

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791000

研究課題名(和文) MLL-AF4 ファミリー融合蛋白の白血病発症機序の解析と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Analysis of leukemogenic mechanism of MLL-AF4 family and development of new therapeutic strategy of MLL-rearranged acute leukemia

研究代表者

今村 俊彦 (Imamura Toshihiko)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：30444996

研究成果の概要(和文)：

MLL-AF4 陽性急性リンパ性白血病の予後は現在も不良で、その白血病発症機序の解明は新たな治療法の開発に向けて重要である。我々はレトロウイルス遺伝子発現系を用い、*MLL-AF4* 融合遺伝子の白血病発症機序の解析を行った。Myeloid transformation assayの結果、*MLL*-murine *Af4* (*mAf4*)はマウスLineage-(Lin-)骨髄細胞を不死化でき、変異体解析では、*mAf4*(aa.1026-1177)の領域が必須であると判明した。定量RT-PCRで*HoxA9*, *A10*, *Meis1*の発現増強が見られ、クロマチン免疫沈降法で、*HoxA9*のプロモーター領域のヒストンH3リジン79 (H3K79) dimethylationが見られ、*MLL-mAf4*は*HoxA*群遺伝子プロモーターのH3K79 dimethylationを介し*HoxA*群遺伝子発現を増強させることでLin-骨髄細胞を不死化していると考えられた。本実験モデルはヒトの*MLL-AF4*陽性白血病の白血病発症機序を良く再現しており、新規治療法の開発に向けた優れたモデルとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：

Because the prognosis of *MLL-AF4*-positive acute lymphoblastic leukemia is still extremely poor, understanding of leukemogenic mechanism of *MLL-Af4* fusion gene is important for the development of new treatments. We analyzed the leukemogenic mechanism of *MLL-AF4* fusion gene using retroviral gene expression system. As a result of myeloid transformation assay, we revealed that *MLL*-murine *Af4* (*mAf4*) could immortalize murine lineage-depleted bone marrow (Lin⁻BM) cells. Using a series of hybrid mutants of human AF4/*mAf4*, we found that amino acids 1026 to 1177 of *mAf4* are essential for the leukemogenesis of *MLL-mAf4* fusion gene. Overexpression of *HoxA9*, *A10*, and *Meis1* was confirmed by quantitative RT-PCR analysis of the transduced Lin⁻BM cells. Chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay demonstrated histone H3 lysine79 (H3K79) dimethylation was occurred in promoter regions of *HoxA9*. Based on these results, we considered that *MLL-mAf4* immortalized murine Lin⁻BM cells by induction of the overexpression of *HoxA* genes through H3K79 dimethylation in promoter regions of these genes. Our mouse model expressing MLL-*mAf4* reproduces well the leukemogenic mechanism of human *MLL-AF4*-positive leukemias, it is expected to be a good model for the development of new treatments.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児血液学

1. 研究開始当初の背景

1 歳未満に発症する急性リンパ性白血病(乳児 ALL)はいまだ極めて予後不良であり、その治療成績の向上は小児白血病の治療における緊急の課題の一つである。乳児 ALLにおける最大の分子生物学的特徴は 11 番染色体 q 23 に位置する Mixed lineage leukemia (MLL)遺伝子の再構成であり、この MLL 遺伝子再構成の有無が、最大の予後因子である事が明らかにされている。本遺伝子の再構成は、乳児 ALL の約 80%に見られ、うち t(4;11)の核型異常を呈し、MLL-AF4 融合蛋白の発現を伴う群が約 70%を占め、その生存期間の中央値は 10 ヶ月と極めて予後不良なため、この MLL-AF4 融合遺伝子の機能解析が、乳児 ALL の治療成績向上には必須であるが、MLL-AF4 においては、その機能解析は進んでいない。

2. 研究の目的

そこで、本研究において、我々は、MLL-AF4 融合遺伝子の白血病発症機序の解明のため、レトロウイルス遺伝子発現系を用いた、myeloid transformation assay を行い、詳細な機能解析を行った。

3. 研究の方法

MLL-humanAF4(hAF4), MLL-murineAf4(mAf4), 及び各種融合遺伝子をマウス造血幹細胞に導入し、不死化能を検討した。

不死化能に関わる mAf4 のドメインを明らかにする目的で、hAF4/mAf4CHD 両者のハイ

ブリッド融合遺伝子(mutant 1-6)を作成し、myeloid transformation assay を行った。

MLL-hAF4, MLL-mAf4, MLL-hAF4CHD, MLL-mAf4 CHD, MLL-hAF4/mAf4 mut1-6, MLL-hAF4/mAf4 1026-1177 について、HoxA 群遺伝子の発現誘導の差異を検討し、その発現誘導に必要な領域を明らかにする目的で、上記融合遺伝子を導入したマウス造血幹細胞について HoxA7, A9, A10, Meis 1 の発現について定量 RT-PCR を用い検討した。

MLL-mAf4 の HoxA 群遺伝子の発現誘導機序を明らかにする目的で、HoxA9 遺伝子のプロモーター領域の H3K79 dimethylation の有無を免疫沈降法を用いて検討した。

mAf4 1026-1177 の MLL-mAf4 融合遺伝子における役割をさらに詳しく調べる目的で、MLL-hAF4 CHD, MLL-mAf4 CHD, MLL-hAF4/mAf4 mut1-6 を導入したマウス造血幹細胞について、融合遺伝子の発現量を定量 RT-PCR で解析した。

4. 研究成果

本研究で我々は、MLL-hAF4 及び MLL-mAf4 のレトロウイルス遺伝子発現系による myeloid transformation 及び骨髄移植実験の系を用い、(1) MLL-hAF4 はマウス造血幹細胞を不死化する事はできないが、MLL-mAf4 には不死化能が認められる事、(2) MLL-mAf4 の不死化能には mAf4CHD が必要十分である事、(3) MLL-mAf4 は標的遺伝子のプロモーター領域の H3K79 dimethylation を介して、HoxA 群遺伝子(HoxA9, A10, Meis1)の発現を強く誘

導する事、(4) hAF41026-1177 を mAf4 1026-1177 に置換すると、MLL-hAF4 は不死化能を獲得する事、(5) mAf4 1026-1177 はマウス造血幹細胞内での *MLL-mAf4* 融合遺伝子の安定した発現に不可欠である事、を明らかにした。本研究からは MLL-hAF4 は、少なくとも本実験系においてはマウス造血幹細胞内では安定した遺伝子発現が得られず、結果的に十分な *HoxA* 群遺伝子のプロモーター領域の H3K79 dimethylation が得られず、その発現誘導が見られないため、不死化能を示さない、と考えられた。今回我々が作成した *MLL-mAf4* のレトロウイルス遺伝子伝達系によるマウスモデルにおいて、*HoxA9* プロモーターの H3K79 dimethylation および *HoxA* 群遺伝子の発現誘導が確認されたが、これは、ヒトの MLL-AF4 陽性白血病の分子病態をよく再現しており、MLL-AF4 陽性白血病の解析に非常に有用であると考えられる。

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 10 件)

1. Yoshida H, Ishida H, Yoshihara T, Kamesaki T, Kuwana M, Imamura T, Morimoto A. Complications of Evans' syndrome in an infant with hereditary spherocytosis: a case report. *J Hematol Oncol* 2(1): 40, 2009.
2. Imashuku S, Kinugawa N, Matsuzaki A, Kitoh T, Ohki K, Shioda Y, Tsunematsu Y, Imamura T, Morimoto A; Japan LCH Study Group. Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems. *Int J Hematol* 90(4): 506-512, 2009.
3. My LT, Lien LB, Hsieh WC, Imamura T, Anh TN, Anh PN, Hung NT, Tseng FC, Chi CY, Dao NT, Le DT, Thinh LQ, Tung TT, Imashuku S, Thuong TC, Su IJ. Comprehensive analyses and characterization of haemophagocytic lymphohistiocytosis in Vietnamese children. *Br J Haematol* 148(2): 301-310, 2009.
4. Zhao M, Kanegane H, Ouchi K, Imamura T, Latour S, Miyawaki T. A novel XIAP mutation in a Japanese boy with recurrent pancytopenia and splenomegaly. *Haematologica*. 95(4): 688-689, 2010.
5. Imashuku S, Shioda Y, Tsunematsu Y, Imamura T, Morimoto A; Japan LCH Study Group. VCR/AraC chemotherapy and ND-CNS-LCH. *Pediatr Blood Cancer*. 55 (1): 215-216, 2010.
6. Imamura T, Sato T, Shiota Y, Kanegane H, Kudo K, Nakagawa S, Nakadate H, Tauchi H, Kamizono J, Morimoto A. Outcome of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis treated with 2 chlorodeoxyadenosine: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol*. 91 (4): 646-651, 2010.
7. 柴田真弓, 今村俊彦, 中谷拓也, 平嶋良章, 森本哲. 寛解導入療法直後に L-asparaginase による脂肪性肝炎をきたした急性リンパ性白血病の 1 例. *日本小児血液学会誌* 23: 31-36, 2009.
8. 勝見良樹, 家原知子, 菊地顕, 宮地充, 平嶋良章, 中谷拓也, 柳生茂希, 清水智子, 土屋邦彦, 今村俊彦, 森本哲, 藤田直久, 細井創. 当院で経験した血液培養陽性の小児がん患者からの考察. *小児がん* 46(3): 317-323, 2009.
9. 吉田秀樹, 今村俊彦, 森岡茂己, 安柄文, 森本哲, 木崎善郎, 幸道直樹, 細井創. リツキシマブを含む多剤併用化学療法が奏功したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. *日本小児血液学会誌* 24: 219-224, 2010.
10. 今村俊彦. 小児急性リンパ性白血病と *MLL* 遺伝子. *京都府立医大雑誌* 119 (10): 707-716, 2010.

[学会発表] (計 44 件)

1. Fujiki A, Imamura T, Hirashima Y, Miyachi M, Yagyu S, Nakatani T, Sugita K, Hosoi H: Monocytic differentiation of myeloid

- leukemia cell lines induced by ATRA and 5-Aza-2'-Deoxycytidine. American Society of Hematology, 51st Annual Meeting. 2009.12.5-8; New Orleans, Louisiana, U.S.A.
2. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kanegane H, Sato T, Kudo K, Nakagawa S, Nakadate N, Tauchi H, Nagatoshi Y, Kinoshita A, Miyaji R, Asano T, Yabe M, Kamizono J: Bisphosphonate therapy for children with Langerhans cell histiocytosis: A Nationwide survey in Japan. 25th Annual Meeting of the Histiocyte Society. 2009.9.15-17; Bilbao, Spain.
 3. Fujiki A, Imamura T, Yoshida H, Hirashima Y, Miyachi M, Yagyū S, Sugita K, Hosoi H: Specific MLL fusion partners affect the sensitivity of human and murine leukemic cell lines to demethylating agents. American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting, 2010.12.4-7; Orlando, Florida, U.S.A.
 4. Yoshida H, Imamura T, Fujiki A, Hirashima Y, Miyachi M, Sugita K, Hosoi H: RAD001, an inhibitor of mTOR, enhances monocytic differentiation induced by ATRA through phosphorylation of C/EBP α in AML cell lines. American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting, 2010.12.4-7; Orlando, Florida, U.S.A.
 5. 藤木敦, 今村俊彦, 羽多野わか, 古谷明代, 平嶋良章, 中谷拓也, 柳生茂希, 土屋邦彦, 家原知子, 細井創. Real time PCR analysis of the MOZ-CBP fusion transcript in therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13). 第12回日本乳児白血病講演会. 東京. 2009.4.11.
 6. 羽多野わか, 古谷明代, 今村俊彦, 平嶋良章, 中谷拓也, 内藤岳史, 石田宏之, 吉原隆夫, 森本哲, 細井創. Nelarabineを含む多剤併用化学療法が著効した再発 T-ALL の1例. 第112回日本小児科学会. 奈良. 2009.4.18.
 7. 吉田路子, 今村俊彦, 中谷拓也, 福原正太, 藤木敦, 平嶋良章, 細井創, 田村真一, 石田宏之. Flt3-ITD 陰性クローンからの再発が確認された初診時 Flt3-ITD 陽性急性骨髄性白血病の一例. 第82回京滋小児悪性腫瘍懇話会. 京都. 2009.5.29.
 8. 森本哲, 塩田曜子, 今村俊彦, 金兼弘和, 工藤寿子, 佐藤貴, 田内久道, 中川慎一郎, 中舘尚也, 神菌淳司(JPLSG LCH 委員会). LCH 骨病変・再発症例に対する Bisphosphonate・COX II inhibitor 併用療法 - JPLSG・LCH 委員会全国アンケート調査結果 -. JPLSG 発表会(研究発表). 名古屋. 2009.6.20.
 9. 今村俊彦, 佐藤貴, 塩田曜子, 金兼弘和, 工藤寿子, 中川慎一郎, 仲舘尚哉, 田内久道, 神菌淳司, 森本哲. 本邦におけるランゲルハンス細胞組織球症に対する 2-chlorodeoxyadenosine の治療成績. 第51回日本小児血液学会. 東京. 2009.11.27.
 10. 平嶋良章, 今村俊彦, 中谷拓也, 藤木敦, 宮地充, 細井創, Luo RT, Thirman MJ. レトロウイルス遺伝子発現系を用いた MLL-AF4 融合遺伝子の機能解析. 第51回日本小児血液学会. 東京. 2009.11.27.
 11. 藤木敦, 今村俊彦, 平嶋良章, 宮地充, 柳生茂希, 中谷拓也, 杉田完爾, 細井創. MLL 再構成陽性急性骨髄性白血病細胞株における ATRA, 5-Aza 併用による分化誘導療法の試み. 第71回日本血液学会. 京都. 2009.10.24.
 12. 藤木敦, 今村俊彦, 吉田秀樹, 平嶋良章, 田村真一, 大曾根眞也, 石田宏之, 吉原隆夫, 黒田啓史, 森本哲, 日比成美, 東道伸二郎, 今宿晋作, 細井創. 当院における急性リンパ性白血病中枢神経系単独再発例のまとめ. 第51回日本小児血液学会. 東京. 2009.11.27.
 13. 大橋宗洋, 菊地顕, 榊原敏記, 秋岡親司, 今村俊彦, 細井創. 著名な骨髄抑制、びまん性小腸潰瘍と小腸穿孔を来したマクロファージ活性化症候群併発全身型若年性特発性関節炎の1例. 第19回日本小児リウマチ学会総会. 京都. 2009.10.3.
 14. 柴田真弓, 今村俊彦, 吉田路子, 波多野わか, 古谷明代, 戸澤雄紀, 矢野未央, 平嶋良章, 千代延友裕, 石井るみ子, 貫名

- 貞之, 森本哲, 細井創. 難治性慢性血小板減少症に対し Rituximab 投与を行った 3 例. 第 51 回日本小児血液学会. 東京. 2009.11.28.
15. 東道公人, 藤本一途, 幸道和樹, 山本茜, 大前禎毅, 長村敏生, 猪田浩理, 杉本充彦, 嶋緑倫, 清沢伸幸, 今村俊彦. 抜歯後の止血困難を契機に診断された後天性血友病 A の 1 女児例. 第 51 回日本小児血液学会. 東京. 2009.11.28.
16. 石田宏之, 内藤岳史, 堀雅之, 古川奈央子, 田村真一, 吉原隆夫, 森本哲, 今村俊彦. 骨髄移植により完全キメラ達成後も長期造血不良のため PBSC boost を必要とした再生不良性貧血. 第 51 回日本小児血液学会. 東京. 2009.11.29.
17. 山下哲史, 柳生茂希, 小川弘, 菊地顕, 今村俊彦, 藤原大輔. 無治療で自然軽快後に再発した特発性赤芽球癆の乳児例. 第 413 回日本小児科学会京都地方会. 京都. 2009.12.5.
18. 大曾根眞也, 田畑千尋, 橋本有紀子, 河北亜希子, 中島文明, 今村俊彦, 黒田啓史. 骨髄非破壊の前処置を用いて臍帯血移植を行なった Kostmann 症候群の 1 例. 第 31 回日本造血細胞移植学会, 札幌, 2009.2.6.
19. 吉田秀樹, 今村俊彦, 藤木敦, 平嶋良章, 中谷拓也, 石田宏之, 森本哲, 吉原隆夫, 黒田啓史, 日比成美, 東道伸二郎, 今宿晋作, 細井創. 当科における急性骨髄性白血病の治療成績について. 第 4 回京都地区小児血液腫瘍研究会. 京都. 2009.7.25.
20. 大内一孝, 今村俊彦, 納谷真由美, 金兼弘和, 細井創. XIAP 欠損症(X 連鎖性リンパ増殖性疾患 2 型)の 1 例. 第 4 回京都地区小児血液腫瘍研究会. 京都. 2009.7.25.
21. 田村真一, 石田宏之, 今村俊彦, 井上雅美, 吉原隆夫. 重症蛋白漏出性胃腸症を呈した消化管慢性 GVHD に対して Infliximab を投与した CAEBV の 1 例. 第 4 回京都地区小児血液腫瘍研究会. 京都. 2009.7.25.
22. 田村真一, 石田宏之, 吉原隆夫, 今村俊彦, 近藤統, 井上雅美, 河敬世. 重度のうつ状態を伴い重症蛋白露出性胃腸症を呈した消化管 GVHD に対して infliximab を投与した CAEBV の 1 例. 第 32 回日本造血幹細胞移植学会. 浜松. 2010.2.20.
23. 古谷明代, 今村俊彦, 波多野わか, 平嶋良章, 千代延友裕, 内藤岳史, 石田宏之, 吉原隆夫, 森本哲, 細井創. Rituximab が奏効した薬剤性脾炎合併慢性 GVHD の男児例. 第 32 回日本造血幹細胞移植学会. 浜松. 2010.2.20.
24. 宮地充, 浅井大介, 八木加奈恵, 柳生茂希, 菊地顕, 土屋邦彦, 今村俊彦, 家原知子, 細井創. 自己造血幹細胞移植後に発症した conditioning associated hemolytic uremic syndrome (HUS) の 3 小児例. 第 32 回日本造血幹細胞移植学会. 浜松. 2010.2.20.
25. 大内一孝, 今村俊彦, 細井創, 納谷真由美, 金兼弘和, 趙美娜, 宮脇利男. XIAP 欠損症 (X 連鎖性リンパ増殖性疾患 2 型) の 1 例. 第 3 回日本免疫不全症研究会. 東京. 2010.1.30.
26. 大内一孝, 今村俊彦, 納谷真由美, 金兼弘和, 趙美娜, 宮脇利男, 細井創. XIAP 欠損症(X 連鎖性リンパ増殖 2 型)の 1 例. 第 6 回血球貪食症候群研究会. 東京. 2010.3.6.
27. 今村俊彦. LCH に対する 2-CdA 療法. 第 30 回 LCH 研究会. 東京. 2010.3.27.
28. 大内一孝, 今村俊彦, 納谷真由美, 金兼弘和, 細井創. XIAP 欠損症(X 連鎖性リンパ増殖性疾患 2 型)の 1 例. 第 113 回日本小児科学会, 盛岡, 2010.4.23.
29. 浅井大介, 今村俊彦, 佐々木真之, 大曾根眞也, 黒田啓史, 安原徹, 木村武司, 井上雅美, 細井創. 再生不良性貧血を合併した CRMCC の 1 例. 第 113 回日本小児科学会, 盛岡, 2010.4.23.
30. 木田節, 菊地顕, 今村俊彦, 細井創, 木田節. 自然発症した腫瘍崩壊症候群のため, 急速な転帰で死亡に至った急性リンパ性白血病の 1 例. 第 414 回日本小児科学会京都地方会, 京都, 2010.5.15.

31. 坂本謙一, 今村俊彦, 吉田路子, 藤木敦, 石田宏之, 大和田敬, 峰浦一喜, 細井創. オンマヤリザーバー留置による脳室内抗がん剤投与の経験～中枢神経頻回再発急性リンパ性白血病の治療戦略～. 第 84 回京滋小児悪性腫瘍懇話会, 京都, 2010.5.21.
32. 吉田秀樹, 今村俊彦, 森岡茂巳, 安炳文, 木崎善郎, 細井創. R-ICE が奏功したび慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫の一例. 第 5 回京都地区小児血液腫瘍研究会, 京都, 2010.7.24.
33. 矢野美央, 今村俊彦, 諸戸雅治, 古谷明代, 清沢伸幸, 細井創. t(8;21) oligoblastic leukemia の一例. 第 5 回京都地区小児血液腫瘍研究会, 京都, 2010.7.24.
34. 坂本謙一, 今村俊彦, 川島幸子, 中谷拓也, 小松博史, 大曾根真也, 黒田啓史, 細井創. 当科における ALL-02 寛解導入療法中の有害事象の検討. 第 5 回京都地区小児血液腫瘍研究会, 京都, 2010.7.24.
35. 田村真一, 古川奈央子, 石田宏之, 今村俊彦. 侵襲性カンジダ血症に血球貪食症候群を合併した AML の一例. 第 5 回京都地区小児血液腫瘍研究会, 京都, 2010.7.24.
36. Imamura T, Hashii Y, Tokimasa S, Kobayashi R, Kawasaki H, Hori H, Yagi K, Hara J, Horibe K, Kudo T, Oda M: L-asparaginase-induced steatohepatitis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. 第 72 回日本血液学会, 横浜, 2010. 9. 26.
37. 柳生茂希, 山下哲史, 宮地充, 菊地顕, 小川弘, 今村俊彦. 初診時に直接クームス試験陽性となった特発性赤芽球癆の乳児例. 第 72 回日本血液学会, 横浜, 2010. 9. 24.
38. Nakatani T, Imamura T, Hirashima Y, Fujiki A, Morimoto A, Hosoi H. Oligomerization is essential for cytoplasmic p19Arf localization in NPM1 mutant leukemic cells. 第 72 回日本血液学会, 横浜, 2010. 9. 24.
39. Fujiki A, Imamura T, Yoshida H, Hirashima Y, Miyachi M, Nakatani T, Yagyu S, Sugita K, Hosoi H. Monocytic differentiation of myeloid leukemia cell lines induced by ATRA and 5-Aza-2-deoxycytidine. 第 72 回日本血液学会, 横浜, 2010. 9. 25.
40. Yoshida H, Imamura T, Fujiki A, Hirashima Y, Miyachi M, Sugita K. Monocytic differentiation of myeloid leukemia cell lines induced by ATRA and RAD001. 第 72 回日本血液学会, 横浜, 2010. 9. 25.
41. 坂本謙一, 今村俊彦, 丹羽文俊, 小森敏史, 石原靖紀, 滋賀健介, 細井創. 同種骨髄移植施行 14 年後に皮膚筋炎を発症した急性リンパ性白血病の 1 例. 第 36 回京都造血幹細胞移植研究会, 京都, 2010. 11. 26.
42. 高橋良博, 今村俊彦, 宇佐美郁哉, 小阪嘉之, 加藤剛二, 河崎裕英, 八木啓子, 堀部敬三, 堀浩樹, 原純一, 小田慈, 中畑龍俊, 工藤亨. JACLS ALL-02 研究における standard risk 群の予後因子解析. 第 52 回日本小児血液学会, 大阪, 2010.12.18.
43. 矢野未央, 今村俊彦, 諸戸雅治, 古谷明代, 清沢伸幸, 細井創. AML 1-ETO 陽性 AML with low blast count の一例. 第 52 回日本小児血液学会, 大阪, 2010.12.18.
44. 坂本謙一, 今村俊彦, 吉田路子, 石田宏之, 藤木敦, 大和田敬, 峰浦一喜, 細井創. オンマヤリザーバー留置による脳室内抗がん剤投与の経験. 第 52 回日本小児血液学会, 大阪, 2010.12.19.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今村 俊彦 (Imamura Toshihiko)
 京都府立医科大学・医学研究科・助教
 研究者番号：30444996

(2) 研究分担者

該当者なし ()
 研究者番号：

(3) 連携研究者

該当者なし ()
 研究者番号：