

令和元年5月28日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04759

研究課題名(和文) GATA1因子機能不均衡による多段階白血病発症機構

研究課題名(英文) Multistep leukemogenesis caused by imbalanced GATA1 function

研究代表者

清水 律子 (Shimizu, Ritsuko)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40226262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,700,000円

研究成果の概要(和文)：ダウン症患児に好発する一過性骨髄増殖性疾患(TMD)や、その自然寛解後に発症する急性巨核芽球性白血病(AMKL)には、GATA1のアミノ末端側転写活性化領域欠失変異(GATA1s)が関与している。本研究では、GATA1s変異をもつマウスを用いて、TMD様病態の形成には、GATA1のNTドメイン欠失による巨核芽球の増殖やアポトーシスの抑制が関与している可能性を明らかにした。また、TMDからAMKLの発症には、GATA1sの発現量により規定される巨核球の分化障害が関与していること、その分化制御にはGATA1によるRasシグナルの制御が関与していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝子変異の蓄積が白血病をはじめとするがんの発症機構に関わっていると考えられている。本研究では、GATA1転写因子の質的異常と量的異常の両方がそれぞれ異なった分子メカニズム(増殖・分化・細胞死調節)の破綻を引き起こし、それらの異常の複合として白血病発症に至ることを明らかにした。本解析により、多段階発がん機構においてさらなる理解が進むものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Somatic GATA1 gene mutations leading to the production of GATA1s that lacks the amino-terminal transactivation domain is both requisite and sufficient for the development of the preleukemic condition referred to as transient myeloproliferative disorder (TMD) for acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) in Down-syndrome newborns. We have established mice exclusively expressing GATA1s which phenocopy the human TMD. In this research, we found that reduced apoptosis and increased proliferation capacities in GATA1s megakaryocyte progenitors are involved in the pathogenesis of TMD. We also found that megakaryocyte progenitors with relatively lower level of GATA1s reduced in differentiation potency, consequently the progenitors persistently stay in mice and the mice are prone to develop leukemia. Higher amount of GATA1s expression partially compensates the defect in megakaryocyte maturation mediated through the Ras signaling cascade and enable progenitors to pass quickly without transformation.

研究分野：血液学

キーワード：白血病 転写因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特異的な機能を持つ成熟血球が過不足なく産生されるためには、造血幹細胞が自己複製をしながら多系列の血液細胞に分化する過程において、時空間的に精密に制御された遺伝子発現が必須である。転写因子 GATA1 は、このような遺伝子の発現を包括的に制御して、赤血球・巨核球への系列決定や、細胞の増殖分化に寄与するマスター因子として注目されている。一方、GATA1 自身もまた、血球の分化過程でその発現が精密に制御されている。GATA1 の発現は、造血幹細胞や造血前駆細胞に多く発現している転写因子 GATA2、および、GATA1 自身により正に調節されるのに対し、GATA2 は、GATA2 自身により正に制御され、GATA1 によりその発現が抑制される。従って、哺乳動物の複雑な造血機構を深く理解し、転写因子の機能異常がもたらす白血病症態を解明するためには、マウス発生工学を基盤とした個体内解析が必須である。

ダウン症の約 10% の新生児は、白血球様の病態を示す一過性骨髄増殖性疾患 (TMD) を伴って出生する。その病態は出生後約数ヶ月で自然寛解するが、TMD 既往をもつ児童の約 20% が数年間の無症候期を経て急性巨核芽球性白血病 (AMKL) を発症する。TMD/AMKL は多段階白血病発症の典型的なモデルと考えられている。近年、TMD や AMKL の芽球のほぼすべてで GATA1 遺伝子変異が見いだされ、その結果として発現する変異 GATA1 (GATA1s; アミノ末端転写活性化領域 (N-TAD) を欠失している) が原因であることがわかってきた。さらに、GATA1 遺伝子のトランスクリプトにはスプライス変異が存在し、健康でもごく少量の GATA1s が翻訳されること、GATA1 遺伝子に挿入される変異の種類により通常の GATA1 とほぼ同程度の GATA1s 発現量を持つ症例と、ごく少量の GATA1s のみを発現する症例が存在すること、通常の GATA1 遺伝子と同程度の GATA1s 発現量を持つ TMD 症例では AMKL 転化は少ない一方で、少量のみ発現する症例では高率に AMKL を発症することが報告された。

私たちは、トランスジェニック遺伝子相補レスキュー法を用いて、GATA1s の発現量が異なる複数の GATA1s マウス系統を樹立し、GATA1s 変異のみ (トリソミーがない) でマウス新生児に TMD 様病態を引き起こすことができること、この TMD 様病態は離乳前には消失すること (TMD モデルマウス) を報告した。さらに、GATA1s 変異による病態形成には、GATA1 と Rb タンパク質との結合破綻が関与していること可能性を明らかにし、GATA1 のカルボキシ末端に第二の転写活性化領域 (C-TAD) が存在し、GATA1s 変異による GATA1 の機能異常は単なる転写活性低下ではなく残存した C-TAD による転写制御の不均衡により引き起こされること、を提唱してきた。そこで、本モデルマウス系統を用いて、GATA1 の機能破綻による白血病症態メカニズムを解析する本研究を想起した。

2. 研究の目的

本研究では、ダウン症患者に好発する急性巨核芽球性白血病の病態形成機構をマウス個体レベル解析し、発症指標および治療標的となる分子を見いだすことを目的とする。ヒト症例と同様に、GATA1s 発現量が少ないマウス系統では白血病を発症するが (AMKL モデルマウス)、GATA1 発現量が多いマウス系統では白血病を発症せずに野生型マウスと同様に生存すること (TMD 完治マウス)、その根幹に巨核芽球の増殖・分化・細胞死の制御バランス不均衡による分化できないまま蓄積する異常巨核芽球が関与している可能性が考えられる。一方、通常と同程度の GATA1s を発現するマウスでは、ダウン症モデル (ヒト 21 染色体上遺伝子が 3 コピーある) マウスとの複合個体を樹立しても白血病症態には至らないことも報告された。以上の知見から、申請者は、TMD/AMKL の病態形成には GATA1 の質的異常 (GATA1s 変異) と量的異常 (GATA1s の発現量低下) の複合的な作用が第一義的に寄与していると考えている。

本研究では、「転写因子機能異常 = 機能獲得型または機能低下型」というステレオタイプの理念を打ち破り、複数の標的遺伝子を包括的に調節する転写因子の部分的欠陥が惹起する転写調節不均衡が多彩な病態を引き起こすという新しい概念を創出する。多段階発がんのプロセス、とくに GATA1 を中心とした転写ネットワークの攪乱とその帰結の解明、そこから導きだされる発症指標や分子標的をターゲットとした診断・治療戦略の開発にむけての基礎研究を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) トランスジェニック遺伝子相補レスキュー法を用いて、GATA1s の発現量が異なる複数の GATA1s マウス系統 (GATA1s-H; 大量の GATA1s を発現したマウス系統, GATA1s-L; GATA1s の発現量が少ないマウス系統) を用いて解析を行う。いずれのマウス系統も、胎児肝臓造血期には cKit 陽性 CD41 陽性の未熟巨核球が増加しているが、成獣骨髄での巨核球は野生型同様である。また、GATA1s-H 系統の成獣マウスは白血病を発症しないが、GATA1s-L 系統のマウスは cKit 陽性 CD71 陽性 CD41 弱陽性の白血病を高率に発症しやすいことが分かっている。そこで、本系統のマウスの造血組織における巨核球の性状解析、および、遺伝子発現解析を行う。

野生型マウスと GATA1s-H、GATA1s-L 系統の胎児肝臓、骨髄よりアルブミン沈降法を用いて成熟巨核球を単離し、preplatelet 形成を検討する。

野生型マウスと GATA1s-H、GATA1s-L 系統の胎児肝臓よりマグネットビーズを用いて CD41 陽性細胞を単離し、マイクロアレイ解析を行う。

- (2) マウスを用いた解析からみいだした *Rasall* 遺伝子の発現制御と GATA1 の関連を、細胞株を用いて解析する。

ビオチン化 GATA1 を安定導入した MEL 細胞を用いて ChIP 解析を行う。

Rasall 遺伝子のプロモーター領域を導入したレポーター構築を用いてルシフェラーゼアッセイを行う。

ヒト巨核球系細胞株 MEG-01 に GATA1 遺伝子のノックダウンおよび過剰発現実験を行い、RASAL1 遺伝子の発現動態を検討する

ヒト巨核球系細胞株 MEG-01 を用いて巨核球分化の時系列で、GATA1 遺伝子の発現と RASAK1 遺伝子の発現を検討する。

4. 研究成果

- (1) GATA1s 発現量に依存した巨核球分化の解析

GATA1 はアミノ末端とカルボキシ末端にそれぞれ転写活性化領域 (N-TAD と C-TAD) を持ち、二つの転写活性化領域が独立または協調して標的遺伝子の発現を調節している。完全長 GATA1 を欠失し、大量の GATA1s のみを発現したマウス系統 (GATA1s-H) では、胎生期から新生児期において分化障害を伴わない未熟な巨核球前駆細胞の一過性異常蓄積を認めるが白血病に至らないことから、C-TAD のみによる転写調節不均衡が TMD 病態形成に関与していると推察される。一方、GATA1s の発現量が少ないマウス系統 (GATA1s-L) では、TMD 様病態が自然寛解した後に、成獣時に AMKL を発症する。この結果は、TMD から AMKL への形質転換率が GATA1s 発現量に逆相関するというヒト症例の結果と一致しており、白血病発症には GATA1s 発現量低下により惹起される新たなバランス障害が関与していると予想される。そこで、GATA1s 発現量の異なる 2 系統の胎児肝臓、成獣骨髄を用いて巨核球 preplatelet 形成能を検討したところ、胎児肝臓の GATA1s-H 巨核球と GATA1s-L 巨核球において、野生型よりも有意に低下していた。一方、成獣骨髄の GATA1s-H 巨核球の preplatelet 形成能は保たれていたが、成獣骨髄の GATA1s-L 巨核球は preplatelet 形成をほとんどできなかった。このことは、成獣骨髄では、GATA1s 変異による巨核球分化能低下は GATA1s 変異の発現量により代償できることを示している。

- (2) TMD および白血病発症に関わる遺伝子発現異常の解析

GATA1s-L 系統と GATA1s-H 系統マウスの胎児肝臓 CD41 陽性細胞 (TMD 様芽球)、および、野生型マウスの胎児肝臓 CD41 陽性細胞 (正常巨核球) の遺伝子発現変動を解析し、GATA1s-L 系統と GATA1s-H 系統マウスで共通して発現が上昇している遺伝子 361 個と、共通して発現が低下している遺伝子 1435 個を、TMD 関連遺伝子候補として抽出した。これらの中には、特に、アポトーシスを抑制する遺伝子が濃縮され、増殖に関与する遺伝子の発現が有意に増大していた。このことより、TMD 様病態の形成には、GATA1 の NT ドメイン欠失による巨核芽球の増殖やアポトーシスの抑制が関与している可能性が考えられる。

また、GATA1s-L 系統 (将来白血病を発症する) と GATA1s-H 系統 (白血病を発症しない) マウスの CD41 陽性細胞 (TMD 様芽球) を比較し、GATA1s-L 系統で発現が高い遺伝子 636 個、発現が低い遺伝子 1943 個を、白血病関連遺伝子候補として抽出した。これらの中には、血液凝固反応を制御する複数の血小板関連因子の発現が GATA1s-L 系統で発現が低いこと、細胞周期や白血病化に寄与する *Hox* 遺伝子群が NTR-H で高いことが分かった。特に、*Rasal1* (GTPase 活性化因子) の発現が GATA1s-L 系統で著増している事を見いだした。

- (3) TMD および白血病発症に関わる遺伝子発現異常の解析

血小板分化には Ras シグナルが関与することが報告されている。そこで、GATA1 による *Rasall* 遺伝子の発現制御に着目して解析を進める事とした。*Rasall* 遺伝子のプロモーター領域には、3 つの GATA 結合配列が近接して存在する。ビオチン化 GATA1 を安定導入した MEL 細胞を用いて ChIP 解析を行い、同領域に GATA1 が結合することを確認した。また、非血液細胞 HEK293T を用いてルシフェラーゼアッセイを行い、*Rasall* 遺伝子の発現制御に GATA1 が関与していること、その制御には T-TAD が必要であることを確認した。興味深いことに、非血液細胞を用いた解析では、GATA1 が *Rasall* 遺伝子を正に制御するのに対し、ヒト巨核球系細胞株 MEG-01 を用いた GATA1 のノックダウン実験では、GATA1 が *RASAL1* 遺伝子発現を負に制御することが分かった。さらに、GATA1 および GATA1s の過剰発現実験から、GATA1 による *Rasall* 遺伝子の発現抑制に N-TAD が重要である事を見いだした。また、ホルボールエステルにより MEG-01 の巨核球分化を誘導する過程で、GATA1 の発現上昇に伴って *RASAL1* 遺伝子の発現が低下することが分かった。とこのことから GATA1 による *RASAL1* 遺伝子の発現抑制が巨核球分化に関与している可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 17 件)

1. Harada N, Hasegawa A, Hirano I, Yamamoto M, Shimizu R. GATA2 hypomorphism induces chronic myelomonocytic leukemia in mice. *Cancer Sci* 1183-93, 2019. doi: 10.1111/cas.13959. 査読あり

2. Moriguchi T, Hoshino T, Rao A, Yu L, Takai J, Uemura S, Ise K, Nakamura Y, Lim KC, [Shimizu R](#), Yamamoto M, Engel JD. A *Gata3* 3' distal otic vesicle enhancer directs inner ear-specific *Gata3* expression. *Mol Cell Biol* 38(21) e00302-18 2018. doi: 10.1128/MCB.00302-18. 査読あり
3. Yasuda J, Kinoshita K, Katsuoka F, Danjoh I, Sakurai-Yageta M, Motoike IN, Kuroki Y, Saito S, Kojima K, Hirota M, Saigusa D, Otsuki A, Kawashima J, Yamaguchi-Kabata Y, Tadaka S, Aoki Y, Mimori T, Kumada K, Inoue J, Makino S, Kuriki M, Fuse N, Koshiha S, Tanabe O, Nagasaki M, Tamiya G, [Shimizu R](#), Takai-Igarashi T, Ogishima S, Hozawa A, Kuriyama S, Sugawara Y, Tsuboi A, Kiyomoto H, Ishii T, Tomita H, Minegishi N, Suzuki Y, Suzuki K, Kawame H, Tanaka H, Taki Y, Yaegashi N, Kure S, Nagami F; Tohoku Medical Megabank Project Study Group, Kosaki K, Sutoh Y, Hachiya T, Shimizu A, Sasaki M, Yamamoto M. Genome analyses for the Tohoku Medical Megabank Project toward establishment of personalized healthcare. *J Biochem*, 2018 doi: 10.1093/jb/mvy096. 査読あり
4. Hasegawa A, [Shimizu R](#). GATA1 activity governed by configurations of *cis*-acting elements. *Front. Oncol.* 6, Article 269, 2017, doi: org/10.3389/fonc.2016.00269. 査読あり
5. Hasegawa S, Fujiwara T, Okitsu Y, Kato H, Sato Y, Fukuhara N, Onishi Y, [Shimizu R](#), Yamamoto M, Harigae H. Effects of in vivo deletion of GATA2 in bone marrow stromal cells. *Exp Hematol* 56, 31-45, 2017, doi.org/10.1016/j.exphem.2017.08.004. 査読あり
6. Shimizu T, Sugawara Y, Hirose K, [Shimizu R](#), Motohashi H, Uchida C, Uchida T. Prolyl isomerase Pin1 promotes proplatelet formation of megakaryocytes via tau. *Biochem Biophys Res Comm* 493(2), 946-951, 2017, doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.115. 査読あり
7. Kaneko H, Katoh T, [Hirano I](#), Hasegawa A, Tsujita T, Yamamoto M, [Shimizu R](#). Induction of erythropoietin gene expressing in epithelial cells by chemicals identified in GATA-inhibitor screening. *Gene Cells* 22(11), 939-952, 2017, doi: 10.1111/gtc.12537. 査読あり
8. 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. 査読あり
9. [Hirano I](#), Suzuki N, Yamazaki S, Sekine H, Minegishi N, [Shimizu R](#) and Yamamoto M, Renal Anemia Model Mouse Established by Transgenic Rescue with Erythropoietin Gene Lacking Kidney-specific Regulatory Elements. *Mol Cell Biol* 37(4), pii: e00451-16. 2017. doi: 10.1128/MCB.00451-16. 査読あり
10. Pan X, Nariai N, Fukuhara N, Saito S, Sato Y, Katsuoka F, Kojima K, Kuroki Y, Danjoh I, Saito R, Hasegawa S, Okitsu Y, Kondo A, Onishi Y, Nagami F, Kiyomoto H, Hozawa A, Fuse N, Nagasaki M, [Shimizu R](#), Yasuda J, Harigae H and Yamamoto M. Monitoring of minimal residual disease in early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia by next-generation sequencing. *Br J of Haematol.* 176(2), 318-321, 2017, doi: 10.1111/bjh.13948. 査読あり
11. 長谷川敦史、清水律子 赤血球造血における GATA1 研究の新たな展開 *血液内科* 73(2), 221-227, 2016. 査読無し
12. [Shimizu R](#), Yamamoto M. GATA-related Hematological Disorders. *Exp Hematol.* 44(8), 696-705, 2016 doi: 10.1016/j.exphem.2016.05.010. 査読あり
13. Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami F, Arai T, Kawaguchi Y, Osumi N, Sakaida M, Suzuki Y, Nakayama K, Hashizume H, Tamiya G, Kawame H, Suzuki K, Hozawa A, Nakaya N, Kikuya M, Metoki H, Tsuji I, Fuse N, Kiyomoto H, Sugawara J, Tsuboi A, Egawa S, Ito K, Chida K, Ishii T, Tomita H, Taki Y, Minegishi N, Ishii N, Yasuda J, Igarashi K, [Shimizu R](#), Nagasaki M, Koshiha S, Kinoshita K, Ogishima S, Takai-Igarashi T, Tominaga T, Tanabe O, Ohuchi N, Shimosegawa T, Kure S, Tanaka H, Ito S, Hitomi J, Tanno K, Nakamura M, Ogasawara K, Kobayashi S, Sakata K, Satoh M, Shimizu A, Sasaki M, Endo R, Sobue K, Study Group TT, Yamamoto M. The Tohoku medical megabank project: Design and mission. *J Epidemiol* 26(9), 493-511, 2016, doi: 10.2188/jea.JE20150268. 査読あり
14. 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(4), 508-518, 2016, doi: 10.1182/blood-2016-02-698118. 査読あり
15. Hasegawa A, Kaneko H, Ishihara, D, Nakamura M, Watanabe A, Yamamoto M, Trainor CD, [Shimizu R](#). GATA1 binding kinetics on conformation-specific binding sites elicit differential transcriptional regulation. *Mol Cell Biol.* 36(16), 2051-2067, 2016, doi: 10.1128/MCB.00017-16. 査読あり
16. [Shimizu R](#), Yamamoto M. Leukemogenesis in Down syndrome. In: Day S, ed. Health Problems in Down Syndrome: Rijeka, Croatia, InTech; 2015, doi: 10.5772/60598. 査読あり
17. Otsuki A, Suzuki, M; Katsuoka F, Tsuchida K, Suda H, Morita M, [Shimizu R](#), Yamamoto M. Unique cisrome defined as CsMBE is strictly required for Nrf2-sMaf heterodimer function in cytoprotection *Free Radic Biol Med.* 91(2), 45-57, 2016, doi: 10.1016/j.freeradbiomed. 2015.12.005. 査読あり

〔学会発表〕（計 39 件）

1. GATA2 による系列特異的な免疫細胞産生制御. 長谷川敦史、藤田優旗、山本雅之、清水律子 第 91 回生化学会大会,国立京都国際会館, 2018 年 9 月 24 日~26 日
2. DCML 欠損症発症に関与する変異 GATA2 の分子機能解析. 藤田優城、長谷川敦史、平野育生、清水律子 第 91 回生化学会大会,国立京都国際会館, 2018 年 9 月 24 日~26 日
3. 転写因子 GATA2 によるサイトカイン産生亢進を介した腎臓での炎症促進メカニズム. 森口尚、于磊、金子寛、山本雅之、清水律子 第 91 回生化学会大会,国立京都国際会館, 2018 年 9 月 24 日~26 日
4. 清水律子 GATA1 転写因子の機能異常と白血病 第 19 回細胞移植・遺伝子治療セミナー 宇都宮グランドホテル July, 12, 2018 (invited)
5. Shimizu R. Harada N, Hasegawa A, Hirano I, Yamamoto M. GATA2 hypomorph triggers chronic myelomonocytic leukemia in mice. IUBMB Focused Meeting on GATA Transcription Factors. May 28–Jun 1, 2018 Kalimera Kriti Resort, Crete, Greece (invited)
6. 造血因子エリスロポエチンの低酸素誘導産生制御機構の解析. 平野育生、鈴木教郎、清水律子、山本雅之. 創生応用医学研究センター・若手研究者交流会 仙台 東北大学 2018 年 3 月 21 日
7. 転写因子 GATA1 変異に起因する DS-AMkL 発症機構の解析.石原大嗣、長谷川敦史、山本雅之、清水律子. 第 2 回酸素生物学・ダイニングコード合同若手会議(新学術領域若手会議)、仙台秋保温泉 岩沼屋 2018/1/30 -2/1
8. 新規腎性貧血モデルマウスの新規造血誘導薬探索への応用. 平野育生、鈴木教郎、山崎瞬、清水律子、山本雅之. 酸素生物学・ダイニングコード合同若手会議 2017、仙台 岩沼屋 2018 年 1 月 30 日~2 月 1 日
9. GATA2 遺伝子変異に起因する DCML 欠損症発症機序の解析. 佐々木瞳、平野育生、清水律子. 第 2 回酸素生物学・ダイニングコード合同若手会議 (新学術領域若手会議)、仙台秋保温泉 2018 年 1 月 30 日-2 月 1 日
10. GATA2 遺伝子変異に起因する DCML 欠損症発症機序の解析. 藤田優城、長谷川敦史、清水律子. 第 2 回酸素生物学・ダイニングコード合同若手会議 (新学術領域若手会議)、仙台秋保温泉 2018 年 1 月 30 日-2 月 1 日
11. GATA2 変異導入による DCML 欠損症モデルマウスの樹立と疾患発症機序解析. 長谷川敦史、藤田優城、清水律子. 第 22 回造血器腫瘍研究会、横浜シンポジウム. 2018 年 1 月 26 日
12. Pin1 による tau を介した巨核球胞体系性制御機構. 清水泰希、菅原佑衣、広瀬恵子、清水律子、本橋ほづみ、内田千代子、内田隆史. ConBio2017 (第 90 回日本生化学会大会、第 40 回日本分子生物学会年会)、神戸ポートアイランド、神戸 2017 年 12 月 6-9 日
13. B 細胞分化における GATA1 転写因子の必要性. 平野育生、櫻井悠香子、南良悟、及川圭、五十嵐友哉、山本雅之、清水律子. ConBio2017 (第 90 回日本生化学会大会、第 40 回日本分子生物学会年会)、神戸ポートアイランド 2017 年 12 月 6-9 日
14. GATA1 機能異常は B 細胞性白血病を惹起する. 清水律子、第 21 回造血器腫瘍研究会、熊本大学医学部山崎記念館、熊本、2017 年 2 月 17 日-18 日
15. GATA1 変異に起因した TMD/DS-AMkL 発症メカニズムの解析. 石原大嗣、長谷川敦史、佐賀井聡、山本雅之、清水律子. 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 (要旨集 p57)
16. 腎臓におけるエリスロポエチン遺伝子発現制御機構の解明. 平野育生、鈴木教郎、清水律子、山本雅之. 腎とエリスロポエチン研究会、品川プリンスホテル 東京, 2016 年 11 月 5 日
17. Role of GATA2 in the maintenance of the bone marrow microenvironment, Hasegawa S, Fujiwara T, Okitsu Y, Kato H, Sato Y, Fukuhara N, Onishi Y, Shimizu R., Yamamoto M, Harigae H. 第 79 回日本血液学会学術集会総会、2016 年 10 月 20 日-22 日、東京国際フォーラム (PS1-17-6)
18. Establishment of in vivo and invitro model of X-linked sideroblastic anemia by CRISPR/Cas9, Saito K, Fujiwara T, Morita M, Hatta S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Shimizu R., Harigae H. 第 79 回日本血液学会学術集会総会、2016 年 10 月 20 日-22 日、東京国際フォーラム(OS3-9A-3)
19. GATA2 regulates dendritic cell differentiation, Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Nakadai AI, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R., Yamamoto M, Harigae H. 第 78 回日本血液学会総会、2016 年 10 月 13 日-15 日、横浜国際会議場 (OS-2-132)
20. マウスモデルを用いたダウン症一過性骨髄増殖症発症機構の解析. 佐賀井聡、石原大嗣、長谷川敦史、清水律子. 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 (3P235, 要旨集 P192)
21. 小胞体ストレス応答における転写因子 GATA2 の機能解析. 彭よしか、金子寛、長谷川敦史、山本雅之、清水律子. 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 (3P232, 要旨集 P192)
22. 転写因子 GATA1 の B 細胞分化における機能解析. 櫻井悠香子、平野育生、山本雅之、清水律子. 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(2T15-06, 2P-268)
23. 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. 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 Traino、清水律子. 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, 2016 年 9 月 25-27 日 (3P230, 要旨集 P191)

24. GATA1 変異に起因した TMD/AMkL の発症メカニズムの解析. 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. 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, 2016 年 9 月 25-27 日 (2P271, 要旨集 P163)
25. マウスモデルを用いた白血病発症に関わる遺伝的素因の探索. 平野育生、鈴木美野里、櫻井悠香子、後藤あや、山本雅之、清水律子. 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 (2T07-13, 32P-300)
26. Gata2 発現低下による単球性白血病の発症メカニズムの解析. 原田伸彦、清水律子. 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, 仙台市, 2016 年 9 月 25-27 日, (1P-265)
27. 生体の酸化ストレス防御において Nrf2-sMaf ヘテロ二量体によって認識される特殊なシス配列の重要性. 大槻晃史、鈴木未来子、勝岡史城、守田匡伸、清水律子、山本雅之. 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 (1T14-03, 31P-134)
28. Shimizu R. GATA mediates diversified gene expression programs during erythroid development. The 89th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society. Sendai International Center, Sendai, Sep 25-27, 2016 (invited)
29. Hasegawa A, Kaneko H, Ishihara D, Nakamura M, Watanabe A, Yamamoto M. Shimizu R. Cis-element configuration dependent dynamics in DNA-binding and transactivation activity of GATA1. 20th Hemoglobin Switching Conference, Asiloma Conference Grounds, CA, Sep 14-17, 2016
20. Hirano I, Goto A, Engel J.D, Yamamoto M, Shimizu R. Genetic modifiers in the GATA1-related leukemogenesis. 20th Hemoglobin Switching Conference, Asiloma Conference Grounds, CA, Sep 14-17, 2016 (Selected speaker)
31. 酸化ストレス応答に於ける Nrf2-sMaf ヘテロ二量体によるシス配列認識の重要性. 大槻晃史、鈴木未来子、勝岡史城、守田匡伸、清水律子、山本雅之. 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 2016 年 5 月 21-22 日 (優秀論文賞受賞講演)
32. 腎集合管細胞での転写因子 GATA2 欠失により得られる急性腎臓病抑制効果のメカニズム解明 于磊、森口尚、清水律子、山本雅之 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 2016 年 5 月 21-22 日
33. 赤芽球系白血病の発症に寄与する遺伝的素因の探索. 第 20 回造血器腫瘍研究会 平野育生、櫻井悠香子、南亮悟、後藤あや、山本雅之、清水律子 かずさアーク内会議施設、千葉、2016 年 2 月 12 日- 13 日
34. Nrf2-小 Maf 因子によるシス配列認識の特殊性が酸化ストレス応答において重要である. 大槻晃史、鈴木未来子、勝岡史城、守田匡伸、清水律子、山本雅之. 新学術領域研究 酸化生物学&ダイニングコード、一宮シーサイドオーツカ、千葉、2016 年 1 月 26-28 日、(2(7)/P5)
35. GATA1 変異に起因した TMD/AMkL の発症メカニズムの解析. 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. 第 9 回リトリート大学院生研究発表会, 東北大学, 仙台, 2016 年 1 月 23 日 (要旨集 P103) (研究奨励賞受賞演題)
36. エリスロポエチン遺伝子の腎特異的転写制御領域の解析と腎性貧血モデルマウスの樹立. 平野育生、鈴木教郎、祢津昌広、関根弘樹、相馬友和、峯岸直子、清水律子、山本雅之. BMB2015. 神戸ポートアイランド, 神戸. 2015 年 12 月 1-4 日 (4T5L-10, 3P069)
37. 清水律子 第四世代エリスロポエチン製剤の開発. 第二回東北大学創薬等プラットフォーム公開シンポジウム. Nov. 21, 2015 東北大学星陵キャンパス
38. 清水律子 GATA1 changes DNA-binding fashion in a binding-sitespecific manner and alters transcriptional activity during erythropoiesis. 第 77 回日本血液学会学術集会、シンポジウム、金沢アートホール Oct, 16-18, 2015 (要旨集 ; p204)
39. GATA2 発現低下による単球性白血病の発症メカニズムの解析、原田伸彦、清水律子、第 158 回日本獣医学会学術集会、北里大学、十和田市、2015 年 9 月 8 日、(要旨集 p.116)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：平野 育生

ローマ字氏名：HIRANO IKUO

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：助教

研究者番号 (8 桁) : 00708117