

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390288

研究課題名（和文）造血型 GATA 転写因子の機能破綻に起因する白血病発症メカニズムの解析

研究課題名（英文）Leukemogenesis caused by dysfunction of hematopoietic GATA factors

研究代表者

清水 律子（SHIMIZU RITSUKO）

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：40226262

研究成果の概要（和文）：*Gata1* 遺伝子のプロモーター近傍に存在する 3 つのシス領域が、赤血球や巨核球の分化に重要な転写因子 GATA1 自身の時空間的遺伝子発現に関与していること、共役因子 FOG1 との結合が减弱した GATA1 では赤血球膜蛋白の発現が障害されるため、赤血球溶血を引き起こすこと、GATA1 が 2 つの転写活性化領域を使い分けて標的遺伝子の発現制御を行うことが赤血球造血の恒常性維持に重要であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：GATA1 is a transcription factor essential for erythroid/megakaryocytic cell differentiation. We found that three elements within promoter-proximal enhancer differentially contribute to spatio-temporal expression of the *Gata1* gene *in vivo*. In addition, we found that loss of the GATA1-FOG1 interaction causes a unique combination of membrane protein deficiency, leading to the hemolysis. We also found that GATA1 has two independent transactivation domains, N-TAD and C-TAD, and both retain redundant as well as specific activities for proper hematopoiesis *in vivo*.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2010 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2011 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2012 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：血液腫瘍学、転写因子

1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞が、自己複製をしながら特異的な性質を持った多系列の血液細胞に分化する過程では、遺伝子発現の特異的かつ精密な制御が必須である。転写因子 GATA1 および GATA2 は、いずれも血液系細胞に発現しているが、GATA1 が赤血球・巨核球系細胞に分化した細胞に発現しているのに対し、GATA2 は造血前駆細胞に発現している。興味深いことに、GATA1 の発現は GATA2 および GATA1 自身により正に調節されるのに対し、GATA2 の発現は GATA1 により抑制される。この事象より、GATA1 と GATA2 の発現における量的なバランスが造血環境の恒常性維持に重要であるこ

とが強く示唆される。しかし、細胞を用いた分化誘導実験や従来の遺伝子ノックアウトマウス法では、胎児期における重篤な造血機能障害に基づく致死表現型により、それらの機能欠失を成体造血まで深く解析することは困難であった。申請者らは、先に、*Gata1* 遺伝子の発現制御領域（G1-HRD と呼称する）をマウス個体を用いて詳細に解析し、同領域を用いて GATA2 を発現させると *Gata1* 遺伝子破壊マウスの胎生致死を回避できることを発見した。すなわち、これら 2 つの GATA 因子の機能は、第一義的にそれぞれの遺伝子が分子進化過程で獲得してきたそれぞれの遺伝子に固有の時・空間的な発現制御機構によ

り決定されているものと結論される。すなわち、哺乳動物造血組織で機能している複雑な細胞分化・増殖制御機構を深く理解するためには、マウス発生工学を基盤とした機能解析実験系を駆使し、これらの転写因子の発現制御機構や機能貢献を個体内で解析することが必須であることが強く示唆される。

2. 研究の目的

GATA1 は赤血球や巨核球分化に、GATA2 は造血幹細胞の維持・増殖に必須な因子であるが、従来の遺伝子ノックアウトマウス法では、胎児期における重篤な造血機能障害に基づく致死表現型により、それらの機能欠失を成体造血まで深く解析することは困難であった。一方、近年のマウス発生工学の発展により、時・空間的に選択された遺伝子破壊マウスの解析が可能となってきている。申請者は、これまで、*Gata1* 遺伝子ノックダウンマウス、*Gata1* 条件付きノックアウトマウス、*Gata2* 遺伝子ノックダウンマウスおよび *Gata2* 条件付きノックアウトマウスの樹立に成功し、現在までに、(1) GATA1 が胎児型造血のみならず、成獣骨髄の赤血球や巨核球分化に必須であること、(2) 赤血球系細胞の増殖・分化・細胞死抑制が 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マウスヘテロマウスでは、ランダムな X 染色体の不活性化によりノックダウンアレルが活性化した細胞において、この統御の破綻が未熟な赤血球前駆細胞の蓄積を招来し、その一部に白血病を発症すること、(3) その発症率がマウス系統により異なることから、白血病関連遺伝子の存在が示唆されること、(4) ダウン症候群関連巨核芽性白血病細胞 (AMKL) やその前癌状態である一過性骨髄増殖性疾患 (TMD) の芽球にみられる GATA1 変異体 (アミノ末端ドメインを欠失した短型 GATA1) を発現させるだけで、新生児期の TMD 様病態を引き起こすことができるが、その病態は生後まもなく消失し、AMKL 発症には至らないこと、(5) ノックダウンマウスに発症する白血病細胞には Hoechst33342 染色陰性の Side Population (SP) 細胞と非 SP 細胞とが混在し、SP 細胞群には自己複製能を獲得した細胞 (白血病幹細胞) が濃縮されていること、(6) 後天的 *Gata2* 遺伝子ノックアウトマウスの骨髄では c-Kit/Scal 陽性細胞が激減するが、*Gata2* 遺伝子ノックダウンマウスの骨髄では、むしろ骨髄球系前駆細胞が著増していること、(7) *Gata2* 遺伝子ノックダウンマウスでは、幼児期より骨髄球前駆細胞の異常蓄積を認め、若年性骨髄単球性白血病様の病態を呈すること、を見いだしてきた。本研究では、造血細胞の恒常性維持とその破綻による疾患発症メカニズムを、系列特異的な転写因子のプロトタイプとしてすでに機能解明が進んでいる GATA1 と GATA2 に焦点を当て、先端的な手法を包括的に応用して、マウス個体レベルでダイナミックに解析することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) *Gata1* 遺伝子の発現に重要な第一エキソンの両端に loxP 配列を挿入した条件付き

Gata1 遺伝子ノックダウンマウス (G1-CKO) を作成し、ヘミ接合体 (G1[CKD/Y]) と Mx1-Cre マウスとの遺伝子改変複合体マウス (G1[CKD/Y]:Mx1Cre) を作成する。この複合体マウスに pI-pC を投与し、成獣骨髄中の造血細胞での GATA1 の発現を後天的に低下させ、赤血球の増殖・分化・細胞死抑制の統合的制御を破綻させる。GATA1 の発現が低下した細胞は、分化抑制と増殖促進およびアポトーシス抑制により個体造血組織に蓄積すると考えられる。すなわち、後天的に幼弱な赤血球前駆細胞が蓄積する前白血病モデルマウスをつくることのできる。この前白血病モデルマウスにおいて白血病発症のメカニズムを解析する。

(2) 短型 GATA1 を発現しているマウス (短型 GATA1 マウス) は、新生仔期に、ダウン症患児に随伴する一過性骨髄増殖性疾患 (TMD) と同様に、未熟な巨核球前駆細胞が異常増殖しているが、その病態は生後 1 週間以内に消失する。そこで、本研究では、GATA1 構造異常に関連する白血病関連遺伝子を明らかにする目的で、以下の解析を行う。

① 野生型マウスと短型 GATA1 マウスの胎児肝から分取した巨核球前駆体分画における遺伝子の発現プロファイルを比較検討し、TMD 発症に関わる GATA1 関連遺伝子を同定する。

② 短型 GATA1 では、従来唯一と考えられてきたアミノ末端側の転写活性化領域が欠失しているが、マウス個体内ではある程度の転写活性が保たれている。そこで、転写活性を支えるアミノ末端側以外の領域を同定し、その機能を検討する。

4. 研究成果

(1) マウス *Gata1* 遺伝子には、血液細胞特異的な GATA1 発現に重要な IE エキソンと、精巢セルトリ細胞特異的な GATA1 の発現に重要な IT エキソンが存在し、IE エキソンを欠失したマウスが GATA1 完全欠失マウスと同様に卵黄嚢造血不全により胎生致死となることから、IE エキソンが赤血球系での GATA1 の発現に必須であることが分かっている。IE エキシソンの後天的欠失マウスを作成し、成獣骨髄での IE エキシソンの機能を解析した。後天的 IE エキソン欠失マウスは、後天的 GATA1 欠失マウスと同様に貧血、血小板減少を示していたが、赤血球系の前駆細胞が著減する後天的 GATA1 欠失マウスの表現型と異なり、むしろ未熟な赤芽球が増加していた。さらに、赤血球分化表面マーカー解析から、成熟赤血球マーカーである TER119 の発現強度が減少していたものの、TER119 陽性 CD71 陰性で形態的にも正染性赤芽球に酷似した赤芽球が認められた。驚いたことに、欠失した IE エキソンを代償して、通常は赤血球では使用されていない IT エキソンや、IEb/c エキソン (好酸球で使用されているという報告がある) や、第一イントロン内の新規のエキソン (Id) を用いて GATA1 mRNA が産生されていた。さらに、これらの異常 mRNA からは正常な完全長 GATA1 タンパク質は翻訳されず、N 末端領域

が欠失した短型 GATA1 が翻訳されていた。短型 GATA1 はダウン症関連白血病で高率に認められる GATA1 変異であり、これらの知見は、後天的な GATA1 IE エキシソンの機能異常が白血病発症に関連する可能性があることを示唆している。

(2) *Gatal* 遺伝子の IE エキシソン上流には、複数の転写因子が結合する 2 つのエンハンサーが存在するが、そのどちらかを欠失しても、胎児型造血期における *Gatal* 遺伝子の発現には影響しなかった。ところが、成体型造血では、そのいずれかが欠失しても、*Gatal* 遺伝子発現が消失した。*Gatal* 遺伝子の第一イントロンは成体型造血には必須であるが胎児型造血には必要ないことが既に報告されており、これらの知見は、成体型造血期では、*Gatal* 遺伝子自身の発現が複数の制御メカニズムにより精緻に調節されており、このことが、複数の血球系列が過不足なく賛成されるための系列決定を維持している可能性を示唆している。

(3) GATA1 は、機能の異なる 2 つの亜鉛フィンガー (N 末端側、C 末端側をそれぞれ N-フィンガー、C-フィンガーと呼ぶ) を持ち、C-フィンガーは DNA 上の GATA コンセンサス配列への結合に必須であること、N-フィンガーは転写共役因子 FOG1 との結合および DNA との結合安定化に重要であることがわかっている。遺伝子相補レスキュー法により、FOG1 との相互作用が減弱化する N-フィンガー変異体である GATA1 V205G のみを発現するトランスジェニックレスキュー個体を産出させ、変異に起因する表現型の解析を行った。その結果、GATA1 と FOG1 の相互作用は、一部の赤血球膜蛋白質の発現制御を介して赤血球の形態形成と膜の恒常性維持に働き、同相互作用を欠失した GATA1 では、球状赤血球症による溶血性貧血を惹起することを明らかにした。また、GATA1 と FOG1 の相互作用を必要としない膜蛋白質遺伝子の発現制御領域上においても、GATA1 と FOG1 の共局在している場合があることを明らかにした。このことは、GATA1 と FOG1 の複合体形成と GATA1 機能における FOG 要求性は必ずしも一致しないことを示唆している。赤血球膜の恒常性維持に GATA1 が関与しているという報告はこれまでになく、本解析により初めて明らかにすることができた。原因遺伝子が特定されていない遺伝性球状赤血球症の中には、GATA1 の機能異常が関与した症例が存在している可能性が示唆される。

(4) GATA1 が、アミノ (N) 末端側転写活性化領域 (TAD) 以外に、のカルボキシ (C) 末端にも、GATA1 の転写活性化能に寄与している TAD を持っていることを明らかにした。さらに、N 末端 TAD と C 末端 TAD のそれぞれを欠失した変異体 (dNT, dCT) を作出し、GATA1 欠失マウスと交配することで、dNT または dCT のみを発現する複合遺伝子改変マウスの解析を行い、胎生期の GATA1 機能には、N 末端 TAD と C 末端 TAD の両方が重要であることを見いだした。また、上記の複合遺伝子改変マ

ウスのマイクロアレイ解析を行い、N 末端 TAD 欠失により制御が損なわれる遺伝子と、C 末端 TAD 欠失により制御が損なわれる遺伝子は必ずしも一致しないことを見いだした。このことは、それぞれの GATA1 の標的遺伝子には、N 末端 TAD と C 末端 TAD が協調して機能する遺伝子と、それぞれ一方のみの機能により制御されている遺伝子に分類できること、さらには、GATA1 が複数の TAD を使い分けて標的遺伝子の発現制御を行うことが赤血球造血の恒常性維持に重要であることを示唆している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

1. Toki T, Kanezaki R, Kobayashi E, Kaneko H, Suzuki M, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Yamamoto M, Shimizu R, Ito E. Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Blood* 121(16), 3181-3184, 2013, doi: 10.1182/blood-2012-01-405746 査読あり
2. Guiu J, Shimizu R, D'Altri T, Fraser ST, Hatakeyama J, Bresnick EH, Kageyama R, Dzierzak E, Yamamoto M, Espinosa L, Bigas A. Hes repressors are essential regulators of hematopoietic stem cell development downstream of Notch signaling. *J Exp Med* 210(1), 71-84, 2013, doi: 10.1084/jem.20120993. 査読あり
3. Kaneko H, Kobayashi E, Yamamoto M, Shimizu R. N- and C-terminal transactivation domains of GATA1 protein coordinate hematopoietic program. *J Biol Chem* 287(25), 21439-21449, 2012, doi: 10.1074/jbc.M112.370437 査読あり
4. Ainoya K, Moriguchi T, Ohmori S, Souma, T, Takai J, Morita M, Chandler KJ, Mortlock DP, Shimizu R, Lim, KC, Engel JD, Yamamoto M. UG4 enhancer-driven GATA-2 and BMP4 complementation remedies the CAKUT phenotype in *Gata2* hypomorphic mutant mice. *Mol Cell Biol* 32(12) 2312-2322, 2012, doi: 10.1128/MCB.06699-11 査読あり
5. Hasegawa A, Shimizu R, Mohandas N, Yamamoto M. Mature erythrocyte membrane homeostasis is compromised by loss of the GATA1-FOG1 interaction. *Blood* 119(11) 2615-2623, 2012, doi: 10.1182/blood-2011-09-382473 査読あり
6. Shimizu R, Yamamoto M. The contribution of GATA1 dysfunction to multi-step leukemogenesis *Cancer Sci* 103(12) 2039-2044, 2012, doi: 10.1111/cas.12007 査読あり
7. Hoshino T, Tabuchi K, Nishimura B, Tanaka S, Nakayama M, Ishii T, Warabi E,

- Yanagawa T, Shimizu R, Yamamoto M, Hara A. Protective role of Nrf2 in age-related hearing loss and gentamicin ototoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 415(1), 94-98, 2011, doi: 10.1016/j.bbrc.2011.10.019 査読あり
8. Tatsumi K, Yamamoto-Mukai H, Shimizu R, Waguri S, Sou YS, Sakamoto A, Taya C, Shitara H, Hara T, Chung CH, Tanaka K, Yamamoto M, Komatsu M. The Ufm1-activating enzyme Uba5 is indispensable for erythroid differentiation in mice. *Nat Commun* 2 Article number: 181, 2011, doi: 10.1038/ncomms1182 査読あり
9. Kawatani Y, Suzuki T, Shimizu R, Kelly V, Yamamoto M. Nrf2 and selenoproteins are essential for maintaining oxidative homeostasis in erythrocytes and protecting against hemolytic anemia. *Blood* 117(3) 986-996, 2011 doi: 10.1182/blood-2010-05-285817 査読あり
10. Suzuki M, Shimizu R, Yamamoto M. Transcriptional regulation by GATA1 and GATA2 during erythropoiesis. *Int J Hematol* 93(2) 150-155, 2011, doi: 10.1007/s12185-011-0770-6 査読あり
11. 清水律子 GATA1 転写因子の機能異常と白血病 *臨床血液* 52(8), 695-702, 2011 査読あり
12. Noguchi T, Michihata T, Nakamura W, Takumi T, Shimizu R, Yamamoto M, Ikeda M, Ohmiya Y, Nakajima Y. Dual-color luciferase mouse directly demonstrates coupled expression of two clock genes. *Biochemistry* 49(37), 8053-8061, 2010, doi: 10.1021/bi100545h 査読あり
13. Kobayashi E, Shimizu R, Kikuchi Y, Takahashi S, Yamamoto M. Loss of the *Gata1* gene IE exon leads to variant transcript expression and the production of a GATA1 protein lacking the N-terminal domain. *J Biol Chem* 285(1), 773-783, 2010, doi: 10.1074/jbc.M109.030726 査読あり
14. Kaneko H, Shimizu R, Yamamoto M. GATA Factor switching during erythroid differentiation. *Curr Opin Hematol* 17(3) 163-168, 2010, doi: 10.1097/MOH.0b013e32833800b8 査読あり
15. Shimizu R, Kobayashi E, Engel JD, Yamamoto M. Induction of hyperproliferative fetal megakaryopoiesis by an N-terminally truncated GATA1 mutant. *Gene Cells* 14(9), 1119-1131, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2443.2009.01338.x 査読あり
16. Kadri Z, Shimizu R, Ohneda O, Maouche-Chretien L, Gisselbrecht S, Yamamoto M, Romeo PH, Leboulch P, Chretien S. Direct binding of pRb/E2F-2 to GATA-1 regulates maturation and terminal cell division during erythropoiesis. *PLoS Biol* 7(6), e1000123, 2009, doi: 10.1371/journal.pbio.1000123 査読あり
17. Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Maki K, Porcher C, Shimizu R, Yamamoto M, Mitani K. Leukemia-related transcription factor TEL/ETV6 expands erythroid precursors and stimulates hemoglobin synthesis. *Cancer Sci* 100(4), 689-697, 2009, doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01097.x 査読あり
18. Abe K, Shimizu R, Pan X, Hamada, H, Yoshikawa H, Yamamoto M. Stem cells of GATA1-related leukemia undergo pernicious changes after 5-fluorouracil treatment. *Exp Hematol* 37(4), 435-445, 2009, doi: 10.1016/j.exphem.2008.12.004 査読あり
19. 清水律子 相補レスキュー法を用いた GATA1 転写因子の機能解析- 東北大医保健学科紀要 18, 75-81, 2009 査読なし
20. 清水律子 GATA1 関連白血病 *東北医学雑誌* 121(2), 165-170, 2009 査読なし
- [学会発表] (計 44 件)
1. 清水律子 転写因子 GATA1 の機能異常と多段階白血病発症、鳥取大学染色体工学研究センターセミナー、鳥取大学、2013 年 2 月 22 日
2. Hasegawa A, Shimizu R, Kurokawa H, Yamamoto M. DNA binding diversity achieved through the interaction of GATA1 N-finger and GATA motif is important for embryonic erythropoiesis. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Georgia World Congress Center, Atlanta, GA, USA, December 8-11, 2012
3. 長谷川敦史, 清水律子, 金子寛, 黒河博文, 山本雅之 シス配列多様性に依存した GATA1-DNA 結合親和性修飾機構の生理機能解析 BIA Symposium 2012 (GE Healthcare)、明治記念館、東京、2012 年 7 月 20 日
4. 長谷川敦史, 清水律子, 金子寛, 黒河博文, 山本雅之. シス配列多様性に依存した GATA1-DNA 結合親和性修飾機構の生理機能解析 平成 24 年度「転写代謝システム」領域班会議、つくばグランドホテル、つくば、2012 年 7 月 2-4 日
5. Kaneko H, Eri Kobayashi, Shimizu R, Yamamoto M. Amino- and Carboxyl-terminal transactivation domains of GATA1 coordinate the hematopoietic program. The 18th Conference on Hemoglobin Switching, Asiloma Conference Grounds, CA, USA, June 8-10, 2012
6. 清水律子 多段階白血病発症に関与する転写因子 GATA1 の機能解析、第 4 回お茶の水セミナー、東京ドームホテル、東京、2012 年 4 月 18 日
7. 長谷川敦史, 清水律子, 金子寛, 黒河博文, 山本雅之. アミノ末端側亜鉛フィンガーによる GATA1-DNA 結合親和性修飾機構の解析、東北大学大学院医学系研究科ルネ

- サンス計画事業第5回リトリート大学院生研究発表会 東北大学片平キャンパスさくらホール、仙台、2012年1月21日
8. 山崎博未、鈴木未来子、清水律子、山本雅之 3q21q26染色体転座モデルマウスを用いた原がん遺伝子 Evi1 活性化と白血病発症の分子機構の解析、第34回日本分子生物学会総会、パシフィコ横浜、2011年12月13-16日
 9. Toki T, Kobayashi E, Kanezaki R, Wang R, Terui K, Kanezane H, Maeda M, Koike Y, Endo M, Adachi S, Hayashi Y, Shimizu R, Yamamoto M, Ito E. GATA1 mutations lacking Rb-binding motif observed in transient abnormal myelopoiesis in Down Syndrome. The 53rd ASH Annual Meeting, Convention Center, San Diego, CA, USA, December 9-13, 2011.
 10. Kaneko H, Kobayashi E, Shimizu R, Yamamoto M. Two distinct transactivation domain of GATA1 contribute megakaryopoiesis. The 53rd ASH Annual Meeting, Convention Center, San Diego, CA, USA, December 9-13, 2011.
 11. Mayumi Kamata, Yoko Okitsu, Tohru Fujiwara, Rie Ohba, Yuna Katsuoka, Noriko Fukuhara, Katura Kohata, Hiroto Ohguchi, Yasushi Onishi, Joji Yamamoto, Ritsuko Shimizu, Masayuki Yamamoto, Hideo Harigae. Transcription Factor GATA2 Regulates the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋国際会議場、2011年10月14-16日
 12. Tsutomu Toki, Eri Kobayashi, Rika Kanezaki, Runan Wang, Kiminori Terui, Hirokazu Kanezane, Miho Maeda, Yakayoshi, Koike, Mikiya Endo, Souichi, Adachi, Yasuhide Hayashi, Ritsuko Shimizu, Masayuki Yamamoto, Etsuro Ito. Novel GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋国際会議場、2011年10月14-16日
 13. GATA1 N-terminal zinc finger plays essential roles in hematopoietic development by modifying GATA1-DNA binding. 長谷川敦史, 清水律子, 金子寛, 黒河博文, 山本雅之. 第84回日本生化学会大会、国立京都国際会館、2011年9月21-24日
 14. Identification and analysis of novel transactivation domain of transcription factor GATA1. 金子寛、小林枝里、清水律子、山本雅之. 平成23年度 かん若手研究者ワークショップ、アートランドホテル 蓼科、長野県蓼科、2011年8月31日~9月3日
 15. 清水律子 ダウン症候群随伴巨核芽球性白血病の分子基盤、第58回東北小児白血病研究会、ホテルコムズ仙台、仙台、2011年6月4日
 16. 清水律子 GATA1 関連白血病 平成22年度造血器腫瘍研究会、奈良、Feb, 11-12, 2011
 17. DNA 結合親和性に寄与する GATA1 N 末端側亜鉛フィンガーの生理的機能解析. 長谷川敦史, 清水律子, 山本雅之. 東北大学大学院医学系研究科ルネサンス計画事業 第4回リトリート大学院生研究発表会、東北大学片平キャンパスさくらホール、2011年1月15日
 18. Hasegawa A, Shimizu R, Yamamoto M. Spehrocytic hemolytic anemia caused by disruption of GATA1-FOG1 interaction. The 5th International Symposium on GATA factors at Tohoku University, Sendai, November 17-19, 2010
 19. Kobayashi E, Shimizu R, Toki T, Ito E, Yamamoto M. Roles of GATA1/Rb interaction in control of megakaryocyte proliferation. The 5th International Symposium on GATA factors at Tohoku University, Sendai, November 17-19, 2010
 20. Kaneko H, Kawatani Y, Shimizu R, Yamamoto M. Identification and analysis of novel transactivation domain of transcription factor GATA1. The 5th International Symposium on GATA factors at Tohoku University, Sendai, November 17-19, 2010
 21. Kaneko H, Kawatani Y, Shimizu R, Yamamoto M. Identification and analysis of novel transactivation domain of transcription factor GATA1. 第22回日本分子生物学会第83回日本生化学会合同大会、神戸ポートアイランド、2010年12月9日
 22. Moriguchi T, Ainoya K, Ohmori S, Morita M, Chandler KJ, Mortlock DP, Shimizu R, Lim K-C, Engel JD, Yamamoto M. GATA2 in Urogenital development. The 5th International Symposium on GATA factors at Tohoku University, Sendai, November 17-19, 2010
 23. Shimizu R, Kobayashi E, Engel, JD, Yamamoto M. Multi-step leukemogenesis caused by N-terminally truncated GATA1 mutants. The 5th International Symposium on GATA factors at Tohoku University, Sendai, November 17-19, 2010
 24. Takai J, Moriguchi T, Suzuki M, Ohneda K, Shimizu R, Yamamoto M. Regulation of Gatal gene in vivo with the cis-acting functional motifs and GATA factor switching. The 5th International Symposium on GATA factors at Tohoku University, Sendai, November 17-19, 2010
 25. 清水律子, 小林枝里, 山本雅之 GATA1 関連白血病 第72回日本血液学会学術集会、シンポジウム、パシフィコ横浜、2010年9月1-4日
 26. Shimizu R, Ohmori S, Hasegawa A, Kaneko H, Moriguchi T, Yamamoto M. SUMO-conjugated GATA1 and GATA Factor Switching. The 17th Conference on

- Hemoglobin Switching at St John's College, Oxford, UK, September 1-5, 2010
27. Shimizu R, Hasegawa A, Yamamoto M. Spherocytic hemolytic anemia caused by disruption of GATA1-FOG1 interaction. The 17th Conference on Hemoglobin Switching at St John's College, Oxford, UK, September 1-5, 2010
28. 小林枝里、清水律子、山本雅之
Analysis of the molecular mechanism for leukemogenesis caused by GATA1 mutation on acute megakaryoblastic leukemia. 平成22年度がん若手ワークショップ アートランドホテル蓼科 2010年9月1-4日
29. Hasegawa A, Shimizu R and Yamamoto M. Spherocytic Hemolytic Anemia Caused by Disruption of GATA1-FOG1 Interaction. JSH International Symposium 2010 in Akita, Akita University, Akita, Japan, July 16-17, 2010
30. Kawatani Y, Suzuki T, Shimizu R, Kelly VP, Yamamoto M. Compound Deficiency of Nrf2 and Selenoproteins in Hematopoietic Cells Leads to Severe Defects in Erythroid and Lymphoid Lineage Development. 9th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine. Kyoto, May. 31-June 4, 2010
31. 金子寛、川谷幸恵、清水律子、山本雅之
血球分化に果たすGATA1カルボキシル末端領域の機能解析、第76回日本生化学会東北支部会例会、コラッセふくしま、2010年5月8日。
32. 清水律子 GATA1関連白血病 第33回仙台BMT懇話会、特別講演、東北大学、2010年1月18日
33. 長谷川敦史、清水律子、山本雅之 GATA1とFOG1の相互作用欠損は溶血性貧血を惹起する、東北大学大学院医学系研究科ルネサンス計画事業第3回リトリート大学院生研究発表会、東北大学さくらホール、仙台、2010年1月9日
34. 小林枝里、清水律子、山本雅之 転写因子GATA1の突然変異による急性巨核芽球性白血病の発症機序の解析、東北大学大学院医学系研究科ルネサンス計画事業第3回リトリート大学院生研究発表会、東北大学片平キャンパスさくらホール、2010年1月9日
35. 金子寛、川谷幸恵、清水律子、山本雅之
血球分化に果たす転写因子GATA1 C末端領域の機能解析 東北大学大学院医学系研究科ルネサンス計画事業第3回リトリート大学院生研究発表会、東北大学片平キャンパスさくらホール、2010年1月9日
36. 長谷川敦史、清水律子、山本雅之
GATA1-FOG1相互作用の欠損は溶血性貧血を惹起する 第82回日本生化学会大会、神戸ポートアイランド、2009年10月21-24日
37. 小林枝里、清水律子、菊池優子、高橋智、山本雅之 GATA1発現制御における血球特異的第1エキソンの機能 (The function of the hematopoietic first exon in regulation of Gata1 gene expression)、第82回日本生化学会大会、神戸ポートアイランド、2009年10月21日-24日
38. 高橋望、吉田尚美、相川祐規子、清水律子、山本雅之、北林一生 造血及び白血病発症におけるヒストンアセチル化酵素MOZによる転写因子GATA1/2およびPU.1の制御、第68回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、2009年10月1-3日
39. 清水律子、山本雅之 胎児肝巨核球の異常増殖はN末端欠失型GATA1変異により誘導される、第68回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、2009年10月1-3日
40. 清水律子 造血幹細胞の未分化性維持機構に関わる骨髄ニッチの役割 特定領域研究<細胞の運命と挙動を支配する細胞外環境のダイナミズム> 京都国際会議館、京都、2009年9月15-16日
41. Yamamoto M, Moriguchi, T, Suzuki, M, and Shimizu R. GATA factor switching during erythroid differentiation. Red cell Gordon Conference. University of New England, Biddeford, ME, USA, June28-July3, 2009
42. Shimizu R, Hasegawa A, Yamamoto M. Spherocytic hemolytic anemia caused by disruption of GATA1-FOG1 interaction. The 51th ASH Annual Meeting, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, LA, USA, December 5-8, 2009.
43. Kawatani Y, Suzuki T, Shimizu R, Kelly V, Yamamoto M. Compound Deficiency of Nrf2 and Selenoproteins in Hematopoietic Cells Leads to Severe Defects in Erythroid and Lymphoid Development. The 51th ASH Annual Meeting, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, LA, USA, December 5-8, 2009.
44. Kobayashi E, Shimizu R, Kikuchi Y, Takahashi S, Yamamoto M. Loss of the Gata1 Gene IE Exon Leads to Variant Transcript Expression and the Production of a GATA1 Protein Lacking the N-terminal Domain. The 51th ASH Annual Meeting, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, LA, USA, December 5-8, 2009.
6. 研究組織
(1)研究代表者
清水 律子 (SHIMIZU RITSUKO)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 40226262