

令和 3 年 4 月 29 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02835

研究課題名(和文) ALLにおける新規高頻度融合遺伝子の白血病化メカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigation of molecular mechanism of new recurrent fusion genes in ALL

研究代表者

早川 文彦 (Hayakawa, Fumihiko)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授

研究者番号：30402580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：急性リンパ性白血病の新たな反復性遺伝子変異であるMEF2D融合遺伝子、ZNF384融合遺伝子に関して研究を行った。MEF2D融合蛋白はmiRNAによる制御を回避することで蛋白高発現しており、高発現したMEF2D融合蛋白がB細胞分化制御因子PAX5の機能を抑制することなどを発見した。ZNF384融合蛋白は、EP300などのコアクチベーターとの結合親和性が高いことで高い転写活性化能を持つことを明らかにした。また、MEF2D融合蛋白を分解する薬剤のスクリーニングを行い、マルチキナーゼ阻害剤スタウロスポリンがその作用を持ち、MEF2D融合遺伝子陽性ALL細胞株にアポトーシスを誘導することを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MEF2D融合遺伝子、ZNF384融合遺伝子は最近発見され、白血病化機序など全く不明の遺伝子異常であるが、それぞれ、日本人成人急性リンパ性白血病の10%、20%程度を占める高頻度遺伝子異常である。このような白血病に関して、将来の治療薬開発のための標的となる分子が明らかにされたり、既存の化合物の中から治療薬となりうる化合物をスクリーニングする手法が開発されたことの意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we clarified molecular mechanisms of leukemia development by MEF2D-fusion gene and ZNF384-fusion gene, new recurrent gene abnormalities of acute lymphoblastic leukemia. MEF2D fusion gene evaded from the inhibition by miRNA, which caused higher expression of MEF2D fusion protein than wild-type MEF2D. Highly expressed MEF2D fusion protein inhibited the transcriptional activity of PAX5. We also revealed that ZNF384 fusion protein had stronger binding affinity to co-activator such as EP300 than wild-type, which lead to its stronger transcriptional activity. Furthermore, we performed drug screening to discover compounds that cause proteolysis of MEF2D-fusion protein. We found that staurosporine, a multi-kinase inhibitor, was a such drug and caused apoptosis of MEF2D-fusion gene positive ALL cell lines.

研究分野：血液内科学

キーワード：急性リンパ性白血病 MEF2D ZNF384 薬剤スクリーニング マイクロRNA スタウロスポリン

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

代表者は、多施設共同の臨床研究で収集した 15-24 歳急性リンパ芽球性白血病 (ALL) 73 例の検体につき、RNA-seq 解析を行い、DUX4 融合遺伝子 (新規発見)、ZNF384 融合遺伝子 (従来 1% 程度と報告されていた)、MEF2D 融合遺伝子 (従来頻度不明であった) が、この年代の B 細胞性 ALL の 18.5%、16.7%、9% という高い頻度で認められることを発見した (Yasuda T *et al.*, *Nature Genetics*, 2016)。MEF2D 融合蛋白は融合パートナーが複数あり、BCL9 と HNRNPUL1 が代表的な融合パートナーで、MEF2D の N 端半側とパートナーの C 端半側が融合する。ZNF384 融合蛋白も複数の融合パートナーがあり、EP300、TAF15 が代表的な融合パートナーで、これらの C 端側に ZNF384 の全長が融合する構造をとる。レトロウイルスを用いてマウスの pro B 細胞に MEF2D 融合遺伝子あるいは ZNF384 融合遺伝子を導入し、マウスに移植すると、いずれの場合も移植した細胞は pro B 段階で分化停止をおこすため、これら融合遺伝子の白血病化への寄与は分化障害であると考えられた。しかし、これら融合蛋白による分化障害の機序は不明のままであった。MEF2D 融合蛋白は、発現ベクターを作成し 293T 細胞に発現させると、野生型より 20 倍程度高発現しており、蛋白安定性が高いか、mRNA からの蛋白翻訳効率が高いことが予想され、これが B 細胞分化障害に関与している可能性が高いと考えられた。遺伝子発現プロファイルの比較から、ZNF384 融合遺伝子陽性 ALL 症例では、陰性 ALL 症例に比べて SALL4 (造血幹細胞の幹細胞性維持に働く)、ID2 (B 細胞分化を抑制する) の発現が特異的に高いことを発見しており、これらの遺伝子は ZNF384 融合蛋白特異的な転写標的であると予想されたが、ZNF384 融合蛋白発現量は野生型と大きな相違はなく、変異特異的な転写活性化の有無や、その機序は不明であった。

### 2. 研究の目的

本研究は、MEF2D 融合蛋白、ZNF384 融合蛋白による白血病発症のメカニズムを解明し、治療法の開発に役立てることを目的とする。

### 3. 研究の方法

- ・MEF2D 発現ベクターを作成し、MEF2D 融合遺伝子形成の際に失われる C 末端側の DNA 領域を様々な形で欠損させ、それがタンパク発現に与える影響を調べた。
- ・MEF2D 融合蛋白による分化障害のメカニズムとして、B 細胞分化制御因子である PAX5 の機能抑制を想定し、MEF2D 融合蛋白が PAX5 転写活性化能に与える影響を調べた。
- ・MEF2D とルシフェラーゼの融合蛋白の発現ベクターを安定導入した細胞株作成し、これを用いて MEF2D 蛋白を選択的に分解する薬剤をスクリーニングした。またスクリーニングした薬剤についてその作用機序を調べた。
- ・SALL4、ID2 のプロモーター領域の配列を組み込んだレポーター遺伝子を作成しルシフェラーゼアッセイにより ZNF384 融合蛋白の転写活性化能を調べた。
- ・ZNF384 融合蛋白の転写活性化能が高い原因を、DNA 結合能 (Electromobility shift assay)、コアクチベーターとの蛋白結合能 (GST-pull down assay) などの点から調べた。

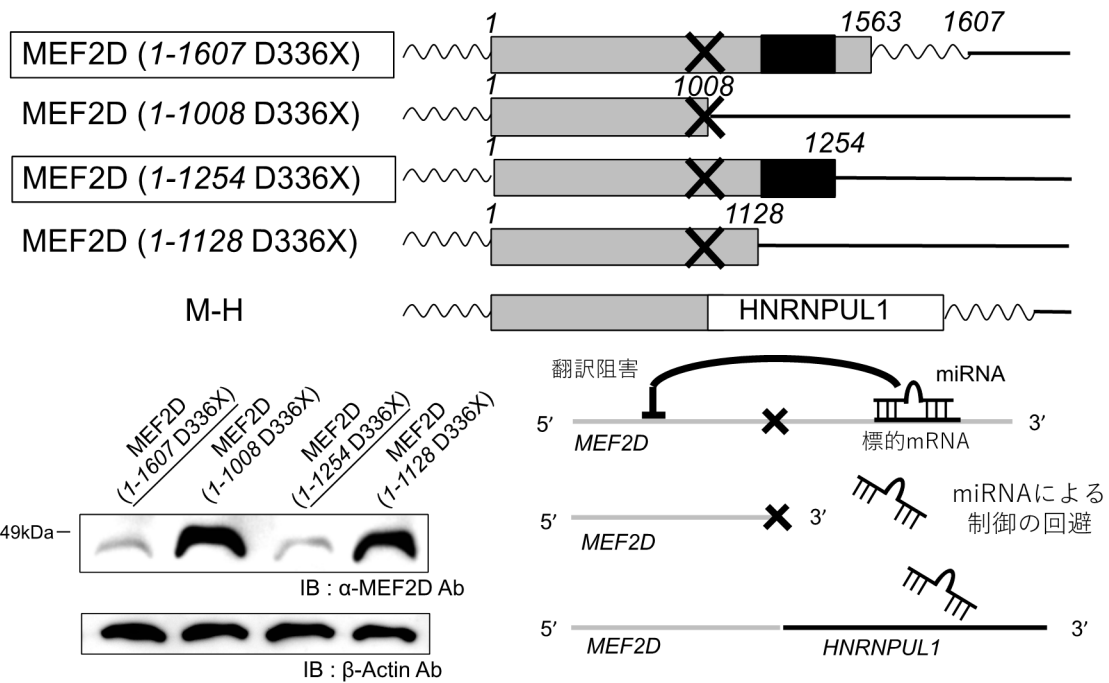
### 4. 研究成果

#### MEF2D 融合蛋白による白血病化メカニズムの解析

MEF2D-HNRNPUL1 (M-H) は MEF2D の 336 番目のアスパラギン酸 (D336) 以降が HNRNPUL1 蛋白と融合する蛋白である。M-H の D336 をストップコドンになるよう変異を導入し、1-335 アミノ酸の蛋白を発現させる発現ベクターを作成したが、蛋白発現量は野生型と著変なかった。しかし、導入したストップコドン以降の MEF2D 遺伝子を様々に欠失させると、ヌクレオチド 1128-1254 の領域を欠失させると、蛋白発現が著明に上昇し、この部分が micro RNA の標的となっていると考えられた (図 1)。さらに、ヌクレオチド 1128-1254 領域を標的にし得る miRNA をデータベース検索し miR122 をその候補と定め、結合候補領域への変異導入による MEF2D タンパク発現の上昇、miR122 mimic の cotransfection による MEF2D タンパク発現の抑制の確認により、miR122 が責任 micro RNA の一つであることを明らかにした。

M-H を B 細胞分化制御因子である PAX5 と共発現させてルシフェラーゼアッセイを行うことで、M-H が PAX5 の転写活性化能を抑制することを示した。さらにその抑制は、MEF2D 融合タンパク特異的な histone deacetylase (HDAC) 4 との結合によるものであることを明らかにした。これらを総合して、MEF2D 融合タンパクが micro RNA による抑制を回避することで高発現し、PAX5 の機能を障害することで B 細胞分化を障害するというモデルを提唱し、一連の結果を *Oncogene* 誌に報告した。

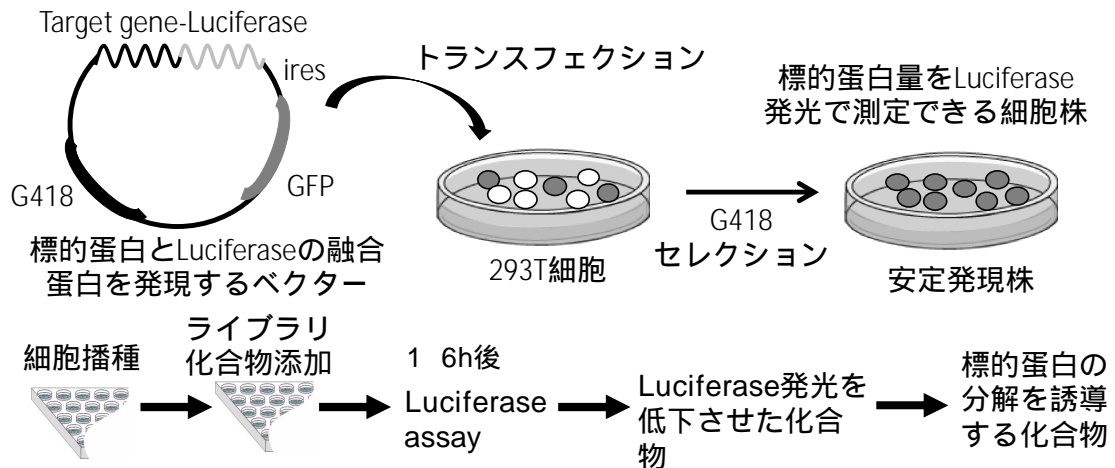
図1 MEF2D融合遺伝子形成がmiRNAによる蛋白翻訳抑制回避をおこなっている



MEF2D 融合蛋白を分解する薬剤のスクリーニング

MEF2D 融合蛋白を選択的に減少させる薬剤を発見することで MEF2D 融合遺伝子陽性 ALL の治療薬の開発につなげることを目的に以下の研究を行なった。MEF2D とルシフェラーゼの融合蛋白の発現ベクターを安定導入した細胞株を用いた薬剤スクリーニングシステムを開発した。本システムではルシフェラーゼ発現量 = MEF2D 蛋白発現量であり、細胞培養液中にルシフェラーゼ発光試薬を添加し発光量を測定するだけで MEF2D 蛋白量を測定でき、MEF2D に選択的に蛋白破壊をもたらす薬剤をハイスループットにスクリーニングできる (図2)。本システムを用いて、既存薬および薬理活性既知の化合物約 3400 種、およびキナーゼ阻害剤を中心とした低分子化合物約 400 種からなる化合物ライブラリに対しスクリーニングを行い、マルチキナーゼ阻害剤スタウロスポリンが MEF2D 蛋白分解を誘導することを発見した。スタウロスポリンは MEF2D 融合遺伝子陽性 ALL 細胞株において MEF2D 融合蛋白の減少を誘導し、MEF2D 融合遺伝子陰性 ALL 細胞株よりも低濃度でアポトーシスを誘導した。また、この蛋白減少はスタウロスポリンによって活性化されたカスパーゼによる 125 番目のアスパラギン酸部分での切断によることを発見した。これらの成果を Biomedicine & Pharmacotherapy 誌に論文発表した。

図2 標的蛋白の分解を誘導する化合物をスクリーニングするシステム開発

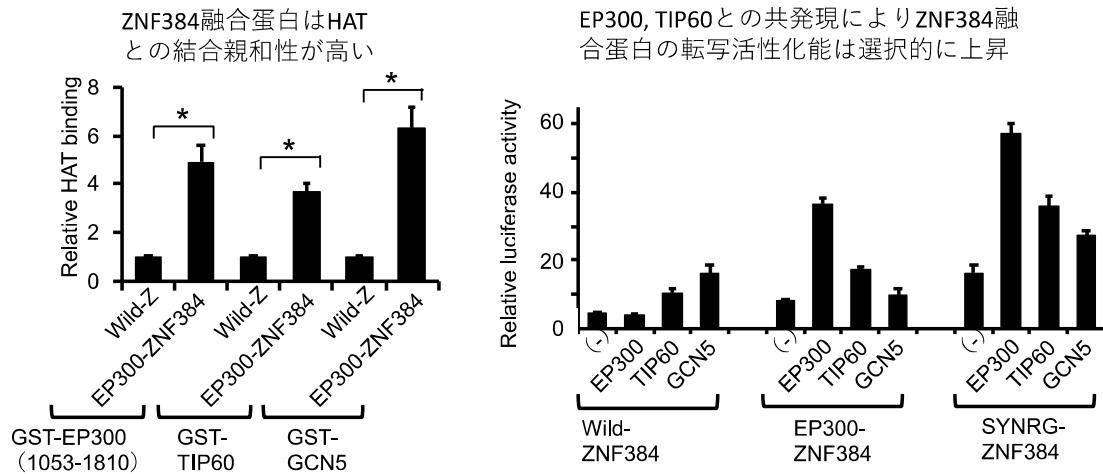


ZNF384 融合蛋白による白血病化メカニズムの解明

ZNF384 融合蛋白に関しては以下のことを明らかにした。融合蛋白特異的な転写標的と予想された SALL4, ID2 遺伝子のプロモーター領域の配列をレポーター遺伝子に組み込んでルシフェラーゼアッセイを行ったところ、ZNF384 融合蛋白は野生型よりも強い転写活性を示した。また ZNF384 融合蛋白の発現ベクターを血球系細胞株に導入すると、SALL4, ID2 の mRNA の発現が誘

導された。Electromobility shift assay における ZNF384 融合蛋白の DNA 結合能は野生型と大きな相違はなかった。一方、GST-pull down assay によりヒストンアセチル化酵素 (HAT) である EP300, GCN5, TIP60 との結合能を調べると、ZNF384 融合蛋白はこれらとの結合親和性が高く、EP300 と TIP60 を共発現すると、ルシフェラーゼアッセイにおける ZNF384 融合蛋白の転写活性を著しく増強させた (図 3)。これらの結果から、ZNF384 融合蛋白は、EP300 などのコアクチベーターとの結合親和性が高いことで高い転写活性化能を持ち、野生型 ZNF384 とは異なる遺伝子の発現を誘導し、それが B 細胞分化障害につながっていると予想された。SALL4, ID2 はそうした融合蛋白特異的な転写標的の一部であると予想されるが、これらが実際に白血病化に寄与しているかどうかは今回の研究では明らかにできなかった。これら一連の結果を FEBS letter 誌に報告した。

図3 ZNF384融合蛋白とHATの高結合親和性



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 早川 文彦	4. 巻 78
2. 論文標題 【急性白血病-最新の診断と治療-】急性白血病の分子病態 AYA世代急性白血病の分子病態.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 418-423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 早川 文彦	4. 巻 24
2. 論文標題 【造血器腫瘍に対する新しい標準治療・開発中の治療薬】急性リンパ性白血病(ALL) イノツマブオゾガマイシン	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 581-585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 早川 文彦	4. 巻 271
2. 論文標題 【がん研究10か年戦略の成果と課題-基礎から実用化までをつなぐ研究開発】臨床研究 ゲノム医療の開発 思春期・若年成人(AYA)世代急性リンパ性白血病への小児型治療の導入および遺伝子パネル診断による層別化治療の研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 939-944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 早川 文彦	4. 巻 37
2. 論文標題 【白血病診療の新展開】思春期若年成人(AYA) 世代急性リンパ性白血病の特徴と治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 45-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 早川 文彦	4. 巻 268
2. 論文標題 【白血病UPDATE】 白血病各論 思春期若年成人(AYA)世代急性白血病の特徴	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 32-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 早川 文彦	4. 巻 77
2. 論文標題 成人急性リンパ性白血病におけるmethotrexate大量療法の意義	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 782-787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 早川 文彦	4. 巻 59
2. 論文標題 【臨床血液学-最新情報と今後の展望2018(リンパ系疾患)-】 成人急性リンパ芽球性白血病 病態研究と診療の新展開	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 497-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 1. Inoue C, Sobue S, Kawamoto Y, Nishizawa Y, Ichihara M, Abe A, Hayakawa F, Suzuki M, Nozawa Y, Murate T.	4. 巻 S0006-291X
2. 論文標題 Involvement of MCL1, c-myc, and cyclin D2 protein degradation in ponatinib-induced cytotoxicity against T3151(+) Ph+leukemia cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 30473-30473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 2.Ogawa M, Suzuki N, Takahashi N, Tamura S, Suzuki A, Suzuki S, Hattori Y,Kakihara M, Kanematsu T, Kojima T, Katsumi A, Hayakawa F, Kojima T, Ishiguro N,Kiyoi H, Matsushita T.	4. 巻 188
2. 論文標題 Higher FVIII:C measured by chromogenic substrate assay than by one-stage assay is associated with silent hemophilic arthropathy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thromb Res.	6. 最初と最後の頁 103-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3.Yamamoto H, Hayakawa F, Yasuda T, Odaira K, Minamikawa Y, Tange N, Hirano D,Kojima Y, Morishita T, Tsuzuki S, Naoe T, Kiyoi H.	4. 巻 593
2. 論文標題 ZNF384-fusion proteins have high affinity for the transcriptional coactivator EP300 and aberrant transcriptional activities.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 2151-2161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13506	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 4.Odaira K, Tamura S, Suzuki N, Kakihara M, Hattori Y, Tokoro M, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Matsushita T,Kojima T.	4. 巻 179
2. 論文標題 Apparent synonymous mutation F9 c.87A>G causes secretion failure by in-frame mutation with aberrant splicing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thromb Res.	6. 最初と最後の頁 95-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.04.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 5.Tamura S, Hashimoto E, Suzuki N, Kakihara M, Odaira K, Hattori Y, Tokoro M,Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T,Matsushita T, Kojima T.	4. 巻 178
2. 論文標題 Molecular basis of SERPINC1 mutations in Japanese patients with antithrombin deficiency.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thromb Res.	6. 最初と最後の頁 159-170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Li JF, Dai YT, Lilljebjorn H, Shen SH, Cui BW, Bai L, Liu YF, Qian MX, Kubota Y, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y, Olsson L, Tan AM, Ariffin H, Chen J, Takita J, Yasuda T, Mano H, Johansson B, Yang JJ, Yeoh AE, Hayakawa F, Chen Z, Pui CH, Fioretos T, Chen SJ, Huang JY.	4. 巻 115
2. 論文標題 Transcriptional landscape of B cell precursor acute lymphoblastic leukemia based on an international study of 1,223 cases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 E11711-E11720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1814397115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirano D, Hayakawa F, Yasuda T, Tange N, Yamamoto H, Kojima Y, Morishita T, Imoto N, Tsuzuki S, Mano H, Naoe T, Kiyoi H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Chromosomal translocation-mediated evasion from miRNA induces strong MEF2D fusion protein expression, causing inhibition of PAX5 transcriptional activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene.	6. 最初と最後の頁 2263-2274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-018-0573-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto A, Kunou S, Shimada K, Tsunoda M, Aoki T, Iriyama C, Tomita A, Nakamura S, Hayakawa F, Kiyoi H.	4. 巻 110
2. 論文標題 Pyruvate secreted from patient-derived cancer-associated fibroblasts supports survival of primary lymphoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 269-278.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13873	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada K, Hayakawa F, Kiyoi H.	4. 巻 132
2. 論文標題 Biology and management of primary effusion lymphoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1879-1888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-03-791426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Inoue C, Sobue S, Aoyama Y, Mizutani N, Kawamoto Y, Nishizawa Y, Ichihara M, Abe A, Hayakawa F, Suzuki M, Nozawa Y, Murate T.	4. 巻 15
2. 論文標題 BCL2 inhibitor ABT-199 and JNK inhibitor SP600125 exhibit synergistic cytotoxicity against imatinib-resistant Ph+ ALL cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 69-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2018.07.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa F.	4. 巻 59
2. 論文標題 Adult acute lymphoblastic leukemia: update on pathophysiology and management	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rinsho Ketsueki.	6. 最初と最後の頁 497-503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Y, Kawazu M, Yasuda T, Tamura M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Kiyoi H, Naoe T, Mano H.	4. 巻 103
2. 論文標題 Transcriptional activities of DUX4 fusions in B-cell acute lymphoblastic leukemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Haematologica.	6. 最初と最後の頁 e522-e526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2017.183152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatta Y, Mizuta S, Matsuo K, Ohtake S, Iwanaga M, Sugiura I, Doki N, Kanamori H, Ueda Y, Yoshida C, Dobashi N, Maeda T, Yujiri T, Monma F, Ito Y, Hayakawa F, Takeuchi J, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T.	4. 巻 97
2. 論文標題 Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Hematol.	6. 最初と最後の頁 1535-1545.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3323-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa Y, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Tokoro M, Kawashima F, Hayakawa F, Takagi A, Katsumi A, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Essential role of a carboxyl-terminal -helix motif in the secretion of coagulation factor XI.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Thromb Haemost.	6. 最初と最後の頁 920-930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jth.15242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito T, Hatta Y, Hayakawa F, Takahashi T, Hagihara M, Iida H, Minauchi K, Yamazaki E, Sugiura I, Murayama T, Sakura T, Mori N, Imai K, Yahagi Y, Atsuta Y, Saito AM, Hirakawa A, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y	4. 巻 113
2. 論文標題 Combination of clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 dose-escalation study by the Japan Adult Leukemia Study Group	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 395 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03032-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatta Yoshihiro, Hayakawa Fumihiko, Yamazaki Etsuko	4. 巻 112
2. 論文標題 JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. leukemia?3. acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 439 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02965-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanayama Takuyo, Imamura Toshihiko, Mayumi Azusa, Soma Emi, Sakamoto Kenichi, Hayakawa Fumihiko, Tanizawa Akihiko, Kiyokawa Nobutaka, Hosoi Hajime	4. 巻 112
2. 論文標題 Functional analysis of a novel fusion protein PAX5-KIDINS220 identified in a pediatric Ph-like ALL patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 714 ~ 719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02944-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Masato, Takeichi Takuya, Taki Tomoki, Hayakawa Fumihiko, Ishii Norito, Hashimoto Takashi, Muro Yoshinao, Akiyama Masashi	4. 巻 30
2. 論文標題 A case of pemphigus with anti-desmoglein 3 and anti-desmocollin 2 and 3 autoantibodies, associated with follicular lymphoma and bronchiolitis obliterans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 424 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2020.3812	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokoro Mahiru, Tamura Shogo, Suzuki Nobuaki, Kakahara Misaki, Hattori Yuna, Odaira Koya, Suzuki Sachiko, Takagi Akira, Katsumi Akira, Hayakawa Fumihiko, Okamoto Shuichi, Suzuki Atsuo, Kanematsu Takeshi, Matsushita Tadashi, Kojima Tetsuhito	4. 巻 8
2. 論文標題 Aberrant X chromosomal rearrangement through multi step template switching during sister chromatid formation in a patient with severe hemophilia A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1390	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue C, Sobue S, Mizutani N, Kawamoto Y, Nishizawa Y, Ichihara M, Takeuchi T, Hayakawa F, Suzuki M, Ito T, Nozawa Y, Murate T	4. 巻 82
2. 論文標題 Vaticanol C, a phytoalexin, induces apoptosis of leukemia and cancer cells by modulating expression of multiple sphingolipid metabolic enzymes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 261-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.82.2.261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akahane K, Yasuda T, Tsuzuki S, Hayakawa F, Kiyokawa N, Somazu S, Watanabe A, Kagami K, Abe M, Harama D, Goi K, Kawazu M, Kojima S, Imamura T, Goto H, Iwamoto S, Minegishi M, Abe M, Hojo H, Inaba T, Mano H, Sugita K, Inukai T	4. 巻 38
2. 論文標題 High prevalence of MEF2D fusion in human B cell precursor acute lymphoblastic leukemia cell lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 614 ~ 617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuzuki S, Yasuda T, Kojima S, Kawazu M, Akahane K, Inukai T, Imaizumi M, Morishita T, Miyamura K, Ueno T, Karnan S, Ota A, Hyodo T, Konishi H, Sanada M, Nagai H, Horibe K, Tomita A, Suzuki K, Muramatsu H, Takahashi Y, Miyazaki Y, Matsumura I, Kiyoi H, Hosokawa Y, Mano H, Hayakawa F.	4. 巻 1
2. 論文標題 Targeting MEF2D-fusion oncogenic transcriptional circuitries in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Cancer Discovery.	6. 最初と最後の頁 82-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tange Naoyuki, Hayakawa Fumihiko, Yasuda Takahiko, Odaira Koya, Yamamoto Hideyuki, Hirano Daiki, Sakai Toshiyasu, Terakura Seitaro, Tsuzuki Shinobu, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 128
2. 論文標題 Staurosporine and venetoclax induce the caspase-dependent proteolysis of MEF2D-fusion proteins and apoptosis in MEF2D-fusion (+) ALL cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 110330 ~ 110330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2020.110330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Naoyuki Tange, Fumihiko Hayakawa, Takahiko Yasuda, Hideyuki Yamamoto, Daiki Hirano, Shinobu Tsuzuki, Tomoki Naoe, Hitoshi Kiyoi.
2. 発表標題 1.Staurosporine induces caspase-dependent proteolysis of MEF2D-fusion protein and cell death selective to MEF2D-fusion-positive ALL cells.
3. 学会等名 61st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoyuki Tange, Fumihiko Hayakawa, Takahiko Yasuda, Hideyuki Yamamoto, Daiki Hirano, Shinobu Tsuzuki, Hitoshi Kiyoi.
2. 発表標題 MEF2D融合タンパクの分解を誘導する薬剤をスクリーニングするシステムの開発
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田 貴彦, 西島 大, 小島 進也, 河津 正人, 上野 敏秀, 都築 忍, 清井 仁, 松村 到, 宮崎 泰司, 堀部 敬三, 間野 博行, 直江 知樹, 眞田 昌, 早川 文彦
2. 発表標題 成人B細胞性急性リンパ性白血病のゲノム学的・臨床的な特徴
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 秀行, 早川 文彦, 安田 貴彦, 南川 友香, 丹下 直 幸, 平野 大希, 小島 勇貴, 森下 喬允, 都築 忍, 間野 博 行, 直江 知樹, 清井 仁
2. 発表標題 ZNF384融合遺伝子による急性リンパ性白血病発症機構の解明
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 庸介, 河津 正人, 安田 貴彦, 早川 文彦, 清井 仁, 直江 知樹, 間野 博行
2. 発表標題 DUX4-IGH融合遺伝子陽性B細胞急性リンパ性白血病における転写活性解析
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiko Yasuda, Dai Nishijima, Shinya Kojima, Masahito Kawazu, Toshihide Ueno, Shinobu Tsuzuki, Hitoshi Kiyoi, Itaru Matsumura, Yasushi Miyazaki, Keizo Horibe, Hiroyuki Mano, Tomoki Naoe, Masashi Sanada, Fumihiko Hayakawa,
2. 発表標題 Genomic and Clinical Characterization of Adult Ph-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia
3. 学会等名 60th ASH Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideyuki Yamamoto, Fumihiko Hayakawa, Takahiko Yasuda, Yuka Minamikawa, Naoyuki Tange, Daiki Hirano, Yuki Kojima, Takanobu Morishita, Shinobu Tsuzuki, Hiroyuki Mano, Tomoki Naoe, Hitoshi Kiyoi
2. 発表標題 ZNF384-Fusion Proteins Have High Affinity to EP300, Which Increases Their Transcriptional Activities
3. 学会等名 60th ASH Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加賀谷 裕介, 島田 和之, 久納 俊祐, 疋田 智也, 坂本 明彦, 早川 文彦, 小根山 千歳, 清井 仁
2. 発表標題 悪性リンパ腫の腫瘍関連線維芽細胞由来のエクソソームはHDAC阻害剤耐性を誘導する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------