

## 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 20 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591037

研究課題名（和文）均衡型および不均衡型転座の解析に基づく造血器腫瘍の発症機序の解明

研究課題名（英文）Investigation of pathogenesis of hematological malignancies by analyzing balanced and unbalanced chromosomal translocations

研究代表者

山本 克也 (KATSUYA YAMAMOTO)

神戸大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60306199

研究成果の概要（和文）：我々は濾胞性リンパ腫からびまん性大細胞型リンパ腫へ移行する際に出現した均衡型転座  $t(2;6)(p12;q25)$  の 6q25 切断点より、新たな遺伝子 TFL をクローニングした。本研究では TFL のノックアウトマウスを作成して機能を解析するとともに、悪性リンパ腫検体での TFL の発現と構造異常を検索した。次に新たな不均衡転座  $der(5;19)(p10;q10)$  を有する骨髄異形成症候群の病態を解析した。さらに新規症例より稀な均衡型・不均衡型転座を見出した。

研究成果の概要（英文）：A novel gene TFL was cloned at the 6q25 breakpoint of a balanced translocation  $t(2;6)(p12;q25)$  appearing during transformation from follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. In this study, we established TFL knockout mice and analyzed TFL function. We also examined the expression and structural abnormality of TFL in malignant lymphomas. Next, we characterized clinical and hematological features of myelodysplastic syndromes with a novel unbalanced translocation  $der(5;19)(p10;q10)$ . Furthermore, we identified several rare balanced or unbalanced translocations from newly diagnosed cases of hematological malignancies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2012 年度	100,000	30,000	130,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：染色体転座、悪性リンパ腫、TFL 遺伝子、骨髄異形成症候群

### 1. 研究開始当初の背景

造血器腫瘍は病型に特異的な染色体異常を有することを特徴とする。染色体異常は均衡型の転座と、欠失・獲得などによる染色体の不均衡との2種類に大別され、前者では新たな融合遺伝子の形成や転座切断点近傍の遺伝子の異常発現が、後者では癌抑制遺伝子の欠失・不活性化などが生じ、それらが造血器腫

瘍の発症・進展に関与している。近年の細胞遺伝学・分子生物学的技術の発展に伴い、頻度の高い均衡型染色体転座のほとんどにおいてその切断点がクローニングされ、腫瘍の発症機序が明らかにされると共に新たな治療法も開発されつつある。例えば慢性骨髄性白血病では *BCR/ABL1*、急性前骨髄性白血病では *PML/RARα* 融合遺伝子が同定され、それらを標的と

するイマチニブ、レチノイン酸がすでに分子標的療法薬として用いられている。しかし頻度の低い染色体転座や腫瘍の進展にかかわる変異については、未だ十分には解析されていない。一方不均衡型の染色体異常については、癌抑制遺伝子の関与も含めそのメカニズムにはやはり不明な点が多い。

悪性リンパ腫の一病型である濾胞性リンパ腫 (FL) では均衡型転座  $t(14;18)(q32;q21)$  が 90% の症例で認められ、転座の結果 *IGH@* 近傍に移動した *BCL2* の過剰発現が apoptosis を抑制し腫瘍化に関与する。また FL は最初に緩慢な経過を辿るが、多くはびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) へ移行して急速に進行するため、多段階発癌の一つのモデルともなっている。その際に出現する二次的な染色体異常の一つに 6 番染色体長腕の欠失があり、癌抑制遺伝子がこの領域に存在する可能性が示唆されてきた。

一方不均衡型の異常を特徴とする造血器腫瘍である骨髄異形成症候群 (MDS) において、最も高頻度にみられる染色体異常は 5 番染色体の欠失 ( $del(5q)$ ) であり、 $del(5q)$  を単独で認める予後良好な 5q-症候群と、複雑核型の一部として  $del(5q)$  を認める予後不良な MDS/AML が存在する。最近 5q-症候群において、5q32 の *PSI4* 遺伝子の haploinsufficiency がその一因であることが示され、後者では 5q31 の *EGRI*, *CTNNA1* 遺伝子の関与が報告されている。また 1 enalidomide が特に  $del(5q)$  を有する MDS に奏功することが明らかにされ、正確な機序は不明であるが分子標的療法に近い効果が期待されている。即ち  $del(5q)$  は MDS で近年最も精力的に解析されている領域と言える。

## 2. 研究の目的

### (1) TFL 遺伝子の機能とリンパ腫発症において果たす役割の解析

我々は  $t(14;18)$  の稀な variant である  $t(18;22)(q21;q11)$  を有する FL から DLBCL へ移行した症例において、新たな均衡型転座  $t(2;6)(p12;q23)$  を見出した (Yamamoto K, Matsui T, *et al*, *Cancer Genet. Cytogenet.* 2003;147:128)。2p12 には *IGK@* が位置していることから、Ck プローブにてゲノミックライブラリーをスクリーニングし、我々が TFL と命名した遺伝子をクローニングした。Gバンド法で 6q23 と予想された切断点は 6q25 にある TFL の第 2 イントロンに存在することが判明し、*IGK@* の切断点は V<sub>k</sub>1-33 と V<sub>k</sub>3-34 の間であった。さらに TFL は、肺癌における癌抑制遺伝子として LOH 解析により同定された ZC3H12D の splice variant であることが判明した (Minagawa K,

Yamamoto K, Matsui T, *et al*, *Br. J. Haematol.* 2007;139:159)。TFL は脾臓・胸腺・リンパ節などのリンパ組織に集中して強い発現を認めたことから、TFL はリンパ球特異的に発現し、リンパ球分化に従ってその発現が増加すると予想された。

さらに TFL と GFP の融合遺伝子を発現するベクターを構築し BaF3 細胞に遺伝子導入することにより、TFL は細胞周期 G1 期から S 期への移行を抑制し、細胞を G1 期に留めておくという結果を得た。次に G1 期に特異的なリン酸化 Rb を解析し、TFL の発現により Rb のリン酸化が有意に抑えられることを明らかにした。また annexinV の発現を検索し、TFL が caspase-3 依存性の apoptosis を促進することも示した。このベクターを HeLa 細胞に導入し細胞内局在を観察したところ、TFL は細胞質に顆粒状に集積していた。TFL はその構造から RNA 結合蛋白と予想されるが、その制御の場である P-body との局在が一部一致し、TFL は P-body の構成蛋白と考えられた (Minagawa K, Yamamoto K, Matsui T, *et al*, *Mol. Cancer Res.* 2009;7:880)。

以上の成果を踏まえ、TFL 遺伝子の機能とリンパ腫発症において果たす役割の解析をさらに進めることを目的とした。そのため TFL 遺伝子がどのような分子をターゲットにして細胞の分化や増殖にかかわっているのかを明らかにする。さらにノックアウトマウスの作成により、正常リンパ組織における生理機能を解析する。また臨床検体において TFL の再構成・欠失や発現の有無を検索し、その臨床的意義を明らかにすることでリンパ腫の診断へ応用したい。

### (2) MDS における不均衡型全腕転座 $der(5;19)(p10;q10)$ の解析

我々はまた新たな不均衡型転座  $der(5;19)(p10;q10)$  を MDS の 2 症例に見出した (Yamamoto K, Matsui T, *et al*, *Leuk. Res.* 2009;33:377)。2 例とも +19 を伴い、その結果 monosomy 5q と trisomy 19q となっていた。即ち 5q 全体の欠失に至る不均衡型全腕転座である。いずれの症例も比較的高齢の男性にみられ、病型は RAEB で予後分類では high-risk、末梢血で好中球は保たれるが著しい貧血・血小板減少と白赤芽球症を認め、骨髄では特に赤芽球系の異形成が顕著であった。芽球は CD7 が陽性で 6 番染色体異常を伴い、予後は不良であった。こういった類似の病態を示したことから、MDS 発症に重要な役割を果たしている転座の一つである可能性が考えられ、その臨床像と転座の解析を試みることにした。

MDS を含む造血器腫瘍でみられる不均衡型全腕転座において、その臨床像ならびに転座機構が詳細に解析されているのは、+1,

der(1;7)(q10;p10)のみである。したがって、今回見出した新たな転座 der(5;19)でも同様の解析ができれば、非常に貴重な研究と言える。

### (3) 新規造血器腫瘍症例の解析

目的の第3は、新規症例より均衡型、不均衡型転座を含む新たな染色体異常を見出すことにある。前記のように、TFL 遺伝子は FL から DLBCL への進展の際に出現した新たな転座 t(2;6)(p12;q25)の切断点より同定された。それと同様に染色体転座から新たな遺伝子を同定したり、既知であっても構造の異なる遺伝子を見出したりして病態との関連を解析したい。

## 3. 研究の方法

### (1) TFL遺伝子の機能とリンパ腫発症において果たす役割の解析

#### ①TFLの分子制御機構の解析

TFLがC末端領域に有する zinc finger motif(Zn)は、標的分子の mRNA の 3' 端の AU rich 領域に結合し、標的分子の mRNA を分解することでその作用を発揮する。そこで Zn を欠失させた TFL(TFLZn<sup>-</sup>)/GFP ベクターを構築し、前記の細胞周期・細胞内局在の検討を行い TFL による変化が解除されるかどうかを検討する。また IP/RT-PCR 法を用いて、実際に TFL 蛋白と結合している標的分子 mRNA を検索する。

#### ②TFL ノックアウトマウスの解析

ターゲットイングベクターの作成から ES 細胞のスクリーニングを終了し、インジェクションの結果ノックアウトマウスが得られた。出生の有無、体重、成長、血球の変化など様々なパラメーターを駆使して表現型の特徴を捉える。さらに TFL は BCL2 の異常を伴う FL が DLBCL に形質転換する際に clonal evolution として付加的に加わった異常であることを考えると、腫瘍発生において BCL2 と TFL は相乗的に作用すると考えられる。したがって BCL2 を過剰に発現しているトランスジェニックマウスと TFL ノックアウトマウスを交配させることで、患者でおこった状況をマウス個体内で再現しリンパ腫を発生させるモデルを作り、リンパ系腫瘍の発癌のメカニズム解明に寄与したい。

#### ③悪性リンパ腫での TFL 遺伝子の構造解析

TFL 遺伝子を含む約 100kb の領域をカバーする PAC クロームを入手して FISH 法のプローブとした。6 番染色体のセントロメア領域のプローブも併用し、TFL 遺伝子の欠失の有無を検索するため dual-color による間期核 FISH の系を確立する。FISH 法による TFL 欠失の検索は、G バンド法による 6 番染色体長腕の欠失の検索に比べ、より詳細かつ高感度で診断することができると予想される。この

系を用いて TFL 欠失と悪性リンパ腫の臨床様態との関わりを解析する。

#### ④悪性リンパ腫における TFL 蛋白の発現解析

すでに作成した抗体を用いてウエスタンブロットを行い、悪性リンパ腫での TFL 蛋白発現パターンを比較検討する。次いでパラフィン固定標本を使用して免疫染色を行う。ウエスタンでの発現パターンとの比較検討も行い特異性を検証する。病理組織亜分類や予後など特定の病理・臨床所見との関連が見られれば、新規症例の診断にも応用可能と考える。発現の有無・強さとリンパ腫の組織型、染色体異常(6q 異常の有無)、予後や各種臨床データ等の臨床所見との関連を検索し、TFL 蛋白発現の臨床的意義を評価する。

### (2) der(5;19)(p10;q10)転座の解析

最初に報告した 2 症例以外にも、当院で新たな der(5;19)陽性例を見出した。骨髄細胞を用いて G バンド法を行い、全例で der(5;19)(p10;q10)を含む複雑核型を認めている。この結果を SKY 法・FISH 法にて確認していく。またこれらの症例の臨床像と血液学的特徴、付加染色体異常等を解析し、最初の 2 例との共通点を検討する。

さらに 5 番染色体、19 番染色体の動原体領域をカバーするプローブを作成して赤・緑に標識し dual-color FISH を試みる。der(5;19)症例では融合シグナルを検出できると考えられる。間期核で融合シグナルを検出することができれば、分裂不良検体においても der(5;19)の診断が可能になる。

### (3) 新規造血器腫瘍症例の解析

造血器腫瘍の新規症例においては、診断時に G バンド法による染色体分析が必ず行われる。その結果の中から今まで報告のない新たな、あるいは頻度の少ない均衡型転座、不均衡型転座を含む染色体異常を検索する。複雑な核型の場合は SKY 法、FISH 法を併用して、その異常をより詳細に解析する。均衡型転座で融合遺伝子の形成が報告されている場合は PCR 法を用いてそれらを検出する。

得られた染色体・遺伝子異常が過去の報告例と比較して違った点はないか比較検討する。また腫瘍細胞の形態、表面形質、病変の広がりや治療反応性等の臨床像との関連を解析し、新たな病型を構成する可能性について検討する。

## 4. 研究成果

### (1) TFL遺伝子の機能とリンパ腫発症において果たす役割の解析

#### ①TFLの分子制御機構の解析

TFLがC末端領域に有する Zn motif を欠失させたベクターを用いて細胞周期・細胞内局在の検討を行い TFL による変化が解除されるか

どうかを検討している。またTFLの免疫沈降を行い、結合しているRNAからRT-PCRを行うことでTFLに結合するmRNAを検索中である。

#### ②TFLノックアウトマウスの解析

TFLノックアウトマウスは正常に生まれ、正常に成長を続けた。TFLを欠失した脾臓T細胞はCD3刺激に対してwild typeよりも急速に増殖した。TFLの発現はTCRの活性化にしたがって時間依存性に増強した。またT細胞のアポトーシスが開始した後でさえも発現は高度に維持された。したがって、TFLはT細胞増殖の負のフィードバック機構に関与すると考えられた。実際にTFLはin vitroでRNAプロセッシングを制御することによりIL-2, IL-6, IL-17などのサイトカインの合成を抑制している。さらに我々はTFL KOマウスを用いて自己免疫性脳炎の実験モデルを作成し、解析を進めている。

またBCL2を過剰に発現しているトランスジェニックマウスとTFLノックアウトマウスを交配させ、患者で起こった状況をマウス個体内で再現しリンパ腫を発生させるモデルを作成することに成功した。今のところマウスの表現型や生存に大きな差は見られていない。

#### ③悪性リンパ腫での TFL 遺伝子の構造解析

TFLプローブを用いた間期核FISH法にて、悪性リンパ腫におけるTFL遺伝子の構造変化をスクリーニングした。179症例のうち13例(13.5%)でTFLの欠失を、4例(4.7%)で増幅を認めた。Gバンド法で6q欠失が明らかでない検体においてもcrypticな欠失が存在し、本プローブが6q欠失の検索に有用であった。

#### ④悪性リンパ腫における TFL 蛋白の発現解析

TFLに対するモノクローナル抗体を作成し、まずは正常リンパ球と悪性リンパ腫の臨床検体をウエスタンブロットとフローサイトメトリーで解析した。正常リンパ球は活性化刺激によりTFLの発現が増強し、リンパ球の活性化マーカーとなる可能性が示唆された。またリンパ腫の悪性度・細胞形態に応じてTFLの発現強度が異なり、細胞増殖が強い大型細胞ほどTFLの発現が高く認められた。

次に悪性リンパ腫の検体254例に対して免疫染色を行った。発現レベルにより高・中・低の3群に分類した。FLの88例では各々51.1%, 31.8%, 17.0%であったのに対し、DLBCLの166例では29.5%, 36.1%, 34.3%であった。即ちTFLの発現は病型と有意に相関していた( $p < 0.01$ )。FLのgradeでは、grade 1の15例(62.5%)が高発現なのに対し、grade 3bは8例(42.1%)だけが高発現であった( $p < 0.05$ )。TFL発現と臨床経過との相関については現在解析中である。

#### (2) der(5;19)(p10;q10)転座の解析

最初の2例に加えて当院では新たに5例のder(5;19)症例を見出した。合計して7例のder(5;19)陽性MDS/AMLについて改めて解析し以下のような共通する所見が認められた。

全例で+19を伴う複雑核型を示し、やはりmonosomy 5qとtrisomy 19を呈した。4例でSKY法を行い、der(5;19)(p10;q10)を確認するとともに、Gバンドでは判別困難であった多くの付加染色体異常を同定することができた。6番、7番の異常を4例、12番、21番の異常を3例に認めたが特定の構造異常との関連は明らかでなかった。また4例でD5S23/CSF1RをプローブとしたFISHも行い、CSF1Rを含む5q領域の欠失を確認した。

7例全例が男性で年齢中央値58歳、病型は5例がRAEBでIPSSのhigh-risk、2例がMDSから移行したAMLであった。2例に化学療法歴があった。移植を行えた2例を含め全例早期に再発・死亡しており予後は極めて不良であった。末梢血で好中球は比較的保たれていたが貧血は高度で血小板も全例で減少していた。末梢血中に骨髓芽球に加え赤芽球も出現していた。骨髓では3系統の異形成を認めるが、特に赤芽球の形態異常が顕著であった。表面形質はCD13, CD33, CD34, HLA-DRに加え全例CD7が陽性、CD4, CD41も4例、5例で陽性であった。

以上の結果から、der(5;19)は5q全体を欠失することによりMDSの発症に関与したと推測される。der(5;19)陽性例は、del(5q)を有するMDSの中で特定の病型を構成する可能性も示唆された。ただ7例とも複雑核型を示しており、der(5;19)単独の異常を有する症例は残念ながら確認できなかった。

今までder(5;19)はMDSにおいて報告のなかった転座であるが、我々の症例に加え国内の他施設から5例のder(5;19)陽性MDS/AMLが最近報告された(Jpn. J. Clin. Hematol. 2012;53:1201)。やはり全例男性で年齢中央値56歳、CD13, CD33は全例、CD41は4例、CD4, CD7, CD34は3例に発現していた。全例複雑核型で4例は-7を伴っていた。全例1年以内に死亡と予後不良であった。即ち我々の7例と同様の特徴を示しており、特定の病型を構成する可能性を支持する結果となった。また興味深いことに未だ海外からの報告はなく、全12例が日本国内からの症例ということになる。

なお5番・19番染色体の動原体領域をカバーするプローブでdual-color FISHを行い、正常染色体及びder(5;19)上でシグナルを検出することは困難であった。

#### (3) 新規造血器腫瘍症例の解析

造血器腫瘍の新規症例で見られた均衡型転座、不均衡型転座を含む染色体異常を解析して下記の知見を得た。

- ① t(7;9)(q34;q34)を有するT細胞リンパ腫で*TRB@/NOTCH1*融合遺伝子を検出した。今までに報告のない新たな構造を有することを確認した。
- ② 縦隔原発B細胞性リンパ腫で初めてder(3)t(3;14)(q27;q32)染色体上に*IGH@/BCL6*融合シグナルを検出した。
- ③ t(6;9)(p23;p13)を有するt(14;18)陰性濾胞性リンパ腫で、14番染色体の*IGH@*上に*BCL2*のcryptic insertionを検出した。
- ④ t(7;17)(q22;p13)を有するAMLの再発時に巨核球形態異常と共にt(2;3)の出現を認め、両者の関連を確認した。
- ⑤ t(9;11)(p22;p15)を有するMDSにおいて、新たな構造を呈する*NUP98/PSIP1*融合遺伝子を検出した。
- ⑥ B細胞性リンパ腫において新たな転座t(3;9;13;8;14)(q27;p13;q32;q24;q32)を見出した。*MYC*, *BCL6*の再構成を有するdouble-hitであることも確認した。
- ⑦ t(3;12)(q26;p13)/*ETV6-EV11*を有するAMLに、さらに*ETV6*再構成を伴う均衡型転座t(7;12)(p15;p13)を見出した。
- ⑧ 不均衡転座der(18;21)(q10;q10)は骨髄性白血病の進行期に出現する稀な異常であることを見出した。

#### 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 14 件)

- ① Yamamoto K, Nakamachi Y, Yakushijin K, Miyata Y, Okamura A, Kawano S, Matsuoka H, Minami H. A novel *TRB@/NOTCH1* fusion gene in T-cell lymphoblastic lymphoma with t(7;9)(q34;q34). *Eur. J. Haematol.* (査読有) 90 巻, 2013, 68-75. doi:10.1111/ejh.12019
- ② Yamamoto K, Okamura A, Inui Y, Yakushijin K, Kawakami F, Itoh T, Matsuoka H, Minami H. *IGH@/BCL6* rearrangement on the der(3)t(3;14)(q27;q32) in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leuk. Res.* (査読有) 36 巻, 2012, e218-e221. doi.org/10.1016/j.leukres.2012.07.011
- ③ Yamamoto K, Okamura A, Inui Y, Yakushijin K, Murayama T, Matsuoka H, Minami H. Cryptic insertion of *BCL2* gene into immunoglobulin heavy locus in follicular lymphoma with t(6;9)(p23;p13). *Leuk. Res.* (査読有) 36 巻, 2012, e202-205. doi.org/10.1016/j.leukres.2012.05.002
- ④ Yamamoto K, Okamura A, Inui Y, Yakushijin K, Matsuoka H, Minami H. A novel recurrent translocation t(7;17)(q22;p13) and a late-appearing t(2;3)(p13;q26.2) with dysmegakaryopoiesis in acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* (査読有) 36 巻, 2012, e84-e86. doi:10.1016/j.leukres.2011.12.007
- ⑤ Yamamoto K, Nakamachi Y, Yakushijin K, Funakoshi Y, Okamura A, Kawano S, Matsuoka H, Minami H. Expression of the novel *NUP98/PSIP1* fusion transcripts in myelodysplastic syndrome with t(9;11)(p22;p15). *Eur. J. Haematol.* (査読有) 88 巻, 2012, 244-248. doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01736.x
- ⑥ Minagawa K, Yamamori M, Katayama Y, Matsui T. Mycophenolate mofetil: fully utilize its benefits for GvHD prophylaxis. *Int. J. Hematol.* (査読有) 96 巻, 2012, 10-25. doi:10.1007/s12185-012-1086-x
- ⑦ Kawano H, Katayama Y, Minagawa K, Shimoyama M, Henkemeyer M, Matsui T. A novel feedback mechanism by Ephrin-B1/B2 in T-cell activation involves a concentration-dependent switch from co-stimulation to inhibition. *Eur. J. Immunol.* (査読有) 42 巻, 2012, 1562-1572. doi:10.1002/eji.201142175
- ⑧ Huang S, Qi D, Liang J, Miao R, Minagawa K, Quinn T, Matsui T, Fan D, Liu J, Fu M. The putative tumor suppressor Zc3h12d modulates toll-like receptor signaling in macrophages. *Cell Signal.* (査読有) 24 巻, 2012, 569-76. doi:10.1016/j.cellsig.2011.10.011
- ⑨ Yamamoto K, Matsuoka H, Yakushijin K, Funakoshi Y, Hayashi Y, Minami H. A novel five-way translocation, t(3;9;13;8;14)(q27;p13;q32;q24;q32), with concurrent *MYC* and *BCL6* rearrangements in a primary bone marrow B-cell lymphoma. *Cancer Genet.* (査読有) 204 巻, 2011, 501-506. doi:10.1016/j.cancergen.2011.08.017
- ⑩ Yamamoto K, Yakushijin K, Funakoshi Y, Inui Y, Okamura A, Matsuoka H, Minami H. Biallelic *ETV6* rearrangements by recurrent translocations t(7;12)(p15;p13) and

- t(3;12)(q26.2;p13) in acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* (査読有) 35 巻, 2011, e212-e214.  
doi:10.1016/j.leukres.2011.07.012
- ⑪ Wakahashi K, Yamamori M, Minagawa K, Ishii S, Nishikawa S, Shimoyama M, Kawano H, Kawano H, Kawamori Y, Sada A, Matsui T, Katayama Y. Pharmacokinetics-based optimal dose prediction of mycophenolate mofetil in unrelated hematopoietic cell transplantation depending on donor source. *Int. J. Hematol.* (査読有) 94 巻, 2011, 193-202.  
doi:10.1007/s12185-011-0888-6
- ⑫ Yamamoto K, Shimoyama M, Katayama Y, Matsui T. Unbalanced whole-arm translocation der(18;21)(q10;q10) is a recurrent cytogenetic aberration appearing disease progression in myeloid leukemias. *Leuk. Res.* (査読有) 34 巻, 2010, e339-e341.  
doi:10.1016/j.leukres.2010.08.016
- ⑬ Yamamoto K, Wakahashi K, Okamura A, Katayama Y, Shimoyama M, Matsui T. Two further cases of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with der(5;19)(p10;q10): association with abnormalities involving chromosomes 12 and 21. *Leuk. Res.* (査読有) 34 巻, 2010, e38-41.  
doi:10.1016/j.leukres.2009.08.033
- ⑭ Kawamori Y, Katayama Y, Asada N, Minagawa K, Sato M, Okamura A, Shimoyama M, Nakagawa K, Okano T, Tanimoto M, Kato S, Matsui T. Role for vitamin D receptor in the neuronal control of the hematopoietic stem cell niche. *Blood* (査読有) 116 巻, 2010, 5528-5535.  
doi:10.1182/blood-2010-04-279216

[学会発表] (計 6 件)

- ① 山本克也, 他: A novel *TRB@NOTCH1* fusion gene in T-cell lymphoblastic lymphoma with t(7;9)(q34;q34). 第 74 回日本血液学会, 2012 年 10 月 20 日, 京都.
- ② 皆川健太郎, 松井利充, 他: A novel zinc finger protein TFL suppresses IL-17 dependent T-cell-mediated autoimmune disease. 第 74 回日本血液学会, 2012 年 10 月 20 日, 京都
- ③ 山本克也, 他: t(9;11)(p22;p15)転座と新たな *NUP98/PSIP1* 融合遺伝子発現を認めた骨髄異形成症候群. 第 73 回日本血液学会, 2011 年 10 月 14 日, 名古屋.

- ④ 皆川健太郎, 松井利充, 他: A novel activated lymphocyte marker TFL is highly expressed in follicular lymphoma but less in DLBCL. 第 73 回日本血液学会, 2011 年 10 月 14 日, 名古屋.
- ⑤ 山本克也, 他: 新たな dicentric chromosome dic(9;9)(p12;q34)を認めた t(14;18)陰性濾胞性リンパ腫. 第 72 回日本血液学会, 2010 年 9 月 25 日, 横浜.
- ⑥ 皆川健太郎, 松井利充, 他: 悪性リンパ腫より見出された新規リンパ腫活性化マーカー TFL の発現変化の検討. 第 72 回日本血液学会, 2010 年 9 月 24 日, 横浜.

[図書] (計 0 件)

[その他]

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山本 克也 (KATSUYA YAMAMOTO)  
神戸大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号: 60306199

### (2) 研究分担者

松井 利充 (TOSHIMITSU MATSUI)  
神戸大学・医学研究科・准教授  
研究者番号: 10219371

### (3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号: