

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390266

研究課題名(和文) GATA1 転写因子の質的・量的異常による白血病発症の仕組みの解明

研究課題名(英文) The study on the mechanisms of leukemogenesis caused by qualitative and quantitative abnormalities of GATA1 transcription factor

研究代表者

伊藤 悦朗 (ITO, ETSURO)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20168339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000 円、(間接経費) 4,470,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究は、GATA1の質的・量的異常による白血病発症の仕組みを解明するために、以下の研究を進めた。

1. TAMに生じている内部欠変異GATA1の機能解析から、巨核球の異常増殖と白血病発症を抑制しているGATA1の領域を決定した。2. DS-AMKLの全エクソン解析により、TAMからAMKLの発症過程でGATA1変異に続いて生じ白血病進展に関わると考えられるコヒーシン/CTCF、EZH2およびRAS/チロシンキナーゼなどの遺伝子異常を高頻度に見出した。

研究成果の概要(英文)：We performed this study to understand the mechanisms of leukemogenesis caused by qualitative and quantitative abnormalities of GATA1, and found the following results.

1. We found the internally deleted regions of GATA1 found in TAM play important roles in megakaryocytic proliferation and perturbation of leukemogenesis. 2. The whole-exome sequencing of DS-AMKL revealed the frequent mutations in the genes coding cohesin components, CTCF, epigenetic regulators, and tyrosine kinases/RAS pathway, which occurred subsequent to GATA1 mutations and might cause malignant transformation from TAM to AMKL.

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 GATA1 ダウン症 白血病

1. 研究開始当初の背景

(1) 21 番染色体の過剰が原因である Down 症は、最も多い染色体異常症で、約 10% の症例に TAM という一過性白血病を発症する。TAM は自然寛解するが、約 20% の症例は生後 4 年以内に急性巨核球性白血病 (DS-AMKL) を発症する。我々は、ほとんどの TAM に転写因子 GATA1 の遺伝子変異が生じることを世界に先駆けて発見した (Xu et al. Blood 2003, Shimada et al. Blood 2004)。変異の結果、TAM や DS-AMKL 細胞では、N 末端の 83 アミノ酸が欠けた変異 GATA1 (GATA1s) のみが発現する。最近、我々は、GATA1 遺伝子の変異は GATA1s の発現量に影響し、遺伝子変異から GATA1s の発現量が推定できることを見出した (Kanezaki, et al. Blood 2010)。驚いたことに、GATA1s low (L) 変異をもつ TAM は、GATA1s high (H) の群に比べて白血病を発症するリスクが有意に高いことが明らかになった。しかし、その分子機構の解明は、まだ、未解決のまま残されている。

(2) 一方、我々は、N 末端内の 13 あるいは 43 アミノ酸が欠けた新たな 2 種類の新規 GATA1 変異 (GATA1 ID) を 5 例の TAM 症例で見出した。これらの症例はいずれも末梢白血球数が多く、重症例であった (未発表)。この発見は、GATA1s で欠けている 83 個のアミノ酸の中でさらに重要な領域が codon 77~83 であることを強く示唆している。しかし、その分子機構は不明である。

(3) GATA1 遺伝子の変異は、Down 症の TAM と ML-DS に特異的である。我々は、白血病発症の過程で、変異 GATA1 と共同で働く 21 番染色体の遺伝子を解析し、ERG, BACH1, AML1 遺伝子が候補であることを明らかにした (Toki et al. Blood 2005, Rainis et al. Cancer Res 2005, Xu et al. Leukemia 2006)。

以上の学術的背景から、GATA1 の量的・質的異常による白血病の発症機構を分子レベルで解明する本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、申請期間の 3 年以内に GATA1 の質的・量的異常による白血病発症の仕組みを明らかにすることである。具体的には以下の 3 点に焦点を絞って研究を行なう。

(1) GATA1 の質的異常が正常造血を障害する仕組みを解明する。

GATA1 ノックダウン (KD) マウスの巨核球を用いて GATA1 ID などの変異 GATA1 蛋白の機能解析を行う。GATA1 KD マウスの胎児肝由来巨核球は異常増殖するが、GATA1 を導入すると異常増殖が抑制される。レトロウイルスベクターを用いて変異 GATA1 を強制発現させ、異常増殖を抑制する GATA1 の最小領域とその領域に結合す

る分子を同定する。

(2) GATA1s の発現量が、白血病発症にどのような仕組みで影響するかを明らかにする。TAM 細胞や DS-AMKL 細胞株の GATA1s 発現量を shRNA 発現ベクターや GATA1s 発現ベクターを用いて修飾し、GATA1s の発現量が増殖能や細胞分化に及ぼす影響とその分子機構を解明する。

(3) GATA1 と共同して、白血病発症の過程で働く 21 番染色体上の遺伝子を同定する。マウスの胎児肝幹細胞や OP9 細胞を用いて、TAM や DS-AMKL 細胞の長期培養系を確立する。この培養系を用いて、TAM 細胞や DS-AMKL 細胞で発現している 21 番染色体上の遺伝子を誘導可能な shRNA 発現ベクターでノックダウンする。TAM や DS-AMKL 細胞を特異的に増殖抑制する遺伝子を同定し、GATA1 と共同して働く 21 番染色体上の遺伝子を同定する。

3. 研究の方法

(1) GATA1 の質的異常が正常造血を障害する仕組みを解明する。

GATA1 ノックダウン (KD) マウスの巨核球を用いて GATA1 ID などの変異 GATA1 蛋白の機能解析を行う。GATA1 を欠損した胎児肝由来巨核球は異常増殖するが、レトロウイルスベクターを用いて変異 GATA1 を強制発現させ、異常増殖を抑制する最小領域を同定する。また、異常増殖の抑制に関わる GATA1 の領域に結合する分子を同定する。

(2) GATA1s の発現量が、白血病発症にどのような仕組みで影響するかを明らかにする。

TAM 細胞や DS-AMKL 細胞株の GATA1s の発現量を遺伝子導入により修飾し、増殖能や白血病幹細胞に及ぼす量的影響を明らかにする。

(3) GATA1 と共同して、白血病発症の過程で働く 21 番染色体上の遺伝子を同定する。

マウスの胎児肝幹細胞や OP9 細胞を用いて、TAM や DS-AMKL 細胞の長期培養系を確立する。この培養系を用いて、TAM 細胞や ML-DS 細胞で発現している 21 番染色体上の遺伝子を誘導可能な shRNA 発現ベクターでノックダウンする。TAM や DS-AMKL 細胞を特異的に増殖抑制する遺伝子を同定し、GATA1 と共同して働く 21 番染色体上の遺伝子を同定する。

4. 研究成果

(1) GATA1 の質的異常が正常造血を障害する仕組みの解明

2003 年から 2010 年までに 106 例の TAM の臨床検体を収集し、GATA1 遺伝子の解析を行った。GATA1 変異はそのうち 99 例に検出された。GATA1 cDNA の解析では、ほとんどが N 末

端の 83 アミノ酸を欠いた GATA1 蛋白 (GATA1s) のみが発現する変異であった。しかし、6例の TAM 患者で、129 塩基あるいは 45 塩基が in frame で欠失し、84 番目のメチオニンを含む 43 (GATA1 ID type-1) あるいは 15 アミノ酸の内部欠損 (GATA1 ID type-2) 蛋白が発現していると推定された。Western blot 解析により、GATA1 ID type 1 変異をもつ 2 例の TAM 細胞で、GATA1 ID 蛋白の発現を確認することができた。次に、genomic DNA の解析から、これらの症例では、2 から 21 塩基の挿入あるいは欠失が第 3 エクソンに存在することが明らかになった。GATA1 遺伝子の mini-gene を用いた遺伝子導入実験を用いて、これらの症例では変異のために alternative splicing が生じていることが証明された。

GATA1 ID の機能解析を解析するために、一過性の遺伝子導入実験を試行した。その結果、GATA1s は、転写活性化能が正常の GATA1 に比べ約 60% に低下していたが、GATA1 ID は活性低下は認められなかった。さらに、GATA1 ID を ML-DS 細胞株や GATA1 の発現を欠いたマウスの胎児巨核球前駆細胞にレトロウイルス・ベクターを用いて発現させた。GATA1 を発現させると、巨核球の増殖は著しく抑制されたが、ID を発現させても巨核球の異常増殖を抑制することはできなかった。

GATA1 ID は、第三エクソンに生じた遺伝子変異により、GATA1 遺伝子に alternative splicing が生じ発現していた。GATA1s と GATA1 ID は Rb 蛋白との結合領域を欠き、巨核球の異常増殖を抑制できなかった。以上の結果は、GATA1 変異のために GATA1 と Rb の結合が障害されることが、TAM の発症に重要であることを示唆している。

(2) TAM から AMKL を発症する過程で起る遺伝子変異の同定

全エクソンシーケンシング

次世代シーケンサーを用いて、15 例の TAM 症例と 14 例の DS-AMKL 症例について、ゲノムのうちタンパク質をコードする領域 (エクソン) の全塩基配列を徹底的に解読することにより (全エクソンシーケンシング)、その遺伝子変異の網羅的解析を行った。全てのサンプルで確認された GATA1 変異を含め、全エクソームシーケンシングで同定された 1 症例あたりの体細胞遺伝子変異数は、TAM では 1.7 個と少なく、これは他の様々な腫瘍と比較して、はるかに少数であった。一方、DS-AMKL では 5.8 個と、より有意に多く変異が認められた。

ダウン症候群児に発症する AMKL において新たに発見された遺伝子変異

DS-AMKL では GATA1 以外の 8 個の遺伝子 (RAD21, STAG2, NRAS, CTCF, DCAF7, EZH2, KANSL1 と TP53) に繰り返し (高頻度) の変異が認められた。

この結果を受けて、41 例の TAM、49 例の DS-AMKL、19 例の non-DS-AMKL (非ダウン症児に合併する AMKL) について、これらの遺伝子や白血病で高頻度に変異がみられる他の遺伝子群を詳細に検索した。その結果、TAM では GATA1 以外の遺伝子変異はきわめて稀であるが、DS-AMKL ではコヒーシン複合体 (RAD21, STAG2, NIPBL, SMC1A, SMC3) (53%)、CTCF (20%)、EZH2 などのエピゲノム^{注 3} の制御因子 (45%)、および RAS/チロシンキナーゼ (以下 TK) などのシグナル伝達系分子 (47%) をコードする遺伝子群に高頻度に変異が存在することが明らかになった。特に、コヒーシン複合体にみられた遺伝子変異は変異がみられた症例では遺伝子変異は完全に相互排他的であり、DS-AMKL の発症に重要な役割を果たしていることが推定された。

一方、non-DS-AMKL では、コヒーシン、EZH2、GATA1 などの変異は DS-AMKL より少なく、逆に non-DS-AMKL でよく認められる CBFA2T3/GLIS2 や OTT/MAL キメラ遺伝子は、TAM と DS-AMKL には 1 例も検出されなかった。この結果より、DS-AMKL と non-DS-AMKL は遺伝学的に異なった疾患群であることが改めて確認された。

TAM から AMKL への進行のメカニズムを解明。

次世代シーケンサーを用いて、変異部分の遺伝子配列を何千回も読みこむことで、DS-AMKL の症例で、既に知られていた GATA1 遺伝子変異と他の経路の遺伝子変異 (コヒーシン、CTCF、EZH2、TK および RAS) の遺伝子変異を持っている腫瘍細胞の割合を計算・比較した。その結果、GATA1 変異を有する腫瘍細胞の割合はコヒーシン/CTCF あるいは EZH2 変異を有する腫瘍細胞の割合と同程度であったが、TK/RAS 変異を有する腫瘍細胞の割合は低いことがわかった。これは、コヒーシン/CTCF および EZH2 の変異は、DS-AMKL 発症早期に獲得された、DS-AMKL 発症に関わる重要な遺伝子であり、TK/RAS 変異はその後の腫瘍の進展に関与していることを示唆している。

TAM では GATA1 変異以外に繰り返し (高頻度) に認められる遺伝子変異は検出されず、TAM はダウン症候群の特徴である 21 トリソミーと GATA1 遺伝子の変異によって起こっている疾患であることが示唆された。

DS-AMKL は、TAM にコヒーシン/CTCF および EZH2 の変異が生じて発症し、TK/RAS 変異はその後の腫瘍の進展に関与していると示唆される。

今回の成果によって、TAM および DS-AMKL の発症メカニズムの解明が大きく前進した。新規の遺伝子異常が判明したことで、これらの遺伝子を標的にした新たな治療法の開発が期待でき

る。また、さらに多くの DS-AMKL の解析をすることにより、再発する可能性の高いハイリスクの患者を予測できるようになることが期待される。さらに、この研究成果は、ダウン症に限らず、全ての白血病の発症機構の解明と治療法の開発に役立つことが期待される。

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 16 件)

「以下は全て査読あり」

1. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanazaki R, Shiraishi Y, Sanada M, Park M, Terui K, Kon A, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E and Seishi Ogawa S. Landscape of gene mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. **Nature Genetics** 2013; 45: 1293–9. doi: 10.1038/ng.2759.
2. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Kudo K, Ito E, Sako M, Arakawa H, Hayashi Y. SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome but not in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2013 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/bjh.12595.
3. Horino SS, Sashara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S. Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. **Pediatr Transplant.** 2014;18(1):E25-30. doi:10.1111/ptr.12184.
4. Katayama K, Asano K, Ohkuma H, Terui K, Sasaki S, Sato T, Ito E, Komori T. A case of pediatric optic pathway oligodendroglioma presenting widespread invasion and dissemination in the cerebrospinal fluid. **Brain Tumor Pathol.** 2013 Aug 31. [Epub ahead of print]
5. Takata K, Sato Y, Nakamura N, Tokunaka M, Miki Y, Yukie Kikuti Y, Igarashi K, Ito E, Harigae H, Kato S, Hayashi E, Oka T, Hoshii Y, Tari A, Okada H, Mohamad AA, Maeda Y, Tanimoto M, Kinoshita T, Yoshino T. Duodenal follicular lymphoma lacks AID but expresses BACH2 and has memory B-cell characteristics. **Mod Pathol.** 2013; 26(1): 22-31. doi: 10.1038/modpathol.2012.127.
6. Toki T, Kanazaki R, Kobayashi E, Kaneko H, Suzuki M, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Yamamoto M, Shimizu R, Ito E. Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. **Blood** 2013;121(16):3181-4. doi: 10.1182/blood-2012-01-405746.
7. Saida S, Watanabe K, Sato-Otsubo A, Terui K, Yoshida K, Okuno Y, Toki T, Wang R, Shiraishi Y, Miyano S, Kato I, Morishima T, Fujino H, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Ito E, Ogawa S, Ito M, Nakahata T, Heike T. Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome. **Blood** 2013; 121: 4377-87. doi: 10.1182/blood-2012-12-474387.
8. Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y, Manabe A, Ito E, Ozawa K, Kojima S, Ogawa S, Harigae H. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). **Ann Hematol.** 2013; 92(1): 1-9. doi: 10.1007/s00277-012-1564-5.
9. Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. **Blood** 2012;121(5):862-3. doi: 10.1182/blood-2012-11-465633.
10. Kawai T, Nishikomori R, Izawa K, Murata Y, Tanaka N, Sakai H, Saito M, Yasumi T, Takaoka Y, Nakahata T, Mizukami T, Nunoi H, Kiyohara Y, Yoden A, Murata T, Sasaki S, Ito E, Akutagawa H, Kawai T, Imai C, Okada S, Kobayashi M, Heike T. Frequent somatic mosaicism of *NEMO* in T cells of patients with X-1 linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. **Blood** 2012;119(23):5458-66. doi: 10.1182/blood-2011-05-354167.
11. Yokoyama T, Toki T, Aoki Y, Kanazaki R, Park MJ, Kanno Y, Tanaka T, Yamazaki Y, Ito E, Hayashi Y, Nakamura T. Identification of *TRIB1* R107L gain-of-function mutation in human acute megakaryocytic leukemia. **Blood.** 2012;119(11):2608-11. doi: 10.1182/blood-2010-12-324806.
12. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, RuNan Wang, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, Hamaguchi I. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. **Blood.** 2012;119(10):2376-84. doi: 10.1182/blood-2011-07-368662.
13. Yazaki M, Kamei M, Ito Y, Konno Y, Wang R, Toki T, Ito E. A novel mutation of

- ribosomal protein s10 gene in a Japanese patient with diamond-blackfan anemia. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2012; 34(4):293-5. doi: 10.1097/MPH.0b013e31824a20ab.
14. Kato K, Yoshimi A, **Ito E**, Oki K, Hara J, Nagatoshi Y, Kikuchi A, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, Takanashi M, Isoyama K, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Cord blood transplantation from unrelated donors for children with acute lymphoblastic leukemia in Japan: the impact of methotrexate on clinical outcomes. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2011;17(12):1814-21. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.05.013.
 15. Kamio T, **Ito E**, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. **Haematologica.** 2011;96(6):814-9. doi: 10.3324/haematol.2010.035600.
 16. Kudo K, Terui K, Sasaki S, MD, Kamio T, Sato T, **Ito E**. CD7-positive acute myelomonocytic leukemia with trisomy 21 as a sole acquired chromosomal abnormality in two adolescents. **Leuk Res.** 2011;35(9):e167-8. doi: 10.1182/blood-2011-07-368662.
- [学会発表](計 19 件)
1. **伊藤悦朗**. 次世代シーケンサーを用いた Down 症候群の TAM と急性巨核球性白血病の全エクソン解析 (シンポジウム 次世代シーケンサーによる小児血液、腫瘍性疾患における研究の進展). 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2013 年 11 月 29 日—12 月 1 日, 福岡).
 2. Yoshida K, **Toki T**, Park M, Okuno Y, Shiraishi Y, Sanada M, Kon A, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Sato Y, Wang R, Terui K, Kanezaki R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kojima S, Izraeli S, Miyano S, Hayashi Y, Ito E, Ogawa S. Genetic basis of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月 11 日—13 日, 札幌).
 3. Hama A, Muramatsu H, Ito M, Kosaka Y, Tsuchida M, Takahashi Y, Kobayashi R, **Ito E**, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Long-term outcomes of AA or hypoplastic MDS children who received the same immunosuppressive therapy. 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月 11 日—13 日, 札幌).
 4. Hasegawa D, Hama A, Nozawa K, Sakaguchi H, Yabe M, **Ito E**, Ito M, Kojima S, Nakahata T, Manabe A. Hematological and morphological characteristics of inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS). 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月 11 日—13 日, 札幌).
 5. Wang R, Yoshida K, Okuno Y, Sato-Otsubo A, **Toki T**, Kudo K, Kanezaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Kamimaki I, Hara J, Sugita K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Kawano Y, Kanno H, Kojima S, Sawada T, Uechi T, Kenmochi N, Miyano S, Ogawa S, **Ito E**. Identification of a novel causative gene, RPL27, in Diamond-Blackfan Anemia (Diamond-Blackfan 貧血における新規原因遺伝子 RPL27 の同定). 第 75 回日本血液学会学術集会 (2013 年 10 月 11 日—13 日, 札幌).
 6. **伊藤悦朗**. Diamond-Blackfan 貧血の病因研究の最近の進歩. 第 116 回日本小児科学会学術集会シンポジウム「先天性血液疾患の病態研究に関する最近の進歩」(2013 年 4 月 19 日—21 日, 広島).
 7. Hama A, Muramatsu H, Ito M, Kosaka Y, Tsuchida M, Takahashi Y, Kobayashi R, **Ito E**, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Risk Factors For Clonal Evolution Of Acquired Bone Marrow Failure After Immunosuppressive therapy in Children. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec.7, 2013. New Orleans, USA.
 8. **Ito E**, Yoshida K, Okuno Y, Sato-Otsubo A, **Toki T**, Miyano S, Shiraishi Y, Chiba K, Terui T, Wang R, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Kudo K, Kamimaki I, Hara J, Sugita K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Kawano Y, Kanno H, Kojima S and Ogawa S. Identification of two new DBA genes, RPS27 and RPL27, by Whole-Exome Sequencing in Diamond-Blackfan Anemia patients. 第 54 回アメリカ血液学会 (2012 年 12 月 8 日-11 日, アトランタ).
 9. **Toki T**, **Ito E**. Quantitative or Qualitative Effect of mutant GATA1 factor on Phenotype of Transient Abnormal myelopoiesis. 第 3 回 JSH 国際シンポジウム (2012 年 5 月 26-27 日, 川越).
 10. Sakaguchi H, Hama A, Wang X, Narita A, Doisaki S, Muramatsu H, Nakanishi K, Takahashi Y, Tsuchida M, Kobayashi R, **Ito E**, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Hasegawa D, Manabe A, Ito M, Kojima S. Lymphocyte Telomere Length in Pediatric Aplastic Anemia, Refractory Cytopenia of Childhood, and Refractory Cytopenia with Multi-lineage Dysplasia. 6th International Symposium on MDS and Bone Marrow Failure Syndromes in Childhood. Nov. 7, 2012. Prague, Czech Republic.
 11. Hamamoto K, Kobayashi R, **Ito E**, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H,

- Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S, on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia (AA) Study Group. The 6th International Symposium on MDS and bone marrow failure syndrome in childhood. EWOG MDS Nov 7-9, 2012 Prague, Czech Republic.
12. Watanabe K, Kojima Y, Kudo K, Hyakuna N, Kobayashi R, **Ito E**, Yagasaki E, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Ohga S, Nakahata T, Kojima S, on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia study group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with secondary myelodysplastic syndrome after treatment of aplastic anemia in AA-97 study. The 6th International Symposium on MDS and bone marrow failure syndrome in childhood. EWOG MDS Nov 7-9, 2012 Prague, Czech Republic.
13. Sakaguchi H, Hama A, Muramatsu H, Narita A, Doisaki S, Takahashi Y, Tsuchida M, Kobayashi R, **Ito E**, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Hasegawa D, Manabe A, Ito M, Kojima S. Telomere Length of Lymphocyte in Pediatric Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 第74回日本血液学会 (2012年10月19日-21日, 京都).
14. Sato T, Kuramitsu M, Matsubara A, Yoshida K, **Toki T**, Terui K, Wang R, Kanno H, Morio T, Ohga S, Ohara A, Kitoh T, Kudo T, Kojima S, Ogawa S, Hamaguchi I, **Ito E**. Frequent mutations in the *RPS17* gene in Japanese DBA Patients. 第74回日本血液学会 (2012年10月19日-21日, 京都).
15. **伊藤悦朗**. Diamond-Blackfan貧血の病態解明と診断法の進歩 (シンポジウム 先天性造血障害の病態解明の進歩). 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 (2012年11月30日-12月2日, 横浜).
16. Takahashi Y, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Yagasaki H, Morimoto A, Watanabe K, Ohga S, **Ito E**, Kudo K, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Nakazawa A, Kojima S. Expression of the human leukocyte antigenHLA- B61 Common is associated with susceptibility to idiopathic aplastic anemia, hepatitis associated aplastic anemia and fulminant hepatic failure in children with HLA-B61. 第74回日本血液学会 (2012年10月19日-21日, 京都).
17. Kuramitsu M, Matsubara A, Morio T, Takagi M, **Toki T**, Terui K, RuNan Wang, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, **Ito E**, Hamaguchi I. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. 第73回日本血液学会学術集会 (2011年10月~16日, 名古屋).
18. **Toki T**, Kobayashi E, Kanazaki R, Wang RN, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Shimizu R, Yamamoto M, and **Ito E**. Novel GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. 第73回日本血液学会学術集会 (2011年10月14~16日, 名古屋).
19. **伊藤悦朗**, 照井君典, **土岐力**, 小島勢二, 小原明, 大賀正一, 森尾友宏, 浜口功, 倉光球, 菅野仁, 小川誠司, 佐藤亜以子: 先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血) の効果的診断法の確立に関する研究 第53回日本小児血液・がん学会学術集会 (2011年11月25~27日, 前橋).

〔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〕なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 悦朗 (ITO ETSURO)

弘前大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20168339

(2) 研究分担者

土岐 力 (TSUTOMU TOKI)

弘前大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：50195731