

令和 3 年 5 月 13 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04039

研究課題名(和文) ダウン症候群に合併する急性巨核芽球性白血病の多段階発症の分子機構

研究課題名(英文) Multistep molecular mechanisms for acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome

研究代表者

伊藤 悦朗 (Ito, Etsuro)

弘前大学・医学研究科・特任教授

研究者番号：20168339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,900,000円

研究成果の概要(和文)：ダウン症(DS)新生児の約10%に異常な芽球の急激な増殖を特徴とする一過性骨髄異常増殖症(TAM)が発症する。TAMは自然寛解した後に高頻度で急性巨核芽球性白血病(DS-AMKL)に進展するが、その仕組みはまだ完全には解明されていない。我々が見出した新規変異遺伝子IRX1、ZBTB7AとNFIAの機能解析を行い、その不活化がMYC/E2F経路の活性化に繋がることを見出した。さらに、RUNX1の部分的タンデム重複(PTD)を高頻度に見出した。RUNX1-PTDノックインマウスは高率に白血病を発症した。これらの変異はDS-AMKLに極めて特異的で、その発症に重要な役割を果たしていると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ダウン症(DS)は、多段階の白血病発症機構を解明する上で貴重な疾患である。本研究では、複数の異なる遺伝子の不活化変異により、DS-AMKL細胞でMYC/E2F経路の活性化が起こることを初めて明らかにした。共通に障害されるMYC経路などを標的とした革新的な新規治療法の開発が期待できる。さらに、21番染色体上に存在するRUNX1遺伝子のPTDをDS-AMKLで高頻度に見出した。RUNX1-PTDノックインマウスを用いて、この構造異常が実際に白血病の多段階発症に重要な役割を果たすことを明らかにした。本研究成果は、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。

研究成果の概要(英文)：About 10% of neonates with Down syndrome (DS: trisomy 21) develop TAM, which is characterized by rapid proliferation of abnormal blast cells. It frequently progresses to acute megakaryoblastic leukemia (DS-AMKL) after spontaneous regression, whose mechanism has not fully been elucidated. We identified novel mutational targets including the IRX1, ZBTB7A and NFIA genes, inactivation of which is implicated in an upregulated MYC/E2F pathway. We also found frequent partial tandem duplications (PTD) affecting the RUNX1 gene, which induced leukemia in a knock-in mouse model. Highly specific to DS-AMKL, these lesions highlight the mechanism that is unique to DS-related myeloid leukemogenesis.

研究分野：小児血液学

キーワード：ダウン症候群 TAM 急性巨核芽球性白血病 MYC/E2F経路

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ダウン症では、前白血病状態TAMから真の白血病である急性巨核芽球性白血病 (DS-AMKL) へ進展するまでの過程を観察できる。このため、白血病発症機構を解明する上で貴重な疾患である。

我々は、DS-AMKLへの進展に必要な付加的な遺伝子異常を同定するために、次世代シーケンサーを用いて全エクソーム解析やターゲットシーケンスでTAM/DS-AMKL検体の網羅的遺伝子解析を行った。その結果、TAMは21トリソミーと*GATA1*変異のみで発症し、TAMのサブクローンにコヒーシン/*CTCF*、エピジェネティック制御因子および*RAS*/チロシンキナーゼなどの遺伝子異常が加わりDS-AMKLに進展することが明らかになった。

この研究により、白血病進展の大まかな道筋が示された。しかし、全エクソーム解析は14例のDS-AMKLで行ったのみであり、付加的な遺伝子異常の全体像を把握するためには十分な数ではないと考えられた。そこで、さらに39例のDS-AMKLの全エクソーム解析を行い、DS-AMKLで繰り返し変異が認められる新規遺伝子を同定した。この結果を受けて、頻回に変異がみられた遺伝子については、128例のDS-AMKLの検体を用いてターゲットシーケンスを行った。発見した遺伝子変異の中には、これまで白血病を含めた悪性腫瘍で変異の報告のない遺伝子が多数含まれていた。また、その多くが、赤血球・巨核球分化に関わると考えられる遺伝子であった。これらの未発表の発見が本研究の背景になっており、新規原因遺伝子の詳細な機能解析をすることにより、ダウン症関連白血病のみならず、骨髄球系白血病発症機構が明らかになると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者らが発見したDS-AMKLの新規遺伝子変異の機能解析を行い、白血病の多段階発症の仕組みを解明し、新規治療法の開発に繋げることである。具体的には以下の2点の目的に焦点を絞って研究を行う。

1. 新規遺伝子変異が、TAMからDS-AMKLを引き起こす仕組みを解明する。
2. 新規治療法開発のために、様々な遺伝子変異によって共通に障害される経路を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では、申請者らが発見したDS-AMKLの新規遺伝子変異の機能解析を行い、白血病の多段階発症の仕組みを解明する。さらに、様々な遺伝子変異によって共通に障害される経路を明らかにし、新規治療法の開発に繋げる。

この研究目的を達成するため、利点の異なる3つのシステム (① DS-AMKL 細胞株、② 遺伝子改変マウス、③ ヒト化マウス移植モデル (ゼノグラフト)) を用いてDS-AMKLで新規遺伝子変異の機能解析を行う。

① DS-AMKL 細胞株: ターゲットシーケンス解析により、機能喪失変異を有する細胞株 (*IRX1* 変異: 3株、*NF1A* 変異: 2株、*ZBTB7A* 変異: 1株) を同定した。恒常的なIRES-GFP発現ベクター (レトロウイルスベクター) を用いて、これらの遺伝子変異を有するDS-AMKL細胞株にそれぞれの野生型遺伝子を発現させると、細胞増殖が低下することを予備実験で確認した。

② 遺伝子改変マウスモデル: CRISPR/Cas9システムを用いて、*IRX1*などの遺伝子改変マウスを作製し、白血病の発生などについて解析する。なお、ノックインマウス作製については、実績のある施設 (大学の動物実験施設あるいは会社) に委託し共同研究を行う。

③ゼノグラフトモデル: 中畑龍俊博士 (京都大学) との共同研究により、免疫不全マウスであるNOGマウスにプライマリーのTAM細胞を移植することに成功し、TAMが白血病 (DS-AMKL)

に進展する過程を *in vivo* で観察できるようになった (Blood 2013)。この系を用いて、様々な遺伝子変異によって共通に障害される経路が同定された場合は、選択的阻害剤の効果を検証する。なお、本研究では、変異頻度が高い遺伝子変異を優先して解析するが、特に頻度が高く有用と考えられる、*RUNX1*-PTD と *IRX1* に重点を置いて研究を進める。

4. 研究成果

1) ゲノム解析

我々は、TAMからAMKLに進展する時に必要な *GATA1* 以外の付加的遺伝子異常 (コヒーシン、*CTCF* など) を同定した (Nature Genetics 2013)。しかし、新規遺伝子変異を同定するための全エクソーム解析 (WES) は14例のDS-AMKLで行ったのみであり、付加的な遺伝子異常の全体像を把握するためには十分な数ではないと考えられた。そこで、Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) による前方視的多施設共同臨床研究AML-D11の余剰検体を用いて、39例のDS-AMKLのWESを施行した。コントロールとしてはMRD解析用の寛解時検体を使用した。以前に行ったWESの結果も併せ、6個の新規ドライバー遺伝子 (*ZBTB7A*、*IRF2*、*NFE2*、*MBNL1*、*IRX1* および *NF1A*) を含む20遺伝子が同定された。次に、これらの遺伝子変異の頻度を調べるために、これまで骨髄系造血腫瘍で変異の報告のある遺伝子も含めて343遺伝子を標的としたターゲットシーケンスを多くの臨床検体 (DS-AMKL 159例、TAM 143例、non-DS-AMKL 34例) を用いて施行した。驚いたことに、これまで白血病で報告のない *RUNX1*-partial tandem duplication (PTD) が15.1%のDS-AMKLに検出された。すべての症例の *RUNX1*-PTD変異は、Sanger シーケンスで確認された。さらに、*IRX1* (16.4%)、*ZBTB7A* (14.5%)、*MBNL1* (8.2%)、*NF1A* (5.7%)、*GSE1* (6.3%)、*IRF2* (3.8%)、*NFE2* (2.5%)、*EPOR* (3.8%) にも繰り返し変異のあることが確認された。

2) 新規遺伝子変異による、TAMからDS-AMKLを引き起こす仕組みの解明

*RUNX1*は、21番染色体上のTAM/DS-AMKLの発症に関わる4Mbの領域に存在し、造血細胞の発生を司っている。また、germ line変異を持つ患者では血小板減少症をきたし、巨核球の分化に重要な因子であることが示されている。白血病では多くの *RUNX1* 融合遺伝子や変異が報告されているが、これまでに *RUNX1*-PTDの報告はない。最も多い *RUNX1* 変異はエクソン3から6が重複を起し、生じるmRNAはインフレームであるためRUNTドメインを2つ有する変異 *RUNX1* タンパクをコードしていた。その他にエクソン3から7のduplicationも検出された。興味深いことに、*RUNX1*-PTD (ex3-7)は、familial platelet disorder with predisposition to myeloid disorder (FPD-MM)の1家系で報告があり、家族内にAMLとNHLの発症が認められた。

これらの *RUNX1*-PTD発現ベクターを作製し、CBFβと共に発現させ転写因子としての機能を解析した。その結果、野生型 *RUNX1* に比して *RUNX1*-PTD (ex3-6) および *RUNX1*-PTD (ex3-7) はいずれも転写活性が低いことが明らかとなった。しかし、ChIPシーケンスでは、両者に有意な結合配列の違いは認められなかった。そこで、次に、細胞内局在を解析したところ、野生型 *RUNX1* が主に核に局在するのに対して、*RUNX1*-PTDは細胞質にも存在していることが明らかとなった。この違いが転写活性の差の原因となっている可能性が示唆された。

*In vivo*で *RUNX1*-PTD変異の生物学的な影響を検討するために、ゲノム編集を用いて *RUNX1*-PTDノックイン (KI) マウスを作製した。ヘテロKIマウスは、メンデルの法則に従い期待値通りに出生してきた。しかし、ホモKIマウスの出生数は、期待値より少なく、ヘテロKIマウスより体が小さかった。まず、ヘテロKIマウスの脾臓などで、*RUNX1*-PTD mRNAと蛋白が発現していることを

確認した後、個体数を増やして造血能および白血病の発生などについて解析した。

ヘテロKIマウスは、野生型 (WT) マウスに比べ白血球と血小板の減少が認められた。一方、ホモKIマウスは、白血球減少に加えて小球性低色素性貧血が認められた。FCM解析で、ヘテロKIマウスの骨髓血では、WTに比べ、Lin-/Sca-1+/c-Kit+ (LSK) 細胞、short-term hematopoietic stem cells (ST-HSC)、multipotent progenitor 3 (MMP3)およびMM4の減少が認められた。前駆細胞分画では、granulocyte/monocyte progenitors (GMP) が有意に増加し、common lymphoid progenitors (CLPs) は有意に低下していた。さらに成熟した造血細胞分画では、単球とT細胞が骨髓で有意に増加していた。これらの結果は、*RUNX1*-PTDは骨髓系とリンパ系の両者に造血障害をもたらすことを示唆している。次に、LSKをヘテロKIマウスとWTマウスから純化して、RNA-seqとATAC-seqを行った。トランスクリプトーム解析では、ヘテロKIマウスのLSKは、*RUNX1*ノックアウト (KO) マウスで見られた遺伝子発現プロファイルと似たパターンを示した。さらに、ATAC-seq解析でも、ヘテロKIマウスと*RUNX1* KOマウスは類似した転写因子の結合パターンを示した。この結果より、*RUNX1*-PTDは機能喪失変異であることが示唆された。

ヘテロKIマウスは、WTマウスに比べ、有意に生存率が低く、CD4+/CD8ダブル陽性T細胞性急性リンパ球性白血病 (T-ALL)を高率にかつ比較的短期間に発症した。マウスモデルを用いた多くの研究から、*RUNX1*の欠乏は白血病を誘導するが、*RUNX1*変異のみではovert leukemia発症には至らないことが示されている。このため、*RUNX1*-PTD変異はこれまで報告されている*RUNX1*変異より、強力に白血病発症を促すことが推定される。しかし、ヘテロKIマウスは、AMKLを発症せず、DS-AMKLの完全なモデルとはなっていない。このため、現在、GATA1sマウスとの交配実験を行っている。

最近、我々はiPS細胞モデルを用いて、DSにみられる*RUNX1*遺伝子の過剰が早期造血前駆細胞の増加とTAMの発症に重要な役割を果たしていることを示した (Cell Rep 2016)。今回の研究で、DS-AMKL検体に高頻度の*RUNX1*-PTDを発見し、*RUNX1*-PTD KIマウスが白血病を高率に発症することを証明した。これらの結果は、PTDによる*RUNX1*の機能障害が多段階白血病発症に重要な役割を果たしていることを示唆している。

2) 様々な遺伝子変異によって共通に障害される経路の解明 (新規治療法開発のため)

DS-AMKL細胞株のターゲットシーケンスを行ったところ、*IRX1*、*ZBTB7A*、*NFIA*に変異のある細胞株を見出し、細胞株を用いた研究が可能となった。

*IRX1*の変異は、ヒトの癌で今回初めて見出された。*IRX1*はホメオボックス転写因子ファミリーの一つで、胎児の形態形成に関わっていると考えられているが、造血系での機能はよく分かっていない。DS-AMKLの159例中26例 (16.4%)に変異が認められた。全てがナンセンス、フレームシフトあるいは欠失であり、機能喪失変異と考えられた。*IRX1*の機能を調べるため、野生型*IRX1*をレトロウイルスベクターで、この遺伝子に変異が認められるDS-AMKL細胞株KPAM1に発現させた。野生型*IRX1*を恒常的に発現させると、増殖が著しく抑制された。一方、*IRX1*のフレームシフト変異を発現させた細胞も細胞増殖が抑制されたが、野生型に比べて、その抑制スピードは緩やかであった。細胞増殖が低下する仕組みを調べるために、次に細胞回転を調べた。ドキシサイクリンで誘導可能なプロモーター下で野生型*IRX1*をKPAM1細胞に発現させると、S期の細胞が減少しG1で細胞回転が停止した。さらに細胞増殖抑制のメカニズムを明らかにするために、*IRX1*の誘導発現可能なKPAM1細胞を用いて、RNA-シーケンスで網羅的遺伝子発現解析を行った。*IRX1*を誘導すると発現が上昇する遺伝子に注目してGSEAによるパスウェイ解析を行ったとこ

る、血小板系や赤血球系の遺伝子および造血幹細胞で低下している遺伝子がエンリッチメントされた。さらに、GO解析でパスウェイ解析を行うと、*IRX1*で誘導される遺伝子群の中でヘモグロビン遺伝子がエンリッチメントされた。実際、野生型*IRX1*を誘導するとKPAM1細胞のペレットが赤くなり、ヘモグロビン産生が示唆された。ゼブラフィッシュにはヒトの*IRX1*に相当する遺伝子が二つ存在する。アンチセンスオリゴを用いて受精卵におけるこれらの遺伝子をノックダウンすると、量依存的にゼブラフィッシュに貧血が出現した。これらの結果は、*IRX1*の高発現がDS-AMKL細胞の赤血球分化を誘導し、白血病幹細胞の性質を失わせることを示唆している。一方、*IRX1*を誘導すると発現が減少する遺伝子に注目してGSEAによるパスウェイ解析を行うと、*IRX1*の発現により、MYC, E2F およびmTOR経路が障害されることが明らかになった。*MYC*はGATA1によってコントロールされている重要な遺伝子で、GATA1s変異によりTAMが発症する際に実行分子として機能する。*MYC*は*IRX1*を発現させた時に最も発現低下する遺伝子の一つであった。

*ZBTB7A*は細胞分化と発がん重要な役割を果たしている転写因子をコーディングしている。*ZBTB7A*はGATA1の直接の標的で赤血球の最終分化段階で赤血球をアポトーシスから守るのに重要な役割を果たしている。*ZBTB7A*の変異、構造異常と欠失を14.5%のDS-AMKLで認めた。ほとんどの変異は機能喪失変異であった。そこで、野生型*ZBTB7A*の発現が*ZBTB7A*に変異を起こしているDS-AMKL細胞株CMK11-5の増殖に及ぼす効果について解析した。野生型*ZBTB7A*を持続的に発現させるとCMK11-5の増殖が急速に抑制されたが、欠失型*ZBTB7A*では細胞増殖への影響はなかった。ミスセンス変異タンパクも増殖を抑制したが、野生型に比べ、その効果は緩やかなものであった。次に*ZBTB7A*を発現誘導可能なKPAM1細胞を用いてRNA-seqを行った。GSEA解析で、野生型*ZBTB7A*の発現はMYCとE2F経路を抑制することが明らかになった。

*NFIA*は4つの異なる遺伝子からなる転写因子ファミリーの一つをコードしている。*NFIA*は造血前駆細胞の運命を骨髓球系から赤血球系へと誘導することが知られている。*NFIA*の変異が5.7%のDS-AMKLで検出された。ほとんどの変異はナンセンスあるいはフレームシフトで、機能喪失変異であった。そこで、野生型*NFIA*の発現が*NFIA*の変異を有するDS-AMKL細胞株CMK11-5の増殖に及ぼす効果について解析した。野生型*NFIA*を持続的に発現させるとCMK11-5の増殖を急速に抑制したが、欠失型*NFIA*では細胞増殖への影響はなかった。RNA-seq解析を行うと、*NFIA*を強制発現させたKPAM1はコントロールに比べMYC、E2FおよびmTOR経路が抑制されていることが明らかになった。

これらの結果より、*IRX1*、*ZBTB7A*と*NFIA*はいずれも共通のMYC/E2F 経路を抑制することによりがん抑制遺伝子として機能しており、MYCがDS-AMKLの治療標的の候補になることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Taga Takashi, Tanaka Shiro, Hasegawa Daisuke, Terui Kiminori, Toki Tsutomu, Ito Etsuro, Tomizawa Daisuke et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41375-021-01157-w	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 Yamato Genki, Deguchi Takao, Terui Kiminori, Toki Tsutomu, Ito Etsuro, Muramatsu Hideki et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1480 ~ 1484
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41375-021-01171-y	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 Mu Anfeng, Hira Asuka, Niwa Akira, Osawa Mitsujiro, Yoshida Kenichi, Mori Minako, Okamoto Yusuke, Inoue Kazuko, Kondo Keita, Kanemaki Masato T., Matsuda Tomonari, Ito Etsuro, Kojima Seiji, Nakahata Tatsutoshi, Ogawa Seishi, Tanaka Keigo, Matsuo Keitaro, Saito Megumu K., Takata Minoru	4. 巻 137
2. 論文標題 Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia?like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2021 ~ 2032
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/blood.2020009111	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 Tanaka Yoichi, Yeoh Allen Eng Juh, Moriyama Takaya, Li Chi-Kong, Kudo Ko, Ito Etsuro, Kato Motohiro et a.	4. 巻 -
2. 論文標題 An international retrospective study for tolerability of 6-mercaptopurine on NUDT15 bi-allelic variants in children with acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3324/haematol.2020.266320	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 Dingler Felix A., Wang Meng, Mu Anfeng, Ito Etsuro, Takata Minoru, Patel Ketan J et al.	4. 巻 80
2. 論文標題 Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 996 ~ 1012.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2020.10.012	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 Kimura Kazuya, Shimazu Kazuhiro, Toki Tsutomu, Misawa Momoko, Fukuda Koji, Yoshida Taichi, Taguchi Daiki, Fukuda Sho, Iijima Katunori, Takahashi Naoto, Ito Etsuro, Nanjyo Hiroshi, Shibata Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Outcome of colorectal cancer in Diamond?Blackfan syndrome with a ribosomal protein S19 mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01176-7	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 Koyamaishi Shun, Kamio Takuya, Kobayashi Akie, Sato Tomohiko, Kudo Ko, Sasaki Shinya, Kanezaki Rika, Toki Tsutomu, Terui Kiminori, Ito Etsuro et al.	4. 巻 56
2. 論文標題 Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond?Blackfan anemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 1013 ~ 1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-020-01056-1	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 Yoko Nishinaka-Arai, Akira Niwa, Shiori Matsuo, Yasuhiro Kazuki, Yuwna Yakura, Takehiko Hiroma, Tsutomu Toki, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Etsuro Ito, Mitsuo Oshimura, Tatsutoshi Nakahata, Megumu K. Saito	4. 巻 106
2. 論文標題 Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with GATA1 mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 635 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.242693	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 Yuzawa Kentaro, Terui Kiminori, Toki Tsutomu, Kanezaki Rika, Kobayashi Akie, Sato Tomohiko, Kamio Takuya, Kudo Ko, Sasaki Shinya, Endo Mikiya, Ozono Shuichi, Nomura Keiko, Ito Etsuro	4. 巻 67
2. 論文標題 Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.28188	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 Takahashi Natsuki, Kudo Ko, Tanaka Miyuki, Kumagai Naoya, Sato Tomohiko, Kamio Takuya, Sasaki Shinya, Terui Kiminori, Kurose Akira, Yanagisawa Ryu, Nakazawa Yozo, Ito Etsuro	4. 巻 42
2. 論文標題 A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus?encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus?associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 e756 ~ e758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000001647	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 Terada Kazuki, Miyake Koichi, Yamaguchi Hiroki, Miyake Noriko, Yamanaka Keiichiro, Kojima Seiji, Ito Etsuro, Inokuchi Koiti, Okada Takashi	4. 巻 42
2. 論文標題 TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Laboratory Hematology	6. 最初と最後の頁 316 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijlh.13176	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 Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M.	4. 巻 105
2. 論文標題 Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 1166-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.245720	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanezaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E.	4. 巻 59
2. 論文標題 Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes Chromosomes Cancer.	6. 最初と最後の頁 160-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22816.	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 Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E.	4. 巻 -
2. 論文標題 A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer	6. 最初と最後の頁 e28033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.28033	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 Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR	4. 巻 110
2. 論文標題 Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 618-626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02716-9	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 Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J	4. 巻 110
2. 論文標題 Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3358-3367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14160	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 Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 5274-5288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2356.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Ito E, Klusmann JH, et al.	4. 巻 36
2. 論文標題 Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Cell.	6. 最初と最後の頁 123-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2019.06.007	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 Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K.	4. 巻 73
2. 論文標題 KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Hematol.	6. 最初と最後の頁 25-37.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2019.03001	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 Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2018.207241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Usami I, Imamura T, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Hashii Y, Deguchi T, Hori T, Shimada A, Kato K, Ito E, Moriya-Saito A, Kawasaki H, Hori H, Yumura-Yagi K, Hara J, Sato A, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS).	4. 巻 109
2. 論文標題 Discontinuation of L-asparaginase and poor response to prednisolone are associated with poor outcome of ETV6-RUNX1-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 477-482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02599-w	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 Kudo K, Tanaka T, Kobayashi A, Terui K, Ito E.	4. 巻 61
2. 論文標題 Zoledronic acid for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 315-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13774	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 Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H.	4. 巻 98
2. 論文標題 Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Hematol.	6. 最初と最後の頁 271-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3517-0	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 Kudo K, Ueno H, Sato T, Kubo K, Kanazaki R, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yoshida K, Shiozawa Y, Toki T, Ogawa S, Ito E.	4. 巻 57
2. 論文標題 Two siblings with familial neuroblastoma with distinct clinical phenotypes harboring an ALK germline mutation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes Chromosomes Cancer.	6. 最初と最後の頁 665-669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22676	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 Toki T, Yoshida K, Wang R, Kanezaki R, Terui K, Sato T, Kamio T, Ishiguro A, Sugita K, Kenmochi N, Takahashi S, Eto K, Ogawa S, Ito E et al.	4. 巻 103
2. 論文標題 De Novo Mutations Activating Germline TP53 in an Inherited Bone-Marrow-Failure Syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Hum Genet.	6. 最初と最後の頁 440-447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2018.07.020	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 Tsujimoto S, Osumi T, Uchiyama M, Shirai R, Moriyama T, Nishii R, Yamada Y, Kudo K, Sekiguchi M, Arakawa Y, Yoshida M, Uchiyama T, Terui K, Ito S, Koh K, Takita J, Ito E, Tomizawa D, Manabe A, Kiyokawa N, Yang JJ, Kato M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Diploidy analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia.	6. 最初と最後の頁 2710-2714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0190-1	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 該当する

1. 著者名 Uemura S, Mori T, Nagano C, Takafuji S, Nishimura N, Toki T, Terui K, Ito E, Iijima K	4. 巻 0
2. 論文標題 Effective response to azacitidine in a child with a second relapse of myeloid leukemia associated with Down syndrome after bone marrow transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer.	6. 最初と最後の頁 e27414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.27414	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 伊藤悦朗
2. 発表標題 ダウン症の小児におけるTAMから骨髄性白血病進展の分子機構（シンポジウム）
3. 学会等名 第30会日本産婦人科・新生児血液学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤悦朗
2. 発表標題 ダウン症候群におけるTAMから急性巨核芽球性白血病への進展の仕組み(シンポジウム)
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Taga, Shiro Tanaka, Kiminori Terui, Tsutomu Toki, Etsuro Ito, et al.
2. 発表標題 Post-induction minimal residual disease measured by flow cytometry and deep sequencing of mutant GATA1 are both significant prognostic factors for children with myeloid leukemia and Down syndrome: a nationwide prospective study of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.
3. 学会等名 American Society of Hematology 61th Annual Meetin(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ko Kudo, Rika Kanezaki, Masaru Imamura, Chihaya Imai, Masahiro Irie, Yoji Sasahara, Kumiko Ando, Harumi Kakuda, Takehiko Doi, Hiroshi Kawaguchi, Kazuko Kudo, Hirokazu Kanegane, Tsutomu Toki, and Etsuro Ito.
2. 発表標題 BRAFV600E-POSITIVE PRECURSORS AS MOLECULAR MARKERS OF BONE MARROW INVOLVEMENT IN PEDIATRIC LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS.
3. 学会等名 35th Annual Meeting of the Histiocyte Society(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuo Kubota, Kumiko Uryu, Tatsuya Ito, Tomoko Kawai, Masafumi Seki, Tomoya Isobe, Tsutomu Toki, Kenichi Yoshida, Keisuke Kataoka, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Akira Oka, Yasuhide Hayashi, Seishi Ogawa, Kiminori Terui, Atsushi Sato, Kenichiro Hata, Etsuro Ito, Junko Takita.
2. 発表標題 Integrated genetic and epigenetic analysis elucidated expression and methylation profiles of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome
3. 学会等名 The 23th Congress of European Hematology Association(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Labuhn, K. Perkins, E Papaemmanuil, S Matzk, C Scheer, Kenichi Yoshida, A Schwarzer, J Taub, J Crispino, MJ Weiss, E Ito, Seishi Ogawa, ML Yaspo, PJ Campbell, D Heckl, JH Klusmann, P Vyas.
2. 発表標題 Modelling the progression of a preleukemic stage to overt leukemia in children with Down syndrome
3. 学会等名 The 60th American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenichiro Watanabe, Hirokazu Kanegane, Takayuki Hamabata, Kagehiro Kozuki, Katsutsugu Umeda, Asahito Hama, Yusuke Okuno, Hideki Muramatsu, Yoshiyuki Takahashi, Daisuke Hasegawa, Atsushi Manabe, Akira Ohara, Masafumi Ito, Seiji Kojima, Etsuro Ito
2. 発表標題 Clinical and genetic characteristics of patients with Shwachman-Diamond syndrome in Japan
3. 学会等名 The 60th American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤悦朗
2. 発表標題 ダウン症児に発症する巨核芽球性白血病におけるエピゲノム異常
3. 学会等名 第60回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡辺 亮、才田 聡、中村 正裕、土岐 力、金崎 里香、照井 君典、渡邊 健一郎、伊藤 悦朗
2. 発表標題 ダウン症児に発症する巨核芽球性白血病におけるエピゲノム異常
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018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	照井 君典 (Terui Kiminori) (00333740)	弘前大学・医学研究科・教授 (11101)	
研究分担者	工藤 耕 (Kudo Ko) (20455728)	弘前大学・医学部附属病院・助教 (11101)	
研究分担者	土岐 力 (Toki Tsutomu) (50195731)	弘前大学・医学研究科・講師 (11101)	
研究分担者	金崎 里香 (Kanezaki Rika) (60722882)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------