

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07810

研究課題名（和文）ダウン症のTAMにおいてGATA1変異タイプが好酸球増多症と肝障害に及ぼす影響

研究課題名（英文）Effects of GATA1 mutation types on eosinophilia and liver dysfunction

研究代表者

照井 君典（Terui, Kiminori）

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：00333740

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ダウン症のTAMにおいてGATA1変異タイプが好酸球増多症と肝障害に及ぼす影響を調べるために本研究を行い、以下の成果を得た。

1. 白血病細胞株に様々なGATA1変異を導入し、変異によりGATA1sタンパクの発現レベルが異なることを確認した。GATA1sタンパクの発現が低いタイプでGATA2とKITの発現が高く、より未分化であることが示唆された。
2. TAM患者の検体を用いて遺伝子発現プロファイルを解析したところ、巨核球関連遺伝子群の発現が高い患者集団が認められ、いずれの患者も肝障害を呈していた。高発現遺伝子には、肝線維症の発症に関わるサイトカイン遺伝子も含まれており、肝障害との関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究により、ダウン症のTAMにおいて、GATA1変異のタイプにより肝障害を合併する頻度が異なることは分かっていたが、その機序は不明であった。本研究により、GATA1変異のタイプによりGATA1sタンパクの発現レベルが異なり、その違いが転写因子の発現レベルや巨核球系への分化度に影響することが明らかになった。さらに、巨核球関連遺伝子群の高発現と肝障害との関連も明らかになった。GATA1変異解析により、肝障害の高危険群を正確に同定できるようになれば、肝障害の早期治療や予防に応用できる可能性がある。また、肝障害の原因になるサイトカインを同定できれば、より効果的な治療が可能になるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：We performed this study to clarify effects of GATA1 mutation types on eosinophilia and liver dysfunction in infants with Down syndrome and TAM and obtained following results.

1. We introduced various GATA1 mutations into a human leukemia cell line and found that expression levels of GATA1s protein depended on GATA1 mutation types. GATA1s-low clones expressed GATA2 and KIT mRNAs at higher levels than GATA1s-high clones, suggesting that the former was more immature than the latter.
2. We performed RNA-sequencing using samples of infants with TAM and analyzed gene expression profiling. We found a patient population expressing megakaryocytic genes at higher levels and all these patients had liver dysfunction. These megakaryocytic genes included several cytokines related to pathogenesis of liver fibrosis suggesting association between high expression of these cytokines and liver dysfunction.

研究分野：小児科学

キーワード：ダウン症候群 一過性異常骨髄増殖症 GATA1 好酸球増多症 肝障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ダウン症候群の新生児の約 10%は一過性異常骨髄増殖症 (TAM) という一過性の白血病を発症する。ほぼ全例で血球特異的転写因子 GATA1 の遺伝子変異がみられ、変異により完全長の GATA1 タンパクが発現せず、短縮型の GATA1 タンパク (GATA1s) のみが発現する。約 20% の症例は肝線維症や呼吸循環不全のため早期に死亡し、寛解例の約 20~30%は 4 歳までに真の白血病を発症することが問題になっている。

(2) 以前我々は、GATA1 変異のタイプにより GATA1s タンパクの発現レベルが異なること、GATA1 変異タイプにより白血球数や芽球数、真の白血病に進展する率が異なることを報告した (Blood 2010)。この結果を確認するために、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) の多施設共同臨床試験 TAM-10 に参加した 167 例を解析したところ、スプライス変異 (SE) と 1 番目の翻訳開始コドン进行変異 (LOM) では、早期終止コドンをきたす変異 (PTC) よりも有意に好酸球数が高値であり、好酸球増多症 ($1,500/\mu\text{l}$) を合併する率も有意に高いことが明らかになった (Terui, et al, 58th American Society of Hematology Annual Meeting, 2016)。さらに、SE 群では PTC 群よりも有意に GPT 値が高値であり、肝障害 (GPT 100 IU/L) を合併する率も高かった。

(3) 肝線維症をはじめとする肝合併症は TAM の早期死亡の主な原因の一つである。発症に PDGF や TGF- β などのサイトカインの関与が示唆されているが、発症機序は十分に解明されておらず、有効な予防法や治療法も確立されていない。また、TAM に好酸球増多症を合併し心臓液貯留や胸水、肝線維症などをきたした症例は複数報告されており、TAM の臓器障害に好酸球が関与している可能性がある。最近 TAM に伴って増加する好酸球は TAM 芽球に由来すること、GATA1s タンパクが TAM 芽球から好酸球への分化と増殖を引き起こすことが報告された (Maroz et al, Leukemia 2014)。がん遺伝子 MYC が好酸球の増殖を促進する可能性が示されたが、その機序は十分に解明されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、TAM において GATA1 変異タイプにより好酸球数増多症や肝障害を合併する率が異なる仕組みを明らかにし、これらの合併症の高危険群の正確な同定や、新しい予防法・治療法の開発につなげることである。具体的には、以下の 2 点に絞って研究を行う。

(1) SE タイプと LOM タイプの GATA1 変異が TAM 芽球から好酸球への分化・増殖を促進する仕組みを明らかにし、予防や治療の標的となる分子や経路を同定する。

(2) SE タイプの GATA1 変異が肝障害を引き起こす仕組みを明らかにし、予防や治療の標的となる分子や経路を同定する。

3. 研究の方法

(1) TAM 患者検体を用いた好酸球への分化・増殖能の解析

TAM 芽球を抗 CD34 抗体と抗 CD41 抗体を用いて分離し、G-CSF、GM-CSF、IL-3、SCF を含む液体培地で培養する。形態学的評価、フローサイトメトリー、定量 RT-PCR、ウエスタンブロッティングを行い、GATA1 変異タイプと GATA1s タンパクの発現量、好酸球への分化能・増殖能との関連を解析する。好酸球への分化・増殖に重要な分子や経路を同定し、阻害薬の影響を調べる。

(2) TAM 患者検体を用いたサイトカイン発現プロファイルの解析

TAM 患者の末梢血から RNA を抽出し、好酸球分化に関わるサイトカイン (IL-3、IL-5、GM-CSF など)、肝線維症と関連するサイトカイン (PDGF、TGF- β など)、好酸球顆粒タンパク (ECP、MCP など) の発現を定量 RT-PCR で解析する。サイトカイン発現プロファイルと臨床情報を比較検討し、合併症と関連のある分子や経路を同定する。好酸球増多症を合併した患者検体については、TAM 細胞を抗 CD34 抗体と抗 CD41 抗体、好酸球を抗 CD15 抗体と抗 CD16 抗体を用いて分離し、それぞれの分画について解析を行う。

(3) 正常臍帯血造血幹細胞を用いた好酸球への分化・増殖能の解析

Maroz らの方法に従い、臍帯血 CD34 陽性細胞の内因性 GATA1 をレンチウイルスベクターを用いてノックダウンするとともに、様々な変異を持った GATA1 遺伝子を導入する。G-CSF、GM-CSF、IL-3、SCF を含む培地で培養し、上記の 1 と同様の解析を行う。また、コロニー形成法も行い、好酸球への分化・増殖能をより詳細に解析する。

(4) 白血病細胞株を用いた機能解析

好酸球性白血病細胞株 EoL-1 に CRISPR/Cas9 システムを用いて様々な種類の GATA1 遺伝子変異を導入し、上記の 1 と同様の解析を行う。また、ダウン症の巨核芽球性白血病細胞株の変異 GATA1 遺伝子をドキシサイクリンで発現誘導可能な shRNA 発現レトロウイルスベクターを用いてノックダウンし、サイトカイン発現プロファイルの変化を調べる。

4. 研究成果

(1) 当初、患者検体を用いてサイトカイン発現プロファイルの解析などを行う予定であったが、芽球割合や白血球分画などの条件が患者によって大きく異なることから、GATA1 変異タイプ以外の条件を一定に保つことができる細胞株を使った実験を優先して行った。GATA1 変異タイプにより GATA1s タンパクの発現レベルが異なることを確認するために、ヒト白血病細胞株 K562 に CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて様々な GATA1 変異の導入を試みた。その結果、異なる GATA1 変異を持つ 9 種類のクローンが得られ、6 種類はスプライシングの異常を引き起こす変異 (splicing error, SE)、3 種類はフレームシフトと早期終始コドンを引き起こす変異 (premature termination codon, PTC) であった。ウエスタンブロットングを行ったところ、GATA1s タンパクの発現レベルは PTC タイプのクローンよりも SE タイプのクローンで高く、既報と矛盾のない結果であった。

(2) ヒト白血病細胞株 K562 に CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて様々な GATA1 変異を導入し、GATA1s タンパクの発現が高い SE タイプの GATA1 変異を持つクローンと、発現が低い PTC タイプの GATA1 変異を持つクローンが得られた。これらの細胞を用いて、各種転写因子の発現レベルを解析したところ、両クローンとも野生型に比べて GATA2 と KIT の発現が亢進しており、その発現レベルは PTC タイプの方が高かった。GATA2 と KIT は造血幹細胞・造血前駆細胞の維持や増殖に重要な転写因子であることから、PTC タイプを持つクローンの方がより未分化であることが示唆された。逆に、巨核球特異的転写因子である NFE2 の発現レベルは SE タイプで高い傾向にあり、より巨核球系に分化している可能性が示唆された。

(3) ヒト白血病細胞株 K562 を TPA で処理し巨核球関連遺伝子の発現レベルを解析したところ、ITGA2B、ITGB3、PDGFA、PDGFB、TGFB1 などの発現が誘導された。一方、GATA1 変異を導入した K562 細胞では、ITGA2B 遺伝子の発現誘導がほとんどみられず、巨核球分化の障害が示唆された。GATA1s タンパクの発現が高い SE タイプの GATA1 変異を持つクローンと、発現が低い PTC タイプの GATA1 変異を持つクローンとの比較では、GP1BA や MECOM などの遺伝子の発現パターンに若干の違いがみられたものの、明らかな違いは認められなかった。

(4) TAM 患者 26 人の検体を用いて RNA-seq を行い、遺伝子発現プロファイルを解析したところ、巨核球関連遺伝子群の発現が高い患者集団が認められた。この群に分類された 4 例はいずれも直接ビリルビンや ALT が高値であり、肝障害を呈していた。高発現遺伝子には、肝線維症の発症に関わる PDGF や TGF- β をコードする遺伝子も含まれており、これらのサイトカインと肝障害との関連が示唆された。好酸球関連遺伝子の発現が高い患者集団も認められたが、これらの患者は必ずしも好酸球増多症を呈していなかった。遺伝子発現プロファイルと臨床像との間に相関が認められなかった原因として、好酸球は RNase-rich で細胞同士が接着しやすく、高品質の RNA の抽出が難しいことが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 27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 Ozono Shuichi, Yano Shoichiro, Oishi Saori, Mitsuo Miho, Nakagawa Shinichiro, Toki Tsutomu, Terui Kiminori, Ito Etsuro | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 A Case of Congenital Leukemia With MYB-GATA1 Fusion Gene in a Female Patient | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology | 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) 10.1097/MPH.0000000000002119 | 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, Watanabe Tomoyuki, Imaizumi Takahiro, Hama Asahito, Iwamoto Shotaro, Hasegawa Daisuke, Ueda Takahiro, Yokosuka Tomoko, Tanaka Shiro, Yanagisawa Ryu, Koh Katsuyoshi, Saito Akiko M., Horibe Keizo, Hayashi Yasuhide, Adachi Souichi, Mizutani Shuki, Taga Takashi | 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 Taga Takashi, Tanaka Shiro, Hasegawa Daisuke, Terui Kiminori, Toki Tsutomu, Iwamoto Shotaro, Hiramatsu Hidefumi, Miyamura Takako, Hashii Yoshiko, Moritake Hiroshi, Nakayama Hideki, Takahashi Hiroyuki, Shimada Akira, Taki Tomohiko, Ito Etsuro, Hama Asahito, Ito Masafumi, Koh Katsuyoshi, Hasegawa Daiichiro | 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 Yuzawa Kentaro, Terui Kiminori, Toki Tsutomu, Kanazaki 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 e28188 |
| 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 照井君典, 伊藤悦朗 | 4. 巻 78 |
| 2. 論文標題 Down症に伴う骨髄増殖症 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 造血器腫瘍学 (第2版) 日本臨牀増刊号 | 6. 最初と最後の頁 696 ~ 701 |
| 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 照井君典, 伊藤悦朗 | 4. 巻 80 |
| 2. 論文標題 Down症候群における前白血病状態から骨髄性白血病移行の分子病態 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 血液内科 | 6. 最初と最後の頁 415 ~ 421 |
| 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 照井君典, 伊藤悦朗 | 4. 巻 83 |
| 2. 論文標題 Down症候群関連白血病の分子病態 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 小児科診療 | 6. 最初と最後の頁 497 ~ 504 |
| 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 Terui Kiminori, Toki Tsutomu, Taga Takashi, Iwamoto Shotaro, Miyamura Takako, Hasegawa Daisuke, Moritake Hiroshi, Hama Asahito, Nakashima Kentaro, Kanazaki Rika, Kudo Ko, Saito Akiko M., Horibe Keizo, Adachi Souichi, Tomizawa Daisuke, Ito Etsuro | 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 2019年 |
| 3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and 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 Nakashima Kentaro, Hasegawa Daisuke, Tomizawa Daisuke, Miyamura Takako, Hama Asahito, Iwamoto Shotaro, Terui Kiminori, Adachi Souichi, Taga Takashi | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Characteristics and outcomes of children with acute myeloid leukemia and Down syndrome who are ineligible for clinical trials due to severe comorbidities | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer | 6. 最初と最後の頁 e27942 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.27942 | 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 照井君典, 伊藤悦朗 | 4. 巻 79 |
| 2. 論文標題 ダウン症に合併する造血異常、造血器腫瘍 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 血液内科 | 6. 最初と最後の頁 290 ~ 296 |
| 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 Uemura Suguru, Mori Takeshi, Nagano China, Takafuji Satoru, Nishimura Noriyuki, Toki Tsutomu, Terui Kiminori, Ito Etsuro, Iijima Kazumoto | 4. 巻 65 |
| 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 Pediatric Blood & Cancer | 6. 最初と最後の頁 e27414 ~ 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17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Taga T, Tanaka S, Terui K, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Hasegawa D, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Koh K, Hasegawa D, Hama A, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D |
| 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 Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yamato G, Muramatsu H, Watanabe T, Deguchi T, Iwamoto S, Hasegawa D, Terui K, Ueda T, Yokosuka T, Toki T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe, K |
| 2. 発表標題 Predictive factors of the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome: the JCCG study JPLSG TAM-10 |
| 3. 学会等名 American Society of Hematology 61th Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mizutani K, Morimoto M, Iwamoto S, Terui K, Sawada H, Hirayama J, Amano K, Toyoda H, Horii H, Hirayama M |
| 2. 発表標題 A retrospective study of the clinical characteristics in patients with transient abnormal myelopoiesis complicated with hypereosinophilia |
| 3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小林明恵, 梅津英典, 遅野井香純, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 工藤耕, 佐々木伸也, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗 |
| 2. 発表標題 一過性骨髄異常増殖症の寛解を経ずにDown症候群関連骨髄性白血病を発症した1例 |
| 3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanazaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Ito E |
| 2. 発表標題 Clinical and molecular cytogenetic analysis of 15 mosaic/non-Down syndrome neonates with transient abnormal myelopoiesis |
| 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 Yamato G, Muramatsu H, Watanabe T, Deguchi T, Iwamoto S, Hasegawa D, Terui K, Ueda T, Yokosuka T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K |
| 2. 発表標題 Predictive factors of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis: JCCG JPLSG TAM: 10 study |
| 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 Kigawa T, Taga T, Hasegawa D, Terui K, Iwamoto S, Hama A, Moritake H, Miyamura T, Nakashima K, Goto H, Koh K, Watanabe K, Tomizawa D, Adachi S |
| 2. 発表標題 Long-term prognosis of children with myeloid leukemia and Down syndrome in Japan |
| 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 植村優, 森健, 高藤哲, 西村範行, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗, 飯島一誠 |
| 2. 発表標題 ダウン症候群に伴う急性骨髄性白血病の第二再発にアザンチジンが奏功した一例. 臨床血液 2018; 59: 1770. |
| 3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 金崎里香, 土岐力, 照井君典, 佐々木伸也, 工藤耕, 神尾卓哉, 佐藤知彦, 小林明恵, 伊藤悦朗 |
| 2. 発表標題 ダウン症関連骨髄疾患におけるGATA1によるKIT遺伝子発現の制御機構 |
| 3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会 |
| 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 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 三上貴司, 塩田光隆, 飯塚千紘, 伊藤由依, 水本洋, 渡辺健, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗, 秦大資 |
| 2. 発表標題 血小板増多症を併発した一過性骨髄増殖症の新生児の一例 |
| 3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会 |
| 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 | 土岐 力 (Toki Tsutomu) (50195731) | 弘前大学・医学研究科・講師 (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 |
|---------|---------|