査読有
8. Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates dendritic cell differentiation. *Blood* **128**, 508-18. (2016) doi: 10.1182/blood-2016-02-698118. 査読有
9. Shimizu R, Yamamoto M. GATA-related hematologic disorders. *Exp Hematol* **44**, 696-705. (2016) doi: 10.1016/j.exphem.2016.05.010. 査読有
10. Hasegawa A, Kaneko H, Ishihara D, Nakamura M, Watanabe A, Yamamoto M, Trainor CD, and Shimizu R. GATA1 binding kinetics on conformation-specific binding sites elicit differential transcriptional regulation. *Mol Cell Biol* **36**, 2151-2167 (2016) doi: 10.1128/MCB.00017-16. 査読有
11. Moriguchi T, Yu L, Otsuki A, Ainoya K, Lim KC, Yamamoto M, and Engel JD. *Gata3* hypomorphic mutant mice rescued with a YAC transgene suffer a glomerular mesangial cell defect. *Mol Cell Biol* **36**, 2272-2281 (2016) doi: 10.1128/MCB.00173-16. 査読有
12. 鈴木未来子「染色体転座を伴う白血病モデルの開発と EVI1 陽性白血病の解析」東北医学会雑誌 **128**: 16-18 (2016) 査読無
13. Moriguchi T, Yu L, Takai J, Hayashi M, Satoh H, Suzuki M, Ohneda K, and Yamamoto M. The Human GATA1 Gene Retains a 5' Insulator That Maintains Chromosomal Architecture and GATA1 Expression Levels in Splenic Erythroblasts. *Mol Cell Biol* **35**, 1825-1837 (2015) doi: 10.1128/MCB.00011-15. 査読有
14. Ohmori S, Moriguchi T, Noguchi Y, Ikeda M, Kobayashi K, Tomaru N, Ishijima Y, Ohneda O, Yamamoto M, Ohneda K. GATA2 is critical for the maintenance of cellular identity in differentiated mast cells derived from mouse bone marrow. *Blood* **125**, 3306-3315 (2015) doi: 10.1182/blood-2014-11-612465. 査読有

[学会発表] (計 30 件)

1. Mikiko Suzuki, Ayaka Yamaoka, Saori Katayama, Masayuki Yamamoto. Misexpression of EVI1 and GATA2 provokes leukemia associated with high number of megakaryocytes. The 21st Hemoglobin Switching Conference, Pembroke College, Oxford, UK, September 21-23, 2018
2. 片山紗乙莉, 鈴木未来子, 山岡彩香, Nadine Keleku-Lukwete, 勝岡史城, 大槻晃史, 呉繁夫, James Douglas Engel, 山本雅之. GATA2 ハプロ不全は EVI1 誘導性白血病の発症を促進する. 第 14 回血液学若手研究者勉強会 (麒麟塾), 品川シーズンテラスカンファレンス, 品川, 2018 年 6 月 30 日
3. Masayuki Yamamoto. "GATA transcription factors: a quarter century of discoveries", IUBMB Focused Meeting on GATA Transcription Factors, Kalimera Kriti Hotel & Village Resort, May 28-June 1 2018
4. Mikiko Suzuki. GATA2 haploinsufficiency accelerates EVI1-driven leukemogenesis, IUBMB Focused Meeting on GATA Transcription Factors, Herakleion, Crete, Greece, May 28-June 1, 2018

5. 山岡彩香, 鈴木未来子, 片山紗乙莉, 山本雅之. 3 番染色体転座・逆位による高血小板型白血病モデルマウスの樹立と解析. 日本生化学会東北支部第 84 回例会, 岩手医科大学矢巾キャンパス, 岩手, 2018 年 5 月 19 日
6. 鈴木未来子, 山岡彩香, 片山紗乙莉, 山本雅之. 3 番染色体転座・逆位による白血病発症機構. 第 22 回造血器腫瘍研究会, 横浜シンポジア, 横浜, 2018 年 1 月 26 日 (口頭発表)
7. 山岡彩香, 片山紗乙莉, 鈴木未来子, 山本雅之. 3 番染色体転座・逆位を伴う白血病の発症機序の解析. 東北大学大学院医学系研究科 第 11 回リトリート大学院生研究発表会, 東北大学星陵オーデトリウム, 仙台, 2018 年 1 月 13 日
8. 鈴木未来子, 山岡彩香, 片山紗乙莉, 山本雅之. 3 番染色体転座・逆位を伴う白血病における GATA2 遺伝子発現減少の貢献. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸ポートアイランド, 神戸, 2017 年 12 月 6-9 日
9. 鈴木未来子, 片山紗乙莉, 山岡彩香, Nadine Keleku-Lukwete, 勝岡史城, 大槻晃史, 呉繁夫, James Douglas Engel, 山本雅之. GATA2 遺伝子ヘテロ欠失による EVI1 高発現白血病的悪性化機構. 2017 年 造血器腫瘍研究会, 熊本大学医学部山崎記念館, 熊本, 2017 年 2 月 17-18 日
10. 山岡彩香, 片山紗乙莉, 鈴木未来子, 山本雅之. 3 番染色体転座・逆位を伴う白血病における幹細胞の同定. 東北大学大学院医学系研究科 第 10 回リトリート大学院生研究発表会, 東北大学星陵オーデトリウム, 仙台, 2017 年 1 月 13 日
11. 石原大嗣, 長谷川敦史, 佐賀井聡, 山本雅之, 清水律子. GATA1 変異に起因した TMD/DS-AMkL 発症メカニズムの解析. 第 10 回リトリート大学院生研究発表会. 東北大学 医学部, 仙台, 2017 年 1 月 14 日
12. 鈴木未来子 「*Chromosomal rearrangements between 3q21 and 3q26 induce leukemogenesis by misdirecting both EVI1 and GATA2 genes*」 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜, 横浜, 2016 年 10 月 13-15 日
13. Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Nakadai AI, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. *GATA2 regulates dendritic cell differentiation*. 第 78 回日本血液学会総会, 2016 年 10 月 13-15 日、横浜国際会議場
14. 鈴木未来子 「エンハンサーの破綻が引き起こす血液疾患の解析」, 第 89 回日本生化学会大会 奨励賞受賞講演, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日
15. 片山紗乙莉, 鈴木未来子, 呉繁夫, 山本雅之. GATA2 遺伝子ヘテロ欠失は 3 番染色体逆位を伴う白血病の発症を促進する. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 **若手優秀発表賞受賞**
16. 櫻井悠香子, 平野育生, 山本雅之, 清水律子. 転写因子 GATA1 の B 細胞分化における機能解析. 第 89 回日本生化学会大会 仙台国際センター, 2016 年 9 月 25-27 日
17. 石原大嗣, 長谷川敦史, 佐賀井聡, 梶浦大貴, 山本雅之, 清水律子. GATA1 変異に起因した TMD/AMkL の発症メカニズムの解析. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター/東北大学川内北キャンパス, 仙台, 2015 年 9 月 25-27 日 **若手優秀発表賞受賞**
18. 長谷川敦史, 金子寛, 石原大嗣, 中村正裕, 渡辺亮, 山本雅之, Cecelia D Trainor, 清水律子. シス配列構造に依存した GATA1-DNA 結合様式修飾と転写活性調節. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター/東北大学川内北キャンパス, 仙台, 2015 年 9 月 25-27 日
19. Mikiko Suzuki, Saori Katayama, James Douglas Engel, Masayuki Yamamoto. *GATA2 enhancer-driven EVI1 overexpression induces progenitor expansion and myeloid lineage skewing*. The 20th Annual Conference Hemoglobin Switching, Asilomar, California, September 15-17, 2016
20. Saori Katayama, Mikiko Suzuki, Shigeo Kure, James Douglas Engel, Masayuki Yamamoto. *TGATA2 haploinsufficiency promotes leukemogenesis associated with 3q chromosomal rearrangements*. The 20th Annual Conference Hemoglobin Switching, Asilomar, California, September 15-17, 2016
21. Ikuo Hirano, Aya Goto, James Douglas Engel, Masayuki Yamamoto and Ritsuko Shimizu. *Genetic modifiers in the GATA1-related leukemogenesis* The 20th Annual Conference Hemoglobin Switching, Asilomar, California, September 15-17, 2016
22. Mikiko Suzuki, Saori Katayama, Shigeo Kure, James Douglas Engel, Masayuki Yamamoto. *GATA2 haploinsufficiency accelerates EVI1-driven leukemogenesis in an inv(3)(q21q26) mouse model*. The 41st Naito Conference on “Cancer Heterogeneity and Plasticity: Relevance to Therapeutic Resistance”, CHÂTERAISÉ Gateaux Kingdom SAPPORO, Jul 5-8, 2016
23. 片山紗乙莉, 鈴木未来子, 呉繁夫, 山本雅之. 3 番染色体逆位を伴う急性骨髄性白血病における GATA2 遺伝子ヘテロ欠失の寄与. 日本生化学会東北支部第 82 回例会, 弘前大学医学部基礎大講堂, 弘前, 2016 年 5 月 21-22 日
24. 片山紗乙莉, 鈴木未来子, 呉繁夫, 山本雅之. EVI1 遺伝子高発現による白血病発症機構の解明. 第 20 回造血器腫瘍研究会, かずさアーク内会議施設, 千葉, 2016 年 2 月 12-13 日
25. 石原大嗣, 長谷川敦史, 佐賀井聡, 梶浦大貴, 山本雅之, 清水律子. GATA1 変異に起因した TMD/AMkL の発症メカニズムの解析. 東北大学大学院医学系研究科 第 9 回リトリート大学院生研究発表会, 東北大学星陵オーデトリウム, 仙台, 2016 年 1 月 23 日 **研究奨励賞受賞**
26. 鈴木未来子 「染色体転座を伴う白血病モデルマウスの開発と EVI1 陽性白血病の解析」 第 386 回東北医学会例会シンポジウム, 東北大学医学部長陵会館, 仙台, 2015 年 11 月 17 日

27. 鈴木未来子「染色体転座による原がん遺伝子 EVI1 誘導機構の解析」第 8 回 Symphony、ホテルメトロポリタンエドモンド飯田橋、東京、2015 年 9 月 26-27 日
28. 鈴木未来子「染色体転座に起因する白血病誘導エンハンサーの解析」第 26 回がん・エピゲノム研究会、東北大学医学部良陵会館、仙台、2015 年 7 月 29 日
29. 片山紗乙莉, 鈴木未来子, 呉繁夫, 山本雅之. *EVI1* 遺伝子高発現白血病における白血病発症機構. 第 81 回日本生化学会東北支部例会, 片平さくらホール, 仙台, 2015 年 5 月 9 日
30. 石原大嗣, 長谷川敦史, 山本雅之, 清水律子. *GATA1* 変異に起因した TMD/DS-AMkL 発症メカニズムの解析. 第 81 回日本生化学会東北支部例会, 片平さくらホール, 仙台, 2015 年 5 月 9 日

[図書] (計 1 件)

1. 鈴木未来子, 山本雅之「遺伝子発現制御—クロマチン, 転写制御, エピジェネティクス—」第 15 章中胚葉組織の形成 第 2 節 血球分化と転写制御 159-164 頁、第 16 章ストレス応答制御 167-175 頁 東京化学同人 (2017)

[その他]

ホームページ等

<http://www.dmbc.med.tohoku.ac.jp/official/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：鈴木 未来子

ローマ字氏名：(SUZUKI, mikiko)

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：講師

研究者番号 (8 桁)：80508309

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。