

平成 30 年 4 月 23 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09478

研究課題名(和文) ヒト造血細胞でのゲノム編集技術基盤の確立と血液腫瘍病態解析への応用

研究課題名(英文) Genome editing in human hematopoietic cells for the understanding of leukemogenesis

研究代表者

松井 啓隆 (MATSUI, HIROTAKA)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：60379849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子の変異や欠損により発症する造血器腫瘍の成り立ちを理解するために、造血細胞でゲノム編集手法を確立し、病態を解析することを目的とした研究を実施した。主に対象とした遺伝子は、DDX41遺伝子である。この遺伝子は造血器腫瘍の一定の割合で生殖細胞系列変異もしくは体細胞変異が認められるが、現在に至るまで、造血細胞におけるDDX41分子の生理的な役割や、遺伝子変異の病的意義についてはまだ全容が明らかになっていない。CRISPR/CAS9システムを用いて作成したDDX41を発現しない細胞は、増殖が抑制されるなどの表現型を示した。これがリボソーム生合成の障害に起因すると考え、引き続き検証を進めている。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the pathogenesis of hematopoietic tumors caused by gene mutations or deletions, we applied genome editing for leukemia cell lines and cord blood-derived CD34 positive hematopoietic progenitor cells. In this study, we targeted the DDX41, where germ line as well as somatic mutations are observed at a certain rate, for gene editing. We previously revealed that DDX41 protein plays a role in the processing of pre-ribosomal RNA, however, its physiological function and the role of its mutant for leukemogenesis has not been elucidated so far. We found that a leukemia cell line that does not express DDX41, established using CRISPR/CAS9 system, showed growth inhibition as compared with control cells. We assume this was caused by the inhibition of ribosome biogenesis, and further studies using these cells are underway.

研究分野：血液内科学、分子生物学

キーワード：ゲノム編集 急性骨髄性白血病 骨髄異形成症候群 DDX41

1. 研究開始当初の背景

近年の、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析スループットの大幅な向上により、ごく稀なケースを除き、急性骨髄性白血病(AML)や骨髄異形成症候群(MDS)をはじめとする造血器悪性腫瘍の発症や進展に関与する体細胞遺伝子変異の大半が明らかになったといえる。このことは、とりもなおさず、これまで以上に丹念に個々の遺伝子変異がもたらす造血細胞の変化を解析する必要性が生じたということでもあり、我々の責務は大きい。

これまで、造血器悪性腫瘍の解析には、白血球細胞株や初代培養造血細胞、およびマウス(遺伝子改変マウス・骨髄移植モデル)が有用なツールとして汎用されてきた。しかしながら、細胞への変異遺伝子導入やマウス骨髄移植は、多くの場合、内在的な発現レベルを大きく超えた過剰発現系での解析となってしまうという問題点がある。また、腫瘍抑制因子の欠損を再現する場合には、shRNAなどを用いた発現抑制法が頻用されるが、この場合も必ずしも発現レベルの調節が容易ではない。このため、遺伝子変異導入や発現抑制により起こる細胞表現型の変化を疾患と対比させて考える場合、発現量が生理的な範疇ではない可能性があることを常に考慮しなくてはならない。この問題を回避しうるのは、遺伝子ノックイン/ノックアウトマウスの作製であり、ノックインマウスであれば本来のプロモーター・エンハンサーの制御のもとで変異体を発現させることが可能なため、生理的な発現レベル下での解析が可能である。また、ノックアウトマウスでも、ヘテロ欠損により疾患発症に寄与する片アレル不全遺伝子の解析が行える。けれども一方で、ノックイン/ノックアウトマウスモデルの作製には、ES細胞への遺伝子導入やマウス胚盤胞への注入をはじめ、多くの専門的技術を要し、時間的・金銭的コストも無視できない。

これに対し、最近になって、こういった技術障壁を解決しうる新たな研究手法が一般化されつつある。本研究計画で導入を予定しているゲノム編集技術は、任意の配列でDNA切断を可能とするヌクレアーゼを使用し、遺伝子ノックアウトや変異の挿入を比較的容易に行うことができる。

こうしたことを背景とし、本研究では、ヒトCD34陽性造血幹・前駆細胞を用いた、ゲノム編集による造血器腫瘍発症モデルを確立することを目的とし、次に示すような遺伝子変異/遺伝子欠損の造血器腫瘍への関与を、ヒト造血細胞でより直接的に解明することを目指してきた。

2. 研究の目的

(1) -7/7q- MDS/AML モデルの構築

申請者らは十数年間にわたり、

-7/del7(q)によるMDS/AML発症メカニズムの解析を続け、7q21.3上の*SAMD9*、*SAMD9L*、*MIKI*遺伝子を責任遺伝子候補として機能解析を進めてきた。これら責任遺伝子のうち、*Samd9L*遺伝子をヘテロないしホモで欠損したマウスは、高齢になるとヒトMDSに類似した造血器悪性腫瘍を高頻度に発症すること、および*SAMD9L*タンパク質が初期エンドソーム内でサイトカイン・シグナルを負に調節することを明らかにした(Cancer Cell 2013)。また、*MIKI*遺伝子産物は細胞分裂期の中心体成熟化を担い、染色体の均等な分配に深く関わることを示した(Mol Cell 2012)。しかしながら申請者は、-7/del7(q) MDS/AMLはおそらく単一遺伝子のみでの欠損で説明できる疾患ではなく、*RPS14*、*miR-145/146a*、*SPARC*など複数遺伝子が片アレル欠損して発症する5q-症候群と同じく、7q上に配列する片アレル不全遺伝子が同時に複数欠損することが必要だと考えてきた。

そこで本研究計画では、ヒトCD34陽性細胞を用いて、ゲノム編集により上記3遺伝子を含む7q上の複数の責任遺伝子を同時に欠損させ、コロニーアッセイ法や長期液体培養法などにより、細胞表現型の変化を仔細に観察する。すなわち、-7/del7(q) MDS/AMLの初代培養細胞での再現を目指すことをひとつの目的とした。

(2) エピゲノム関連因子変異導入によるエピゲノム変化・RNAスプライシング変化の解析

最近の網羅的遺伝子変異解析の結果、MDSやAMLにおいて、*TET2*、*DNMT3A*、*EZH2*、*ASXL1*などDNAメチル化やヒストン修飾に直接関与するエピゲノム因子の遺伝子変異が高頻度に認められることが明らかとなった。こういったなか申請者は、MDS/AML症例のCD34陽性細胞を用いて網羅的mRNAシーケンス解析を行い、遺伝子変異を基盤に発症する造血器腫瘍が、実際どのような遺伝子の発現変化を誘導し腫瘍化に至るのか解析してきた。その結果、*TET2*遺伝子変異を有する症例では、特定の限られた遺伝子においてスプライシングパターンが変化し、アイソフォームの異なるmRNA発現を誘導することを見出した。これは、*TET2*変異によるエクソンないしその近傍におけるDNAメチル化の蓄積がエクソンの使用に影響するためではないかと推測している。MDSでは高頻度にスプライシング因子の遺伝子変異が認められ、一部の症例では*TET2*変異と共存することもある。したがって、*TET2*変異とスプライシング因子変異とは、少なくとも部分的には異なる部位のスプライシングに影響を与えていると予想される。

これをふまえ本研究では、他の病的遺伝子変異の無い正常CD34陽性造血細胞対

して、ゲノム編集手法を用いて生理的発現レベルでエピゲノム変異 (*TET2*, *DNMT3A* など) を導入し、これに伴う DNA メチル化やヒストン修飾の変化を明らかにすること、またこれがどのような遺伝子のスプライス変化を起こすか、mRNA シーケンス法で解析を行うことも目的とした。

3. 研究の方法

実施計画 1. ヒト CD34 陽性造血幹・前駆細胞でのゲノム編集手法の確立

(A) 遺伝子導入方法の最適化

CD34 陽性細胞へのゲノム編集ベクター導入には、まずレトロウイルス系を試みることにした。これまで、pMX/pMY レトロウイルスベクターと PLAT-F パッケージング細胞の組み合わせで産生させたレトロウイルスを CD34 陽性細胞に感染させる遺伝子導入実験を行ってきた。この実験系では、マウス胸腺由来間葉系細胞をフィーダーとして用いることにより、約 30-50% の細胞に遺伝子導入できることを実証している。

まずこのシステムを応用し、白血病細胞株による予備実験を経た後、CD34 陽性細胞でゲノム編集が可能であることを確認することとした。この際、レトロウイルスベクターは pMX/pMY の U3 portion を除去したものをベースとし、LTR ではなく、CMV プロモーターや U6 プロモーターなど、ゲノム編集ベクターに最適なプロモーターで発現誘導できるよう工夫する。ただし、ウイルスを介した遺伝子導入では、ウイルスベクター由来の塩基配列がゲノム中に組み込まれてしまうという問題点がある。ゲノム編集の確認を行うことだけが目的である実験ならばこれは無視できるが、この系ではウイルス挿入部位を制御できず、挿入部位の遺伝子に何らかの変化が生じる可能性があるため、長期間培養によってクローン選択が起こりうる実験の場合には不都合である。

そこで、レトロウイルスベクターの構築と並行して、エピソーマルベクターを用いた遺伝子導入法の検討も視野に入れた。エピソーマルベクターは、EBNA-1 と OriP の作用により、細胞内に導入されてもゲノム DNA に組み込まれないまま細胞分裂に伴い複製され、娘細胞に受け継ぐことができる。このため、ゲノム内の遺伝子破壊の危険性が低く、長期にわたる発現も期待できる。エピソーマルベクターでは、レトロウイルス系のような感染による導入が行えないので、エレクトロポレーションやリポフェクションによるベクターの導入を行うことになるが、現時点では Lonza 社の CD34 陽性細胞用 Nucleofector kit による導入が適していると考えている。この方法を含めいくつかの手法を試み、高効率な遺伝子導入の実現を図ることとした。

なお、2014 年にイタリアのグループがヒ

ト CD34 陽性細胞でゲノム編集に成功したと報告した (Nature 2014)。この報告では、ゲノム DNA に挿入されない改変レンチウイルスベクターと ZFN スクレアーゼを用いて、IL2RG 遺伝子変異の修復を行っている。本研究でも、エピソーマルベクターの導入が不調に終わる場合には、この報告と同様のシステムを導入することを視野に入れた。

実施計画 2. ゲノム編集による遺伝子欠損の作成

本研究パートは、「実施計画 1」での最適化が終了した時点で取り掛かる実験として計画した。

我々は、-7/7q- の責任遺伝子として *SAMD9*, *SAMD9L*, *MIKI* 遺伝子を単離し、遺伝子産物の機能解析を進めてきた。個々の遺伝子産物に関する結果は「研究目的」に記載の通りであり、少なくともマウスでは *Samd9L* 遺伝子の欠損が MDS/AML 発症に関与することを示してきた。しかしながらヒトとマウスでは染色体構造が異なる部分も多く、例えばヒトでは *SAMD9L* に隣接して機能的冗長性が高い *SAMD9* 遺伝子が存在するが、マウスは *Samd9L* のみを有する。このため、最終的にはヒト細胞で *SAMD9/SAMD9L* の両方を欠損させて -7/7q- の再現を試みる必要がある。なお、*Samd9L* 欠損では、マウス骨髓造血細胞を用いたコロニーアッセイ法で複数回にわたるコロニーの継代が可能であること、また個体レベルでは MDS/AML 発症までに長期を要することなど、*Tet2* や *Ezh2* 遺伝子欠損の場合とよく似た表現型を呈する。このため申請者は、*SAMD9/SAMD9L* 欠損により、サイトカイン・シグナルの遷延化を介して何らかのエピゲノム変化が誘導されるのではないかと推測している。そこで本研究では、ヒト CD34 陽性細胞でまず *SAMD9*, *SAMD9L* 遺伝子を破壊し、これに伴う DNA メチル化やヒストン修飾パターンの変化を解析することとした。最終的には *MIKI* 遺伝子も含め 3 遺伝子の同時破壊を想定しているので、この実験では主に CRISPR/CAS9 システムの適用を主体的に行った。

4. 研究成果

(A) 遺伝子導入方法の最適化

本研究ではまず、経験が豊富で手法も確立できているレトロウイルスベクターでの遺伝子導入による、ゲノム編集を試みた。研究代表者がレトロウイルスベクター系を用いた場合、最大約 30% 程度の効率で安定的に遺伝子導入が可能であるが、これにはパッケージング細胞 (PLAT-F) の培養状態を安定化させ、かつタイミングよく、増殖期の臍帯血由来 CD34 陽性細胞にウイルスを感染させることが肝要である。本研究計画採択後に広島大学から熊本大学に異動が生じ、異動後は実験の実施を研究協力者の神力が中心となって行

ってきたが、それまで程の高い遺伝子導入効率が得られなかった。そこで、その後は主にレンチウイルスベクターを使用することとしたところ、比較的安定的に遺伝子導入が実施できるようになった。

また、Nucleofector によるエピソーマルベクターの導入は、現在に至るまで最適化を続けている。

(B) ゲノム編集対象遺伝子の検討

研究開始当初は、造血細胞でゲノム編集を行う対象として、*TET2* や *DNMT3A* などの DNA メチル化関連因子をコードする遺伝子を選択した。しかしながら、本課題に並行して進めてきた造血器腫瘍に関する研究で、*DDX41* 遺伝子変異に着目し、興味深い研究結果を得た(発表論文 14)。我々の研究により、この遺伝子にコードされる *DDX41* は pre リボソーム RNA プロセッシング因子のひとつであることが示された。また、本遺伝子変異によって生じるリボソーム生合成障害が細胞の増殖を抑制し、骨髄不全に伴う造血器腫瘍の表現型を形作ることも示唆された。一方で、本遺伝子変異がどのようにして腫瘍化そのものを惹起せしめるのかという点は、我々の研究でもまだ解明に至っておらず、H30 年度以降も重点的なテーマとして解析を継続する予定である。

こうしたなか、我々はリボソーム生合成障害が mRNA からタンパク質への翻訳効率や、翻訳品質に影響を及ぼすのではないかという作業仮説を立てている。この仮説を検証するため、「リボソームプロファイリング」実験を計画し、現在に至るまで予備検討を進めているところである。そこで、ゲノム編集の対象遺伝子として *DDX41* を選択することとした。

CRISPR/CAS9 系によるターゲット配列の選定はすでに終え、白血病細胞株への導入によるノックアウト細胞を作成したところ、細胞の増殖が著しく抑制されるなどの表現型が認められた。今後、細胞株での検討をさらに進めるとともに、臍帯血 CD34 陽性細胞で同様の実験を計画している。

(C) マウスモデルの構築

上記の通り、本研究では当初予定していた DNA メチル化関連因子を標的としたゲノム編集ではなく、pre リボソーム RNA プロセッシング分子である *DDX41* に的を絞った解析を行うこととした。

これに際し、*Ddx41* 遺伝子に、ヒト造血器腫瘍で最も多く認められる p.R525H 変異に相当する変異を導入したノックインマウスを作成した。また、このマウスと CRISPR/CAS9 でゲノム編集した *Ddx41* ノックアウトマウスとを掛け合わせたマウスモデルの樹立を急いでいる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 19 件)

1. Sasada K, Yamamoto N, Masuda H, Tanaka Y, Ishihara A, Takamatsu Y, Yatomi Y, Katsuda W, Sato I, Matsui H. Inter-observer variance and the need for standardization in the morphological classification of myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2018 (in press).
2. Inoue D, Fujino T, Sheridan P, Zhang YZ, Nagase R, Horikawa S, Li Z, Matsui H, Kanai A, Saika M, Yamaguchi R, Kozuka-Hata H, Kawabata K, Yokoyama A, Goyama S, Inaba T, Imoto S, Miyano S, Xu M, Yang FC, Oyama M, Kitamura T. A novel ASXL1-OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies. *Leukemia* 2018 (in press)
3. Shinriki S, Jono H, Maeshiro M, Nakamura T, Guo J, Li JD, Ueda M, Yoshida R, Shinohara M, Nakayama H, Matsui H, Ando Y (Matsui and Ando: co-senior authors). Loss of CYLD promotes cell invasion via ALK5 stabilization in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol*. 244(3), 367-379, 2018. Dec 13.
4. Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Masuda T, Nomura T, Tasaki M, Takamatsu K, Sasada K, Obayashi K, Matsui H, Ando Y. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol*. 265(1), 134-140, 2018.
5. Matsui H. Editorial: Familial predisposition of myeloid malignancies: biological and clinical significance of recurrent germ line mutations. *Int J Hematol* 106(2): 160-162, 2017
6. Sueta D, Ito M, Uchiba M, Sakamoto K, Yamamoto E, Izumiya Y, Kojima S, Kaikita K, Shinriki S, Hokimoto S, Matsui H, Tsujita K. A case of pulmonary thromboembolism due to coagulation factor V Leiden in Japan ~Usefulness of next generation sequencing~. *Thromb. J.* 15(8), 2017.
7. Suenaga G, Ikeda T, Masuda T, Motokawa H, Yamashita T, Takamatsu K, Misumi Y, Ueda M, Matsui H, Senju S, Ando Y. Inflammatory state exists in familial

- amyloid polyneuropathy that may be triggered by mutated transthyretin. **Sci. Rep.** 7(1):1579, 2017.
8. Okuda H, Stanojevic B, Kanai A, Kawamura T, Takahashi S, Matsui H, Takaori-Kondo A, Yokoyama A. Cooperative gene activation by AF4 and DOT1L drives MLL-rearranged leukemia. **J. Clin. Invest.** 127(5): 1918-1931, 2017.
 9. Sugino N, Kawahara M, Tatsumi G, Kanai A, Matsui H, Yamamoto R, Nagai Y, Fujii S, Shimazu Y, Hishizawa M, Inaba T, Andoh A, Suzuki T, Takaori-Kondo A. A novel LSD1 inhibitor NCD38 ameliorates MDS-related leukemia with complex karyotype by attenuating leukemia programs via activating super-enhancers. **Leukemia** 31(11), 2303-2314, 2017.
 10. Hasegawa N, Oshima M, Sashida G, Matsui H, Koide S, Saraya A, Wang C, Muto T, Takane K, Kaneda A, Shimoda K, Nakaseko C, Yokote K, Iwama A. Impact of combinatorial dysfunctions of Tet2 and Ezh2 on the epigenome in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome. **Leukemia** 31(4): 861-871, 2017.
 11. Ueda T, Nakata Y, Nagamachi A, Yamasaki N, Kanai A, Matsui H, Honda ZI, Oda H, Wolff L, Inaba T, Honda H. Propagation of tri-methylated H3K27 regulated by EED is required for embryogenesis, hematopoietic maintenance, and tumor suppression. **PNAS** 113(37): 10370-10375, 2016.
 12. Yamashita T, Ueda M, Saga N, Nanto K, Tasaki M, Masuda T, Misumi Y, Oda S, Fujimoto A, Amano T, Takamatsu K, Yamashita S, Obayashi K, Matsui H, Ando Y. Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D. **Amyloid** 23(3): 207-208, 2016.
 13. Shimomura Y, Mitsui H, Yamashita Y, Kamae T, Kanai A, Matsui H, Ishibashi T, Tanimura A, Shibayama H, Oritani K, Kuyama J, Kanakura Y. A new variant of acute promyelocytic leukemia with IRF2BP2-RARA fusion. **Cancer Sci.** 107(8): 1165-1168, 2016.
 14. Kadono M, Kanai A, Nagamachi A, Shinriki S, Kawata J, Iwato K, Kyo T, Oshima K, Yokoyama A, Kawamura T, Nagase R, Inoue D, Kitamura T, Inaba T, Ichinohe T, Matsui H. Biological implication of somatic DDX41 p.R525H mutation in acute myeloid leukemia. **Exp. Hematol.** 44(8): 745-754, 2016.
 15. Koide S, Oshima M, Takubo K, Yamazaki S, Nitta E, Saraya A, Aoyama K, Kato Y, Miyagi S, Nakajima-Takagi Y, Chiba T, Matsui H, Arai F, Suzuki Y, Kimura H, Nakauchi H, Suda T, Shinkai Y, Iwama A. Setdb1 maintains hematopoietic stem and progenitor cells by restricting the ectopic activation of non-hematopoietic genes. **Blood** 128(5): 638-649, 2016.
 16. Ueda T, Nagamachi A, Takubo K, Yamasaki N, Matsui H, Kanai A, Nakata Y, Ikeda K, Konuma T, Oda H, Wolff L, Honda Z, Wu X, Helin K, Iwama A, Suda T, Inaba T, Honda H. Fbxl10 overexpression in murine hematopoietic stem cells induces leukemia involving metabolic activation and upregulation of Nsg2. **Blood** 125(22):3437-46, 2015.
 17. Okuda H, Kanai A, Ito S, Matsui H, Yokoyama A. AF4 uses the SL1 components of RNAP1 machinery to initiate MLL fusion- and AEP-dependent transcription. **Nat. Commun.** 23; 6: 8869, 2015.
 18. Kosaka K, Imamura M, Hayes CN, Abe H, Hiraga N, Yoshimi S, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Aikata H, Miki D, Ochi H, Matsui H, Kanai A, Inaba T, Chayama K. Emergence of resistant variants detected by ultra-deep sequencing after asunaprevir and daclatasvir combination therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. **J. Viral. Hepat.** 22(2):158-65, 2015.
 19. Inoue D, Kitaura J, Matsui H, Hou HA, Chou WC, Nagamachi A, Kawabata KC, Togami K, Nagase R, Horikawa S, Saika M, Micol JB, Hayashi Y, Harada Y, Harada H, Inaba T, Tien HF, Abdel-Wahab O, Kitamura T. SETBP1 mutations drive leukemic transformation in ASXL1-mutated MDS. **Leukemia** 29(4):847-57, 2015.
- [学会発表](計10件)
1. 松井啓隆
網羅的ゲノム解析の臨床活用に向けての展望
日本薬学会 第138年会 (シンポジウム)
2018年3月27日, 金沢
 2. 松井啓隆
ゲノム医療の推進 NGSを用いた遺伝学的検査
第64回日本臨床検査医学会学術集会

- (シンポジウム) 2017年11月17日, 京都.
3. 松井啓隆
ヒト遺伝子検査の現状と展望
日本臨床化学会 第56回年次学術集会
(教育講演) 2016年12月3日, 熊本.
 4. Matsui H, Nagamachi A, Kanai A, Inaba T
Somatic DDX41 p.R525H mutation causes growth defect in hematopoietic cells.
第21回欧州血液学会年次総会. 2016年6月11日, デンマーク コペンハーゲン.
 5. Matsui H, Kanodo M, Kanai A, Nagamachi A, Inaba T. Impaired hematopoietic cell growth caused by the expression of p.R525H DDX41 mutation.
第45回 ISEH(国際実験血液学会)年次総会. 2016年8月26日, 米国 サンディエゴ.
 6. Matsui H, Nagamachi A, Kanai A, Inaba T
Hematological malignancies harboring monosomy 7 as secondary diseases in irradiated patients.
第15回 ICRR(International Congress of Radiation Research)(シンポジウム) 2015年5月28日, 京都.
 7. Matsui H, Kanai A, Nagamachi A, Okuno M, Inaba T. Defect in pre-ribosomal RNA processing is involved in myeloid leukemogenesis.
44th meeting of International Society of Experimental Hematology. 2015年9月18日. 京都.
 8. 松井啓隆, 奥野萌, 金井昭教, 長町安希子, 稲葉俊哉. DDX41 p.R525H 体細胞変異による低形成白血病の発症メカニズム.
第74回 日本癌学会学術集会. 2015年10月10日. 名古屋.
 9. Matsui H, Okuno M, Kanai A, Nagamachi A, Inaba T. Involvement of DDX41 p.R525H somatic mutation in the development of hypoplastic AML.
 10. 第77回 日本血液学会学術集会. 2015年10月18日. 金沢.

〔図書〕(計1件)

1. 松井啓隆, 稲葉俊哉
モノソミー7による骨髄性腫瘍の発症機構. 造血器腫瘍アトラス 改訂第5版
(分担執筆) Page 268-273(2016.08)

〔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

http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/Mol_La

b_Med/

6. 研究組織

(1)研究代表者

松井啓隆 (MATSUI, Hirotaka)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 60379849

(2)研究協力者

神力悟 (SHINRIKI, Satoru)
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

長町安希子 (NAGAMACHI, Akiko)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教