

平成 22 年 4 月 22 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016042

研究課題名（和文） 白血病細胞のシグナルと分子標的治療

研究課題名（英文） Analysis of molecular mechanisms of leukemia

研究代表者

金倉 謙 (KANAKURA YUZURU)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20177489

研究成果の概要（和文）：我々は白血病治療における新たな分子標的を探索すべく、抗アポトーシス分子 Anamorsin、活性化型 c-kit, Flt3, FIP1L1-PDGFR、および RUNX1 変異に関して、造血細胞の増殖や白血病発症におけるそれぞれの機能や分子作用機序を詳細に解析した。その結果として、これら分子が新たな治療標的となる可能性を見出した。また、白血病幹細胞特異的に発現が認められる複数の分子の同定に成功した。

研究成果の概要（英文）：We have tried to identify signaling or anti-apoptotic molecules, which have potential for novel therapeutic targets for leukemic treatment. We analyzed the function and molecular mechanisms in hematopoietic cell growth and leukemogenesis of Anamorsin, activated c-kit and Flt3, FIP1L1-PDGFR, and RUNX1 mutations. As a result, we found that these molecules might be candidates for novel molecular targets. In addition, we also identified several molecules whose mRNA expression is observed in leukemic stem cells, but not in normal hematopoietic stem cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	14,300,000	0	14,300,000
2006 年度	14,300,000	0	14,300,000
2007 年度	14,300,000	0	14,300,000
2008 年度	14,300,000	0	14,300,000
2009 年度	14,300,000	0	14,300,000
総計	71,500,000	0	71,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：白血病、悪性リンパ腫、チロシンキナーゼ、アポトーシス、遺伝子変異、シグナル伝達、造血幹細胞

1. 研究開始当初の背景

リンパ造血細胞の増殖・分化・生死は、造血因子・サイトカインとそれら受容体システ

ムにより制御されている。特に、チロシンキナーゼの異常は、白血病の成因として極めて重要である。即ち、c-kit 活性化変異は、白

血病やヒト消化管ストローマ腫瘍などから検出される。これら c-kit 受容体チロシンキナーゼ (KIT) や類似の構造を有する FLT3 活性化変異は白血病の原因をなす得るものの、それらキナーゼ領域変異に対する有効な阻害剤は存在しない。

一方、我々が同定した新規抗アポトーシス分子 Anamorsin (AM) は、造血に必須の分子であることが明らかになった。即ち、AM 欠損マウスは胎生後期に造血障害にて死亡し、胎仔肝臓では多数の造血細胞がアポトーシスに陥っていた。さらに、AM は一部の白血病やリンパ腫では高発現しており、AM が腫瘍化に関与している可能性が強く示唆されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、白血病の発症に関するシグナル伝達機構を明らかにするとともに、腫瘍化シグナル分子や抗アポトーシス分子を標的とした新たな分子標的療法を開発することである。

3. 研究の方法

AM の結合蛋白は yeast two hybrid 法にて、機能解析は AM 欠損 (KO) マウスやトランスジェニックマウスを用いて行った。DNA 修復に関しては、メチルセルロース培養法を応用した *in vitro* DNA 修復アッセイにて評価した。白血病幹細胞特異的遺伝子発現が認められる分子は、DNA array や single-cell PCR により同定した。また、臨床検体やデータは、大阪大学医学部倫理委員会の許可を得た上で施行した。

4. 研究成果

(1) 抗アポトーシス分子 AM

① AM と Picot の相互作用の解析

AM と Picot の deletion mutant を用いて、Yeast-two-hybrid を行った。結果、アナモルシンの N 末側にあるメチルトランスフェラーゼモチーフを含む部位と Picot の N 末側にあるチオレドキシニンライクドメインにおいて、結合していることが明らかとなった。さらに、GST-Picot 融合蛋白質を用いて Pull-down assay を行い、アナモルシンと Picot の *in vitro* での結合を確認した。近年、Picot KO マウスを報告した論文 (Cha H, et al. J Mol Cell Cardiol 45(6): 796-803, 2008) によると、Picot KO マウスの表現型は、アナモルシン KO マウスと酷似していた。即ち、Picot KO マウスは、胎生致死で、胎児の身体のサイズは小さく、胎児肝も小さいことがわかった。以上より、アナモルシンと Picot は協同して、細胞死の抑制に作用する分子であり、どちらの分子も必須であることが推察された。

② AM-KO 胎児マウスから作製した MEF を用いたシグナル伝達の解析

AM-KO マウスの胎児から作製した MEF は、正常マウスの MEF と比較し、その増殖は極めて遅い。そこで、細胞増殖や生存に関わる分子の発現を DNA アレイにて調べた結果、特に AM-KO MEF において CyclinD1 分子の発現が著明に低下していた。CyclinD1 の発現を制御する種々のシグナル分子のリン酸化を網羅的に調べた結果、AM-KO MEF において、P38 MAPK や PKC のリン酸化の亢進もみられた。以上の結果から、AM は Picot を介し、PKC を負に制御し、そのシグナルの下流に P38 MAPK がある可能性が示唆された。

③ アナモルシン Tg マウスの解析

AM-Tg マウスは、生後 2 年経過しても、野生型 (WT) マウスと比較し、腫瘍の発生率の増加はみられなかった。また、AM-Tg マウスの脾臓のサイズは WT マウスと比較して差はみられないものの、脾臓内の B リンパ球の割合が増加していた。また、AM-Tg/P53-KO マウスを作製したところ、高率に脾臓の増大が認められ、その脾臓から得られた細胞を培養することで、サイトカイン非存在下で自然増殖する細胞株の樹立に成功した。さらに、AM 高発現 B リンパ球を LPS で刺激した際のシグナル伝達分子 (ERK1, 2, NF- κ B) のリン酸化を調べたところ、WT の B リンパ球と比較してこれらの分子のリン酸化の亢進が認められた。

④ 悪性リンパ腫症例における AM 高発現の意義の解析

対象は大阪リンパ腫研究会に登録された DLBCL 患者 234 症例とした。全症例を AM の発現強度にもとづき、全生存率 (OS) を解析した結果、AM の強発現群 (89 例) と陰性又は弱発現群 (145 例) との間に有意な差を認めなかった。しかし、Rituximab (Rx) による治療の有無で 2 群に分け OS を検討した場合、Rx による治療を行っていない群において AM を強く発現している症例は有意に生命予後が不良であった。また、国際予後指標 (IPI) における Low IPI 群において、あるいは、Non-GCB type において、AM 強発現症例の生命予後が有意に不良であった。以上より、AM が一部の悪性リンパ腫において強く発現しており、生物学的予後不良因子となりうると思われた。

⑤ AM-KO マウスの造血幹細胞の詳細な解析

造血幹細胞 (Lin⁻Scal⁺Kit⁺) から前駆細胞レベルにおいて AM の発現が強く、血球細胞の成熟に従い発現の低下がみられた。また AM-KO マウスの造血幹細胞数は約 3 分の 1 程度に低下しており、コロニー形成能も著しく低下していた。さらに、AM-KO マウスの造血

幹細胞活性は、正常と比較し、約5分の1に骨髄再構築能が低下していることも判明した。一方、共培養系とコロニー形成を組み合わせた研究から、AM-KO 胎児におかる造血能低下の原因として、造血幹細胞のみならず、その支持細胞にも異常があり、AMはその両方の細胞において、重要な役割をはたしていることが明らかとなった。

(2) チロシンキナーゼ・転写因子の異常と白血病

①変異 c-kit, Flt3 における活性化とシグナル伝達

野生型 c-kit 分子に存在するチロシン残基のうち、Tyr567はsrc family kinase (SFK)の活性化→p38MAP kinase 活性化→Ca influx→MAPkinase 活性化の順序で遊走能に関与するシグナル伝達に関与していた。更に、Tyr567からのSFKの活性化はGab2の活性化を介してRac/JNK, Rasを活性化させマスト細胞における増殖・分化に重要な働きを担っていた。一方、Tyr719はPI3kinaseの活性化からCa influxを生じ、Tyr567からのシグナル伝達と協調的に働いていることを明らかにした。c-Kitの恒常的活性化変異体Kit V814においては、Tyr719のPhe置換によってPI3kinaseの活性化が失われるだけでなく、キナーゼの活性化自身も著明に抑制された。Flt3の変異体Flt3 V835においてはTyr892, Tyr922のPhe変異はキナーゼ活性を著明に阻害し増殖・生存を完全に阻害した。更にこれらのチロシン残基は、Flt3-ITDやFlt3の他のキナーゼ領域の変異であるIle838delのキナーゼ活性にも重要であり、Flt3の活性化変異体においてその活性制御に共通する残基であった。一方、Flt3によるSTAT3の活性化には、Tyr567・Tyr573・Tyr769が重要であった。以上から、活性化変異型のチロシンキナーゼにはそれぞれ特異的な活性調節領域が存在すると考えられた。

レセプターc-Kit, FLT3の活性化を、抗チロシンリン酸化抗体を用いたウェスタンブロットティングで検出すると、野生型のリガンド依存性活性化においてはmature formのみが活性化しているが、変異型においては特にimmature formの活性化がmature formに比べて強いことが観察された。また、細胞外および膜貫通ドメインを欠失したKIT V814変異体に細胞膜アンカーリングシグナル (Src由来)のみを付加した分子においても、チロシンキナーゼの恒常的活性化が生じた。以上より、活性化変異体ではリガンド非依存性に二量体化もしくは細胞内ドメインがself associationすることで活性化を生じており、細胞膜へ発現していないimmature formにおいても活性化を生じると考えられた。

②FIP1L1-PDGFR α は造血幹/前駆細胞の好酸球系への分化を誘導する

造血幹細胞にFIP1L1-PDGFR α を発現させIL-5存在下で培養すると、コントロールと比較して、多くの好酸球が産生された。また、他の系統に既に分化が進んでいる巨核球・赤芽球前駆細胞 (MEP) やリンパ球共通前駆細胞 (CLP) に導入した場合、FIP1L1-PDGFR α 導入細胞では本来の赤芽球、リンパ球への分化がほぼ完全に阻害され、好酸球系への分化が誘導された。さらに、各種TKインヒビターを作用させたところMEK及びp38MAPKのインヒビターでFIP1L1-PDGFR α による好酸球誘導効果が阻害された。また、FIP1L1-PDGFR α 導入細胞においてGATA-2, CEBP α の発現が強く誘導され、FIP1L1-PDGFR α はPU.1の活性を阻害した。以上から、FIP1L1-PDGFR α は、Ras, p38を介して転写因子の発現誘導、活性阻害を誘導し、それら転写因子の発現と活性のバランスにより好酸球への分化及び好酸球性白血病の病態に寄与していると考えられた。

③bcr-ablとRasシグナルが赤芽球系造血に及ぼす影響についての解析

マウス骨髄幹/前駆細胞に変異遺伝子を導入し、赤芽球への分化と増殖をin vitroで検討した結果、bcr-ablや活性型N-Rasの発現は、赤芽球系細胞の増殖、赤芽球系コロニーの形成を阻害したが、JAK2 V816はむしろの促進した。一方、bcr-abl, N-Rasの強制発現は骨髄球系細胞の著明な増殖をもたらした。JAK2 V617Fの下流では特にSTAT5のシグナルが強いのに対し、bcr-ablの下流ではRasのシグナルが強いことが確認され、このことからbcr-ablによる赤芽球系造血の阻害は主に、その下流分子Rasによるものと考えられた。これら現象における分子メカニズムとして、GATA-1はMEK1との直接結合を介してRasのシグナルを阻害すること、GATA-1がMEKとの直接結合を介してRasシグナルを減弱し、その結果としてRasは赤芽球系細胞の増殖を抑制すること、を明らかにした。

④RUNX1変異とDNA損傷修復経路の異常

メチルセルロース培養法を応用したin vitro DNA修復アッセイを行った結果、RUNX1のC端欠失変異体を導入した32Dc13細胞(32D-RUNX1dC)は、対照細胞と比較して紫外線やガンマ線によるDNA損傷に対する修復能が低下していた。また、32D-RUNX1dCおよびRUNX1dC導入マウス造血幹細胞ではDNA損傷に対する初期修復応答を担うgadd45a遺伝子の発現が有意に低下していることが分かった。さらに、RUNX1がgadd45aの発現を転写レベルで調節していること、および、Gadd45aの外來性導入が32D-RUNX1dCのDNA修復能を

回復させることが判明した。以上より、*RUNX1* 変異は Gadd45a の発現を抑制することでゲノム不安定性を誘導し白血病発症に関与する可能性が考えられた。

(3) 造血幹細胞と白血病幹細胞

①血管内皮細胞抗原 ESAM の新たな造血幹細胞マーカーとしての意義

マウス胎仔肝から分離した造血幹細胞分画と早期リンパ球前駆細胞分画の発現遺伝子をマイクロアレイ法にて比較し、造血幹細胞分画に高発現する遺伝子として endothelial selective-adhesion molecule (ESAM) を見出した。

抗マウス ESAM 抗体を用い flow cytometry にて検討した結果、マウス胎仔肝の造血幹/前駆細胞分画に、ESAM を高発現する細胞が認められた。胎生 14.5 日目の胎仔肝の造血幹細胞分画 (Lineage marker (TER119, Gr1, Rag1)⁻ Scd1⁺ c-kit^{hi}; LSK 分画) は、ESAM^{hi} と ESAM^{lo} の 2 つの分画に分けることが出来た。細胞の機能解析を行った結果、骨髄赤芽球系コロニーアッセイでは、未分化前駆細胞コロニーである CFU-GEM が LSK ESAM^{hi} 分画に濃縮されていた。間質細胞 MS5 との共培養と限界希釈法を用いて、リンパ球産生能を持つ多能性前駆細胞の頻度を検討した結果、そのほとんどが ESAM^{hi} 分画に存在することがわかった。さらに致死量の放射線を照射したマウスへの移植実験では、ESAM^{hi} 分画のみが長期造血再構築能を持ち、二次移植の recipient に対し長期生着が可能であった。以上の結果から、胎生 14.5 日目の胎仔肝の LSK ESAM^{hi} 分画に、多能性造血前駆細胞や造血幹細胞が濃縮されることが証明された。以上より、ヒトの造血幹細胞の純化にも応用できる可能性が示唆された。

②白血病幹細胞における特異的遺伝子の発現解析

ヒト AML 細胞株 KG1a を免疫不全マウスに移植し、白血病モデルマウスの作製を行うことで種々評価系の確立を行った。免疫不全マウス生着後の細胞株は、生着前の細胞株より細胞死に対して抵抗性を示し、より早期からマウスに生着するとともに個体死を誘導したことから、異種移植を介してマウス個体において悪性度が高い(幹細胞に近い)細胞集団が濃縮されている可能性が示唆された。そこでマイクロアレイを用いて生着前後の細胞における遺伝子発現を網羅的に比較することで、幹細胞特異的な遺伝子候補の抽出を行った。一方 AML 患者骨髄において LSC 分画として報告されている CD34⁺CD38⁻分画は、その病型、病期により heterogeneous な細胞集団であることから、LSC の同定さらには LSC 特異的の表面マーカーの検出には、single cell

レベルでの遺伝子発現解析を行なう必要があると考えられた。そこで理化学研究所発生・再生科学総合研究センター浅原研究室との共同で single cell PCR 法の確立を行い、健常人ならびに患者から採取した D34⁺CD38⁻細胞における遺伝子発現解析を実施した。個々の細胞において抽出した幹細胞特異的の遺伝子候補の発現パターンと、これまでに AML の予後因子として報告されている Evi1 の発現パターンとを比較した場合、両者に相関が認められるものが数遺伝子確認された。健常人骨髄ではこのような遺伝子発現パターンを示す細胞 (Evi1 強発現かつ候補遺伝子強発現細胞) は認められず、また治療抵抗例では経過とともにこれらの細胞の割合が増加してくること、また骨髄異形成症候群からの白血化例では、これらの細胞は白血化の状態においてのみ認められることから、予後不良因子と候補遺伝子の発現とを組み合わせることにより、AML D34⁺CD38⁻細胞における LSC 分画を特定できる可能性が示唆された。

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 6 1 件)

- ① Yokota T, Oritani K, Kanakura Y (8 人中 8 番目). The endothelial antigen ESAM marks primitive hematopoietic progenitors throughout life in mice. *Blood* 113:2914-2923, 2009 (査読: 有)
- ② Fukushima K, Matsumura I, Kanakura Y (10 人中 10 番目). FIP1L1-PDGFRalpha imposes eosinophil lineage commitment on hematopoietic stem/progenitor cells. *J Biol Chem* 284:7719-7732, 2009 (査読: 有)
- ③ Matsumura I, Mizuki M, Kanakura Y. Roles for deregulated receptor tyrosine kinases and their downstream signaling molecules in hematologic malignancies. *Cancer Sci* 99:479-485, 2008 (査読: 有)
- ④ Satoh Y, Matsumura I, Kanakura Y (12 人中 12 番目). AML1/RUNX1 works as a negative regulator of c-Mpl in hematopoietic stem cells. *J Biol Chem* 283:30045-30056, 2008 (査読: 有)
- ⑤ Shizusawa T, Shibayama H, Kanakura Y (14 人中 14 番目). The expression of anamorsin in diffuse large B cell lymphoma: Possible prognostic biomarker for low IPI patients. *Leuk Lymphoma* 49:113-121, 2008 (査読: 有)
- ⑥ Ichii M, Oritani K, Kanakura Y (11 人中 11 番目). Regulation of human B

- lymphopoiesis by the transforming growth factor-beta superfamily in a newly established coculture system using human mesenchymal stem cells as a supportive microenvironment. *Exp Hematol* 36:587-597, 2008 (査読:有)
- ⑦ Ishiko J, Mizuki M, Kanakura Y (7人中7番目). An indolent subtype of "intravascular lymphoma": A case with a 3-year history of LDH elevation. *Leuk Lymphoma* 48:1872-1874, 2007 (査読:有)
- ⑧ Tanaka H, Matsumura I, Kanakura Y (9人中9番目). HOX decoy peptide enhances the ex vivo expansion of human umbilical cord blood CD34+ hematopoietic stem cells/hematopoietic progenitor cells. *Stem Cells* 24:2592-2602, 2006 (査読:有)
- ⑨ Kato H, Kashiwagi H, Kanakura Y (16人中16番目). Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:224-230, 2006 (査読:有)
- ⑩ Kamae T, Shiraga M, Kanakura Y (8人中8番目). Critical role of ADP interaction with P2Y₁₂ receptor in the maintenance of $\alpha_{IIb}\beta_3$ activation: association with Rap1B activation. *J Thromb Haemost* 4:1379-1387, 2006 (査読:有)
- ⑪ Kashiwagi H, Shiraga M, Kanakura Y (9人中9番目). Negative regulation of platelet function by a secreted cell repulsive protein, semaphorin 3A. *Blood* 106:913-921, 2005 (査読:有)
- ⑫ Ezoe S, Matsumura I, Kanakura Y (12人中12番目). GATA transcription factors inhibit cytokine-dependent growth and survival of a hematopoietic cell line through the inhibition of STAT3 activity. *J Biol Chem* 280:13163-13170, 2005 (査読:有)
- ⑬ Ishiko J, Mizuki M, Kanakura Y (8人中8番目). Roles of tyrosine residues 845, 892 and 922 in constitutive activation of murine FLT3 kinase domain mutant. *Oncogene* 24:8144-8153, 2005 (査読:有)
- ⑭ Ishiko E, Matsumura I, Kanakura Y (12人中12番目). Notch signals inhibit the development of erythroid / megakaryocytic cells by suppressing GATA-1 activity through the induction of HES1. *J Biol Chem* 280:4929-4939, 2005 (査読:有)
- ⑮ Oritani K, Kanakura Y. IFN-zeta/limitin: a member of type I IFN with mild lympho-myelosuppression. *J Cell Mol Med* 9:244-254, 2005 (査読:有)
- ⑯ Ishida N, Oritani K, Kanakura Y (10人中10番目). Differential effects of a novel IFN-zeta/limitin and IFN-alpha on signals for Daxx induction and Crk phosphorylation that couple with growth control of megakaryocytes. *Exp Hematol* 33:495-503, 2005 (査読:有)
- ⑰ Tanaka H, Matsumura I, Kanakura Y. Cell cycle regulation in hematopoietic stem/progenitor cells. *J Biol Sci* 5:50-60, 2005 (査読:有)
- ⑱ Tanaka H, Matsumura I, Yamashiro K, Kanakura Y. Cell cycle regulation in hematopoietic stem/progenitor cells. *Trends in Cell & Molecular Biology* 1:51-60, 2005 (査読:有)
- ⑲ Kashiwagi H, Shiraga M, Kanakura Y (7人中7番目), Tomiyama Y. Expression and subcellular localization of WAVE isoforms in the megakaryocyte / platelet lineage. *J Thromb Haemost* 3:361-368, 2005 (査読:有)
- ⑳ Shiraga M, Kanakura Y (8人中8番目). Impaired platelet function in a patient with P2Y₁₂ deficiency caused by a mutation in the translation initiation codon. *J Thromb Haemost* 3:2315-2323, 2005 (査読:有)
- [学会発表] (計48件)
- ① Kanakura Y. Safety and efficacy of Eculizumab in Japanese PNH patients: AEGIS phase II clinical study results. 第71回日本血液学会学術集会 (2009.10.23-25, 京都)
- ② Yokota T. The endothelial antigen ESAM marks hematopoietic stem/progenitor cells throughout ontogeny in mice. 第71回日本血液学会学術集会 (2009.10.23-25, 京都)
- ③ Satoh S. RUNX1 controls nucleotide excision repair (NER) system through transcriptional regulation of Gadd45a. 第71回日本血液学会学術集会 (2009.10.23-25, 京都)
- ④ 谷村 朗. 抗アポトーシス分子 Anamorsin の造血幹細胞における発現と機能解析. 第71回日本血液学会学術集会 (2009.10.23-25, 京都)
- ⑤ Kanakura Y. Safety and efficacy of the terminal complement Inhibitor

- Eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Aegis phase II clinical study results. The American Society of Hematology 50th Annual meeting (2008.12.6-9, San Francisco, USA)
- ⑥ Satoh Y. Roles for the AML1/RUNX1 point mutation in the pathogenesis of MDS/AML. The American Society of Hematology 50th Annual meeting (2008.12.6-9, San Francisco, USA)
- ⑦ 小原尚恵. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)におけるアナモルシンの発現: アナモルシンは低リスク症例において生物学的予後因子となりうる. 第105回日本内科学会総会・講演会(2008.4.11-13, 東京)
- ⑧ Fukushima K. FIP1L1/PDGFR[alpha] imposes commitment towards eosinophil lineage on hematopoietic stem/progenitor cells by modifying the expression and function of lineage specific transcription factors. American Society of Hematology 49th Annual meeting (2007.12.8-11, Atlanta, USA)
- ⑨ 福島健太郎. FIP1L1/PDGFR α imposes commitment towards eosinophilic lineage on hematopoietic stem/progenitor cells. 第66回日本癌学会総会(2007.10.3-5, 横浜)
- ⑩ 齋藤有理. Anamorsin is a prognostic biomarker for low IPI DLBCL patients. 第66回日本癌学会総会(2007.10.3-5, 横浜)
- ⑪ 福島健太郎. 腫瘍性チロシンキナーゼによる病型決定機構:FIP1L1/PDGFR α による好酸球系細胞への選択的誘導. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会(2007.10.11-13, 横浜)
- ⑫ 沈沢尚恵. Anamorsinトランスジェニックマウスの作製と解析. 第65回日本癌学会学術総会(2006.9.28-30, 横浜)
- ⑬ 沈沢尚恵, 大阪リンパ腫研究会. 濾胞性リンパ腫における抗アポトーシス分子 Anamorsin の発現. 第68回日本血液学会総会・第48回日本臨床血液学会総会 合同開催(2006.10.6-8, 福岡)
- ⑭ Kanakura Y. Regulation and dysregulation of hematopoiesis by a cytokine induced antiapoptotic molecule Anamorsin. XXXth World Congress of the International Society of Hematology (2005.9.28-10.2, Istanbul, Turkey)
- ⑮ Satoh Y. The function of AML1 (RUNX1)

- C-deletion mutant in hematopoietic stem/progenitor cells. The American Society of Hematology 47th Annual Meeting (2005.12.10-13, Atlanta, USA)
- ⑯ 佐藤友亮. ML1 の C 端欠失変異体が造血幹/前駆細胞に及ぼす影響についての解析. 第64回日本癌学会学術総会(2005.9.14-16, 北海道)

〔図書〕(計22件)

- ① 金倉 譲. 東京大学出版会. がん細胞の生物学(高井義美, 秋山 徹編)2006, pp64-81
- ② 金倉 譲. 中外医学社. Annual Review 血液 2005(高久文磨, 溝口秀昭, 坂田洋一, 金倉 譲, 小島勢二編)2005, pp190-199
- ③ 金倉 譲, 水木満佐央. 医学書院. インフォームド・コンセント-その理論と書式実例(前田正一編)2005, pp152-158

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.hematology.pro/xoops/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金倉 譲 (KANAKURA YUZURU)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 20177489

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし