

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08866

研究課題名(和文) 小児白血病の発症プロセスに基づく発症・再発予防法開発への基礎研究

研究課題名(英文) Process of in utero leukemogenic fusion gene generation in childhood acute leukemia

研究代表者

江口 真理子 (EGUCHI, MARIKO)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40420781

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)：乳児白血病における胎生期のMLL融合遺伝子形成のメカニズムを解明するために、白血病患者の遺伝的背景の関与について、iPS細胞モデルを用いて解析を行った。MLL融合遺伝子陽性の白血病患者の寛解期末梢血およびコントロール末梢血よりiPS細胞を樹立し、Bリンパ球系統の細胞への分化を行った。このBリンパ球分化の過程において、MLL融合遺伝子の形成の有無を検討したところ、解析した3例の患者由来のiPS細胞で低頻度ではあるがMLL融合遺伝子の形成が認められた。その形成にはTopoII阻害剤の存在は必須ではなかった。MLL融合遺伝子の生成には患者の有する何らかの遺伝的背景が関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MLL融合遺伝子を有する乳児急性リンパ性白血病は、予後の改善が著しい小児白血病の中で、今なお治療抵抗性の白血病である。MLL融合遺伝子陽性乳児白血病の発症過程を明らかにし、発症予防につながる情報を得るため、患者細胞より樹立したiPS細胞を用いた造血細胞への分化系を確立し、白血病発症の初期段階のMLL融合遺伝子の形成のメカニズムについて検討した。その結果MLL融合遺伝子の形成には患者が有する何らかの要因(遺伝的背景など)が関与している可能性が示唆された。この遺伝的背景と、関与しうる環境要因などの外的因子を明らかにすることにより、MLL融合遺伝子陽性の乳児白血病の発症予防につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To clarify the process leading to generation of MLL fusion gene in utero, hematopoietic cell differentiation using patient-derived iPS cells were analyzed. iPS cells were established from the peripheral blood of three patients with MLL fusion gene-positive leukemia in remission as well as from three healthy adults. Established iPS cells were differentiated into CD34-positive hematopoietic progenitor cells and further differentiated into B lymphocyte progenitor cells. During the process of hematopoietic differentiation, generation of MLL fusion gene was examined by the inverse PCR method. Hematopoietic progenitor cells obtained from all three patient-derived iPS cells harbored MLL fusion gene in low frequency, which was not detected in iPS from healthy controls. Formation of MLL fusion gene did not depend on the addition of TopoII inhibitor. It was suggested that some, yet unknown genetic background of the patient may be involved in the generation of the MLL fusion gene.

研究分野：小児血液腫瘍学

キーワード：白血病 MLL融合遺伝子 遺伝的背景 iPS細胞

## 1. 研究開始当初の背景

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白血病幹細胞(leukemic stem cell)に由来する腫瘍である。白血病幹細胞は病型特異的な染色体・遺伝子異常、いわゆる 1st hit の遺伝子変異と、1st hit の変異を補完する付加的遺伝子異常(2nd hit)の獲得により多段階に形成される。白血病化に必要な全ての遺伝子異常を獲得した細胞が白血病幹細胞であり、一方 1st hit のみを有する白血病幹細胞の前駆細胞である前白血病幹細胞(pre-leukemic stem cell)は白血病を発症させる能力はないが、白血病幹細胞を生み出す母地となる。

これらの遺伝子異常が生じるメカニズムは十分には解明されていない。Down 症候群や Noonan 症候群など、先天異常や先天奇形症候群の一部では白血病の発症率が上昇する。また Down 症候群の急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)では、約半数で *CRLF2* 遺伝子異常が認められ、患者の有する遺伝的背景が特定の遺伝子異常の誘導に関与している可能性を示唆している。近年ゲノムワイド関連解析(GWAS)による小児 ALL の遺伝的背景に関する報告が相次いでなされている。*ETV6-RUNX1* 陽性 ALL や高 2 倍体性 ALL においても有意に高頻度に認められる多型が報告されており、ALL 発症における遺伝的背景の存在が示された。

小児 ALL では遺伝的背景のみではなく、環境因子の関与も指摘されている。*MLL* 融合遺伝子陽性の ALL については何らかのトポイソメラーゼ II 阻害作用を有する化学物質への暴露が重要であるが、*ETV6-RUNX1* 陽性 ALL についても lipopolysaccharide による AID(activation-induced cytidine deaminase)の活性化や病原体への暴露が ALL 発症を促進することがマウスモデルにおいて示されている。

白血病発症・再発の予防には白血病幹細胞の形成に必要な遺伝子異常の獲得・蓄積を防止することが必要である。そのためには遺伝的背景や環境因子の関与のもと、どのように遺伝子異常を獲得・定着させ、白血病発症につながるのか、そのメカニズムの解明が必要である。

染色体 11q23 に位置する *MLL* 遺伝子は 40 以上の転座相手と融合遺伝子を形成する。*MLL* 転座型白血病は乳児白血病やトポイソメラーゼ II 阻害剤を用いた化学療法後の治療関連白血病に高率に認められ、いずれも治療抵抗性である。特に *MLL-AF4* 融合遺伝子を有する乳児急性リンパ性白血病(ALL)は今なお極めて予後不良である。近年の本邦における石井らの治療研究では長期生存率はなお 50%前後と不良である。治癒後も晩期障害に苦しむ例が多く、患者の生命予後および Quality of Life の改善のためには新たな治療戦略が必要であり、発症予防の必要性は高い。

## 2. 研究の目的

小児白血病の発症には患者の有する遺伝的背景とそれに作用する環境要因が関与していると考えられている。本研究では小児白血病、特に小児 ALL において、遺伝的背景や環境因子を含めて遺伝子異常の蓄積により発症する白血病の発症プロセスを理解することにより、白血病の発症予防・再発予防の可能性を探ることを目的とする。網羅的な遺伝子変異解析により白血病が有する遺伝子変異が多く同定され、一部は分子標的療法の標的として研究・応用されているが、白血病の at risk 患者の同定と発症予防は最も効果的な対策である。そのためには白血病発症に関与する遺伝的背景(多型)とその意義、および発症に関与する環境要因を解明することが必須である。本研究では遺伝子異常の獲得メカニズムを遺伝的背景・環境要因との関連において解析し、白血病の発症プロセスの解明を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 小児白血病症例の遺伝的背景を有する iPS 細胞の樹立

小児 ALL の患者検体を用いて、症例特異的な遺伝的背景を保持した iPS 細胞を樹立する。iPS 細胞の樹立に際しては治療後の寛解時の末梢血検体を用いるが、寛解時の検体が得られなかった症例では発症時の骨髓検体を用いて iPS 細胞を樹立し、白血病特異的な融合遺伝子を保持していない iPS 細胞クローンを実験に用いた。

### (2) iPS 細胞由来造血前駆細胞の作製と表現型の解析

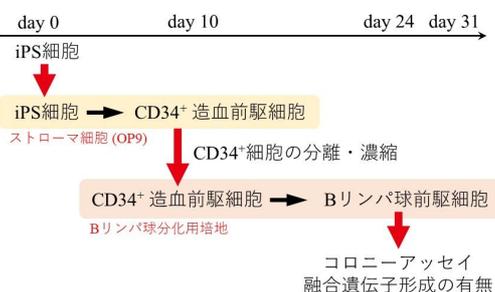
小児白血病、特に ALL の発症に関与する遺伝的背景が白血病の発症母地である造血幹細胞・前駆細胞分化・増殖にどのような影響を与えるのか明らかにするために、iPS 細胞から造血細胞への分化実験系を用いて解析を行った。患者細胞を用いて樹立した iPS 細胞を造血系へ分化させ、CD34 陽性の造血前駆細胞を得た。この CD34 陽性造血前駆細胞をさらに B リンパ球前駆細胞へ分化させることにより、各症例の遺伝的背景により造血前駆細胞への分化・増殖能に影響を与えるかどうかを検討した(図 1)。

患者細胞を用いて樹立した iPS 細胞を造血系へ分化させ、CD34 陽性の造血前駆細胞を得た。この CD34 陽性造血前駆細胞をさらに B リンパ球前駆細胞へ分化させることにより、各症例の遺伝的背景により造血前駆細胞への分化・増殖能に影響を与えるかどうかを検討した(図 1)。

### (3) 遺伝的背景を有する造血前駆細胞が 1st hit の遺伝子異常を獲得するメカニズムの解明

白血病化における 1st hit の遺伝子異常である融合遺伝子の形成メカニズムを解明するために、

図 1 iPS細胞からBリンパ球前駆細胞への分化



患者細胞を用いて樹立した iPS 細胞を造血系へ分化させ、CD34 陽性の造血前駆細胞を得た。この CD34 陽性造血前駆細胞をさらに B リンパ球前駆細胞へ分化させることにより、各症例の遺伝的背景により造血前駆細胞への分化・増殖能に影響を与えるかどうかを検討した(図 1)。

まず患者 iPS 細胞由来造血前駆細胞において、トポイソメラーゼ阻害剤の存在下で分化実験を行い、トポイソメラーゼ阻害剤による DNA 切断・修復異常の有無を検討した。具体的には造血前駆細胞のコロニーアッセイで増殖能を獲得した造血コロニーから DNA を抽出し、白血病特異的な融合遺伝子の検出を試みた。検出方法としては Inverse PCR 法を用い、*MLL* 遺伝子の切断・融合遺伝子形成の有無を検討した (図 2)。

#### 4. 研究成果

白血病形成の 1st hit である *MLL* 融合遺伝子形成のメカニズムを解明するために、*MLL* 融合遺伝子陽性白血病における遺伝的背景の関与について、iPS 細胞モデルを用いて解析を行った。*MLL* 融合遺伝子陽性の白血病患者およびコントロール(健康成人)の末梢血より iPS 細胞を樹立した。樹立した iPS 細胞を CD34 陽性の造血前駆細胞に分化させ、B 系統細胞への分化を行った。得られた浮遊細胞を用いてコロニーアッセイを行い造血前駆細胞の増殖能力を評価した。対照として健康成人の末梢血から樹立した iPS 細胞を用いた。解析したすべての iPS 細胞で、CD34 陽性の造血前駆細胞はほぼ同じ割合で産生された (図 3)。

B リンパ球への分化により付着細胞に接着した浮遊細胞として造血細胞が認められ、この細胞群の中に CD19 陽性、IL7 受容体 (CD127) 陽性の B リンパ球前駆細胞の存在を確認した (図 4)。

得られた CD34 陽性造血前駆細胞と B リンパ球前駆細胞の増殖能・分化能をコロニーアッセイで検討した。白血病患者由来の CD34 造血前駆細胞から得られた造血コロニーは対照群と比較して有意な差は得られなかった。B リンパ前駆細胞のコロニーアッセイでは白血病患者由来 iPS 細胞から分化した B リンパ球前駆細胞において、有意差は得られなかったが、対照群より多い造血コロニーが形成される傾向を認めた (図 5)。

この B リンパ球分化の過程において、*MLL* 融合遺伝子の形成の有無を inverse PCR 法により検討したところ、患者由来の iPS 細胞から得られた造血細胞で低頻度ではあるが *MLL* 融合遺伝子の形成が認められた。対照として用いた健康成人由来の iPS 細胞では *MLL* 遺伝子の再構成は認められなかった。トポイソメラーゼ阻害剤である Etoposide の影響を検討するために、CD34+細胞を Etoposide で処理した後に同様の B リンパ球分化を行ったが、*MLL* 融合遺伝子は検出されなかった。患者の iPS 由来造血細胞における *MLL* 融合遺伝子の生成に Etoposide は必ずしも必要ではなく、患者の有する何らかの遺伝的背景が *MLL* 遺伝子の再構成に関与している可能性が示唆された。

今後これらの iPS モデル細胞を用いて、遺伝子発現アレイやエクソーム解析などの網羅的な遺伝子変異解析を行い、白血病由来 iPS 細胞の有する遺伝的背景を明らかにしていきたい。

図 2 iPS細胞由来造血細胞での*MLL*融合遺伝子の検出

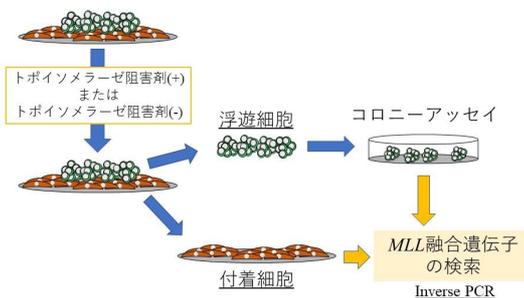


図 3 患者由来iPS細胞のCD34+造血細胞への分化

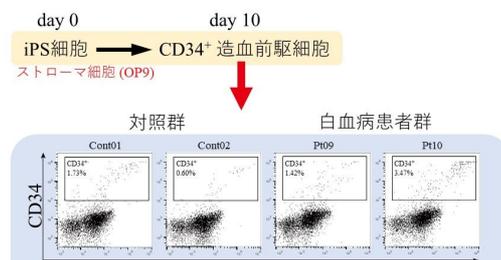


図 4 iPS細胞からCD19+ Bリンパ球前駆細胞への分化

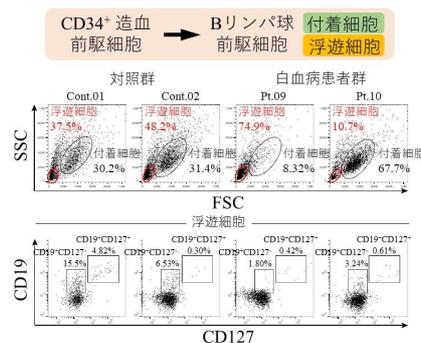
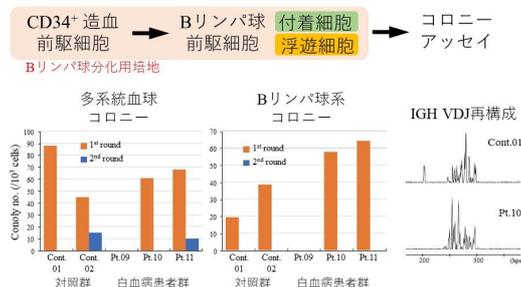


図 5 iPS細胞由来造血前駆細胞の造血コロニー形成能



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Alias Hamidah, Abdul Rashid Abdul Halim, Lau Sie Chong Doris, Loh C-Khai, Sapuan Jamari, Ibrahim Sharaf, Md Zin Reena R., Chow Yock Ping, Kanegane Hirokazu, Eguchi Mariko	4. 巻 7
2. 論文標題 Early Surgery Is Feasible for a Very Large Congenital Infantile Fibrosarcoma Associated With Life Threatening Coagulopathy: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	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/fped.2019.00529	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 Ochi Fumihiro, Tauchi Hisamichi, Miyata Toyohisa, Moritani Tomozo, Chisaka Toshiyuki, Hamada Junpei, Nagai Kozo, Eguchi-Ishimae Minenori, Eguchi Mariko	4. 巻 2020
2. 論文標題 Brain Abscess Associated with Polymicrobial Infection after Intraoral Laceration: A Pediatric Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/8304302	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 Mizumoto Manami, Ochi Fumihiro, Hamada Junpei, Jogamoto Toshihiro, Eguchi Mariko	4. 巻 62
2. 論文標題 Intraluminal duodenal diverticulum with repeated vomiting and acute pancreatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1109~1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14247	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 Akazawa Yusuke, Chisaka Toshiyuki, Higaki Takashi, Uchita Shunji, Nishiyama Hikaru, Inaba Shinji, Moritani Tomozo, Takata Hidemi, Yamaguchi Osamu, Eguchi Mariko	4. 巻 13
2. 論文標題 Surgical Unroofing for Intramural Aortic Course of Left Main Coronary Artery Leading Reverse Vessel Remodeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Cardiovascular Imaging	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) 10.1161/CIRCIMAGING.120.010740	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 Mizumoto Masashi, Iwasaki Tomoya, Numajiri Haruko, Oshiro Yoshiko, Suzuki Ryoko, Moritani Kyoko, Eguchi Mariko, Ishii Eiichi, Sakurai Hideyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Re-irradiation using proton therapy for radiation-induced secondary cancer with Li-Fraumeni syndrome: A case report and review of literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1524-1527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jcrt.JCRT_449_19	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 Ochi Fumihito, Tauchi Hisamichi, Kagajo Mari, Murakami Shinobu, Miyamoto Hitoshi, Hamada Junpei, Eguchi-Ishimae Minenori, Eguchi Mariko	4. 巻 8
2. 論文標題 Properties of Staphylococcus lugdunensis in Children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Global Pediatric Health	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) 10.1177/2333794X211044796	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 Ochi Fumihito, Tauchi Hisamichi, Moritani Kyoko, Murakami Shinobu, Miyamoto Hitoshi, Ueda Mayo, Nagai Kozo, Eguchi-Ishimae Minenori, Eguchi Mariko	4. 巻 2021
2. 論文標題 A Catheter-Related Bloodstream Infection by Brevibacterium casei in a Child with Acute Myeloid Leukemia: Case Report and Literature Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/6691569	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 Akazawa Yusuke, Inaba Shinji, Sakaue Tomohisa, Kurata Mie, Aono Jun, Yasugi Takumi, Moritani Tomozo, Nishiyama Hikaru, Higaki Takashi, Eguchi Mariko, Yamaguchi Osamu	4. 巻 23
2. 論文標題 Active aneurysm thrombosis after Kawasaki disease in an adult: Insight into anticoagulation therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 206~209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2020.11.005	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 Tomozo, Akazawa Yusuke, Higaki Takashi, Eguchi Mariko	4. 巻 5
2. 論文標題 Strayed guidewire into the epidural space during internal jugular vein puncture in a paediatric patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytab347	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 Tezuka Yuko, Eguchi-Ishimae Minenori, Ozaki Erina, Ito Toshiyuki, Ishii Eiichi, Eguchi Mariko	4. 巻 16
2. 論文標題 Activation of fibroblast growth factor-inducible 14 in the early phase of childhood IgA nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0258090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258090	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 Frankel AO., Lathara M, Shaw CY., Wogmon O, Jackson JM., Clark MM., Eshraghi N, Keenen SE., Woods AD., Purohit R, Ishi Y, Moran N, Eguchi M, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Machine learning for rhabdomyosarcoma histopathology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Pathology	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/s41379-022-01075-x	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 Okamoto Michiko, Hamada Junpei, Ochi Fumihito, Fukami Maki, Eguchi Mariko	4. 巻 64
2. 論文標題 Short stature in a child with a novel AggreCAN gene variant: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15116	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 Yuki Arakawa, Daisuke Hasegawa, Takako Miyamura, Junjiro Ohshima, Shunsuke Kimura, Toshihiko Imamura, Yuhki Koga, Shohei Yamamoto, Atsushi Ogawa, Kunihiro Shinoda, Mariko Eguchi, Hajime Hosoi, Kosuke Imai, Katsuyoshi Koh, Daisuke Tomizawa.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Post-chemotherapy immune status in infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial.	5. 発行年 2022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) なし	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 de Groot AP., Saito Y, Kawakami E, Hashimoto M, Aoki Y, Ono R, Ogahara I, Fujiki S, Kaneko A, Sato K, Kajita H, Watanabe T, Takagi M, Tomizawa D, Koh K, Eguchi M, Ishii Ei, Ohara O, Shultz LD., Mizutani S, Ishikawa F	4. 巻 64
2. 論文標題 Targeting critical kinases and anti-apoptotic molecules overcomes steroid resistance in MLL-rearranged leukaemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 103235 ~ 103235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2021.103235	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 Koizumi Yohei, Hirooka Masashi, Tanaka Takaaki, Watanabe Takao, Yoshida Osamu, Tokumoto Yoshio, Higaki Takashi, Eguchi Mariko, Abe Masanori, Hiasa Yoichi	4. 巻 48
2. 論文標題 Noninvasive ultrasound technique for assessment of liver fibrosis and cardiac function in Fontan-associated liver disease: diagnosis based on elastography and hepatic vein waveform type	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 235 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-020-01078-8	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 Yamashita Michiko, Kamei Yoshiaki, Murakami Akari, Ozaki Erina, Okujima Kumiko, Takemoto Kana, Takaoka Megumi, Tsukamoto Daiki, Kusakabe Erina, Shidahara Tomoyuki, Noda Haruna, Aoki Reina, Taguchi Kana, Nishiyama Kanako, Eguchi Mariko, Takada Yasutsugu	4. 巻 19
2. 論文標題 Metaplastic carcinoma of the breast and BRCA1 germline mutation: a case report and review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hereditary Cancer in Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13053-020-00162-x	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 Hamada Junpei, Ochi Fumihito, Sei Yuka, Takemoto Koji, Hirai Hiroki, Honda Misa, Shibata Hironori, Hasegawa Tomonobu, Eguchi Mariko	4. 巻 7
2. 論文標題 A novel SOX10 variant in a Japanese girl with Waardenburg syndrome type 4C and Kallmann syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-020-00118-6	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 Jogamoto Toshihiro, Utsunomiya Ryo, Sato Arisa, Kihara Nanako, Choudhury Mohammed E., Miyanishi Kazuya, Kubo Madoka, Nagai Masahiro, Nomoto Masahiro, Yano Hajime, Shimizu Yusuke I., Fukuda Mitsumasa, Ishii Eiichi, Eguchi Mariko, Tanaka Junya	4. 巻 141
2. 論文標題 Lister hooded rats as a novel animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104857 ~ 104857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104857	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 Tezuka-Kagajo Mari, Maekawa Masashi, Ogawa Atsushi, Hatta Yoshiko, Ishii Eiichi, Eguchi Mariko, Higashiyama Shigeki	4. 巻 30
2. 論文標題 Development of Human CBF1-Targeting Single-Stranded DNA Aptamers with Antiangiogenic Activity In Vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acid Therapeutics	6. 最初と最後の頁 365 ~ 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/nat.2020.0875	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 Okamoto K, Motoki T, Saito I, Urate R, Aibara K, Jogamoto T, Fukuda M, Wakamoto H, Maniwa S, Kondo Y, Toda Y, Goji A, Mori T, Soga T, Konishi Y, Nagai S, Takami Y, Tokorodani C, Nishiuchi R, Usui D, Ando R, Tada S, Yamanishi Y, Nagai M, Arakawa R, Saito K, Nishio H, Ishii E, Eguchi M	4. 巻 42
2. 論文標題 Survey of patients with spinal muscular atrophy on the island of Shikoku, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 594 ~ 602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.05.004	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 江口真理子, 石前峰斉, 石井榮一	4. 巻 60
2. 論文標題 特集小児のがん - 最近の動向 1. 白血病	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児科	6. 最初と最後の頁 1009-1020
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 Moritani K, Miyawaki R, Tokuda K, Ochi F, Eguchi-Ishimae M, Tauchi H, Eguchi M, Ishii E, Nagai K	4. 巻 2019
2. 論文標題 Mesenchymal Stem Cell Therapy Overcomes Steroid Resistance in Severe Gastrointestinal Acute Graft-Versus-Host Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Rep Transplant	6. 最初と最後の頁 Article 7890673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/7890673	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 Mizumoto M, Ochi F, Jogamoto T, Okamoto K, Fukuda M, Yamauchi T, Miyata T, Tashiro R, Eguchi M, Kitazawa R, Ishii E	4. 巻 2019
2. 論文標題 Nonocclusive Mesenteric Ischemia Rescued by Immediate Surgical Exploration in a Boy with Severe Neurodevelopmental Disability.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 Article 5354074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/5354074	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 Eguchi-Ishimae M, Tezuka M, Kokeyuchi T, Nagai K, Moritani K, Yonezawa S, Tauchi H, Tokuda K, Ishida Y, Ishii E, Eguchi M	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) 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 Alias H, Abdul Rashid AH, Lau SCD, Loh C-K, Sapuan J, Ibrahim S, Md Zin RR, Chow YP, Kanegane H, Eguchi M	4. 巻 7
2. 論文標題 Early Surgery Is Feasible for a Very Large Congenital Infantile Fibrosarcoma Associated With Life Threatening Coagulopathy: A Case Report and Literature Review.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 Article 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2019.00529	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 Ochi F, Tauchi H, Miyata T, Moritani T, Chisaka T, Hamada J, Nagai K, Eguchi-Ishimae M, Eguchi M	4. 巻 2020
2. 論文標題 Brain Abscess Associated with Polymicrobial Infection after Intraoral Laceration: A Pediatric Case Report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 Article 8304302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/8304302	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 Motoki T, Shimizu-Motohashi Y, Saito I, Komaki H, Ishiyama A, Aibara K, Jogamoto T, Tezuka Y, Kawabe M, Makino A, Nagatani K, Tataru K, Kuwabara K, Kikuchi C, Fukuda M, Ishii E, Eguchi M	4. 巻 61
2. 論文標題 Renal dysfunction can occur in advanced-stage Duchenne muscular dystrophy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Muscle and Nerve	6. 最初と最後の頁 192-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.26757	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14件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 江口真理子
2. 発表標題 小児白血病のゲノム異常
3. 学会等名 第72回中国四国小児科学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江口真理子
2. 発表標題 乳児白血病
3. 学会等名 JCF2020 (ジャパンキャンサーフォーラム) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江口真理子
2. 発表標題 乳児白血病の発症過程
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 涌井慶子、高野亨子、水野誠司、江口真理子、松田和之、重藤翔平、根岸達哉、山口智美、古庄知己、福嶋義光
2. 発表標題 モザイクを示唆するゲノムコピー数増加のデータをきっかけに確認した染色体異数性異常/構造異常のモザイク症例の検証と考察
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 18. 宮脇零士、岩本麻友美、加賀城真理、森谷京子、石前峰齊、田内久道、江口真理子、永井功造、東元 健、副島英伸
2. 発表標題 paternal uniparental disomy(patUPD)モザイクを示したBeckwith-Wiedemann症候群に合併した肝芽腫の1例
3. 学会等名 第62回小児血液がん学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 20.Tezuka-Kagajo M, Hatta Y, Maekawa M, Ogawa A, Ishimae M, Eguchi M, Higashiyama S
2. 発表標題 Development of human CBF1-targeting single-stranded DNA aptamers as angiogenic inhibitors.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾崎依里奈、石前峰斉、江口真理子
2. 発表標題 愛媛県における希少・未診断例の現状調査
3. 学会等名 第26回日本遺伝子診療学会大会 第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤美美乃、木戸滋子、尾崎依里奈、江口真理子、西久保敏也、富田尚裕、田村和朗
2. 発表標題 Li-Fraumeni症候群の遺伝学的検査とその意義
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎依里奈、石前峰斉、江口真理子
2. 発表標題 四国四県における希少・未診断例の現状調査
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松原裕子、松原圭一、内倉友香、高木香津子、杉山隆、江口真理子
2. 発表標題 当院における 6年間の無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) 外来受診妊婦の検討
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井功造、宮脇零士、森谷京子、手束真理、桑原淳、大久保一宏、亀田恭介、石前峰斉、田内久道、江口真理子
2. 発表標題 男性化徴候とCushing徴候を契機に発見された悪性卵巣ステロイド産生腫瘍の4歳女児例
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 森谷京子、宮脇零士、手束真理、永井功造、石前峰斉、田内久道、江口真理子
2. 発表標題 慢性骨髄性白血病の初期治療としてニロチニブを使用した2症例
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 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 宮脇零士、永井功造、森谷京子、手束真理、元木崇裕、桑原淳、亀田恭介、石前峰斉、田内久道、江口真理子
2. 発表標題 歩行障害、動作時振戦から発見された腫瘍随伴神経症候群を伴った神経芽腫の1例
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

〔図書〕 計2件

1. 著者名 江口真理子 (分担)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2000
3. 書名 今日の治療指針2021年版 血球貪食性リンパ組織球症、血球貪食症候群	

1. 著者名 江口真理子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 クリニコ出版	5. 総ページ数 112
3. 書名 ヘマトロジー3 - 悪性リンパ腫に対する新たな治療展開 - トピックス AYA世代の造血器腫瘍の遺伝子異常と治療戦略	

〔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	江口 峰斉  (EGUCHI-ISHIMAE MINENORI)  (50420782)	愛媛大学・医学部附属病院・准教授   (16301)	

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