

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591412

研究課題名(和文)CAP1遺伝子変異による急性骨髄性白血病の発症や再発機序の解明

研究課題名(英文)The pathogenesis of acute myeloid leukemia due to the CAP1 gene mutation.

## 研究代表者

山口 博樹(Yamaguchi, Hiroki)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90297937

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：CAP1変異のスクリーニングを行い、急性骨髄性白血病の初発検体(200症例)では1症例に1塩基変異を、再発検体(30症例)では1症例にNonsense変異、2症例にinsertionによるframe shift変異を認めた。またCAP1変異の機能解析を行い、アポトーシス誘導によってwild typeは細胞質からミトコンドリアに局在が変化をするが、mutant typeは細胞質から移動しないことが明らかになった。またwild typeと比較してwild/mutant type(1:1)は1/2以下、mutant typeは1/5以下しかアポトーシスを誘導しないことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We screened for CAP1 mutations on 200 initial presentation cases and 30 relapsed cases with acute myeloid leukemia (AML). In initial presentation subject samples, mutations were observed in one case (missense mutation), and in relapsed subject samples, mutations were observed in 3 cases (Nonsense mutation 1case, micro-insertion 2cases). We analyzed a function of the CAP1 mutation in vitro. In wild type, localization varied from cytoplasm to mitochondria by apoptotic instruction, but mutant type did not move from cytoplasm. It was found that wild/mutant type(1:1) did not induce the apoptosis that was lower than half as compared with wild type. Also mutant type did not induce the apoptosis that was lower than 1/5 as compared with wild type.

研究分野：造血器腫瘍

キーワード：CAP1 急性骨髄性白血病 遺伝子変異

## 1. 研究開始当初の背景

急性骨髄性白血病(Acute Myeloid Leukemia: AML)は、anthracycline 系抗がん剤と Cytarabine 併用による寛解導入療法で約 70% 前後の症例が寛解を得ることが出来る。しかし寛解後 Cytarabine 大量療法などの寛解後療法を行っても症例の半数前後が再発をすることが大きな問題である。白血病の発症に染色体転座によるキメラ遺伝子や遺伝子変異が大きく関与していることは明らかである。これらの遺伝子異常は白血病の増殖に関与する class の異常と白血病の分化を抑制する class の異常が知られている。多くの白血病はこれらの遺伝子異常単独での発症は難しく、幾つかの異常が複合的に関与して発症すると考えられている。一方で白血病の再発に関しては、白血病幹細胞の関与が示唆されているが、これらの遺伝子変異がどのように関与しているかは不明な点が多い。例えば *Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplications (Flt3 ITD)* は AML における頻度の高い class の遺伝子異常で、臨床的には予後不良因子として考えられている。しかし我々の AML50 症例の初発時再発時ペア検体における検討では、*Flt3 ITD* 陽性 AML の約 30% の症例において再発時に *Flt3 ITD* が消失していることが明らかになった(第 72 回日本血液学会 2010 年 9 月、53nd American Society of Hematology, 2011 年 12 月)。このことは予後不良因子として考えられている *Flt3 ITD* であっても、白血病再発や治療抵抗性の機序を説明するには不十分であることと、再発や治療抵抗性に関与する未知の遺伝子変異の存在を示唆していると考えられる。

そこで我々は上述の AML50 症例の初発時再発時ペア検体の中で、初発時再発時ともに正常核型で *Flt3 ITD* などの既知の遺伝子変異を認めない 9 症例に関して SureSelect Human All Exon Kit と次世代シーケンサー Illumina 社 GAI, GAIx, HiSeq2000 を用いて全 exon シークエンスを行い再発時にのみ認められる遺伝子異常のスクリーニングを行った。この結果各症例とも約 150 ~ 200 個の再発時にのみ認められる遺伝子異常の候補が認められた。これらの中で複数症例に重複して存在する遺伝子異常に注目し、Polymorphism Phenotyping v2 の機能予測で候補のしぼりこみを行った後に direct sequence 法にて変異の存在を確認した。その結果再発に強く関与しているのではないかと考えられる 3 つの遺伝子異常を発見した(データ未発表)。我々はこの中でも 3 症例(33.3%)に共通して認められた *adenylate cyclase-associated protein 1(CAP1)* 遺伝子(NM\_006367)の変異に注目した。

*CAP1* 遺伝子(CAP1)は染色体 1p34.2 に存在し、51.5KD の CAP1 蛋白(CAP1)をコードしている。*CAP1* の構造は、N 末端に adenylyl cyclase 結合領域、中央に Src homology 3(SH3) ドメイン、C 末端には Actin 結合領域が存在

する。モノマーの G-アクチンとポリマーの F-アクチンはアクチン結合タンパクによって平衡状態を保っているが、細胞分裂を行う場合は状況に応じてこの平衡状態を動かして細胞骨格の再編成を行う必要がある。*CAP1* はこのアクチン結合タンパクのひとつで、アクチンの代謝回転を促進する役割をもつと考えられている。近年 *CAP1* にはこのアクチンの代謝回転を促進する役割以外に細胞のアポトーシスを促進する機能があることが報告された(J cell Sci. 2008;121:2913.)。 *CAP1* はアクチン脱重合蛋白質であるコフィリンと細胞質からミトコンドリア内に移動し Bcl-2 ファミリーの BAD や BAX と同じようにアポトーシスを誘導すると考えられている。

これまでの *CAP1* と発がんに関する報告は、すい臓がんにおいてのみ検討が行われている。この検討では低分化型すい臓がんでは *CAP1* の発現が高く、*CAP1* の陽性率と神経周囲浸潤およびリンパ節転移との相関が見られ、*CAP1* 陽性率の高い患者は予後不良であったと報告している(Lab Invest. 2009;89(4):425)。しかしこれまでに悪性腫瘍における *CAP1* 変異の報告はなく、*CAP1* 変異の発がんへの関与は明らかではない。今回我々が発見した *CAP1* 変異は、すべて Exon9 に存在しており一症例では Nonsense 変異、2 症例は insertion による frame shift 変異で C 末端の Actin 結合領域を欠損すると考えられた。しかしこれらの変異がどのようにして白血化の機序に関与しているかは不明である。またこれらの変異は初発時には認められなかったが、初発時には微小な白血病クローン、または白血病幹細胞分画に存在していたものが再発時に有意に増殖したのか、それとも微小残存した白血病細胞に付加異常として後から獲得した異常なのか不明である。

## 2. 研究の目的

AML の初発時検体、再発時検体、骨髄異型性症候群の白血化症例、骨髄増殖性腫瘍からの白血化症例において *CAP1* 変異のスクリーニングを行い、*CAP1* 変異が AML 再発に特異的な変異なのかを明らかにする。

上記のスクリーニングの結果と各症例の臨床データを検討し、*CAP1* 変異陽性 AML の臨床的特徴を明らかにする。

*in vitro* にて今回発見された *CAP1* 変異に関して機能解析を行い、これらの変異が白血病細胞においてどのようにアポトーシスを障害しているかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

AML の初発検体 200 症例、AML 再発検体 30 症例、骨髄異型性症候群の白血化 45 症例、骨髄増殖性腫瘍からの白血化 15 症例において *CAP1* 変異のスクリーニングを行い *CAP1* 変異が AML 再発に特異的な変異なのかを明

らかにした。CAP1 の coding region をコードする exon2~13 を ABI Ion PGM™ シーケンサーを用いて変異のスクリーニングを行い、direct sequence 法にて発見した変異の確認を行った。

上述でのスクリーニングで得られた CAP1 変異陽性 AML 症例の臨床的特徴を解析した。臨床的特徴は、年齢、性別、リンパ節腫脹、肝脾腫、歯肉腫脹、Performance Status、白血球数、骨髄芽球数、末梢血芽球数、Hb 値、血小板数、LDH 値、染色体分析、FAB 分類、中枢神経浸潤の有無、治療法、移植の有無、初診日、寛解日、再発日、死亡日などに関して解析をおこなう。

CAP1 変異の *in vitro* での機能解析を以下のように行う。

1. オリゴ合成にて wild type の CAP1cDNA を合成する。AML 症例で発見された CAP1 変異に関しては、wild type CAP1cDNA より PCR 法と mutagenesis 法を基にクローニングをする。
2. CAP1 はアポトーシスが誘導されると細胞質からミトコンドリアに移動するが、mutant type の CAP1 のアポトーシス誘導時の細胞内局在を明らかにする。CAP1GFP 発現 AcGFP1 ベクター(クローンテック)で CAP1 の wild type と mutant type を発現させた Hela 細胞と HEK293T 細胞に対して Staurosporin(STS)や etoposide にてアポトーシスを誘導する。その後 Aniti-GFP 抗体と Mitotracker® Red CMXRos Mitochondria Probe(タカラバイオ)にて免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて CAP1 のミトコンドリアへの局在の有無を明らかにする。また ApoAlert®細胞分画キット(タカラバイオ)を用いてミトコンドリア分画と細胞質分画を分離し Aniti-GFP 抗体にて western blotting を行い CAP1 の局在を明らかにする。
3. Hela 細胞において mutant type の CAP1 は、STS にてアポトーシスを誘導することが出来ないかを明らかにする。まず Hela 細胞の wild type CAP1 に対する shRNA を 2 か所に設定し、pRNA-U6.1/Neo にて shRNA を導入し、90%以上 knockdown されたクローンを作成する。shRNA の配列に関しては J cell Sci. 2008; 121:2913 を参照。また上述で作成した CAP1cDNA はオリゴ合成の際に今回作成した 2 つの shRNA の配列部位を最適化し knockdown 出来ないようにしておく。そして Hela 細胞に wild type、mutant type、wild/mutant type(1:1)の CAP1-GFP を発現させ、STS にて処理を行いアポトーシスの誘導を比較する。アポトーシスの誘導の評価は、reactive oxygen species (ROS)の蓄積を H2DCFDA probe(invitrogen)による蛍光染色、細胞のミトコンドリアからの cytochrome c 放出を western blotting、Caspase-3/7 の活性は CellEvent™ Caspase-3/7 Green Detection Reagent(invitrogen)にて行う。

#### 4 . 研究成果

#### 1.骨髄球性腫瘍における CAP1 変異のスクリーニング

CAP1 変異を認める AML の臨床的特徴を明らかにするために、AML の初発検体 200 症例、AML 再発検体 30 症例、骨髄異型性症候群の白血化 45 症例、骨髄増殖性腫瘍からの白血化 15 症例において CAP1 変異のスクリーニングを行った。AML の初発検体では 1 症例に 1 塩基変異を、再発検体では 1 症例に Nonsense 変異、2 症例に insertion による frame shift 変異を認められたが、骨髄異型性症候群や骨髄増殖性腫瘍の白血化症例では変異を認めなかった。また 4 症例すべて染色体予後中間群であること以外は、明らかな臨床的特徴は認められなかった。

#### 2. *in vitro* における CAP1 変異の機能解析

オリゴ合成にて wild type の CAP1cDNA を合成し、AML 症例で発見された CAP1 変異を wild type CAP1cDNA より PCR 法と mutagenesis 法を基にクローニングした。そして CAP1GFP 発現 AcGFP1 ベクターで CAP1 の wild type と mutant type を発現させた Hela 細胞、HEK293T 細胞、ヒト血球系 GM-CSF 依存性細胞株の MO7e 細胞や F-36P 細胞を作製した。

CAP1 の wild type と mutant type を発現させたそれぞれの細胞に対して Staurosporin(STS)や etoposide にてアポトーシスを誘導し CAP1 の細胞内局在を免疫染色法と細胞分画ごとの western blotting で検討したところ、wild type はアポトーシスを誘導で細胞質からミトコンドリアに局在が変化をしたが、mutant type は細胞質から移動しなかった。

Hela 細胞に対して wild type CAP1 に対する shRNA を 2 か所に設定し、pRNA-U6.1/Neo にて shRNA を導入し、90%以上 knockdown されたクローンを作成した。そして Hela 細胞に wild type、mutant type、wild/mutant type(1:1)の CAP1-GFP を発現させ、STS にて処理を行いアポトーシスの誘導をした。wild type と比較して ROS の蓄積、cytochrome c 放出の western blotting、Caspase-3/7 の活性は wild/mutant type(1:1)で 1/2 以下、mutant type で 1/5 以下しかアポトーシスが誘導されていないことが示された。

#### 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 2 件)

1. Wakita S, Yamaguchi H, Omori I, Terada K, Ueda T, Manabe E, Kurosawa S, Iida S, Ibaraki T, Sato Y, Todoroki T, Hirakawa T, Ryotokuji T, Arai K, Kitano T, Mitamura Y, Kosaka F, Dan K, Inokuchi K. Mutations of the Epigenetics Modifying Gene (DNMT3a, TET2, IDH1/2) at Diagnosis may Induce FLT3-ITD at Relapse in de novo Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia. Leukemia.*

2013;27(5):1044-52. (査読あり)

2. **山口博樹** 急性骨髄性白血病の今後の展望 2013. 臨床血液. 2013 ;54(1):39-48. (査読あり)

[学会発表](計 26 件)

1. Keiko Fukunaga, **Hiroki Yamaguchi**, Satoshi Wakita, Ikuko Omori, Shunsuke Yui, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi. The prognostic impact of cytogenetic and genetic abnormality for the achievement of the second complete remission in adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. 19th. European Hematology Association. 2014 年 6 月. Milan, Italy
2. Keiko Fukunaga, **Hiroki Yamaguchi**, Satoshi Wakita, Ikuko Omori, Shunsuke Yui, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, Koiti Inokuchi The prognostic impact of cytogenetic and genetic abnormality for the achievement of the second complete remission in adult patients with acute myeloid leukemia. The 6th JSH International Symposium 2014 年 5 月. 浜松.
3. Saiko Kurosawa, **Hiroki Yamaguchi**, Takuhiro Yamaguchi, Keiko Fukunaga, Shunsuke Yui, Heiwa Kanamori, Kensuke Usuki, Nobuhiko Uoshima, Masamitsu Yanada, Katsuhiko Shono, Toshimitsu Ueki, Ishikazu Mizuno, Shingo Yano, Jin Takeuchi, Junya Kanda, Hiroshi Okamura, Kinuko Tajima, Yoshihiro Inamoto, Koiti Inokuchi, Takahiro Fukuda. Decision Analysis of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Chemotherapy in Cytogenetically Standard-Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: The Impact of FLT3-ITD Profile. 56rd American Society of Hematology, 2014 年 12 月. San Francisco, USA.
4. Ikuko Omori, **Hiroki Yamaguchi**, Tomoaki Kitano, Noriko Miyake, Koichi Miyake, Koiti Inokuchi. The D816V c-kit mutation confers higher proliferation activity by JAK-STAT and Src family kinase pathways compared to N822K c-kit mutation in core-binding factor acute myeloid leukemia. 56rd American Society of Hematology, 2014 年 12 月. San Francisco, USA.
5. Keiko Fukunaga, **Hiroki Yamaguchi**, Satoshi Wakita, Ikuko Omori, Shunsuke Yui, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Koiti Inokuchi. The prognostic impact of cytogenetic and genetic abnormality for the achievement of the second complete remission in adult patients with acute myeloid leukemia. 第 76 回日本血液学会. 2014 年 11 月 大阪.
6. Shunsuke Yui, **Hiroki Yamaguchi**, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Anna Kobayashi, Makoto Watanabe, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Satoshi Wakita, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Hayato Tamai, Koiti Inokuchi. The clinical features of PTPN11 gene mutation in Japanese patients with de novo AML. 第 76 回日本血液学会. 2014 年 11 月 大阪.
7. Anna Kobayashi, **Hiroki Yamaguchi**, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Kenji Tajika, Gomi Seiji, Makoto Watanabe, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Satoshi Wakita, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Hayato Tamai, Koiti Inokuchi. The clinical features and prognostic impact of acute myeloid leukemia with Epigenetics Modifying Gene mutation. 第 76 回日本血液学会. 2014 年 11 月 大阪.
8. Makoto Watanabe, **Hiroki Yamaguchi**, Kensuke Usuki, Yutaka Kobayashi, Kenji Tajika, Seiji Gomi, Anna Kobayashi, Kentaro Azuma, Yuko Sato, Takahiro Todoroki, Ikuko Omori, Fukunaga Keiko, Satoshi Wakita, Tsuneaki Hirakawa, Takeshi Ryotokuji, Kunihito Arai, Tomoaki Kitano, Fumiko Kosaka, Hayato Tamai, Koiti Inokuchi. The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with WT1 mutation. 第 76 回日本血液学会. 2014 年 11 月 大阪.
9. Keiko Fukunaga, **Hiroki Yamaguchi**, Yusuke Fujiwara, Shunsuke Yui, Takeshi Ryotokuji, Tsuneaki Hirakawa, Masahiro Okabe, Satoshi Wakita, Hayato Tamai, Muneo Okamoto, Kazutaka Nakayama, Koiti Inokuchi. The prognostic and clinical feature of HSCT patients with chemotherapy refractory acute myeloid leukemia. 第 37 回日本造血細胞移植学会総会 2015 年 3 月. 神戸.
10. 脇田知志, **山口博樹**, 了徳寺剛, 平川経晃, 北野智章, 荒井邦仁, 小坂文子, 猪口孝一. 移植適応を決定するうえでの遺伝子変異解析の重要性. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会 2014 年 3 月. 沖縄
11. 福永景子, **山口博樹**, 了徳寺剛, 平川経晃, 脇田知志, 荒井邦仁, 北野智章, 小坂文子, 玉井勇人, 中山一隆, 猪口孝一.

- 再発急性骨髄性白血病の第2寛解率に影響を与える染色体異常や遺伝子変異の探索. 第36回日本造血細胞移植学会総会. 2014年3月. 沖縄
12. Tokumasu M, Nagao M, Shimada A, Murata C, Ohki K, Hayashi Y, Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, **Yamaguchi H**, Tawa A, Heike T, Adachi S. Prognostic impact of KIT mutation in t(8;21) childhood AML: The JPLSG AML-05 trial. 第75回日本血液学会. 2013年10月 札幌.
  13. Wakita S, **Yamaguchi H**, Usuki K, Kobayashi Y, Gomi S, Tajika K, Hirakawa T, Ryotokuji T, Azuma K, Sato Y, Todoroki T, Omori I, Fukunaga K, Arai K, Kitano T, Kosaka F, Dan K, Inokuchi K. The prognostic impact of complex gene mutation in the intermediate risk karyotype AML. 第75回日本血液学会. 2013年10月 札幌.
  14. Azuma K, **Yamaguchi H**, Usuki K, Kobayashi Y, Tajika K, Gomi S, Sato Y, Todoroki T, Omori I, Fukunaga K, Wakita S, Hirakawa T, Ryotokuji T, Arai K, Kitano T, Kosaka F, Dan K, Inokuchi K. The clinical feature and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with Runx1 mutation. 第75回日本血液学会. 2013年10月 札幌.
  15. Fukunaga K, **Yamaguchi H**, Wakita S, Usuki K, Kobayashi Y, Gomi S, Tajika K, Ryotokuji T, Hirakawa T, Azuma K, Sato Y, Todoroki T, Omori I, Arai K, Kitano T, Kosaka F, Dan K, Inokuchi K. The prognostic impact of additional gene mutations among intermediate risk AML with CEBPA and NPM1. 第75回日本血液学会. 2013年10月 札幌.
  16. Satoshi Wakita, **Hiroki Yamaguchi**, Takeshi Ryotokuji, Tuneaki Hirakawa, Ikuko Omori, Tomoaki Kitano, Kunihito Arai, Yoshio Mitamura, Fumiko Kosaka, Kazuo Dan, and Koiti Inokuchi. The Prognostic Impact Of Complex Gene Mutation In The Intermediate Risk Karyotype Acute Myeloid Leukemia. 55rd American Society of Hematology, 2013年12月. New Orleans, LA, USA.
  17. Wakita S, **Yamaguchi H**, Ryotokuji T, Hirakawa T, Omori I, Kitano T, Arai K, Kosaka F, Dan K, Inokuchi K. Comprehensive gene mutation analyses in acute myeloid leukemia: overlap of the gene mutations are important for the prognosis of the intermediate risk karyotype group. 18th. European Hematology Association. 2013年6月. ストックホルム, スエーデン
  18. 脇田知志, **山口博樹**, 了徳寺剛, 平川経晃, 大森郁子, 北野智章, 荒井邦仁, 三田村佳勇, 小坂文子, 檀和夫, 猪口孝一. エピジェネティクス制御遺伝子変異は急性骨髄性白血病の多様な遺伝子変異の出現に寄与する. 第109回日本内科学会総会. 2013年4月. 東京
  19. Wakita S, **Yamaguchi H**, Ryotokuji T, Takeuchi J, Omori I, Hirakawa T, Kitano T, Mitamura Y, Kosaka F, Inokuchi K, Dan K. The clinical features and prognostic impact of DNMT3A gene mutation in Japanese patients with de novo AML. 17th congress of the European hematology Association. 2012年6月. アムステルダム, オランダ
  20. Wakita S, **Yamaguchi H**, Omori I, Hirakawa T, Kitano T, Arai K, Mitamura Y, Kosaka F, Inokuchi K, Dan K. Stability of gene mutation in relapsed acute myeloid leukemia. The 3rd JSH International Symposium. 2012年5月, 川越
  21. Sato Y, **Yamaguchi H**, Usuki K, Tajika K, Gomi S, Omori I, Todoroki T, Arai K, Kitano T, Mitamura Y, Kosaka F, Ryotokuji T, Hirakawa T, Wakita S, Inokuchi K, Dan K. The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with RAS mutation. 第74回日本血液学会. 2012年10月. 京都
  22. Todoroki T, **Yamaguchi H**, Usuki K, Tajika K, Gomi S, Omori I, Sato Y, Arai K, Kitano T, Mitamura Y, Kosaka F, Ryotokuji T, Hirakawa T, Wakita S, Inokuchi K, Dan K. The clinical features and prognostic impact of de novo acute myeloid leukemia with MLL-PTD. 第74回日本血液学会. 2012年10月. 京都
  23. Hirakawa T, **Yamaguchi H**, Wakita S, Ryotokuji T, Kosaka F, Kitano T, Arai K, Omori I, Sato Y, Todoroki T, Dan K, Inokuchi K. The prognostic impact of Flt3 mutation in acute promyelocytic leukemia. 第74回日本血液学会. 2012年10月. 京都
  24. Ryotokuji T, **Yamaguchi H**, Usuki K, Tajika K, Gomi S, Omori I, Sato Y, Todoroki T, Arai K, Kitano T, Mitamura Y, Kosaka F, Hirakawa T, Wakita S, Inokuchi K, Dan K. The clinical features and prognostic impact of DNMT3A gene mutation in Japanese patients with de novo AML. 第74回日本血液学会. 2012年10月. 京都
  25. Ryotokuji T, **Yamaguchi H**, Omori I, Hirakawa T, Wakita S, Arai K, Kitano T, Mitamura Y, Kosaka F, Shimada T, Inokuchi K, Dan K. The clinical features and prognostic impact of DNMT3A gene mutation in Japanese patients with de novo AML. The 3rd JSH International Symposium. 2012年5月. 川越

〔図書〕(計2件)

1. 脇田知志、**山口博樹**. 急性骨髄性白血病とエピジェネティクス制御関連遺伝子変異. 日本臨床.2014; 72(6): 1026-1032.
2. 脇田知志、**山口博樹**. AML 再発時におけるエピジェネティック関連遺伝子変異の意義. 血液内科. 2013; 67(5): 651-661.

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

山口博樹 (Hiroki Yamaguchi)

日本医科学 医学部 准教授

研究者番号：90297937