

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(S)

研究期間：2007～2011

課題番号：19679004

研究課題名（和文） 難治性造血器腫瘍の分子病態と治療標的の解明

研究課題名（英文） Elucidation of molecular pathogenesis and therapeutic targets for refractory hematological malignancies

研究代表者 黒川 峰夫 (KUROKAWA MINEO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80312320

研究成果の概要（和文）：

本研究では、転写因子 Evi-1 のエピジェネティックな転写制御が Evi-1 の白血病原性に重要であることを明らかにした。また、AML1 を条件的に欠失するマウスを用いて、AML1 の機能欠損が白血病を促進する新しい分子機構を明らかにした。さらに、Evi-1 を条件的に欠失するマウスおよび Evi-1 の発現を可視化したマウスを作製し、Evi-1 と造血幹細胞、白血病幹細胞との特有の関係性を明らかにした。これらは、白血病などの難治性造血器腫瘍に対する新たな分子標的療法を開発する上で貴重な成果である。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we demonstrated that the epigenetic regulation of transcription by Evi-1 is essential for its leukemogenic capacity. We also revealed the novel molecular mechanisms by which the loss-of-function of AML1 promotes leukemogenesis, using our Aml1 conditional knockout mice. Furthermore, using newly generated Evi-1 conditional knockout mice and Evi-1-ires-GFP knock-in mice, we demonstrated a distinctive relationship between Evi-1 and the phenotype of hematopoietic stem cells or leukemic stem cells. These results provide a foundation to develop novel molecular targeted therapies for refractory hematological malignancies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	15,400,000	4,620,000	20,020,000
2008年度	15,100,000	4,530,000	19,630,000
2009年度	15,600,000	4,680,000	20,280,000
2010年度	15,600,000	4,680,000	20,280,000
2011年度	15,600,000	4,680,000	20,280,000
総計	77,300,000	23,190,000	100,490,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：白血病、造血幹細胞、白血病幹細胞、血液腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

いくつかの造血器腫瘍に対する分子標的療法薬の登場はこれらの腫瘍の治療成績を劇的に改善した。しかし、なかでも難治性の疾患である急性白血病については新規治療

薬の開発が遅れており、このような造血器腫瘍の治療率を向上させるために、新しい分子標的療法の登場が期待されている。そのためには分子生物学的に発症や治療抵抗性の機構を解明することが重要であるが、特に予後

不良性白血病や、染色体異常を持たない正常核型白血病の分子機構にはいまだ不明な点が多い。われわれはこれまでに白血病関連遺伝子 AML1 ならびに Evi-1 について多くの機能を明らかにしてきたが、両者は難治性の造血器腫瘍の発症にも深く関与している。また、最近では難治性の正常核型白血病で発現が亢進しているいくつかの遺伝子の存在が明らかになってきた。これらの遺伝子は、いずれも治療抵抗性の鍵を握る白血病幹細胞と密接な関係を持つ可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、白血病関連遺伝子 AML1 や Evi-1、また正常核型白血病で発現が亢進している遺伝子の機能を、欠失マウスやレポーターマウス、マウス白血病モデルを用いて解明する。これを手がかりとして白血病幹細胞の存立機構を明らかにし、難治性白血病の分子病態を解明する。特に AML1 についてはその機能不全が造血器腫瘍発症に関与していることが広く知られており、本研究ではその重要な標的遺伝子やシグナルを同定する。一方、白血病関連遺伝子は正常造血でも重要な役割を果たしていることが多いので、Evi-1 などの欠失マウスや条件的欠失マウスを用いて造血系の解析を詳細に行い、個体造血の制御機構を広く解明する。これらの知見を統合して造血器腫瘍の新たな分子標的療法の基盤を確立する。

3. 研究の方法

(1, 2) 白血病関連遺伝子 Evi-1 の転写標的解析, 協調因子解析

条件的 Evi-1 欠失マウスの造血細胞を用いて網羅的遺伝子発現分析を行ない、その他のデータと併せて Evi-1 が発現を制御している候補遺伝子をピックアップした。これらの遺伝子とその下流シグナルの状態を Evi-1 導入造血細胞で評価した。Evi-1 による発現制御の解析のため、レポーターアッセイやクロマチン免疫沈降実験を行なった。Evi-1 導入細胞で標的遺伝子の意義を評価するため、その遺伝子あるいは共役因子の働きを RNAi や薬剤で阻害してコロニー形成能などを評価した。

(3) 白血病関連遺伝子 AML1 の機能解析

白血病における AML1 機能喪失の意義を解析するため、条件的 Aml1 欠失マウスの造血細胞を用いてマウス白血病発症実験を行なった。Aml1 欠失によって白血病発症が促進される機構を解析するため、限界希釈法による leukemia initiating cell の評価、細胞回転、アポトーシスの評価、細胞回転制御因子の発現の評価などを行なった。AML1 による p19 (ARF) 発現制御の解析のため、レポーター

アッセイ、クロマチン免疫沈降実験を行なった。

Aml1 に直接的に制御される因子を探索するため、条件的欠失マウスを用いて網羅的遺伝子発現分析を行ない、gene set enrichment analysis という全体的な発現傾向の変化を統計学的に評価する手法を用いて、変化が生じているシグナル経路を抽出した。NF- κ シグナル経路への AML1 の影響を解析するため、免疫染色、免疫沈降、リン酸化アッセイなどを行なった。

(4) 白血病幹細胞の生成機構の解明

Evi の発現を可視化した Evi-1-IRES-GFP レポーターマウスを樹立した。このマウスの造血細胞を用いてさまざまな白血病遺伝子導入によるマウス白血病発症の実験を行ない、GFP 陽性分画での白血病幹細胞の頻度や治療抵抗性について解析した。白血病細胞の GFP 陽性分画の特性を表面抗原分析や細胞周期分析、網羅的遺伝子発現分析で明らかにした。

(5) 新規難治性白血病関連遺伝子の機能解析

予後不良な正常核型急性骨髄性白血病で過剰発現している BAALC の正常造血細胞での発現は、未分化造血細胞に限局している。造血細胞での機能は不明であり、白血病幹細胞の生成に関与する可能性が考えられる。そこで、遺伝子導入・欠失マウスを樹立し、BAALC の造血系での機能を解析した。成体造血での役割を検証するため、条件的 BAALC 欠失マウスをも作成して解析を行なった。BAALC 高発現難治性正常核型白血病の病態と治療標的を明らかにするため、マウス白血病発症の移植実験系で BAALC の過剰発現を行なった。

(6) 個体造血の制御機構の解明

白血病原因遺伝子は正常造血でも重要な役割を果たしていることが多く、正常造血での機能解明は白血病の病態を理解する上で大変重要である。Evi-1 欠失マウスは胎仔期に死亡するため、生後造血での機能解析は阻まれていたが、われわれは条件的 Evi-1 欠失マウスを樹立し、Evi-1 が成体の造血幹細胞の維持に必須であることを明らかにした。さらに本研究では、Evi-1 欠失マウスおよび Evi-1 ヘテロ欠失マウスの長期造血幹細胞の特性を詳細に解析し、個体造血における Evi-1 と造血幹細胞の関係性をより深く明らかにした。また、われわれは Evi-1-IRES-GFP マウスの特性を生かし、Evi-1 高発現細胞を純化して移植を行い詳細な解析を行った。

4. 研究成果

(1) 白血病関連遺伝子 Evi-1 の転写標的解析
われわれは作製した Evi-1 条件的欠失マウス

スを用いて、Evi-1 のマウス個体の白血病における意義を解析した。Bcl2 と c-Myc を導入したマウス骨髓細胞を放射線照射したマウスに移植すると、急激に白血病を発症して死亡する。しかし、移植とともに Bcl2, c-Myc 導入骨髓細胞から Evi-1 を欠失させると、白血病の発症が明らかに遅延し生存期間が有意に延長した (Goyama S, et al. Cell Stem Cell. 7:207-20, 2008)。このことから、Evi-1 の存在が個体の白血病発症に重要であることが明らかとなった。

Evi-1 条件的欠失マウスを用いて、造血細胞で Evi-1 欠失により発現の変化する遺伝子を網羅的に探索した。その結果、Evi-1 により発現が誘導される遺伝子として Pbx1 を同定した (Shimabe M, et al. Oncogene 28:4364-74, 2009)。造血細胞のコロニー形成アッセイを用いて、Evi-1 による造血細胞の形質転換能を解析した結果、Pbx1 を RNAi の手法によりノックダウンすると、Evi-1 によるコロニー形成能は著明に減少することがわかった。この結果から、Pbx1 が Evi-1 の白血病原性に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

上記の網羅的発現解析の結果やヒト白血病症例における網羅的遺伝子発現解析の結果を用いてさらに Evi-1 の転写標的を探索し、Evi-1 の転写抑制標的の遺伝子として PTEN を同定した (Yoshimi A, et al. Blood 117:3617-28, 2011)。Evi-1 はポリコームタンパク質と複合体を形成して PTEN のプロモーター領域に結合し、ヒストンのメチル化を介してその転写を抑制していた。また、Evi-1 による PTEN 抑制が、その下流の AKT/mTOR シグナルの活性化を介して白血病細胞の増殖に寄与していることが、マウス Evi-1 発現白血病モデルにおける mTOR 阻害剤投与などの解析から明らかになった。この結果は、難治性白血病遺伝子である Evi-1 高発現症例に対する、AKT/mTOR シグナルを標的とする分子標的療法の可能性を提起したものとして、大変意義の大きいものであると考えられる。また、Evi-1 は転写制御因子 P/CAF, CtBP, HDAC やクロマチンリモデリング因子 BRG1 といったさまざまなタンパク質と複合体を形成して転写制御を行うことが知られていたが、この結果は造血細胞において Evi-1 とポリコームタンパク質複合体が協調作用していることを初めて明らかにしたものである。

(2) 白血病関連遺伝子 Evi-1 の協調因子の解析

DNA のメチル化やヒストン修飾などのエピジェネティクスが造血器腫瘍の発症・進展に重要であることが知られているが、われわれは Evi-1 が複数のヒストン 3 のリジン残基 H3K9 のメチル化酵素である SUV39H1 および

G9a と結合することを明らかにした (Goyama S, et al. Leukemia 24:81-8, 2010)。レポーターアッセイの結果、Evi-1 による転写抑制に SUV39H1 や G9a が重要であることがわかった。コロニー形成アッセイの結果、Evi-1 による造血細胞の形質転換能は SUV39H1 や G9a のノックダウンによって損なわれることがわかった。以上より、H3K9 のメチル化が Evi-1 の白血病遺伝子としての機能に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

MLL は MLL-ENL, MLL-AF9 などの融合遺伝子を形成して難治性白血病を引き起こす。われわれは、MLL-ENL が未熟な幹細胞分画の造血細胞に導入された場合に限って、Evi-1 のプロモーターを活性化してその発現を上昇させることを明らかとした (Arai S, et al. Blood 117:6304-14, 2011)。MLL 白血病ではしばしば Evi-1 が高発現することが知られており、この結果から幹細胞分画に特異的な共役因子が Evi-1 の発現調節に重要である可能性が示唆された。Evi-1 の高発現している MLL-ENL 白血病細胞では条件的 Evi-1 欠失マウスを用いて Evi-1 を欠失させた際のコロニー形成能の低下が顕著であった。臨床的に、MLL 白血病の中でも Evi-1 高発現症例はより予後不良であることが知られているが、この結果から、Evi-1 が白血病幹細胞の生成・維持を通して MLL 白血病の難治性に関与していることが示唆された。

また、Evi-1 高発現白血病発症モデルを用いて、Evi-1 による白血病発症を促進する協調因子を探索した。その結果、Evi-1 高発現白血病では高頻度に C/EBP β が高発現していることがわかった。C/EBP β の 3 つのアイソフォームのうち LIP だけが Evi-1 との協調により白血病発症を促進させることもわかった (Watanabe-Okouchi N, et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 114:Abstract 1958, 2009)。この知見から、Evi-1 と LIP との機能的な協調作用が、Evi-1 高発現白血病を治療する上での新しい治療標的になりうることを示唆された。

(3) 白血病関連遺伝子 AML1 の機能解析

われわれは以前樹立した Am11 条件的欠失マウスを用いて、白血病で臨床的に高頻度に見られる Aml1 機能喪失型変異の意義を解析した。その結果、MLL キメラ遺伝子白血病モデルにおいて、AML1 が p19 (ARF) のプロモーターを活性化しており、AML1 の機能喪失は p19 (ARF) の抑制を介して白血病細胞の増殖を正に制御することがわかった (Nishimoto N, Arai S, et al. Blood 118:2541-50, 2011)。AML1 の欠失は leukemia initiating cell の頻度には影響を与えなかった。p19 (ARF) は主要な癌抑制遺伝子の一つであり、p53 の制御などの働きが知られている。この結果から、

Aml1 の機能喪失が白血病細胞の増殖性に関与するのみならず、癌抑制遺伝子を抑制することによって付加的な遺伝子異常の獲得を助長している可能性も示唆された。

また、Aml1 条件的欠失マウスを用いた網羅的遺伝子発現解析の結果、AML1 の欠失によって NF- κ B シグナルが活性化することを見出した。AML1 は細胞質において NF- κ B シグナル経路の構成因子 IKK と結合し、シグナル伝達に必要な IKK による I κ B α リン酸化反応を負に制御していることがわかった。臨床的に白血病でよく見られるいくつかの AML1 変異体や AML1-ETO 融合タンパク質では、野生型 AML1 に見られる NF- κ B シグナル阻害作用が失われていることがわかった (Nakagawa M, et al. Blood 118:6626-37, 2011)。この結果から、AML1 変異を有する白血病において NF- κ B シグナルが有望な治療標的である可能性が示唆された。

(4) 白血病幹細胞の生成機構の解明

われわれは、Evi-1-IRES-GFP マウスと BCR-ABL トランスジェニックマウスを用いて、Evi-1 の発現を可視化したマウス慢性骨髄性白血病 (CML) モデルを確立した。CML の幹細胞は Lineage 陰性 cKit 陽性 Scf 陽性の LSK 分画に存在することがわかっているが、LSK 分画において Evi-1 陽性細胞と Evi-1 陰性細胞の両方が存在することがわかった (Sato T, et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 118: Abstract 964, 2011)。解析の結果、Evi-1 陽性細胞は陰性細胞よりもコロニー形成能が高いこと、細胞周期回転が静止期にある細胞が多いことがわかった。網羅的遺伝子発現解析の結果、Evi-1 陽性細胞では TGF β シグナルなどが活性化していることを示唆する全体的な遺伝子発現傾向の変化が見られた。

一方、BCR-ABL と NUP98-HOXA9 を組み合わせた CML 急性転化 (CMLBC) のマウスモデルを Evi-1-IRES-GFP マウスをベースに作成した。その結果、CMLBC の幹細胞は造血前駆細胞である Lineage 陰性 cKit 陽性 Scf 陰性分画に見られること、この分画に Evi-1 陽性細胞が見られることがわかった。興味深いことに、Evi-1 陽性細胞は陰性細胞よりもコロニー形成能が高いのみならず、細胞周期回転が陰性細胞よりも亢進していた。モデルによって Evi-1 陽性細胞の細胞周期の特性が異なっていたことから、Evi-1 が細胞周期に依存しない白血病幹細胞の制御機能を持っていることが強く示唆された。

(5) 新規難治性白血病関連遺伝子の機能解析

正常核型急性骨髄性白血病の予後不良因子の一つに BAALC の過剰発現がある。この遺

伝子の造血系における機能を解析するため、欠失マウスを作製した。BAALC 欠失マウスは胎生致死であるが、胎仔肝の移植実験の結果、BAALC 欠失によって造血細胞の細胞周期回転が亢進し、一方で静止期の細胞は減少することがわかった (Nagai S, et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 118: Abstract 48, 2011)。さらに条件的 BAALC 欠失マウスを作成して成体造血における BAALC の意義を検証し、BAALC を欠失した造血幹細胞では長期造血幹細胞の割合が減少し細胞周期回転が亢進することを移植実験などから明らかにした。また、ある種のマウス白血病モデルにおいては、BAALC 過剰発現が白血病発症を促進することが判った。これらの結果は、BAALC が単なる予後不良因子としてのマーカーにとどまらず、重要な機能を造血細胞、特に未成熟な幹細胞の分画で果たしている可能性を強く示唆した。

(6) 個体造血の制御機構の解明

Evi-1 を欠失する胎仔造血組織は *in vitro* で造血細胞を産生できないことが知られている。われわれは Evi-1 胎仔造血組織の造血能が、造血系転写因子 GATA2 の導入や TGF β シグナルの阻害により回復することを見いだした (Sato T, et al. Cancer Sci. 99:1407-13, 2008)。Evi-1 が GATA2 の発現を誘導することや TGF β シグナルを阻害することはすでに知られていたが、この結果からはこれらの機能が造血発生にも重要であると考えられる。

われわれは条件的 Evi-1 欠失マウスを作製し、成体個体造血における Evi-1 の意義を解析した。その結果、Evi-1 の欠失によって未分化造血細胞の数が減少し、造血再構築能が著明に低下することがわかった (Goyama S, et al. Cell Stem Cell. 7:207-20, 2008)。一方血球分化には異常を生じなかった。Evi-1 欠失造血細胞はサイトカインによる増殖刺激への応答性が減弱していることがわかり、このようなメカニズムが造血障害の一因として働いている可能性が示唆された。

さらに、Evi-1 の発現を可視化したマウス (Evi-1-IRES-GFP ノックインマウス) を樹立し、正常造血における Evi-1 の動態と意義について解析した。その結果、成体および胎児において Evi-1 が長期骨髄再構築能を有する造血幹細胞、特に静止期 (G0) の細胞に選択的に発現しており、Evi-1 の片アレル欠失によって静止期の造血幹細胞が減少することが明らかとなった (Kataoka K, et al. J Exp Med. 208:2403-16, 2011)。この知見から Evi-1 が特に造血幹細胞の自己複製に重要であることが明らかとなり、また、Evi-1 を指標として効率的に造血幹細胞を純化出来る可能性が示唆された。

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 79 件)

- ① 黒川峰夫(他 14 名, 15 番目). Evi1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *The Journal of Experimental Medicine* 208:2403-2416, 2011. 査読有
doi:10.1084/jem.20110447
- ② 黒川峰夫(他 13 名, 14 番目). AML1/RUNX1 functions as a cytoplasmic attenuator of NF- κ B signaling in the repression of myeloid tumors. *Blood* 118:6626-6633, 2011. 査読有
doi:10.1182/blood-2010-12-326710
- ③ 黒川峰夫(他 12 名, 13 番目). Cas-L regulates myeloid cell motility and suppresses progression of leukemia induced by p210Bcr/Abl. *Cancer Science* 102:2109-2117, 2011. 査読有
doi:10.1111/j.1349-7006.2011.02066.x
- ④ 黒川峰夫(他 9 名, 10 番目). Loss of AML1/Runx1 accelerates the development of MLL-ENL leukemia through downregulation of p19ARF. *Blood* 118:2541-2550, 2011. 査読有
doi:10.1182/blood-2010-10-315440
- ⑤ 黒川峰夫(他 12 名, 13 番目). Evi1 represses PTEN expression and activates PI3K/AKT/mTOR via interactions with polycomb proteins. *Blood* 117:3617-3628, 2011. 査読有
doi:10.1182/blood-2009-12-261602
- ⑥ 黒川峰夫(他 7 名, 8 番目). Evi-1 is a transcriptional target of MLL oncoproteins in hematopoietic stem cells. *Blood* 117:6304-6314, 2011. 査読有
doi:10.1182/blood-2009-07-234310
- ⑦ 黒川峰夫(他 8 名, 9 番目). Evi-1 interacts with histone methyltransferases SUV39H1 and G9a for transcriptional repression and bone marrow immortalization. *Leukemia* 24:81-88, 2010. 査読有
doi:10.1038/leu.2009.202
- ⑧ 橋立智美, 中村元直, 中川正宏, 市川幹, 黒川峰夫, 清水孝雄. AML1 enhances the expression of leukotriene B4 type-1 receptor in leukocytes. *FASEB Journal* 24:3500-3510, 2010. 査読有
doi:10.1096/fj.10-156844
- ⑨ 篠原明仁, 市川幹, 植田航希, 高橋強志, 半下石明, 黒川峰夫. A novel MLL-AF1p/Eps15 fusion variant in therapy-related acute lymphoblastic leukemia, lacking the EH-domains. *Leukemia Research* 34:62-63, 2010. 査読有
doi:10.1016/j.leukres.2009.07.028
- ⑩ 熊野恵城, 黒川峰夫. The role of Runx1/AML1 and Evi-1 in the regulation of hematopoietic stem cells. *The Journal of Cellular Physiology* 222:282-285, 2010. 査読有
doi:10.1002/jcp.21953
- ⑪ 黒川峰夫(他 6 名, 7 番目). Pbx1 is a downstream target of Evi-1 in hematopoietic stem/progenitors and leukemic cells. *Oncogene* 10:4364-4374, 2009. 査読有
doi:10.1038/onc.2009.288
- ⑫ 合山進, 黒川峰夫. Pathogenetic significance of ecotropic viral integration site-1 in hematological malignancies. *Cancer Science* 100:990-995, 2009. 査読有
doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01152.x
- ⑬ 黒川峰夫(他 7 名, 8 番目). Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells. *Cell Stem Cell* 3:207-220, 2008. 査読有
doi:10.1016/j.stem.2008.06.002
- ⑭ 黒川峰夫(他 8 名, 9 番目). AML1/Runx1 negatively regulates quiescent hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. *The Journal of Immunology* 180:4402-4408, 2008. 査読有
<http://www.jimmunol.org/content/180/7/4402>
- ⑮ 黒川峰夫(他 7 名, 8 番目). AML1-Evi-1 specifically transforms hematopoietic

stem cells through fusion of the entire Evi-1 sequence to AML1. *Leukemia* 22:1241-1249, 2008. 査読有
doi:10.1038/leu.2008.53

- ⑩ 黒川峰夫(他 8 名, 9 番目). Evi-1 promotes para-aortic splanchnopleural hematopoiesis through up-regulation of GATA-2 and repression of TGF- β signaling. *Cancer Science* 99:1407-1413, 2008. 査読有
doi:10.1111/j.1349-7006.2008.00842.x
- ⑪ 黒川峰夫(他 12 名, 13 番目). The origin of neoplastic mast cells in systemic mastocytosis with AML1/ETO positive acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology* 35:1747-1752, 2007. 査読有
doi:10.1016/j.exphem.2007.08.016

[学会発表] (計 10 件)

- ① 黒川峰夫. Molecular pathogenesis and therapeutic targets of hematological malignancies. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年 10 月 5 日, 名古屋(口演)
- ② 黒川峰夫. Regulation of normal and malignant hematopoiesis by Evi-1. USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop, 2011 年 2 月 25 日, 葉山(神奈川県)(口演)
- ③ 黒川峰夫. Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells. 39th ISEH Annual Scientific Meeting, 2010 年 9 月 16 日, オーストラリア(口演)
- ④ 黒川峰夫. The pathogenesis and novel therapeutics of myelodysplastic syndrome. 第 68 回日本癌学会学術総会, 2009 年 10 月 3 日, 横浜(口演)
- ⑤ 黒川峰夫. Deregulated transcription factors in leukemia and MDS. The Korean AML/MDS Working Party Symposium. 2009 年 5 月 30 日, 韓国(口演)
- ⑥ 黒川峰夫. 造血系転写因子と白血病. 第 70 回日本血液学会総会, 2008 年 10 月 10 日, 京都(口演)
- ⑦ 黒川峰夫. The pathogenetic significance of deregulated transcription factors in

hematological malignancies. 上原記念財団シンポジウム, 2008 年 7 月 1 日, 東京(口演)

- ⑧ 黒川峰夫. 転写因子による造血制御と白血病発症機構. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007 年 10 月 4 日, 横浜(口演)
- ⑨ 黒川峰夫. Transcription factors in hematopoiesis and leukemogenesis. The 4th AML/MDS Working Party Symposium Korea-Japan Joint Symposium, 2007 年 9 月 7 日, 韓国(口演)

[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

<http://www.u-tokyo-hemat.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒川 峰夫 (KUROKAWA MINEO)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 80312320