

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03555

研究課題名(和文) ドライバー変異と協調して白血病発症を修飾する遺伝的素因の探索

研究課題名(英文) Modifiers for the Gata1.05 leukemogenesis.

研究代表者

清水 律子 (Shimizu, Ritsuko)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40226262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：赤血球の分化、増殖、アポトーシス死を制御するGATA1転写因子の機能低下アリルをヘテロに持つマウスは、前赤芽球の異常蓄積を生じ、一部に赤白血病を発症する。この発症率はマウス系統で異なり、Balb/c、DBA/2、C3H/HeJ系統では殆ど発症しないが、C57BL/6、129X1/Sv系統の遺伝的背景では有意に白血病を発症することから、白血病発症を修飾する遺伝的素因が存在することが示唆された。本研究では、C57BL/6と129X1/Sv系統が、それぞれ、常染色体劣性、および、常染色体優性に発症頻度を修飾していること、その遺伝的素因がRASシグナルの活性化に関与する可能性を見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

家族内発症疾患の多くにおいてその関連遺伝子が同定され、医療の方向性はゲノム情報に基づく個別化治療・予防に向けて大きく舵を切っている。現在までに多数の白血病関連遺伝子変異が報告されているが、同じ遺伝子型をもつ家族内においても病態の重症度や発症経過が様々であることから、疾患発症を修飾する遺伝的要因の存在も示唆されている。本研究により、定常状態では機能しないが、遺伝的がん関連多型を保持するとき、または、*de novo*発がんに関わるドライバー変異を獲得したとき、のみに働くインシデンタルな「がん体質」の存在を明らかにした。本研究により「がん体質」の保有の有無による個別化予防についての研究が進むと考える。

研究成果の概要(英文)：GATA1 is important for differentiation, proliferation and apoptosis of erythropoiesis. We have developed Gata1 knock-down (Gata1.05) allele. Erythroid progenitors of Gata1.05/X female mice, which are heterozygous mice with the Gata1.05 and wildtype alleles, are prone to develop erythroblastic leukemia. The heterozygous mice develop leukemia reproducibly in an approximately 30% frequency, demonstrating the presence of mice that did not develop leukemia, despite harboring preleukemic erythroblasts abundantly in their body. We found in this study that an outbreak of the Gata1.05-driven leukemia was emerged in an autosomal dominant and autosomal recessive manner in 129X1/SvJ and C57BL/6J backgrounds, respectively. We also found that the modifier(s) may be involved in the activation of RAS signaling. To the best of our knowledge, this is the first demonstration of genetic modifiers that alter the outcome of the leukemia-related gene signatures.

研究分野：分子血液学

キーワード：白血病 転写因子 遺伝的素因

1. 研究開始当初の背景

家族内集積が見られる疾患の多くにおいてその関連遺伝子が同定され、医療の方向性はゲノム情報に基づく個別化治療・個別化予防に向けて大きく舵を切っている。現在までに多数の白血病関連遺伝子変異が報告されているが、同じ遺伝子型をもつ家族内においても病態の重症度や発症経過が様々であることから、環境要因でも説明のつかない、疾患発症を修飾する第二第三の遺伝的要因の存在も示唆されている。すなわち、遺伝的がん関連多型を保持するとき、または、*de novo* 発がんに関わるドライバー変異を獲得したとき、のみに働くインシデンタルな「がん体質」の存在が存在すると考えられる。

マウス発生工学的手法を用いて GATA 転写因子群の個体内機能解析に取り組んできた。その過程で、赤芽球の増殖・分化・細胞死抑制が転写因子 GATA1 により統一的に制御されており、*Gata1* 遺伝子ノックダウン (GIKD) マウスでは、このバランスが破綻して未熟な赤血球前駆細胞の蓄積 (前白血病病態) を招来し、その結果、一部のマウスでは蓄積した異常赤芽球を由来とする赤芽球性白血病を発症すること (GATA1 の量的異常による赤芽球性白血病) ダウン症 (21 番染色体トリソミーにより発症する先天性疾患) 患児において高率に発症する一過性骨髄増殖症 (出生前後に白血病細胞様の未熟細胞が一過性に増殖する前白血病病態、GATA1 のアミノ (N) 末端側 83 アミノ酸を欠失した短い GATA1 発現することにより引き起こされる) のモデルマウスを樹立し、トリソミーがなくても GATA1 の変異で同様の病態を惹起できること、さらには、一過性骨髄増殖症既往をもつ患児の一部が急性巨核芽球性白血病を発症する事象と同様に、モデルマウスの一部が巨核芽球性白血病を発症すること (GATA1 の質的異常による巨核芽球性白血病) を見いだした。一方、造血幹細胞から顆粒球分化の過程でダイナミックにその発現が変化する転写因子 GATA2 の個体内機能解析を行い、*Gata2* 遺伝子ノックダウンマウスでは顆粒球前駆細胞の増殖性が増し (前白血病病態) 一部のマウスで慢性骨髄単球性白血病を発症すること (GATA2 の量的異常による骨髄増殖性腫瘍) また、家族性白血病家系と同様の変異を導入した *Gata2* 遺伝子変異マウスを樹立し、ヒトと同様の前がん病態 (加齢により増悪する B 細胞減少、NK 細胞減少、単球減少) を呈するマウスモデル (GATA2 の質的異常による前白血病病態) の樹立に成功した。GATA1 もしくは GATA2 の機能異常を基盤として造血器腫瘍を発症するこれらのモデルマウスは、単一の疾患関連遺伝子により発症する家族性腫瘍発症モデルであり、発症機構に影響する個体差を解析するツールとなる。

2. 研究の目的

本研究では、疾患関連遺伝子の働きを修飾するが単独では機能しない遺伝的修飾素因の存在を実験的に実証すること、特に造血器腫瘍を例として修飾素因により影響される腫瘍発症機構を明らかにすることを目的とする。短時間で廉価に全ゲノムシーケンス解析が行える現在でもなお、複数の遺伝的要因で規定されるメカニズムを、ヒト検体を対象として解析することは困難である。そこで本研究では、遺伝的に統制されたマウスを用いて造血器腫瘍発症に関わる修飾素因の存在を明らかにし、これまで見いだされなかったユニークな遺伝的現象を解析する。さらに、得られた解析結果を基盤にして、遺伝的がん関連多型や *de novo* のドライバー変異に付随して働くインシデンタルな「がん体質」の有無、および、がんの個別化予防や早期発見のための次世代のゲノム医療の発展に寄与したいと考えている。

マウス系統は、表現型に関わる遺伝的基盤を解明するための強力なツールである。しかし、白血病を自然発症する近交系コロニーは存在しないため、近交系マウスには、白血病発症に関わる遺伝的多型は存在しないと考えられてきた。申請者は、転写因子 GATA1 の個体内機能解析の過程で、GATA1 の量的異常は例外なく赤芽球系前駆細胞の異常蓄積を惹起する (前白血病病態) が、GATA1 の量的異常による白血病発症率がマウス系統により異なることに気づいた。この発見から、野生型 (ドライバー変異がない状態) では発がんに関与しないが、遺伝的がん関連多型を保持している場合、または、ドライバー形質を獲得した場合にのみ、これらと協調して発がんを促進する (または抑制する) 遺伝的素因、いわゆる、インシデンタルに働く「がん体質」が存在する可能性がある。

現在までに、数多くの遺伝子多型が家族性腫瘍の原因と同定されている。同時に、詳細な家系解析から、原因遺伝子を含む複数の遺伝的素因が発がんに関与している可能性が蓄積されている。しかし、がん抑制遺伝子やがん原遺伝子などの明らかなドライバー変異を除いては、発がんを修飾する遺伝的素因の研究は国内外を通じて全くない。本研究は白血病を自然発症する、「家族性腫瘍」モデルマウス系統を用いて、伝統的なマウス遺伝学と先端的なゲノム編集技術や情報解析を組み合わせ、インシデンタルに働く「がん体質」の検証と、「がん体質」とドライバー変異との協調機構の解析を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 白血病修飾素因の探索

Gata1 遺伝子ノックダウン (G1KD) マウスは、Balb/c、DBA/2、A/J、C3H/HeJ 系統では白血病を発症しにくい、C57BL/6、および、129X1/Sv 系統の遺伝的背景では白血病を発症しやすいこと、また、129X1/Sv 系統では 80% 以上の G1KD マウスが 1 年以内の白血病を発症することを見いだしている。このことより、C57BL/6、および、129X1/Sv 系統の遺伝的背景が、G1KD 変異による白血病発症を、それぞれ、常染色体劣性遺伝形質、および、常染色体優性遺伝形質で白血病発症の頻度を修飾していることが考えられる。白血病を発症しない Balb/c 遺伝的背景を持つ G1KD マウスに、C57BL/6、および、B129X1/Sv 系統のマウスを交配して作製した 1 世代交雑種 (F1) マウス、および、次世代 (第二世代) マウスの表現型とゲノムを探索することにより、白血病発症に關与する遺伝的素因を探索する。

(2) 白血病ドライバー因子の探索

G1KD マウスでは、全例、未熟な赤血球前駆細胞 (前赤芽球) が異常に蓄積している。これは、GATA1 機能低下により、分化できない前赤芽球がアポトーシス死から逃れて蓄積していることが原因であることが分かっている (前白血病病態)。白血病を発症した G1KD マウスの白血病細胞と体細胞のゲノム解析を行い、ドライバー因子の抽出とその検証を行う。

4. 研究成果

(1) 劣性に働く白血病修飾素因の探索

白血病を発症しない Balb/c 遺伝的背景を持つ G1KD マウスと C57BL/6 マウスを交配して得られた F1 世代の G1KD マウス (全ての対立遺伝子座が Balb/c 背景と C57BL/6 背景のヘテロとなっている) は白血病を発症しにくい、F1 世代の G1KD マウスにさらに C57BL/6 野生型マウスを交配して得られた第二世代 (N2) G1KD マウス (C57BL/6 遺伝的背景がホモである対立遺伝子座と、Balb/c 背景と C57BL/6 背景がヘテロである対立遺伝子座が混在する) は有意に白血病発症率が高いことが分かっている。また、白血病を発症した N2 世代の G1KD マウスと白血病を発症しなかった N2 世代の G1KD マウスのゲノム解析から、白血病発症群で対立遺伝子座が C57BL/6 ホモ形質である確率が有意に高い領域を複数見いだしている。その領域は、異なった染色体上に存在し、それぞれ、35、45、61Mbp の広範な領域であったので、2 回の減数分裂でそれぞれ 0 ~ 1 回程度の組換えが生じると予想される。そこで、あらたに第二世代 (N2) G1KD マウスを作出し、バリデーション解析を行った。白血病を発症した 21 匹のマウスからゲノムを抽出して同領域の SNP をサンガーシーケンス法で検証したが、白血病発症と Balb/c 型または C57BL/6 型の塩基多型との関連の同定にはいたらなかった。

(2) 優性に働く赤芽球系白血病発症の探索

129X1/Sv 系統の遺伝的背景が常染色体優性遺伝形質で白血病発症の頻度を修飾していることを確認するために、白血病を発症しない Balb/c 遺伝的背景を持つ G1KD マウスと 129X1/Sv 野生型マウスを交配して F1 世代の G1KD マウス (全ての対立遺伝子座が Balb/c 背景と 129X1/Sv 背景のヘテロとなっている) を得た。さらに、この F1 世代の G1KD マウスを、同腹の F1 野生型マウス (全ての対立遺伝子座が Balb/c 背景と 129X1/Sv 背景のヘテロとなっている) と兄妹交配し、F2 世代の G1KD マウス (129X1/Sv 遺伝的背景がホモである対立遺伝子座、Balb/c 背景がホモである対立遺伝子座、Balb/c 背景と 129X1/Sv 背景がヘテロである対立遺伝子座が混在する) を得た。また、この F1 世代の G1KD マウスをさらに 129X1/Sv 野生型マウスと交配し第二世代 (N2) G1KD マウス (129X1/Sv 遺伝的背景がホモである対立遺伝子座と、Balb/c 背景と 129X1/Sv 背景がヘテロである対立遺伝子座が混在する、Balb/c 背景がホモである対立遺伝子座は存在しない) を得た。F1 世代の G1KD マウス、F2 世代の G1KD マウス、第二世代 (N2) G1KD マウスを、それぞれ、35 匹、9 匹、156 匹を用いて解析したところ、8 ヶ月以上生存し得たマウスは、それぞれ、8 匹 (22%)、2 匹 (22%)、49 匹 (31%) であった。また、1 年以上生存し得たマウスは、それぞれ、7 匹 (20%)、1 匹 (11%)、42 匹 (27%) であった。統計学的に有意ではなかったが、F2 世代の G1KD マウスの方が、F1 世代の G1KD マウスよりも生存率が良好であった。このことから、129X1/Sv 系統の遺伝的背景が G1KD マウス白血病発症を常染色体優性形質で修飾していること、白血病発症を修飾する修飾因子 (モディファイヤー) が Balb/c 遺伝的背景のホモである場合白血病発症を促進しないため、F2 世代の G1KD マウスの生存率が F2 世代の G1KD マウスの生存率よりも良好であることが考えられた。

F2 世代の G1KD マウスは、129X1/Sv 遺伝的背景がホモである対立遺伝子座、Balb/c 背景がホモである対立遺伝子座、Balb/c 背景と 129X1/Sv 背景がヘテロである対立遺伝子座が混在し、その分散比は 1 : 2 : 1 である。白血病を発症した F2 世代の G1KD マウスでは、Balb/c 背景がホモである対立遺伝子座が少ないことが予想される。そこで、129X1/Sv 系統の遺伝的背景において赤芽球系白血病発症を修飾するモディファイヤーを探索するために、白血

病を発症した F2 世代の G1KD マウス (96 匹) のゲノムを抽出して、一塩基多型 (SNP) アレイを行ったところ、予想通り、ホモである対立遺伝子座が少ないことが分かった。今後、SNP アレイ解析をさらに進め、モディファイヤー因子の同定を進める。

(3) 白血病ドライバー因子の探索

白血病を発症した G1KD マウス 6 匹から、白血病細胞と体細胞のエクソーム解析を行ったところ、全ての個体において、RAS シグナルの恒常的活性化を示す変異が同定された。これらは、すべて、ヒトの悪性腫瘍において同定されている変異と同等の一アミノ酸変異であった。このことから、本白血病のドライバー変異として RAS シグナルの活性化が関与していることが考えられる。

本白血病発症における RAS シグナルの恒常的活性化を検証するために、後天的、造血組織特異的に RAS 変異を導入できる遺伝子変異を、白血病を発症しにくい Balb/c 遺伝的背景を持つ G1KD マウスに導入した。Balb/c 遺伝的背景を持つ G1KD マウス 2 匹に RAS 変異を導入したところ、導入後、71 日と 33 日に白血病発症を確認した。このことより、RAS シグナルの活性化が白血病発症のトリガーとなっている可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimizu R, Yamamoto M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Recent progress in analyses of GATA1 in hematopoietic disorders: a mini-review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front. Hematol.	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) 10.3389/frhem.2023.1181216	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 齋藤さかえ、清水律子	4. 巻 2
2. 論文標題 大規模ゲノムコホート調査でマイクロバイオーンを標的とした疾患研究の基盤を築	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiome Science	6. 最初と最後の頁 70-73
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 Kobayashi T, Kobayashi M, Minegishi N, Kikuya M, Obara T, Ishikuro M, Yamanaka C, Onuma T, Murakami K, Ueno F, Noda A, Uruno A, Sugawara J, Suzuki K, Kodama EN, Hamanaka Y, Tsuchiya M, Kogure M, Nakaya N, Taira M, Sakurai-Yageta M, Tamahara T, Kawashima J, Goto M, Otsuki A, Shimizu R, Ogishima A, et al	4. 巻 259
2. 論文標題 Design and Progress of Child Health Assessments at Community Support Centers in the Birth and Three-Generation Cohort Study of the Tohoku Medical Megabank Project	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 T.J. Exp. Med.	6. 最初と最後の頁 93-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.2022.J103	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 Hasegawa A, Hayasaka Y, Morita M, Takenaka Y, Hosaka Y, Hirano I, Yamamoto M, Shimizu R	4. 巻 5
2. 論文標題 Heterozygous variants in GATA2 contribute to DCML deficiency in mice by disrupting tandem protein binding	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Commun. Biol.	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/s42003-022-03316-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 Tourlousse DM, Narita K, Miura T, Ohashi A, Matsuda M, Ohyama Y, Kasahara K, Kameyama K, Saito S, Goto M, Shimizu R, Nakayama J, Hosomi K, Kunisawa J, Terauchi J, Sekiguchi Y, Kawasak H	4. 巻 10
2. 論文標題 Characterization and demonstration of mock communities as control reagents for accurate human microbiome community measurements.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbio. Spectrum.	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) 10.1128/spectrum.01915-21	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 Fuse N, Sakurai M, Motoike IN, Kojima K, Takai-Igarashi T, Nakaya N, Tsuchiya N, Nakamura T, Ishikuro M, Obara T, Miyazawa A, Homma K, Ido K, Taira M, Kobayashi T, Shimizu R, Uruno A, Kodama eN, Suzuki K, Hamanaka Y, Tomita H, Sugawara J, Suzuki Y, Nagami F, Ogishima S, Katsuoka F, Minegishi N, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Genome-wide association study of axial length in population-based cohorts in Japan: The ToMMo Eye Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmol. Sci.	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) 10.1016/j.xops.2022.100113	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 Ogishima S, Nagaie S, Mizuno S, Ishiwata R, Iida K, Shimokawa K, Takai-Igarashi T, Nakamura N, Nagase S, Nakamura T, Tsuchiya N, Nakaya N, Murakami K, Ueno Fu, Onuma T, Ishikuro M, Obara T, Mugikura S, Tomita H, Uruno A, Kobayashi T, Tsuboi A, Tadaka S, Katsuoka F, Narita A, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 dbTMM: an integrated database of large-scale cohort, genome and clinical data for the Tohoku Medical Megabank Project.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	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/s41439-021-00175-6	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 Uruno A, Saigusa D, Suzuki T, Yumoto A, Nakamura T, Matsukawa N, Yamazaki T, Saito R, Taguchi K, Suzuki M, Suzuki N, Otsuki A, Katsuoka F, Hishinumz E, Okada R, Koshiba S, Tomioka T, Shimizu R, Shirakawa M, Kensler TW, Shiba D, Yamamoto M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Nrf2 plays a critical role in the metabolic response during and after spaceflight.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol.	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/s42003-021-02904-6.	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 Hozawa A, Tanno K, Nakaya N, Nakamura T, Tsuchiya N, Hirata T, Narita A, Kogure M, Nochioka K, Sasaki R, Takanashi N, Otsuka K, Sakata K, Kuriyama S, Kikuya M, Tanabe O, Sugawara J, Suzuki K, Suzuki Y, Kodama EN, Fuse N, Kiyomoto H, Tomita H, Uruno A, Hamanaka Y, Metoki H, Ishikuro M, et al.	4. 巻 31
2. 論文標題 Study profile of the Tohoku Medical Megabank Community-Based Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epidemiol.	6. 最初と最後の頁 65-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190271	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 Saito S, Aoki Y, Tamahara T, Goto M, Matsui H, Kawashima J, Danjoh I, Hozawa A, Kuriyama S, Suzuki Y, Fuse N, Kure S, Yamashita R, Tanabe O, Minegishi N, Kinoshita K, Tsuboi A, Shimizu R, Yamamoto M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Oral microbiome analysis in prospective genome cohort studies of the Tohoku Medical Megabank Project	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol.	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) 10.3389/fcimb.2020.604596	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 Yamaguchi A, Hirano I, Narusawa S, Shimizu K, Ariyama H, Yamawaki K, Nagao K, Yamamoto M, Shimizu R	4. 巻 26
2. 論文標題 Blockade of the interaction between BMP9 and endoglin on erythroid progenitors promotes erythropoiesis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gene Cell.	6. 最初と最後の頁 782-797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.101111/gtc.12887. PMID: 334333851	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 Suzuki N, Iwamura Y, Nakai T, Kato K, Otsuki A, Uruno A, Saigusa D, Taguchi K, Suzuki M, Shimizu R, Yumoto A, Okada R, Shirakawa M, Shiba D, Takahashi S, Suzuki T, Yamamoto M	4. 巻 -
2. 論文標題 Gene expression changes related to bone mineralization, blood pressure and lipid metabolism in mouse kidneys after space travel.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney Int.	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) 10.1016/j.kint.2021.09.03	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 Sakai SS, Hasegawa A, Ishimura R, Tamura N, Kageyama S, Komatsu-Hirota S, Abe M, Ling Y, Okuda S, Funayama M, Kikkawa M, Miura Y, Sakimura K, Narita I, Waguri, S, Shimizu R, Komatsu M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Loss of Atg2b and Gskip impairs the maintenance of the hematopoietic stem cell pool size.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol.	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) 10.1128/MCB.00024-21	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 Kazuki Y, Gao FJ, Li Y, Moyer AJ, Devenney B, Hiramatsu K, Miyagawa-Tomita S, Abe S, Kazuki K, Kajitani N, Uno N, Takehara S, Takiguchi M, Yamakawa M, Hasegawa A, Shimizu R, Matsukura S, Noda N, Ogonuki N, Inoue K, Matoba S, Ogura A, Florea LD, Savonenko A, Xiao M, Wu D, Batista DAS, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 A non-mosaic transchromosomal mouse model of Down syndrome carrying the long arm of human chromosome 21	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Elife	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) 10.7554/eLife.56223	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 Shimizu R, Yamamoto M	4. 巻 72
2. 論文標題 Quantitative and qualitative impairments in GATA2 and myeloid neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IUBMB Life	6. 最初と最後の頁 142-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iub.2188	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 清水律子	4. 巻 61
2. 論文標題 GATA転写因子群と血液疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1112-1119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.1112	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 Tsuboi A, Matsui H, Shiraishi N, Murakami T, Otsuki A, Kawashima J, Kiyama T, Tamahara T, Goto M, Koyama S, Sugawara J, Kodama EN, Metoki H, Hozawa A, Kuriyama S, Tomita H, Kikuya M, Minegishi N, Suzuki K, Koshiba S, Tamiya G, Fuse N, Aoki Y, Takai-Igarashi T, Ogishima S, Nakamura T, et al.	4. 巻 251
2. 論文標題 Design and Progress of Oral Health Examinations in the Tohoku Medical Megabank Project	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 97-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.251.97.PMID: 32581193	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 Suzuki T, Uruno A, Yumoto A, Taguchi K, Suzuki M, Harada N, Ryoike R, Naganuma E, Osanai N, Goto A, Suda H, Browne R, Otsuki A, Katsuoka F, Zorzi M, Yamazaki T, Saigusa D, Koshiba S, Nakamura T, Fukumoto S, Ikehata H, Nishikawa K, Suzuki N, Hirano I, Shimizu R, Oishi T, Motohashi H, Tsubouchi H, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Nrf2 contributes to the weight gain of mice during space travel.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun Biol.	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/s42003-020-01227-2	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 Kuriyama S, Metoki H, Kikuya M, TObara T, Ishikuro M, Yamanaka C, Nagai M, Matsubara H, Kobayashi T, Sugawara J, Tamiya G, Hozawa A, Nakaya N, Tsuchiya N, Nakamura T, Narita A, Kogure M, Hirata T, Tsuji I, Nagami F, Fuse N, Arai T, Kawaguchi Y, Higuchi S, Sakaida M, Suzuki Y, Osumi N, et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 The Tohoku Medical Megabank Project Study Group, Kure S, Yaegashi N, Yamamoto M. Cohort Profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): Rationale, Progress and Perspective	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Epidemiol.	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) 10.1093/ije/dyz169	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 Yasuda J, Kinoshita K, Katsuoka F, Danjoh I, Sakurai-Yageta M, Motoike IN, Kuroki Y, Saito S, Kojima K, Shiota M, Saigusa D, Otsuki A, Kawashima J, Yamaguchi-Kabata Y, Tadaka S, Aoki Y, Mimori T, Kumada K, Inoue J, Makino S, Kuriki M, Fuse N, Koshiba S, Tanabe O, Nagasaki M, Tamiya G, Shimizu R, et al.	4. 巻 165
2. 論文標題 Genome analyses for the Tohoku Medical Megabank Project toward establishment of personalized healthcare	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biochem	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) 10.1093/jb/mvy096	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 Fuse N, Sakurai-Yageta M, Katsuoka F, Danjoh I, Shimizu R, Tamiya G, Nagami F, Kawame H, Higuchi S, Kinoshita K, Kure S, Yamamoto M	4. 巻 2
2. 論文標題 Establishment of integrated biobank for precision medicine and personalized healthcare: The Tohoku Medical Megabank Project	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JMA J	6. 最初と最後の頁 113-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2019-0014.	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 Harada N, Hasegawa A, Hirano I, Yamamoto M, Shimizu R	4. 巻 110
2. 論文標題 GATA2 hypomorphism induces chronic myelomonocytic leukemia in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1183-1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13959	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 Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Morita M, Ono K, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Kawamata S, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H	4. 巻 39
2. 論文標題 Generation and Molecular Characterization of Human Ring Sideroblasts: a Key Role of Ferrous Iron in Terminal Erythroid Differentiation and Ring Sideroblast Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol	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) 10.1128/MCB.00387-18	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21件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木未来子、佐藤佳歩、野本恵莉香、日高高德、大根田絹子、山本雅之、清水律子
2. 発表標題 好塩基球・好酸球数に影響を与える GATA2 遺伝子遠位造血エンハンサーパリアント
3. 学会等名 第27回造血器腫瘍研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yao J, Sato K, Shishido N, Mizukami M, Yamamoto M, Shimizu R, Suzuki M, Kurihara K.
2. 発表標題 Analysis of Blood Viscosity in Sickle Cell Mouse Model
3. 学会等名 SMILE Ecoみやぎプロジェクトシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤佳歩、Jia YAO、宍戸信行、山本雅之、清水律子、水上雅史、鈴木未来子、栗原和枝
2. 発表標題 鎌状赤血球症モデルマウスを用いた血液粘度解析
3. 学会等名 SMILE Ecoみやぎプロジェクトシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成澤志保、平野育生、姚佳、葉祉其、芦澤あや、清水律子
2. 発表標題 赤白血病における転写因子GATA1の機能解析
3. 学会等名 第95回、日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姚佳、平野育生、成澤志保、葉祉其、鈴木未来子、清水律子
2. 発表標題 A Novel murine model for study on GATA1 functions in multi-step megakaryopoiesis
3. 学会等名 第95回、日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 葉祉其、平野育生、姚佳、成澤志保、芦澤あや、清水律子
2. 発表標題 The functional analysis of GATA1S in megakaryopoiesis
3. 学会等名 第95回、日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平野育生、Lin Zhang、西羽美、木下賢吾、山本雅之、清水律子
2. 発表標題 転写因子GATA1による初期赤血球分化制御機構の解析
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第88回例会・シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成澤志保、平野育生、Jia Yao、Tsz Ki Yip、芦澤あや、清水律子.
2. 発表標題 赤白血病における転写因子GATA1の機能解析
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第88回例会・シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成田興司、Dieter M Tourlousse、三浦隆匡、大山良文、島村麻美子、古川雅崇、坂本光、大熊盛也、清水律子、齋藤さかえ、後藤まき、中山二郎、三島梨子、國澤純、細見晃司、亀山恵司、久田貴義、笠原堅、川崎浩子、関口勇地、寺内淳
2. 発表標題 ヒトマイクロバイオーム解析のための推奨分析手法開発および室間共同試験による検証
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 保坂優奈, 長谷川敦史, 山本雅之, 清水律子
2. 発表標題 GATA2変異が引き起こす細胞機能の変化
3. 学会等名 第87回日本生化学会 東北支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷川敦史, 保坂優奈, 山本雅之, 清水律子
2. 発表標題 変異タンパク質によるGATA2の機能障害が惹起する免疫細胞産生異常
3. 学会等名 第26回造血器腫瘍研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平野育生, Jia Yao, 成澤志保, 清水律子
2. 発表標題 GATA1発現AML発症マウスモデルの白血病発症機序の解析
3. 学会等名 第26回造血器腫瘍研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水律子
2. 発表標題 メタゲノム解析で健康を考える
3. 学会等名 第17回INGEM&ToMMoセミナーシリーズ：未来型医療の実現に向けた課題（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水律子
2. 発表標題 GATA転写因子群と血液疾患
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会教育講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹中佑太, 長谷川敦史, 清水律子
2. 発表標題 GATA2変異に起因する遺伝子発現調節異常の網羅的解析
3. 学会等名 日本生化学会 東北支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹中佑太, 長谷川敦史, 保坂優奈, 山本雅之, 清水律子
2. 発表標題 GATA2変異に起因する遺伝子発現調節異常の網羅的解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平野育生、田宮元、佐々木瞳、田高周、鈴木美野里、後藤あや、元池育子、木下賢吾、山本雅之、清水律子。
2. 発表標題 マウス白血病発症モデルを用いた赤白血病発症に影響を与える遺伝的素因の探索
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Igarashi T, Hirano I, Sasaki H, Shimizu R
2. 発表標題 Analysis of mechanism of erythroblastic leukemia by GATA1 knockdown
3. 学会等名 2019th Tohoku University Thematic Forum for Creativity: Cancer -from Biology to Acceptance-: International symposium 2
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川敦史、竹中佑太、保坂優奈、山本雅之、清水律子
2. 発表標題 ATA2による系列特異的な免疫細胞産生制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野育生、長谷川敦史、金子寛、加藤剛英、山本雅之
2. 発表標題 低酸素非依存性のエリスロポエチン産生を異所的に誘導する化合物の探索
3. 学会等名 第7回 低酸素研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五十嵐友哉、平野育生、佐々木瞳、清水律子
2. 発表標題 赤芽球性白血病発症機序における転写因子GATA1の役割
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第85回例会・シンポジウム
4. 発表年 2019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	平野 育生 (Ikuo Hirano) (00708117)	東北大学・医学系研究科・講師 (11301)	
研究 分担者	長谷川 敦史 (Atsushi Hasegawa) (80747460)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	

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
---------	---------