

## 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25年 3月31日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591163

研究課題名（和文） TEL-AML1陽性白血病発症の分子機構の解明と分子標的療法の開発

研究課題名（英文） The effects of TEL-AML1 on hematopoietic differentiation and transformation

研究代表者

江口 峰斉 (Eguchi Minenori)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50420782

研究成果の概要（和文）：

正常 TEL の機能および TEL-AML1 による腫瘍化のメカニズムの解明を目的として、マウス ES 細胞を用いたモデルを作製し、血液細胞の発生・分化・増殖における TEL と TEL-AML1 融合遺伝子の機能解析を行った。TEL-AML1 融合遺伝子を発現するマウス ES 細胞では、c-kit<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup>の造血幹細胞の数が減少しており、同時に造血コロニー形成能が低下していた。一方 E2a など、B リンパ球への分化決定に必須な転写因子の発現は保たれており、TEL-AML1 がリンパ性白血病への系統決定に関わっていることが推測された。また TEL-AML1 単独では増殖能の亢進は認めないことから、腫瘍化には付加異常が必要であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

To explore the mechanism leading to leukemogenesis by TEL-AML1 fusion gene, mouse ES cells which stably express TEL-AML1 were established, and were differentiated into hematopoietic lineages including B lymphocytes. TEL-AML1-expressing ES cells were capable of differentiating into Flk1-positive mesodermal cells as well as wild-type ES cells, but numbers of produced c-kit<sup>+</sup>/Sca1<sup>+</sup> hematopoietic stem cells were significantly reduced compared to control ES cells. Expression of transcriptional factor E2a, which is essential for B lymphocyte differentiation, was retained in TEL-AML1-expressing ES cells, and immature B lymphocytes could be produced after 3 to 4 weeks when co-cultured on OP9 stromal cells. On the other hand, TEL-AML1-expressing hematopoietic cells did not confer any growth advantage indicating that at least other genetic abnormalities are necessary for leukemic transformation by TEL-AML1.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：小児腫瘍学

## 1. 研究開始当初の背景

TEL(ETV6)遺伝子は12番染色体短腕(12p13)に位置し、ETSファミリーに属する転写因子をコードする。TELはアミノ末端側に多量体形成能をもつPointed(HLH)ドメインを有し、カルボキシ末端側にDNA結合のETSドメインを有している。転写活性化に働くETS1やETS2などETSファミリーの他の転写因子と異なり、TELは転写抑制に働く。その転写抑制機能は、主にPointedドメインとETSドメインの間の領域にヒストン脱アセチル化酵素HDACなどの転写抑制因子がリクルートされることによる。

TELのノックアウトマウスは胎生致死である。TELコンディショナルノックアウトマウスなどの解析より、TELは骨髄造血に必須であり、各系統に分化した前駆細胞の最終分化には必要ないが、未分化な造血幹細胞の維持に重要であることが明らかにされている。我々はTELが造血に重要なチロシンキナーゼであるFLT1、FLK1遺伝子のプロモーター活性を抑制することを見出しており、TELによる転写制御が造血細胞の増殖分化をコントロールしている重要な因子の一つであると考えられる。

TELは造血器腫瘍や一部の軟部腫瘍で染色体転座により造腫瘍能を有する融合遺伝子を形成する。さらにTEL遺伝子を含む12番染色体短腕領域は造血器腫瘍において高頻度に欠失が認められ、TEL遺伝子の欠失が造血器腫瘍の発生、進展に関与すると考えられている。

12:21染色体転座で形成されるTEL-AML1(ETV6-RUNX1)融合遺伝子は、小児急性リンパ性白血病(ALL)の約10-20%に認められる融合遺伝子で、TELが関与する融合遺伝子の中で最も頻度が高い。TEL-AML1融合蛋白は造血細胞の発生・分化に必須な転写因子AML1の転写活性をドミナントネガティブに抑制する。造血前駆細胞にTEL-AML1を導入すると、未分化Bリンパ球が自己複製能を獲得し、成熟障害を生じることが示されている。

我々はTEL-AML1融合遺伝子は非白血病症例の臍帯血から1-2%の頻度で検出されることを報告した。この頻度はTEL-AML1陽性白血病の発症頻度のほぼ100倍と高頻度であり、胎生期に形成されるTEL-AML1陽性細胞は、前白血病細胞の形成に過ぎず、約1/100の頻度で付加的な遺伝子異常(2nd hit)を獲得した後に、最終的に白血病として発症する過程が考えられる。遺伝子改変マウス(トランスジェニックマウス、ノックインマウス)やレトロウイルスによるTEL-AML1融合遺伝子導入の実験系では、TEL-AML1遺伝子のみでは白血病は生じないことからこの仮説は支持される。

TEL-AML1陽性白血病の細胞遺伝学的な

特徴は、多くの症例で、転座を起こしていない正常アレルのTEL遺伝子の欠失が認められることである。TEL-AML1陽性ALLでの正常TEL遺伝子の欠失の頻度はFISH(Fluorescence in situ hybridization)法やCGHアレイなど複数の方法で検討されており、約50~90%である。TEL-AML1陽性白血病では、転座を起こしていない正常アレル側のTEL遺伝子が欠失していない症例では再発のリスクが高いとの報告もなされており、正常TELの機能の喪失がTEL-AML1による白血病化の過程に関与し、かつ白血病の病態を修飾していると考えられる。TELの標的遺伝子で白血病化に関与するものを同定し、TELの機能喪失が白血病化を導くメカニズムを解明することは分子標的療法など、新たな治療法の開発のためにも重要である。

## 2. 研究の目的

小児急性リンパ性白血病で最も高頻度なTEL-AML1陽性白血病において、TEL-AML1融合遺伝子のみを有する前白血病細胞から白血病細胞への進展に不可欠な付加的遺伝子異常の同定を試み、分子標的療法の開発に繋がる知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

① TEL, TEL-AML1融合遺伝子を発現するマウスES細胞の作製

Chicken-beta-actin (CAG) プロモーター下に野生型TELおよびTEL-AML1を発現する発現ベクターを作製し、マウスES細胞に遺伝子導入した。造血細胞分化後に効率的に遺伝子導入細胞を分離するために、TELおよびTEL-AML1のアミノ末端側にGFP(緑色蛍光タンパク質)を結合した発現ベクターを作製し、遺伝子導入に用いた。

② TELにより制御されるチロシンキナーゼの同定とTEL-AMLによる腫瘍化における意義づけ

CAGプロモーター下にTELを発現させたマウスES細胞を造血細胞へと分化させ、造血細胞の分化・増殖に関与する受容体型および非受容体型のチロシンキナーゼの発現の変化を網羅的にFACSや定量PCR、マイクロアレイなどを用いて検討する。

③ TEL-AML1陽性白血病における正常TEL遺伝子の微小欠失の検討

TEL遺伝子の欠失がTEL-AML1陽性白血病に真に必須な現象なのかどうか、全長のTELの発現が白血病症例全例で失われているのかを確認することにより判断する。白血病初発時の骨髄検体(芽球が90%以上のもの)からDNA、RNAを抽出する。TELの8つのexonそれぞれを増幅するプライマーを作製、定量PCRでexonレベルでの欠失の有無を検討する。

④ レトロウイルスによる挿入変異を用いた TEL-AML1 腫瘍化の共役因子の同定

TEL-AML1 を発現する ES 細胞を造血細胞に分化させた段階で、インサートを持たないレトロウイルスベクターを遺伝子導入し、ランダムにゲノムに組み込ませる。その後、コロニープレATINGアッセイを行い、自己複製能を獲得したコロニーから細胞を回収し、レトロウイルスの挿入部位を同定することにより、腫瘍化における TEL-AML1 の共役因子を同定する。

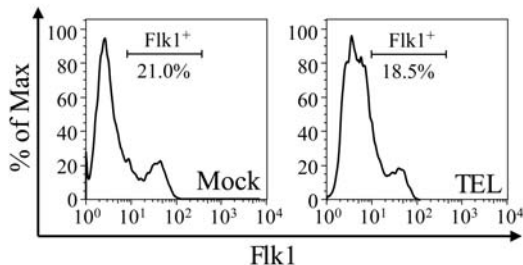
4. 研究成果

① TEL, TEL-AML1 融合遺伝子を発現するマウス ES 細胞の作製

TEL の機能および TEL-AML1 融合遺伝子による腫瘍化のメカニズムを解析するために、マウス ES 細胞の実験系の作製を試みた。CAG プロモーター下に野生型 TEL および TEL-AML1 融合遺伝子を発現する発現ベクターを作製し、マウス ES 細胞に導入し、ES 細胞株を樹立した。野生型 TEL 遺伝子および TEL-AML1 融合遺伝子を ES 細胞の未分化な状態から発現させても、遺伝子発現が ES 細胞に致命的な影響を与えず、Flk1 陽性 Tie2 陽性の未分化造血幹細胞への分化も可能であった。

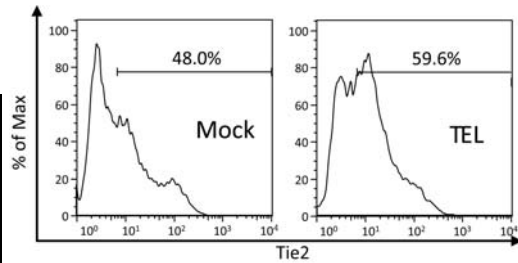
この ES 細胞を用いて、造血細胞の分化・増殖にこれらの遺伝子が与える影響について解析した。胚様体(Embryoid body, EB)を形成させ、造血細胞へ分化させると分化 5-7 日後に造血細胞の出現を認める。定量 PCR を用いた解析では、TEL 遺伝子の発現は ES 細胞が未分化な状態から認められ、造血細胞の出現にともなってその発現が 2-3 倍に上昇する。TEL の発現は未分化 ES 細胞の生存・増殖には影響を与えず、造血細胞への分化も可能であった。開始後 6-7 日の細胞を用いたコロニーアッセイでは、TEL を発現する ES 細胞由来の EB でも、コントロールの EGFP を発現

図1 TELはES細胞のFlk1陽性細胞への分化に影響を与えない(分化開始6日後)



する EB と比較して、造血コロニー形成能は同程度であった。FACS 解析では、TEL を過剰発現する ES 細胞は、コントロールの ES 細胞と比較して、Flk1 陽性細胞の割合には有意差がなかった(図 1)が、極めて未分化な造血幹細胞を含む Tie2 陽性の細胞群は増加してい

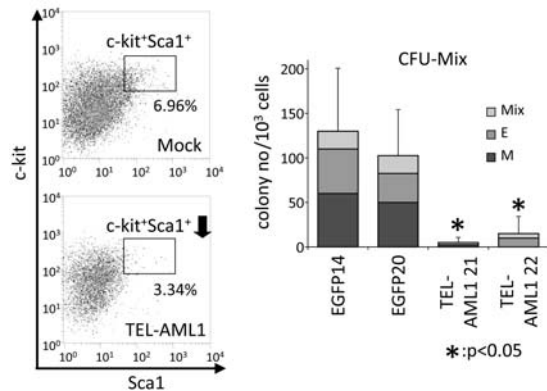
図2 TELはTie2陽性細胞を増加させる(分化開始6日後)



た(図 2)。

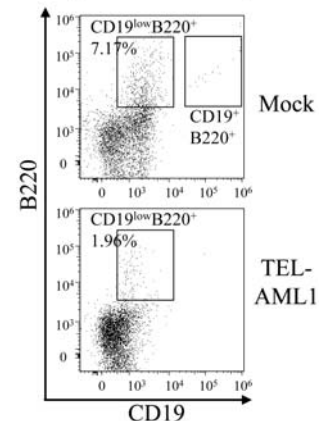
TEL-AML1 融合遺伝子を CAG プロモーター下に未分化な ES 細胞に発現させ、造血細胞へ分化させると、c-kit 陽性の細胞群は野生型と同程度に認められるが、造血幹細胞を含む c-kit+/Sca1+細胞分画は減少しており、同時に造血コロニー形成能が低下していた(図 3)。これは TEL-AML1 が造血に必須な転写因子である AML1 をドミナントネガティブに抑制するためであると考えられ、実際 TEL-AML1 を発現する ES 細胞では Mpo や Pu.1 などの AML1 の標的遺伝子を含む骨髄系の分化マーカーの発現が低下していた。一方

図3 TEL-AML1は造血幹細胞への分化を抑制する(分化開始7日後)



E2a など、B リンパ球への分化決定に必須な転写因子の発現は保たれており、OP9 上で IL-7、Flt3 ligand 添加下に培養することにより、B220(CD45R)陽性の幼若 B リンパ球への分化が認められた(図 4)。このようにマウス ES 細胞を用いた系では TEL-AML1 は造血幹細胞の産生と骨髄系への分化を障害するのに対して、リンパ球系への分化能には明らかな影響を与えない。すなわち、未分化 ES 細胞から造血幹細胞へと分化する前に TEL-AML1 が生じた場合には、骨髄系への分化が障害され、CD19 陽性の前白血球細胞の形成に向かうと考えられる。

図4 TEL-AML1陽性細胞のBリンパ球への分化(分化開始21日後)



② TEL により制御

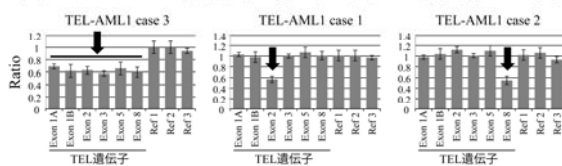
されるチロシンキナーゼの同定と TEL-AML1 との共発現による腫瘍化の検討  
 マウス ES 細胞で CAG プロモーター下に TEL を発現させると TEL の発現量は野生型 ES 細胞のほぼ 5-10 倍となる。FACS 解析では、TEL を過剰発現する ES 細胞は、造血細胞への分化後 c-kit 陰性の細胞群が増加しており、また分化開始 6 日後に出現する未分化造血幹細胞である c-kit<sup>+</sup>CD41<sup>+</sup> の細胞群が減少する。このことからチロシンキナーゼである c-kit は造血細胞の分化過程において TEL により制御されている可能性が高い。

造血幹細胞が分化・産生される細胞群である Tie2 陽性細胞を用いた発現アレイ解析では、TEL を高発現する細胞では、血球分化に必須な転写因子 Aml1 等の発現が抑制されていたが、有意なチロシンキナーゼの発現抑制は認められなかった。しかしながら脱リン酸化酵素である一部のフォスファターゼ蛋白の発現が上昇しており、腫瘍化における意義について今後検討を続けていく予定である。

### ③ TEL-AML1 陽性白血病における正常 TEL 遺伝子の微小欠失の検討

11 例の TEL-AML1 陽性白血病における正常 TEL 遺伝子の欠失の有無を MLPA 法を用いて検討した。正常 TEL の欠失は 1 例を除く全ての症例で認められた。TEL 遺伝子の exon 1 から exon 8 までの領域が欠失している症例に加えて、単独の exon 欠失のみの症例も認められた(図 5)。TEL 欠失は TEL-AML1 陽性白血病に極めて高頻度に認められる異常であり、腫瘍化に必須な異常である可能性が示唆された。

図 5 TEL-AML1 陽性白血病における TEL 欠失 (MLPA 法)



### ④ レトロウイルスによる挿入変異を用いた TEL-AML1 腫瘍化の共役因子の同定

腫瘍化における TEL-AML1 の共役因子を同定するために、TEL-AML1 陽性 ES 細胞に二次的な遺伝子異常を導入することにより、腫瘍化能が得られるかどうかに関して検討した。具体的には TEL-AML1 を発現する ES 細胞を Tie2 陽性の未分化造血細胞に分化させた段階で、レトロウイルスベクターを用いてランダムに挿入変異を導入後免疫不全マウスに移植した。免疫不全マウスに白血病の発症が認められるかどうかについて観察したが、研究期間中には有意な白血病の発症は認められなかった。今後、コロニープレイングアッセイなどの *in vitro* の解析も加

えて検討を続けていく予定である。

### ⑤ ES 細胞を用いた実験系の有用性

ES 細胞を用いた実験系では、骨髄や臍帯血から分離される造血幹細胞、造血前駆細胞よりさらに早い分化段階から融合遺伝子などの遺伝子異常の影響を観察することが可能である。TEL-AML1 融合遺伝子そのほか胎生期に形成される遺伝子異常は、造血発生の極めて早期の段階で遺伝子異常が生じている可能性がある。ES 細胞を用いたモデルではそれらの融合遺伝子がどの分化段階の細胞に対して最も影響を与えるのかを詳細に検討できる。マウス ES 細胞を用いることによって、造血細胞の分化段階ごとに遺伝子の影響を詳細に検討することが可能となり、TEL-AML1 等の融合遺伝子の機能解析において ES 細胞の実験系は有用であった。

### 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 13 件)

1. M. Nishi, M. Eguchi-Ishimae, Z. Wu, W. Gao, H. Iwabuki, S. Kawakami, H. Tsuchi, T. Inukai, K. Sugita, Y. Hamasaki, E. Ishii and M. Eguchi, "Suppression of the let-7b microRNA pathway by DNA hypermethylation in infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements.", *Leukemia*, 査読あり、27 巻 2 号、389-397 頁、2013 年
2. 徳田桐子、河上早苗、江口真理子、石前峰、本、田、美、里、田、内、久、道、石、井、榮、一、同種造血幹細胞移植後にドナー細胞由来の骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病を発症した小児白血病の検討、*日本小児血液・がん学会雑誌*、査読あり、印刷中、2013 年
3. T. Asano, K. Kogawa, A. Morimoto, Y. Ishida, N. Suzuki, S. Ohga, K. Kudo, S. Ohta, H. Wakiguchi, K. Tabuchi, S. Kato and E. Ishii, "Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan.", *Pediatr Blood Cancer*, 査読あり、59 巻 1 号、110-114 頁、2012 年
4. H. Kanegane, X. Yang, M. Zhao, K. Yamato, M. Inoue, K. Hamamoto, C. Kobayashi, A. Hosono, Y. Ito, Y. Nakazawa, K. Terui, K. Kogawa, E. Ishii, R. Sumazaki and T. Miyawaki, "Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis.", *Pediatr Allergy Immunol*,

- 査読あり、23 巻 5 号、488-493 頁、2012 年
5. K. Nagai, T. Ochi, H. Fujiwara, J. An, T. Shirakata, J. Mineno, K. Kuzushima, H. Shiku, J. J. Melenhorst, E. Gostick, D. A. Price, E. Ishii and M. Yasukawa, "Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene transfer redirects T lymphocytes to display effective antileukemia reactivity.", *Blood*, 査読あり、119 巻 2 号、368-376 頁、2012 年
  6. N. Shiba, M. J. Park, T. Taki, J. Takita, M. Hiwatari, T. Kanazawa, M. Sotomatsu, E. Ishii, H. Arakawa, S. Ogawa and Y. Hayashi, "CBL mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia.", *Br J Haematol*, 査読あり、156 巻 5 号、672-674 頁、2012 年
  7. M. Ohta, M. Eguchi-Ishimae, M. Ohshima, H. Iwabuki, K. Takemoto, K. Murao, T. Chisaka, E. Yamamoto, T. Higaki, K. Isoyama, M. Eguchi and E. Ishii, "Novel dominant-negative mutant of GATA3 in HDR syndrome.", *J Mol Med (Berl)*, 査読あり、89 巻 1 号、43-50 頁、2011 年
  8. Y. Murata, T. Yasumi, R. Shirakawa, K. Izawa, H. Sakai, J. Abe, N. Tanaka, T. Kawai, K. Oshima, M. Saito, R. Nishikomori, O. Ohara, E. Ishii, T. Nakahata, H. Horiuchi and T. Heike, "Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein.", *Blood*, 査読あり、118 巻 5 号、1225-1230 頁、2011 年
  9. A. Hamidah, M. Reena, A. R. Halim, S. Ibrahim, M. Eguchi, A. L. Zarina, K. N. Norazlin, R. Jamal and H. Kanegane, "Successful treatment of very large congenital infantile fibrosarcoma.", *Pediatr Int*, 査読あり、53 巻 5 号、768-770 頁、2011 年
  10. M. Zhao, H. Kanegane, C. Kobayashi, Y. Nakazawa, E. Ishii, M. Kasai, K. Terui, Y. Gocho, K. Imai, J. Kiyasu, S. Nonoyama and T. Miyawaki, "Early and rapid detection of X-linked lymphoproliferative syndrome with SH2D1A mutations by flow cytometry.", *Cytometry B Clin Cytom*, 査読あり、80 巻 1 号、8-13 頁、2011 年
  11. 江口真理子, 石前峰齋 小児白血病と TEL 遺伝子異常、臨床血液、査読なし、52 巻、686-694 頁、2011 年
  12. A. Morimoto, Y. Ishida, N. Suzuki, S. Ohga, Y. Shioda, Y. Okimoto, K. Kudo and E. Ishii, "Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan.", *Pediatr Blood Cancer*, 査読あり、54 巻 1 号、98-102 頁、2010 年
  13. K. Nagai, K. Yamamoto, H. Fujiwara, J. An, T. Ochi, K. Suemori, T. Yasumi, H. Tauchi, K. Koh, M. Sato, A. Morimoto, T. Heike, E. Ishii and M. Yasukawa, "Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes.", *PLoS One*, 査読あり、5 巻 11 号、e14173 頁、2010 年
  14. K. Otsubo, , H. Kanegane, M. Eguchi, M. Eguchi-Ishimae, K. Tamura, K. Nomura, A. Abe, E. Ishii and T. Miyawaki, "ETV6-ARNT fusion in a patient with childhood T lymphoblastic leukemia.", *Cancer Genet Cytogenet*, 査読あり、202 巻 1 号、22-26 頁、2010 年
- [学会発表] (計 6 件)
1. 徳田桐子、河上早苗、手束真理、田内久道、石前峰齋、江口真理子、石井榮一、播種性病変を認めた Desmoplastic infantile astrocytoma の 1 例. 第 54 回日本小児血液・がん学会、横浜、2012 年 12 月 2 日
  2. 中野直子、越智史博、永井功造、八角高裕、河上早苗、石前峰齋、江口真理子、田内久道、石井榮一、Munc13-4 ミスセンス変異による学童期発症 FHL3 型の症例. 第 54 回日本小児血液・がん学会、横浜、2012 年 11 月 30 日
  3. 石前峰齋、江口真理子、石井榮一、Developmental impact of MLL-AF4 fusion gene on early hematopoietic stem cells. 第 74 回日本血液学会、京都、2012 年 10 月 19 日
  4. 八木千裕、石前峰齋、河上早苗、田内久道、徳田桐子、江口真理子、石井榮一、岡田 賢、小林 正夫、X-linked chronic granulomatous disease in a young female due to skewed inactivation of the X-chromosome. 第 74 回日本血液学会、京都、2012 年 10 月 19 日
  5. 本田美里、河上早苗、田内久道、石前峰齋、江口真理子、石井榮一、亀岡一裕、長島光樹、下大静脈から右心室まで進展し緊急に心臓内腫瘍摘出術を行った副腎原発神経芽腫の 1 例. 第 53 回日本小児血液学会・がん学会、前橋、2011 年 11 月 26 日
  6. 石前峰齋、江口真理子、西 真範、田内久道、河上早苗、杉田完爾、石井榮一、MicroRNA let-7b is a target of leukemogenic MLL fusion protein and inactivated by DNA hyper-methylation. 第 73 回日本血液学会総会、名古屋、2011 年 10 月 15 日
  7. 徳田桐子、江口真理子、石前峰齋、河上早苗、本田美里、田内久道、石井榮一、KRAS mutation was found in FLK1-positive cells in a case of JMML. 第 73 回日本血液学会、名古屋、2011 年 10 月 14 日
  8. 河上早苗、徳田桐子、田内久道、本田美里、石前峰齋、江口真理子、石井榮一、2 回目の同種造血幹細胞移植後にドナー由来の二次性 MDS を発症した再発乳児 ALL の 1

- 例. 第 73 回日本血液学会、名古屋、2011 年 10 月 14 日
9. 韓東均、石前峰斉、江口真理子、石井榮一、  
韓国の小児急性リンパ性白血病における  
**IKZF1**、**ARID5B** および **CEBPE** 遺伝子変  
異の意義、第 114 回日本小児科学会、東京、  
2011 年 8 月 13 日
  10. 河上早苗、田内久道、石前峰斉、江口真  
理子、石井榮一、正着不全のため 3 回の同  
種造血幹細胞移植を行い骨髄内臍帯血移  
植を併用した急性リンパ性白血病の女児  
例、第 33 回日本造血幹細胞移植学会、愛  
媛、2011 年 3 月 9 日
  11. 河上早苗、田内久道、渡部竜助、宮脇零  
士、石前峰斉、江口真理子、石井榮一、堀  
内淳、亀岡一裕、腹腔内 desmoplastic small  
round cell tumor の男児、第 52 回日本小児  
血液学会、第 26 回日本小児がん学会、大  
阪、2010 年 12 月 17 日
  12. Han DK, Kim HN, Shin M-H,  
Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, Baek  
HJ, Park SJ, Kim HJ, Hwang TJ, Kook H,  
Implication of genetic variations of Ikzf1,  
ARIDB5, and CEBPE genes in the risk of  
childhood acute lymphoblastic leukemia in  
Korea. 52nd Annual Meeting of American  
Society of Hematology、Orland, USA、2010  
年 12 月 6 日
  13. 河上早苗、田内久道、石前峰斉、江口真  
理子、石井榮一、急性リンパ性白血病の  
再々発時に **TEL-AML1** の増幅と **c-myc** の  
増幅を認めた 1 男児、第 72 回日本血液学  
会、横浜、2010 年 9 月 24 日
  14. 江口真理子、石前峰斉、石井榮一、小児  
白血病と **TEL** 遺伝子異常、第 72 回日本血  
液学会、横浜、2010 年 9 月 26 日
  15. 河上早苗、田内久道、千阪俊行、太田雅  
明、石前峰斉、江口真理子、石井榮一、呼  
吸管理が必要であった血友病 A 早産児に  
おける補充療法の適応について、第 20 回  
日本産婦人科・新生児血液学会、静岡、2010  
年 6 月 26 日
  16. 大嶋麻友美、江口真理子、石前峰斉、太  
田雅明、村尾紀久子、竹本幸司、石井榮一、  
**HDR** 症候群に認められた **GATA3** 遺伝  
子の新規変異とその機能解析、第 113 回日  
本小児科学会、盛岡、2010 年 4 月 23 日

[図書] (計 2 件)

1. 石前峰斉、江口真理子、小児 ALL、乳児  
白血病と **DNA** メチル化異常、Annual  
Review 血液 2011、137-146 頁、中外医  
学社、2011 年 1 月
2. 石前峰斉、江口真理子、リンパ球機能異常  
と類縁疾患 原発性免疫不全症候群  
**Ataxia-telangiectasia**、日本臨床別冊 血  
液症候群 (第 2 版) II —その他の血液疾

患を含めて、2013 年 3 月

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

江口 峰斉 (Eguchi Minenari)  
愛媛大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50420782

### (2) 研究分担者

江口 真理子 (Eguchi Mariko)  
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：40420781

石井 榮一 (Ishii Eichi)  
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：20176126