

令和元年6月21日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10030

研究課題名(和文) MLL転座型白血病の白血病幹細胞の機能的マーカー探索と治療応用に向けた基礎的研究

研究課題名(英文) Identification of targetable leukemogenic pathway in MLL fusion-positive leukemia

研究代表者

江口 真理子 (EGUCHI, MARIKO)

愛媛大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40420781

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：MLL-AF4融合遺伝子を有する白血病細胞の骨髄内での維持・増殖のメカニズムの解明を目指し、免疫不全マウス移植モデルを用いて解析を行った。移植後早期に骨髄に生着した白血病細胞では接着因子やTNFシグナルに関与する因子の発現上昇を認め、これらのシグナ系に依存して骨髄に生着するものと考えられた。またレトロウイルスによる挿入変異を導入したMLL-AF4を発現するマウスES細胞を移植したマウスには腫瘍の形成が認められ、レトロウイルス挿入により挿入部位近傍の遺伝子の発現亢進が認められた。これらの結果よりMLL-AF4による腫瘍化には遺伝子発現の亢進を引き起こす付加的な遺伝子異常が必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MLL融合遺伝子(特にMLL-AF4)を有する乳児急性リンパ性白血病は、治療法の進歩により予後の改善が著しい小児白血病の中で、今なお治療抵抗性の白血病である。新たな治療法の開発は以前から重要な課題であるが、今なお満足できる結果は得られていない。本研究計画ではこの問題に対して、ヒト化マウス、マウスES細胞を用いたモデル系を応用することにより、白血病細胞の骨髄への生着と進展に必要な因子を同定し得た。またMLL-AF4融合遺伝子を有する造血前駆細胞が白血病として進展するために必要な遺伝子変異を導入することにより、腫瘍モデルを作製した。これらは新たな分子標的療法の開発において有用である。

研究成果の概要(英文)：MLL fusion gene, frequently observed in infant acute lymphoblastic leukemia, is a hallmark of poor prognosis. Novel targeting therapies are necessary to improve the prognosis of the patients. To explore the targetable molecules which are essential for a growth of the leukemic cells, we used mouse xenograft model. Human leukemic cell lines with MLL-AF4 fusion were transplanted into immunodeficient mice and human cells engrafted in the mouse bone marrow at early phase were collected and gene expression signatures were analyzed. Several genes encoding cell adhesion molecules and receptors for tumor necrosis factors (TNFs) were highly expressed in cells at early phase of the engraftment. In addition, retroviral insertional mutagenesis with mouse ES cells derived, MLL-AF4 expressing hematopoietic progenitor cells suggested that over expression of some specific genes by retroviral integration could act as driver mutation in MLL-AF4 expressing leukemic cells.

研究分野：小児科学

キーワード：小児血液学 白血病 融合遺伝子

1. 研究開始当初の背景

染色体 11q23 に位置する MLL 遺伝子は 40 以上の転座相手と融合遺伝子を形成する。MLL 転座型白血病は乳児白血病や TopoII 阻害剤を用いた化学療法後の治療関連白血病に高率に認められ、いずれも治療抵抗性である。特に MLL-AF4 融合遺伝子を有する乳児急性リンパ性白血病 (ALL) は今なお極めて予後不良である。近年の本邦における石井らの治療研究では長期生存率はなお 50% 前後であり、特に早期発症例 (90 日未満の発症例) の治療成績は無イベント生存率が 22.7% と極めて不良である。治癒後も晩期障害に苦しむ例が多く、患者の生命予後および Quality of Life の改善のためには新たな分子標的療法が必要である。

MLL 融合蛋白は、転座相手にかかわらず、野生型 MLL のアミノ末端側の AT hook とメチル化転移酵素ホモロジー (MT) 領域という 2 つの DNA 結合領域が転座相手と結合する形をとる。MLL 融合蛋白は野生型 MLL の標的遺伝子の発現攪乱により腫瘍化に導くと考えられている。

乳児白血病では多くの場合、MLL 融合遺伝子は胎生期に生じることが示されているが、一方造血細胞に MLL 融合遺伝子が発現するだけでは腫瘍化には十分ではないことが報告されており、最終的な白血病化には、MLL 融合遺伝子とは独立した他の遺伝子異常が必要であると考えられる。

2. 研究の目的

小児急性白血病の治療成績は近年飛躍的に向上したが、MLL 遺伝子再構成を有する乳児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) や二次性白血病は治療抵抗性で極めて予後不良であり、新たな治療戦略を必要とする。本研究では白血病の根源である白血病幹細胞の骨髄における生存・維持機構に着目し、新たな標的治療の対象となり得る分子を見いだすことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) MLL 融合遺伝子を有する白血病幹細胞の骨髄内での維持・増殖メカニズムの解明

白血病細胞の骨髄への生着、白血病ニッチ形成に關与する因子を免疫不全マウスへの移植モデル (ヒト化マウス) を用いて詳細に解析する。免疫不全マウスに白血病細胞を移植後、早期に骨髄に生着する細胞を回収、その表現型や遺伝子発現の特徴を発現アレイを用いて検討した。白血病細胞としては MLL-AF4 融合遺伝子を有する白血病細胞株を用いた。ヒト CD19 抗原の発現をヒト白血病細胞のマーカーとして用いるとともに EGFP を白血病細胞株に遺伝子導入して EGFP による分離を併用しヒト白血病細胞の識別を容易にした。

(2) MLL 融合遺伝子を発現するマウス ES 細胞を用いた白血病への進展に必要な因子の同定

マウス ES 細胞を用いて間葉系細胞から造血細胞への進展と分化・増殖機構の解明を試みた。CAG プロモーター下に恒常的に MLL-AF4 を発現するマウス ES 細胞を作製し実験に用いた。このマウス ES 細胞を間葉系および造血系の細胞へ分化させ、in vitro および in vivo で造血細胞への分化能と白血病細胞の形成能を検討した。白血病細胞への進展に必要な付加異常を導入するために、MLL-AF4 融合遺伝子を有するマウス ES 細胞へインサートを持たないレトロウイルスベクターを感染させ、ランダムな挿入変異を導入した。In vitro あるいは in vivo において挿入変異の導入により増殖活性を獲得した MLL-AF4 融合遺伝子を有するマウス ES 細胞由来の造血前駆細胞、腫瘍細胞から DNA を抽出し、レトロウイルスの挿入部位を同定することによって、造血細胞の腫瘍化に關与したと思われる遺伝子の同定を試みた。

(3) 白血病幹細胞の骨髄生着・分化様式に基づいた新たな治療法開発の可能性の追求

上記より得られた MLL 融合遺伝子を有する白血病幹細胞の骨髄へのホーミングと生着、白血病細胞への進展のメカニズムに作用する分子を標的とした治療の可能性を追求した。

4. 研究成果

(1) MLL 融合遺伝子を有する白血病幹細胞の骨髄内での維持・増殖メカニズムの解明

免疫不全マウスに MLL-AF4 融合遺伝子を有するヒト白血病 (急性リンパ性白血病) より樹立された白血病細胞株を経静脈的に移植し、移植後 10 - 14 日の早期に骨髄に生着したヒト細胞を回収、その表現型や遺伝子発現の特徴を発現アレイを用いて検討した。移植後早期に骨髄に生着した細胞は SCL や LMO2 等の造血幹細胞で発現を認める転写因子をコードする遺伝子の発現上昇に加えて、インテグリン等の接着因子のシグナル伝達に關与する因子をコードする遺伝子の発現上昇を認めた。また TNF シグナル伝達に關与する TWEAK 受容体 (TNFRSF12A) の発現上昇も認めた。移植後早期に骨髄に生着した白血病細胞で発現しているこれらの遺伝子は、移植前の白血病細胞あるいは、移植後 30 - 40 日経過した後に移植マウスに生じた白血病から回収された白血病細胞と比較して、有意に高発現しており、初期の骨髄への生着に關与している可能性が示唆された。これらの発現解析の比較により、MLL-AF4 陽性の急性リンパ性白血病では、比較的未分化な白血病細胞 (白血病幹細胞に相当すると考えられる) が TNF シグナルやインテグリンシグナルに依存して骨髄に生着・進展するものと考えられた。

(2) MLL 融合遺伝子を発現するマウス ES 細胞を用いた白血病への進展に必要な因子の同定

CAG プロモーター下に恒常的に MLL-AF4 を発現するマウス ES 細胞を作製した。このマウス ES 細胞では、MLL-AF4 融合遺伝子の発現は未分化な状態から造血細胞への分化まで、各分

化段階で恒常的に発現していた。この *MLL-AF4* を発現する未分化 ES 細胞は Fikl 陽性細胞への分化が阻害されており、Fikl 陽性細胞より派生する造血幹細胞を含む細胞分画である Tie2 陽性かつ c-kit 陽性細胞への分化も抑制されていた。一方 Pdgfra 陽性の間葉系細胞の方向へ分化が進む傾向が認められた。しかしながら *MLL-AF4* 発現マウス ES 細胞を collagen I 等でコートした培養ディッシュで培養すると 2-3 週間程度で CD45 陽性の造血細胞が少数ながら出現することから、*MLL-AF4* 発現 ES 細胞の造血細胞への分化能は完全に喪失しているのではなく、適切な条件下では造血細胞へ分化する能力を有していた。

この *MLL-AF4* 融合遺伝子を有するマウス ES 細胞から得られた造血前駆細胞を用いて、*MLL* 融合遺伝子が造血前駆細胞を腫瘍化するために必要な遺伝子変異の同定を試みた。白血病細胞への進展に必要な付加異常を導入するために、*MLL* 融合遺伝子を有するマウス ES 細胞を未分化造血細胞を含む Tie2 陽性細胞へ分化させた後、MSCV レトロウイルスベクターの導入によりランダムな挿入変異を導入した。この挿入変異を導入した細胞の免疫不全マウスへの移植により腫瘍の形成が認められた。腫瘍細胞から DNA を抽出し、inverse PCR 法によりレトロウイルスの挿入部位をクローニングし、挿入変異により影響を受けた遺伝子を同定した。レトロウイルス挿入部位の多くは遺伝子の upstream に位置しており、挿入部位近傍の遺伝子の発現亢進が認められた。これらの結果より *MLL-AF4* による細胞の腫瘍化には遺伝子発現の亢進を伴う 2nd hit の付加異常が必要であると考えられた。今後挿入部位近傍に存在し、発現上昇が認められた遺伝子の白血病化における意義を検討したい。

(3) 白血病幹細胞の骨髄生着・分化様式に基づいた新たな治療法開発の可能性の追求

MLL-AF4 陽性白血病細胞の骨髄への生着に重要と考えられる TWEAK 受容体(TNFRSF12A)の機能阻害による白血病細胞への影響を検討し、治療応用への可能性を追求した。*MLL-AF4* 陽性白血病細胞において、TNFRSF12A の両アレルをノックアウトした白血病細胞株を作製した。この白血病細胞株を免疫不全マウスに移植し、骨髄への生着能や増殖能について検討した。TNFRSF12A ノックアウト白血病細胞は TNFRSF12A 野生型のコントロール白血病細胞と同様に免疫不全マウスの骨髄に生着し、白血病を発症させる能力を保持していた。今後マウス骨髄中での FN14 ノックアウト細胞の局在や、遺伝子発現パターンの変化について検討を行い、*MLL* 融合遺伝子陽性白血病における FN14 による影響を解析し、治療標的としての可能性を検討したい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

1. 江口真理子, 石前峰齊, 石井榮一, 特集小児のがん - 最近の動向 1.白血病、小児科、60 巻 7 号、1009-1020 頁、2019 年、査読なし
2. Mizumoto M, Ochi F, Jogamoto T, Okamoto K, Fukuda M, Yamauchi T, Miyata T, Tashiro R, Eguchi M, Kitazawa R, Ishii E. Nonocclusive Mesenteric Ischemia Rescued by Immediate Surgical Exploration in a Boy with Severe Neurodevelopmental Disability. Case Reports in Pediatrics, 2019 巻、論文 ID 5354074、2019 年、査読有り、DOI: 10.1155/2019/5354074
3. Eguchi M, Yagi C, Tauchi H, Kobayashi M, Ishii E, Eguchi-Ishimae M. Exon skipping in CYBB mRNA and skewed inactivation of X chromosome cause late-onset chronic granulomatous disease. Pediatric Hematology and Oncology, 35 巻 5-6 号、341-349 頁、2019 年、査読有り、DOI: 10.1080/08880018.2018.1522402
4. Eguchi-Ishimae M, Tezuka M, Kokeyuchi T, Nagai K, Moritani K, Yonezawa S, Tauchi H, Tokuda K, Ishida Y, Ishii E, Eguchi M. Early detection of the PAX3-FOXO1 fusion gene in circulating tumor-derived DNA in a case of alveolar rhabdomyosarcoma. Genes, Chromosomes and Cancer, 58 巻 8 号、521-529 頁、2019 年、査読有り、DOI: 10.1002/gcc.22734
5. 江口真理子, 石前峰齊, 石井榮一. ゲノム研究の臨床応用—小児科学講座における取り組み—. 愛媛医学, 37 巻 4 号、124-130 頁、2018 年、査読なし
6. Moritani K, Tauchi H, Ochi F, Yonezawa S, Takemoto K, Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, Nagai K. Prolonged adrenal insufficiency after high-dose glucocorticoid in infants with leukemia. Pediatric Hematology and Oncology, 35 巻 5-6 号、355-361 頁、2018 年、査読有り、DOI: 10.1080/08880018.2018.1539148
7. Moritani K, Nakano N, Yonezawa S, Ochi F, Tauchi H, Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, Nagai K. Usefulness of positron emission tomography-CT for diagnosis of primary bone marrow lymphoma in children. Pediatric Hematology and Oncology, 35 巻 2 号、125-130 頁、2018 年、査読有り、DOI: 10.1080/08880018.2018.1459984
8. Tezuka Y, Fukuda M, Watanabe S, Nakano T, Okamoto K, Kuzume K, Yano Y, Eguchi M, Ishimae M, Ishii E, Miyazaki T. Histological characterisation of visceral changes in a patient with type 2 Gaucher disease treated with enzyme replacement therapy. Blood cells, molecules & diseases, 68 巻(Special issue)、194-199 頁、2018 年、査読有り、DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.11.006
9. Eguchi M, Ozaki E, Yamauchi T, Ohta M, Higaki T, Masuda K, Imoto I, Ishii E, Eguchi-Ishimae M. Manifestation of recessive combined D-2-, L-2-hydroxyglutaric aciduria in combination with 22q11.2 deletion syndrome. American Journal of Medical Genetics, Part A. 176 巻 2 号、351-358 頁、2018 年、査読有り、DOI: 10.1002/ajmg.a.38578

10. 石井榮一、江口真理子、石前峰斉. 乳児白血病の病態解明と治療研究の変遷. 日本小児血液・がん学会雑誌、55 巻 5 号、345-351 頁、2019 年、査読なし、DOI: 10.11412/jspho.55.345
11. Uemura S, Tamura A, Saito A, Hasegawa D, Nino N, Yokoi T, Tahara T, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Kawasaki K, Mori T, Nishimura N, Ishimae M, Eguchi M, Kosaka Y. Reemergence of translocation t(11;19)(q23;p13.1) in the absence of clinically overt leukemia. Int J Hematol. 106 巻 6 号、847-851 頁、2017 年、査読有り、DOI: 10.1007/s12185-017-2289-y
12. Chijimatsu I, Imanaka Y, Tomizawa D, Eguchi M, Nishimura S, Karakawa S, Miki M, Hamamoto K, Fujita N. Azacitidine successfully maintained the second remission in an infant with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia who relapsed after unrelated cord blood transplantation. Pediatr Blood Cancer. 64 巻 12 号、e26697 頁、2017 年、査読有り、DOI: 10.1002/pbc.26697
13. 石前峰斉、江口真理子. 遺伝子プロファイリングと癌治療 白血病. 癌と化学療法. 43 巻 11 号、1341-1345 頁、2016 年、査読なし
14. 江口真理子、石前峰斉、石井榮一. 小児白血病の発症過程 -白血病幹細胞と clonal evolution-. 日本臨牀. 74(Suppl 8)巻、201-208 頁、2016 年、査読なし

〔学会発表〕(計 37 件)

1. 山内俊史、江口真理子、石前峰斉、石井榮一. 22q11.2 欠失症候群に混合型 D2/L2 ヒドロキシグルタル酸尿症が併発した 1 例. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会、2019 年 1 月 12 日
2. 村尾紀久子、江口真理子、太田雅明. IDH2 変異による D-2-hydroxyglutaric aciduria と診断した多発奇形の一男児例. 第 63 回日本新生児成育医学会・学術集会、2018 年 11 月 22 日
3. 森谷京子、尾崎衣理奈、手束真理、永井功造、石前峰斉、江口真理子、田内久道、石井榮一. カウンセリングを実施し診断しえた Li-Fraumeni 症候群の母子例. 第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会、2018 年 11 月 14 日
4. 知行健二、手束真理、森谷京子、永井功造、石前峰斉、江口真理子、田内久道、石井榮一. 腎性高血圧により左室の拡大及び左室収縮脳の低下をきたした Wilms 腫瘍の 1 例. 第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会、2018 年 11 月 14 日
5. 永井功造、森谷京子、手束真理、田内久道、石前峰斉、江口真理子、石井榮一. 当院における小児固形腫瘍 4 例に使用した末梢血幹細胞採取におけるプレリキサホルの有効性と安全性について. 第 60 回日本小児血液がん学会、2018 年 11 月 14 日
6. 江口真理子、石前峰斉、森谷京子、永井功造、米澤早知子、手束真理、田内久道、石井榮一. High expression of FGFR1 in childhood acute lymphoblastic leukemia. 第 80 回日本血液学会、2018 年 10 月 12 日
7. 伊藤敏恭、石前峰斉、尾崎依里奈、森谷友造、太田雅明、檜垣高史、江口真理子、石井榮一. 当院で出生した Holt-Oram 症候群の 3 家系. 日本人類遺伝学会第 63 回大会、2018 年 10 月 11 日
8. 相原香織、尾崎依里奈、宮田豊寿、檜垣高史、江口真理子、石井榮一. アイルランドでアレイ CGH を施行され、7p15.3p14.3 の微細欠失と診断された 1 例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会、2018 年 10 月 11 日
9. 尾崎依里奈、亀井義明、山下美智子、村上朱里、松本隆、松原裕子、安岡稔晃、杉下博基、江口真理子. 当院における家族性腫瘍に対して家族歴聴取を実施した家系の検討. 日本人類遺伝学会第 63 回大会、2018 年 10 月 11 日
10. 江口真理子、相原香織、尾崎依里奈、尾崎依里奈、村尾紀久子、中野直子、高田秀実、石前峰斉、石井榮一. D-2-hydroxyglutaric aciduria における IDH2 変異によると考えられる T リンパ球のクローナルな増殖. 日本人類遺伝学会第 63 回大会、2018 年 10 月 11 日
11. 江口真理子、石前峰斉. MLL-AF4 転座型急性リンパ性白血病における付加的遺伝子異常の意義. 第 77 回日本癌学会学術総会、2018 年 9 月 28 日
12. 日下部恵梨菜、山下美智子、山沢令菜、青木玲奈、小松紗綾、田口加奈、西山加那子、村上朱里、杉森和加奈、尾崎依里奈、江口真理子、田村和朗、亀井義明. Li-Fraumeni 症候群と診断された後、初回サーベイランスにて発見された乳癌の 1 例. 第 24 回日本家族性腫瘍学会学術集会、2018 年 6 月 8 日
13. 尾崎依里奈、石前峰斉、森谷京子、田内久道、山下美智子、亀井義明、杉下博基、田村和朗、石井榮一、江口真理子. 小児期発症の遺伝性腫瘍への対応方法. 第 24 回日本家族性腫瘍学会学術集会、2018 年 6 月 8 日
14. 手塚優子、石前峰斉、尾崎依里奈、伊藤敏恭、石井榮一、江口真理子. Fn14(Fibroblast growth factor-inducible 14)は IgA 腎症において、糸球体病変形成の早期から関与している. 日本小児腎臓病学会雑誌、2018 年 5 月 24 日
15. 江口真理子、石前峰斉、岩路秀彦、石井榮一. Leukemogenic pathway of MLL-AF4 fusion-positive acute lymphoblastic leukemia. Global Summit on Hematologic Malignancies、2018 年 4 月 20 日
16. 永井功造、森谷京子、田内久道、木谷彰岐、石前峰斉、江口真理子、石井榮一. 病院倫理委員会で審議した宗教的輸血拒否の 13 歳骨肉腫患児の経験. 第 121 回日本小児科学会学術集会、2018 年 4 月 20 日

17. 江口真理子、尾崎依里奈、山内俊史、太田雅明、檜垣高史、増田清士、井本逸勢、石井榮二、石前峰斉. 22q11.2 欠失症候群に合併した劣性混合型 D-2,L-2-ヒドロキシグルタル酸性尿の症状. 日本人類遺伝学会第 62 回大会、2017 年 11 月 18 日
18. 尾崎依里奈、石前峰斉、鈴木由香、糸見世子、Barge MINASSIAN、石井榮一、江口真理子. 日本人の Lafora 病の創始者効果変異. 日本人類遺伝学会第 62 回大会、2017 年 11 月 17 日
19. 日野香織、北村裕梨、細川真一、近藤恵里、荒川玲子、江口真理子、福田光成、齋藤加代子. 神経筋疾患の NGS を用いた臨床ゲノム解析. 日本人類遺伝学会第 62 回大会、2017 年 11 月 17 日
20. 江口真理子. 小児血液・がん領域のゲノム医療において考慮すべき遺伝医療の特性と課題 小児期発症の遺伝性腫瘍に対するゲノム情報の取り扱いとその課題. 第 59 回日本小児血液・がん学会学術集会、2017 年 11 月 9 日
21. 米澤早知子、田中真理、森谷京子、永井功造、石前峰斉、江口真理子、田内久道、石井榮二. ポリコナゾール予防内服中に Paecilomyces formosus による肺真菌症を生じた慢性肉芽腫症の 1 例. 第 59 回日本小児血液・がん学会学術集会、2017 年 11 月 9 日
22. 永井功造、森谷京子、米澤早知子、中野直子、石前峰斉、江口真理子、田内久道、石井榮二. 診断に難渋した骨原発悪性リンパ腫の 2 例. 第 59 回日本小児血液・がん学会学術集会、2017 年 11 月 9 日
23. 森谷京子、永井功造、米澤早知子、石前峰斉、江口真理子、田内久道、石井榮一. 診断までに時間を要した髄上皮腫の乳児例. 第 59 回日本小児血液・がん学会学術集会、2017 年 11 月 9 日
24. 石前峰斉、江口真理子、田内久道、米澤早知子、森谷京子、永井功造、石井榮一、苔口知樹、徳田桐子、石田也寸志、手束真理. 血漿腫瘍由来 DNA を用いた横紋筋肉腫の検出とフォローアップ. 第 59 回日本小児血液・がん学会学術集会、2017 年 11 月 9 日
25. 尾崎依里奈、亀井義明、山下美智子、村上朱里、山田玲奈、松元隆、松原裕子、安岡稔晃、石丸啓、杉下博基、江口真理子. 愛媛大学医学部附属病院における家族性腫瘍の取り組み. 第 23 回日本家族性腫瘍学会学術集会、2017 年 8 月 4 日
26. 高木香津子、内倉友香、松原裕子、松原圭一、杉山隆、森谷友造、江口真理子. 羊水過少、小脳中部欠損を認め、出生後 Joubert 症候群と診断された 1 例. 第 53 回日本周産期・新生児医学会総会、2017 年 7 月 18 日
27. 村尾紀久子、江口真理子. 当院で経験した 4p 欠失(Wolf Hirschhorn 症候群)の二例. 第 53 回日本周産期・新生児医学会総会、2017 年 7 月 16 日
28. 尾崎依里奈、江口真理子、中野直子、石前峰斉、石井榮一. 女性 Fabry 病の遺伝カウンセリング. 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、2017 年 6 月 24 日
29. 手塚優子、石前峰斉、江口真理子、石井榮一、村尾紀久子、尾崎 依里奈. FGFR1 の遺伝子異常が腎症状に関連したと思われる Wolf-Hirschhorn 症候群の 1 例. 日本小児腎臓病学会雑誌、2017 年 6 月
30. 森谷友造、江口真理子、太田雅明、手塚優子、浦田啓陽、田代良、尾崎依里奈、石前峰斉、檜垣高史、石井榮一. 頭部 MRI での所見が診断に有用であった Joubert 症候群の一例. 第 120 回日本小児科学会学術集会、2017 年 4 月 15 日
31. 米澤早知子、森谷京子、徳田桐子、宮脇零士、石前峰斉、江口真理子、福田光成、田内久道、石井榮一. 小児血液腫瘍性疾患の治療中に可逆性後部白質脳症 (PRES) を発症した 5 例の検討. 第 120 回日本小児科学会学術集会、2017 年 4 月 14 日
32. 森谷京子、越智史博、米澤早知子、石前峰斉、江口真理子、田内久道、石井榮一、渋井勇一、山田耕治. 化学療法中に腸管穿孔を来した生体肝移植後パーキットリンパ腫の一例. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会、2016 年 12 月 17 日
33. 米澤早知子、森谷京子、石前峰斉、江口真理子、田内久道、石井榮一. 極端な偏食による巨赤芽球性貧血を発症した幼児の 1 例. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会、2016 年 12 月 17 日
34. 石前峰斉、江口真理子、森谷京子、米澤早知子、手塚優子、田内久道、石井榮一. MLL-AF4 陽性急性リンパ性白血病の発症過程. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会、2016 年 12 月 15 日
35. 村尾紀久子、江口真理子. 当院で経験した 46,XYt(3;10)(p23;q25.2)の 1 男児例. 日本新生児成育医学会雑誌、2016 年 12 月 1 日
36. 村尾紀久子、江口真理子、鎌田ゆきえ. 現在 3 歳に到達している、一型糖尿病を合併した母指内転症候群(Christian 症候群)を疑う一女児例. 日本周産期・新生児医学会雑誌、2016 年 7 月 18 日
37. 井上真依子、福田光成、伊藤正範、日野香織、江口真理子、石井榮一. 偶然に発見された脳白質病変から診断に至った伊藤白斑の 8 歳男児例. 第 119 回日本小児科学会学術集会、2016 年 5 月 14 日

〔図書〕(計 1 件)

1. Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Ishii E. Springer Nature Singapore Pte Ltd, Hematological Disorders in Children - Pathogenesis and Treatment (Ishii E 編). Hematopoietic Stem Cells: The Basis of Normal and Malignant Hematopoiesis. 3-29 頁、2017 年

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：江口（石前）峰斉

ローマ字氏名：Minenori Eguchi-Ishimae

所属研究機関名：愛媛大学

部局名：医学部附属病院

職名：准教授

研究者番号（8桁）：50420782

研究分担者氏名：石井榮一

ローマ字氏名：Eiichi Ishii

所属研究機関名：愛媛大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：20176126

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。