

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10115

研究課題名(和文) 小児白血病の前白血病幹細胞の同定と標的治療の開発の試み

研究課題名(英文) Characterization of pre-leukemic stem cells in childhood acute lymphoblastic leukemia

研究代表者

江口 峰斉 (Eguchi-Ishimae, Minenori)

愛媛大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50420782

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)：小児期の白血病で高頻度に認められるMLL-AF4融合遺伝子陽性の急性リンパ性白血病(ALL)とTEL-AML1融合遺伝子陽性ALLの白血病モデルをマウスES細胞と免疫不全マウスへの移植実験系を用いて作製した。これらの白血病特異的な融合遺伝子の存在のみでは白血病化には十分ではなく、前白血病幹細胞の形成段階にとどまることが示された。これらの前白血病幹細胞へのレトロウイルスによるランダムな挿入変異の導入実験により、何らかの付加異常が最終的な白血病幹細胞への進展と白血病化には必須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

白血病における前白血病幹細胞の存在は以前から示唆されてきたが、小児白血病における詳細な研究は少ない。前白血病幹細胞は多様な白血病幹細胞を生み出す発生源となり、白血病再発・治療抵抗性の原因となり得る細胞であるが、現在まで治療対象としての研究もなされていない。白血病の再発の連鎖を断ち切るためには前白血病幹細胞の根絶が必須であり、その生存・維持のメカニズムと白血病幹細胞への進展のメカニズムが明らかになれば、新たな分子標的療法の開発へつながり、小児のみならず、成人領域の白血病患者の予後改善が可能となる。

研究成果の概要(英文)：MLL-AF4 and TEL-AML1 fusion genes are frequently observed in childhood acute lymphocytic leukemia (ALL). Leukemogenic process with these fusion genes were analyzed in vitro and in vivo with mouse embryonic stem (ES) cell expressing MLL-AF4 or TEL-AML1 fusion and immunodeficient mice (NOG mice) transplanted with fusion gene-expressing ES cell-derived immature hematopoietic cells. It was shown that the presence of these leukemia-specific fusion genes alone was not sufficient for leukemic transformation and hematopoietic progenitors with MLL-AF4 or TEL-AML1 fusion still remained at the stage of pre-leukemic stem cell without full transformation activity to cause leukemia rapidly in immunodeficient mice. These pre-leukemic stem cells could progress to leukemic stem cell after introducing random insertional mutations by retroviral integration indicating that some additional genetic abnormalities may be essential for the final progression to leukemic stem cells and leukemic transformation.

研究分野：小児科学

キーワード：小児白血病 白血病幹細胞 前白血病幹細胞 MLL-AF4融合遺伝子 TEL-AML1融合遺伝子

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 白血病の多段階発がん付加的遺伝子異常の重要性

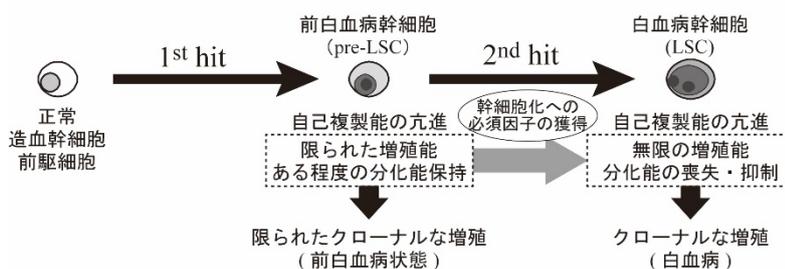
白血病細胞は正常な分化から逸脱し、無秩序な増殖能を獲得した未分化造血細胞(いわゆる白血病幹細胞)より形成される腫瘍である。白血病を含む造血器腫瘍ではしばしば病型特異的な染色体転座がみられ、多くの場合その転座切断点には造腫瘍活性を有する様々な融合遺伝子が形成される。これらの病型特異的な染色体異常は白血病幹細胞の形成に必須で、予後の予測、治療法の選択に非常に重要な因子である。一方様々なマウスモデルを用いた研究では、これらの病型特異的な融合遺伝子の多くは腫瘍活性(自己複製能の亢進、分化抑制)を示すが、単独ではマウスに白血病を発症させることはできないことから、付加的な遺伝子異常の重要性が示唆されてきた。

次世代シーケンサーによる遺伝子変異の網羅的な解析により、実際に白血病細胞は複数の driver 変異(白血病発症に関与する変異)を保持していることが明らかになってきた。すなわち白血病は病型特異的な融合遺伝子などのいわゆる 1st hit の遺伝子変異と 2nd hit である付加的遺伝子異常の組み合わせにより多段階に形成される腫瘍であることを示している。

### (2) 白血病幹細胞(leukemic stem cell)と前白血病幹細胞(pre-leukemic stem cell)

正常造血においては、造血幹細胞を頂点とする分化の階層性が存在する。ごく少数の造血幹細胞のみが自己複製能と全ての血球系統への分化能を有しており、分化に伴い、自己複製能と他系統への分化能を喪失することにより造血システムが厳密に制御されている。白血病幹細胞(leukemic stem cell, LSC)の概念は当初急性骨髄性白血病(AML)で提唱され、白血病細胞にも階層性が存在することが示された。多段階発がんの観点から、白血病幹細胞は腫瘍化に必要な複数の遺伝子変異を獲得した細胞であり、十分な遺伝子変異を持たない前段階の細胞である前白血病幹細胞(pre-leukemic stem cell, pre-LSC)の存在が想定され、実際に証明されている(Corces-Zimmerman MR ら, *Leukemia* 28:2276, 2014)。TEL-AML1 融合遺伝子は小児期の ALL で最も高頻度に認められる遺伝子異常であるが、白血病を発症していない臍帯血の 1-2%に  $10^{-3}$ - $10^{-4}$  の頻度で検出される(Eguchi-Ishimae M ら, *Blood* 97:737, 2001)。また成人の AML にしばしば認められる DNMT3 遺伝子異常は非白血病症例でも認められる。このような細胞は TEL-AML1 ないしは DNMT3 変異など単独の遺伝子変異のみを有する細胞であり、限定的に clonal に増殖する能力を有しているが、正常な造血細胞を凌駕して白血病を発症する能力は乏しい。これらの細胞が前白血病幹細胞と考えられ、白血病幹細胞の発生母地となる細胞群である(図1)。

図1 前白血病幹細胞(pre-LSC)と白血病幹細胞(LSC)



### (3) 小児白血病における前白血病幹細胞と白血病発症過程

小児期の白血病の特徴の一つは白血病細胞の形成が胎生期に遡るということである(Greaves MF ら, *Nat Rev Cancer* 3:639, 2003)。小児期の主な病型である ALL においては MLL-AF4 融合遺伝子陽性の乳児 ALL、小児期に発症する TEL-AML1 陽性 ALL や、高 2 倍体性の染色体異常を有する ALL、T 細胞性 ALL、さらには AML1-ETO 陽性 AML でも白血病細胞の胎生期起源が証明されており、小児期の後半に発症する白血病でさえ白血病細胞が胎児期に由来する可能性が指摘されている(Eguchi-Ishimae M ら, *Blood* 97:737, 2001、*Blood* 111:376, 2008)。すなわち小児白血病では前白血病幹細胞は胎生期に形成され、胎生期の造血細胞への過剰な増殖刺激による 1st hit の遺伝子変異の形成がその背景にあると考えられる。白血病幹細胞への進展に必要な付加的遺伝子異常の獲得により白血病の発症に導かれるが、前白血病幹細胞は異なる遺伝子異常を有する多様な白血病幹細胞形成の源となりうることから白血病の再発、クローン進化の源泉となる。

### (4) 治療標的としての前白血病幹細胞

AML1-ETO 陽性 AML においては治療により完全寛解を達成し治癒した後も AML1-ETO 陽性だが付加異常を持たない前白血病幹細胞が長期にわたり残存する。このように治療抵抗性の前白血病幹細胞/白血病幹細胞は骨髄の骨内膜に接して存在することが示されている(Ishikawa F ら, *Nat Biotechnol* 25:1315, 2007)。白血病幹細胞は化学療法に抵抗性で、根治を目指す白血病治療の理想的な治療標的として捉えられている。一方、前白血病幹細胞は白血病細胞と同様に化学療法には抵抗性であるが、白血病幹細胞が根絶した後も残存する可能性がある。また難治性、予後不良群に分類される白血病(MLL 転座型白血病、Ph 陽性 ALL、Ph-like ALL など)においては、残存する前白血病幹細胞による新たな白血病幹細胞の供給と白血病幹細胞の多様性が易再発性、難治性の原因となっている可能性がある。これらの点から、特に難治性白血病において、前白血病幹細胞に対する標的治療の意義は大きい。前白血病幹細胞の存在様式とその生存・維持のメカニズム、さらに白血病幹細胞への進展のメカニズムの解明は有効性の高い新たな治療方法の開発において極めて有用である。

## 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など一部の白血病は治療抵抗性で予後不良である。また 30%程度認められる再発症例の予後改善は未だ十分ではなく、新たな治療戦略を必要とする。遺伝子異常により自己複製能を獲得した造血細胞は前白血病幹細胞となり、さらに増殖能、分化抑制能を付与する遺伝子異常の獲得により白血病幹細胞が形成される。前白血病幹細胞は白血病幹細胞の発生源であり、治療後も残存することから再発の母地ともなる。

本研究では小児白血病における前白血病幹細胞の存在様式と生存・維持のメカニズムの解明、化学療法抵抗性の白血病幹細胞への進展のメカニズムを明らかにすることを目指す。得られた知見から前白血病幹細胞を標的とした新たな分子標的療法の開発を目指す。主に小児白血病検体を用いた免疫不全マウスへの移植モデルを用いて解析を行い、さらに詳細なモデルの作成には白血病特異的遺伝子異常を導入したマウス ES 細胞・造血幹細胞を用いる。得られた成果を基に効果的な白血病の分子標的療法の開発につなげたい。

## 3. 研究の方法

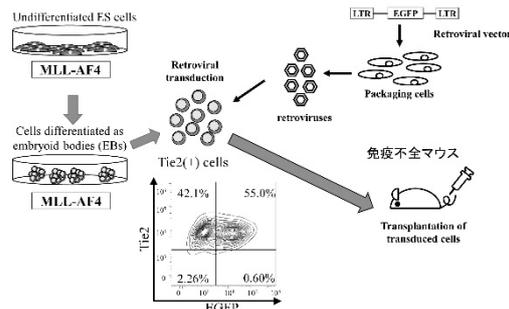
### (1) 前白血病幹細胞の生体内での存在様式と維持・増殖のメカニズムの解明

TEL-AML1 および MLL-AF4 融合遺伝子を発現するマウス ES 細胞から得られた未分化造血細胞(胎児肝未分化造血細胞に相当)を用いて、前白血病幹細胞のマウス体内での存在様式とその維持機構についてモデルマウスを用いて詳細に検討した。具体的にはこれらの融合遺伝子を発現するマウス ES 細胞を未分化造血幹細胞である Tie2 陽性細胞や、未分化 B リンパ球前駆細胞である B220 陽性細胞へ分化させ、免疫不全マウスへ移植した。この移植マウスの骨髄や肝臓等の組織における TEL-AML1 や MLL-AF4 陽性細胞の生着の有無と表現型を詳細に解析し、生着に必要な遺伝子・シグナル経路を明らかにすることを試みた。

### (2) 腫瘍化の協働因子(付加異常)の同定

MLL-AF4 および 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 MSCV 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、コロニープレッシングアッセイを行い、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、これらの融合遺伝子による腫瘍化に必要な付加異常の同定を試みた。またレトロウイルスによる挿入変異を導入した造血前駆細胞を免疫不全マウス(NOG マウス)へ移植し、白血病などの腫瘍の発生について観察した。移植マウスに発生した腫瘍から DNA を抽出し、レトロウイルスの挿入部位を inverse PCR 法を用いて検索し、影響を受けた遺伝子を同定した(図 2)。

図2 MLL-AF4陽性細胞の腫瘍形成能



### (3) 小児白血病における前白血病幹細胞の同定・分離

免疫不全マウスを用いたヒト白血病モデルは白血病幹細胞の同定に非常に有用な実験系である。小児白血病症例の初発時および治療後の検体を免疫不全マウスへ移植し、患者白血病を再現するとともに、前白血病幹細胞の生着・分離を試みた。また初発時の白血病細胞の有する遺伝子変異をエクソーム解析で網羅的にスクリーニングし、前白血病幹細胞の有する遺伝子変異と比較検討した。

### (4) 前白血病幹細胞の維持メカニズム・白血病幹細胞への進展メカニズムに基づいた新たな治療法開発の可能性の追求

上記の解析で得られた結果を基に、治療標的となりうる分子とその阻害による影響を検討した。またトランスクリプトーム解析による網羅的な遺伝子発現解析による比較解析を行い、白血病幹細胞で優位に活性化している分子・シグナル経路の検索を行い、標的治療が可能な分子の同定を試みた。

## 4. 研究成果

### (1) 前白血病幹細胞の生体内での存在様式と維持・増殖のメカニズムの解明

MLL-AF4 あるいは TEL-AML1 融合遺伝子を発現するマウス ES 細胞から得られた未分化造血細胞(Tie2 陽性細胞)を免疫不全マウスに移植するとほとんどのマウスが比較的長期の観察期間の後に腫瘍を発生した。このことからこれらの融合遺伝子のみでは白血病幹細胞は形成されず、経過中に何らかの付加異常が加わることにより白血病幹細胞が形成され、最終的にマウスに腫瘍が発症すると考えられた。これらの融合遺伝子のみを有するマウス ES 細胞はそれ自体では移植マウスに白血病を生じる割合は低いことから MLL-AF4 および TEL-AML1 陽性細胞はいわゆる前白血病幹細胞に相当すると考えられた。

### (2) 腫瘍化の協働因子(付加異常)の同定

MLL-AF4 および TEL-AML1 融合遺伝子を発現するマウス ES 細胞から得られた未分化造血幹細胞(前白血病幹細胞)を用いて、前白血病幹細胞から白血病幹細胞形成のモデルとして、白血病

幹細胞への進展に必要な因子の同定を試みた。

白血病幹細胞への進展に必要な付加異常を導入するために、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導入し、ランダムな挿入変異を導入した。挿入変異を生じた MLL-AF4 ないしは TEL-AML1 陽性マウス ES 細胞由来の造血前駆細胞はレトロウイルス未導入の細胞と比較して移植後早期に免疫不全マウスに腫瘍を発生させることが示された。免疫不全マウスに発生した腫瘍細胞から DNA を抽出し、レトロウイルスの挿入部位の解析を行った。まずサザンブロッティング法による挿入部位の解析

では MLL-AF4、TEL-AML1 陽性細胞由来の造血前駆細胞はともにオリゴクローナルに増殖して腫瘍化しており、腫瘍化に際してクローンの選択が行われていることが示された (図 3)。実際にどのような遺伝子が腫瘍化の促進に作用しているのかを同定するために、腫瘍細胞から抽出した DNA を用いて inverse PCR 法による MSCV レトロウイルスベクターの挿入部位の同定を試みた。解析の結果、レトロウイルスベクター配列の挿入領域から腫瘍化への関与が疑われる複数の遺伝子が同定されたが、その中には造血細胞の分化に関与する遺伝子も含まれていた。MLL-AF4 陽性細胞と TEL-AML1 陽性細胞ではレトロウイルスの挿入様式が異なっており、MLL-AF4 陽性細胞由来の腫瘍細胞では遺伝子の 5'側の非翻訳領域(UTR)などの発現調節領域への挿入が多く認められる傾向があるのに対して、TEL-AML1 陽性細胞由来の腫瘍細胞では遺伝子領域内へのレトロウイルスの挿入が特徴的に認められた。これらの挿入変異の結果、MLL-AF4 陽性細胞由来の腫瘍細胞ではレトロウイルス挿入部位近傍の遺伝子の発現上昇が認められ、逆に TEL-AML1 陽性細胞由来の腫瘍細胞ではレトロウイルス挿入部位の遺伝子発現の低下が認められた。すなわち MLL-AF4 陽性の腫瘍においては何らかの遺伝子の発現上昇が付加異常として腫瘍への進展に必要なものに対して、TEL-AML1 陽性腫瘍においては何らかの遺伝子機能の抑制(がん抑制遺伝子などの抑制)が腫瘍への進展に必要な付加異常であると考えられた。これらの同定された白血病化に関与する遺伝子候補について、遺伝子機能のノックアウトや遺伝子機能の補完により白血病細胞増殖抑制が可能かどうか今後も解析を継続する。

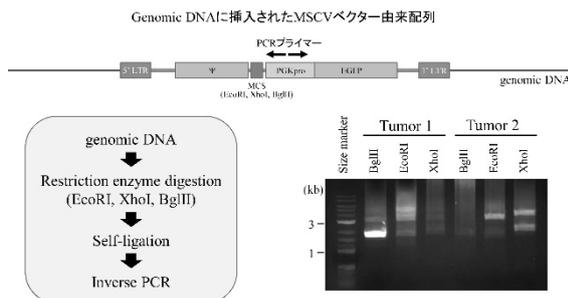
### (3) 小児白血病における前白血病幹細胞の同定・分離(マウス移植モデルを用いた解析)

MLL 融合遺伝子を有する急性骨髄性白血病の移植モデルを用いて解析を行った。小児期の急性白血病の初発時(再発時)、寛解期の患者骨髄血を NOG マウスに移植し、白血病細胞の生着の有無を検討した。初発時および再発時の白血病細胞を含む骨髄血・末梢血は移植した免疫不全マウスに生着し、比較的短期間でマウスに白血病を引き起こした。寛解期の患者検体の免疫不全マウスへの移植では、長期間(6ヶ月以上)の観察期間の後でもマウスに白血病の発生は認めず、active な白血病幹細胞の残存は否定的であった。移植後のマウスにはヒト由来の造血細胞の生着を認めており、これらの細胞を分離し詳細な解析を続けている。

### (4) 前白血病幹細胞の維持メカニズム・白血病幹細胞への進展メカニズムに基づいた新たな治療法開発の可能性の追求

MLL-AF4 陽性白血病で発現している TWEAK 受容体の FN14 (TNFRSF12A)は細胞の増殖に関与する FLT3 遺伝子の発現が高い細胞で発現しており、FN14 の白血病形成への関与が考えられた。この FN14 受容体の阻害が白血病細胞の増殖に及ぼす影響を検討するために、FN14 受容体の阻害剤を用いた実験を行ったが FN14 阻害剤により白血病細胞株の増殖能やマウスへの白血病発症能に影響は認めなかった。その他の遺伝子を標的とした阻害剤の検討も今後継続していく予定である。

図3 レトロウイルス挿入部位の同定



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Eguchi Ishimae Minenori, Tezuka Mari, Kokeyuchi Tomoki, Nagai Kozo, Moritani Kyoko, Yonezawa Sachiko, Tauchi Hisamichi, Tokuda Kiriko, Ishida Yasushi, Ishii Eiichi, Eguchi Mariko	4. 巻 58
2. 論文標題 Early detection of the PAX3 FOXO1 fusion gene in circulating tumor derived DNA in a case of alveolar rhabdomyosarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 521 ~ 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1002/gcc.22734	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moritani K, Nagai K, Ochi F, Yonezawa S, Takemoto K, Tokuda K, Tauchi H, Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E	4. 巻 35
2. 論文標題 Prolonged adrenal insufficiency after high-dose glucocorticoid in infants with leukemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Hematology and Oncology	6. 最初と最後の頁 355-361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08880018.2018.1539148	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moritani K, Nakano N, Yonezawa S, Ochi F, Tauchi H, Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, Nagai K	4. 巻 35
2. 論文標題 Usefulness of positron emission tomography-CT for diagnosis of primary bone marrow lymphoma in children.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Hematology and Oncology	6. 最初と最後の頁 125-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08880018.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eguchi M, Yagi C, Tauchi H, Kobayashi M, Ishii E, Eguchi-Ishimae M	4. 巻 35
2. 論文標題 Exon skipping in CYBB mRNA and skewed inactivation of X chromosome cause late-onset chronic granulomatous disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Hematology and Oncology	6. 最初と最後の頁 341 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08880018.2018.1522402	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eguchi M, Ozaki E, Yamauchi T, Ohta M, Higaki T, Masuda K, Imoto I, Ishii E, Eguchi-Ishimae M	4. 巻 176
2. 論文標題 Manifestation of recessive combined D 2 , L 2 hydroxyglutaric aciduria in combination with 22q11.2 deletion syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American J Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 351-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.38578	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石井榮一、江口真理子、石前峰音	4. 巻 55
2. 論文標題 乳児白血病の病態解明と治療研究の変遷	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 345-351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 江口真理子、石前峰音、石井榮一	4. 巻 37
2. 論文標題 ゲノム研究の臨床応用-小児科学講座における取り組み-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 愛媛医学	6. 最初と最後の頁 124-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tezuka Yuko, Fukuda Mitsumasa, Watanabe Shohei, Nakano Takeshi, Okamoto Kentaro, Kuzume Kazuyo, Yano Yoshiaki, Eguchi Mariko, Ishimae Minenori, Ishii Eiichi, Miyazaki Tatsuhiko	4. 巻 68
2. 論文標題 Histological characterisation of visceral changes in a patient with type 2 Gaucher disease treated with enzyme replacement therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Cells, Molecules, and Diseases	6. 最初と最後の頁 194 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcnd.2016.11.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Suguru, Tamura Akihiro, Saito Atsuro, Hasegawa Daiichiro, Nino Nanako, Yokoi Takehito, Tahara Teppei, Kozaki Aiko, Kishimoto Kenji, Ishida Toshiaki, Kawasaki Keiichiro, Mori Takeshi, Nishimura Noriyuki, Ishimae Minenori, Eguchi Mariko, Kosaka Yoshiyuki	4. 巻 106
2. 論文標題 Reemergence of translocation t(11;19)(q23;p13.1) in the absence of clinically overt leukemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 847 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2289-y	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 石前峰斉、森谷京子、永井功造、宮脇零士、米澤早知子、宮本真知子、手束真理、田内久道、石井榮一、江口真理子
2. 発表標題 小児急性リンパ性白血病におけるDUX4-IGH融合遺伝子の迅速な同定
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Iwabuki H, Ishii E
2. 発表標題 Leukemogenic pathway of MLL-AF4 fusion-positive acute lymphoblastic leukemia.
3. 学会等名 Global Summit on Hematologic Malignancies (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 小児急性リンパ性白血病におけるFGFR1の高発現
3. 学会等名 第80回日本血液学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江口真理子、相原香織、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
2. 発表標題 網羅的遺伝子解析により診断したD-2-hydroxyglutaric aciduriaとIDH2変異によるTリンパ球のクローナルな増殖
3. 学会等名 第63回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江口真理子、石前峰斉
2. 発表標題 MLL-AF4転座型急性リンパ性白血における付加的遺伝子異常の意義
3. 学会等名 第77回日本癌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eguchi M. Eeuchi-Ishimae M. Ishii E
2. 発表標題 Leukemogenic pathway of MLL-AF4 fusion-positive acute lymphoblastic leukemia.
3. 学会等名 59th Annual meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 江口真理子
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第59回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 江口真理子、尾崎依里奈、山内俊史、太田雅明、檜垣高史、石井榮一、石前峰斉ら
2. 発表標題 Manifestation of recessive combined D-2-,L-2-hydroxyglutaric aciduria in combination with 22q11.2 deletion syndrome.
3. 学会等名 第62回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石井 榮一  (Ishii Eiichi)  (20176126)	愛媛大学・医学系研究科・教授   (16301)	
研究分担者	江口 真理子  (Eguchi Mariko)  (40420781)	愛媛大学・医学系研究科・教授   (16301)	