

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26253061

研究課題名(和文) ダウン症候群に伴う急性巨核球性白血病の多段階発症の分子機構

研究課題名(英文) The multistep molecular mechanism of acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome

研究代表者

伊藤 悦朗 (Ito, Etsuro)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：20168339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、DS-AMKL特異的遺伝子変異の機能解析を行い、白血病の多段階発症の分子機構を解明するために、以下の研究を進めた。

- 1) DS-AMKL検体を用いてエクソーム解析を行い、多くの新規原因遺伝子を見出し、その機能解析を進めた。
- 2) CRISPR/Cas9ゲノム編集で、GATA1sのみが発現するK562細胞亜株を樹立した。GATA1s亜株では、KIT遺伝子の発現が上昇していた。enChIP法や3C-based proximity ligation法で、KIT遺伝子の-87 kb に存在するGATA1結合領域がGATA1s変異亜株では親株に比べて転写開始領域に近接していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We performed functional study of Down syndrome associated acute megakaryocytic leukemia (DS-AMKL)-specific mutations to understand the mechanisms of multistep leukemogenesis in DS, and found the following results.

- 1) We found many novel recurrent mutations in DS-AMKL samples using whole exome sequencing, and performed functional study for these mutations. 2) We established the K562 subclones expressing GATA1s exclusively (GATA1s subclones) using CRISPR/Cas9 gene editing. GATA1s subclones expressed KIT at higher levels compared to the wild type K562. Engineered DNA-binding molecule-mediated ChIP (enChIP) sequencing and 3C-based proximity ligation assays revealed that in the GATA1s subclone, GATA1-binding region at -87 kb with respect to the transcription start site was more proximate to the KIT transcriptional start site compared to the wild type, suggesting that the N-terminal domain of GATA1 is essential for proper genomic conformation and gene expression regulation of KIT.

研究分野：小児血液学

キーワード：白血病 ダウン症候群

1. 研究開始当初の背景

ダウン症では、前白血病状態 TAM から真の白血病 (DS-AMKL) へ進展するまでの過程を経過観察できる。このため、白血病発症機構を解明する上で貴重なモデルである。これまでに、申請者らは、赤血球・巨核球系転写因子 GATA1 のほぼ完全な遺伝子構造を決定し (Ito et al. Nature 1993)、DS-AMKL に加え、大部分の TAM にその遺伝子変異が生じていることを発見した (Xu et al. Blood 2003)。また、GATA1 遺伝子変異のタイプは GATA1s の発現量に影響し、GATA1s の発現量は TAM の表現型に影響を与えることを見出した (Kanezaki et al. Blood 2010)。さらに、巨核球や DS-AMKL 細胞の異常増殖を抑制する GATA1 の最小領域を同定した (Toki et al, Blood 2013)。しかし、TAM および DS-AMKL 発症の分子機構については、GATA1 変異以外は不明であった。

申請者らは、最近、次世代シーケンサーを用いて 25 例の TAM/DS-AMKL 症例の全エクソン解析を行い、DS-AMKL では、GATA1 以外に繰り返し変異の見られる遺伝子を発見した (Yoshida, Toki et al, Nature Genetics 2013)。この結果を受けて、これらの遺伝子や白血病で高頻度に変異のみられる他の遺伝子群について、さらに多くの症例 (TAM 41 例、DS-AMKL 49 例) で解析を行った。その結果、TAM では GATA1 以外の遺伝子変異は極めて稀であるが、DS-AMKL ではコヒーシン複合体 (RAD21, STAG2, NIPBL, SMC1A, SMC3) (53%)、CTCF (20%)、EZH2 などのエピジェネティック制御因子 (45%)、および RAS/チロシンキナーゼなどのシグナル伝達系分子 (47%) をコードする遺伝子群に高頻度に変異がみられることが明らかになった。特に、コヒーシン複合体にみられた遺伝子変異は完全に相互排他的であり、コヒーシンと共に遺伝子発現制御に関わっている CTCF の変異を含めると DS-AMKL の 65% に変異が検出された。以上の結果より、TAM は 21 トリソミーと GATA1 変異のみで発症している可能性が高く、TAM のサブクローンにコヒーシン/CTCF などの付加的な遺伝子異常が加わり DS-AMKL に進展すると推定される。

申請者らが発見した遺伝子変異の中には、KANSL1 や DCAF7 などこれまで白血病を含めた悪性腫瘍で変異が報告されていない遺伝子も含まれていた。しかし、コヒーシン/CTCF を含め、機能解析はまだ手付かずのまま残されている。このため、「これらの遺伝子変異がどのような仕組みで白血病を引き起こすか?」、「なぜ、これらの遺伝子異常がダウン症に併発する白血病で極めて高頻度に生じるのか?」などの多くの問題が全く未解決のまま残されている。以上の学術的背景から、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者らが発見した DS-AMKL の新規遺伝子変異の機能解析を行い、白血病の多段階発症の仕組みを解明し新規治療法を開発することである。具体的には以

下の 2 点の目的に焦点を絞って研究を行う。

- 1) 新規遺伝子変異がどのような仕組みで TAM から DS-AMKL を引き起こすかを解明する。
- 2) 新規原因遺伝子を標的とした革新的な分子標的療法を開発する。

3. 研究の方法

- 1) 新規遺伝子変異が TAM から DS-AMKL を引き起こす仕組みの解明

利点の異なる 3 つのシステム (ヒト化マウス移植モデル、TAM 由来 iPS 細胞、DS-AMKL 細胞株) を用いて DS-AMKL で同定された遺伝子変異の機能解析を行う。

機能欠損変異の解析

コヒーシン複合体/CTCF、エピジェネティック制御因子の遺伝子変異は、フレームシフトやナンセンス変異であり、機能欠損変異であると推定される。これらの機能損失変異が、TAM から DS-AMKL への進展にどのように働いているかを解析するために、TAM 細胞にこれらの遺伝子に対する shRNA 発現ベクターを発現させ、特異的に遺伝子発現を抑制する。上記の方法が確立するのに予想以上の時間を要することも想定して、DS-AMKL 細胞株を用いた機能解析を平行して進める。既に我々は、MGS 細胞株に STAG2 と EZH2 変異、KPAM1 細胞株には CTCF の変異を同定した。レンチウイルス Tet 発現誘導システムを用いて、これらの遺伝子を発現させ、細胞増殖能、遺伝子発現やエピジェネティック解析を行う。

機能獲得型変異の解析

シグナル伝達系分子の遺伝子変異は活性化変異と推定されるが、多くのミスセンス変異は機能解析が行われていない。そこで、SCF 依存性 DS-AMKL 細胞株 (KPAM1) および IL-3 依存性 Ba/F3 細胞株にこれらの分子をレトロウイルスベクターで発現させ、サイトカイン非依存性の増殖を観察することにより、活性化変異かどうかを解析する。

多段階発症の仕組みの解析

TAM から DS-AMKL への進展には、GATA1 変異に加え、コヒーシン複合体/CTCF とエピジェネティック制御因子の機能損失変異が必要であり、シグナル伝達系分子の変異が生じてさらに悪性度の高い白血病に進行すると推定される。申請者らは、この目的のために、TAM 細胞から iPS 細胞の樹立を行う。

- 2) 新規原因遺伝子を標的とした革新的な分子標的療法の開発

HDAC8 阻害剤、JAK 阻害剤、RAS 阻害剤の効果について、DS-AMKL 細胞株および DS-AMKL ヒト化マウス移植モデルを用いて解析する。

4. 研究成果

- 1) 新規遺伝子変異が TAM から DS-AMKL を引き起こす仕組みの解明

Down 症新生児の約 10% に前白血病 TAM が発症し、その 20% は骨髄性白血病 (DS-AMKL) を発症する。我々は最近、DS-AMKL では GATA1 に加え、コヒーシン複合体/CTCF、EZH2 などのエピゲノムの制御因子、およびシグナル伝達系分子をコードする遺伝子群に高頻度に変

異が生じていることを発見した。しかし、全エクソーム解析は 14 例の DS-AMKL で行ったのみであり、付加的な遺伝子異常の全体像を把握するためには十分な数ではないと考えられた。そこで、さらに 40 例の DS-AMKL の全エクソーム解析を行い、DS-AMKL で繰り返し変異が認められる新規遺伝子を同定した。この結果を受けて、頻回に変異がみられた遺伝子については、160 例の DS-AMKL の検体を用いてターゲットシーケンスを行った。発見した遺伝子変異の中には、これまで白血病を含めた悪性腫瘍で変異の報告のない遺伝子が多数含まれていた。また、その多くが、赤血球・巨核球分化に関わると考えられる遺伝子であった。これらの未発表の新規原因遺伝子の詳細な機能解析をすることにより、ダウン症関連白血病のみならず、骨髄球系白血病発症機構が明らかになると考えられる。DS-AMKL 特異的遺伝子変異の機能解析を行うため、最初に 4 種類の DS-AMKL 細胞株を用いて、ターゲットシーケンス解析を行った。その結果、機能喪失変異を有する細胞株 (I 遺伝子の変異 : 3 株、N 遺伝子の変異 : 2 株、Z 遺伝子の変異 : 1 株) を同定した。恒常的な IRES-GFP 発現ベクター (レトロウイルスベクター) を用いて、これらの遺伝子変異を有する DS-AMKL 細胞株にそれぞれの野生型遺伝子を発現させると、細胞増殖が著しく抑制された。特に、I 遺伝子の変異は最も頻度が高く、DS-AMKL の約 20% に機能喪失型変異が認められた。転写因子と考えられるが、造血系を含め機能はほとんど不明である。野生型 I 遺伝子の発現による細胞増殖抑制の仕組みを明らかにするために、BrdU 細胞増殖アッセイを行った。その結果、細胞増殖抑制は細胞死の誘導によるものではなく、細胞周期が G1 期で停止するために起こることが明らかになった。

TAM 発症の段階で生じる GATA1s 変異についての解析も進めた。CRISPR/Cas9 システムを用いてゲノム編集を行い、GATA1 変異を持たない巨核芽球系細胞株 K562 に、TAM/DS-AMKL にみられる GATA1 変異を導入した。その結果、野生型 GATA1 がまったく発現しなくなり N 末端の転写活性化領域の 83 アミノ酸を欠く short form の GATA1 (GATA1s) のみが発現する K562 細胞亜株を複数樹立した。興味深いことに、GATA1s 変異を有するすべての細胞株で、TAM 細胞の増殖に重要なサイトカイン Stem Cell Factor (SCF) の受容体である KIT の発現が上昇していた。さらに、K562 野生株を用いて ChIP-seq とプロモーター・エンハンサー解析により、KIT 遺伝子の 5' 上流域に機能的な GATA 結合領域 (-185 kb, -115 kb, -109 kb, -87 kb) を同定した。GATA2 は KIT の発現を誘導し、GATA1 は GATA2 の発現を抑制することが知られている。しかし、GATA1s 細胞亜株では、GATA2 の有意な発現上昇は認められなかった。GATA1s 細胞亜株では、これらの領域への GATA1 の結合がやや低下していたが、GATA2 の結合は両者で差は認められなかった。これらの結果は、GATA1 の N 末端が KIT の適正な発現制御に不可欠であり、GATA2

を介さない KIT 発現抑制の仕組みがあることが示唆された。

そこで、KIT 遺伝子の 5' 上流域にある 3 つの機能的な GATA 結合領域の中で最も重要と考えられる -87 kb に存在する領域について、さらに詳細な解析を行った。Engineered DNA-binding molecule-mediated ChIP (enChIP) 法により、KIT 遺伝子の -87 kb 領域に存在する GATA1 結合領域が、K562 親株では 3 番染色体上に存在する癌抑制遺伝子 *PLCD1* のプロモーターに結合しているが、GATA1s 亜株では *PLCD1* 遺伝子に結合していないことを見出した。次に、Chromosome conformation capture (3C)-based proximity ligation 法を用いて、K562 親株では、KIT 遺伝子の -87 kb 領域が *PLCD1* のプロモーターに近接するが、GATA1s 変異亜株では KIT 転写開始領域に近接していることを明らかにした。注目すべきことに、GATA1s 亜株における *PLCD1* 発現は親株に比べ低下していた。以上の結果は、GATA1 の N 末端領域が KIT のみではなく、*PLCD1* のゲノム構造構築と遺伝子発現制御に重要な役割を果たしていることを示唆している。

2) 新規原因遺伝子を標的とした革新的な分子標的療法の開発

この開発については、大きな進展は見られなかった。

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 23 件)

1. Ikawa Y, Nishimura R, Maeba H, Fujiki T, Kuroda R, Noguchi K, Fukuda M, Mase S, Araki R, Mitani Y, Sato T, Terui K, Ito E, Kitabayashi I, Yachie A. Deep spontaneous molecular remission in a patient with congenital acute myeloid leukemia expressing a novel MOZ-p300 fusion transcript. **Leuk Lymphoma**. 2018;1-3. doi: 10.1080/10428194.2018.1434885. (査読有)
2. Miot C, Imai K, Imai C, Mancini AJ, Kucuk XY, Kawai T, Nishikomori R, Ito E, Pellier I, Girod SD, Rosain J, Sasaki S, Chandrakasan S, Schmid, JP, Okano T, Colin E, Olaya-Vargas A, Yamazaki-Nakashimada M, Qasim W, Padilla SE, Jones A, Krol A, Cole N, Jolles S, Bleesing J, Vraetz T, Gennery AR, Abinun M, Gungör T, Carvalho BC, Condino-Neto A, Veys P, Holland SM, Uzel G, Moshous D, Neven B, Ehl S, Döffinger R, Patel SY, Puel A, Bustamante J, Gelfand EW, Casanova JL, Orange JS, and Picard C. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG / NEMO mutations. **Blood**. 2017;130(12):1456-1467. doi:10.1182/blood-2017-03-771600. (査読有)
3. Matsuo H, Shiga S, Imai T, Kamikubo Y,

- Toki T, Terui K, Ito E, Adachi S. Purification of leukemic blast cells from blood smears using laser microdissection. **Int J Hematol.** 2017;106(1):55-59. doi: 10.1007/s12185-017-2227-z. (査読有)
4. Noujima-Harada M, Takata K, Miyata-Takata T, Sakurai H, Igarashi K, Ito E, Nagakita K, Taniguchi K, Ohnishi N, Omote S, Tabata T, Sato Y, Yoshino T. Frequent downregulation of BACH2 expression in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. **Cancer Sci.** 2017;108(5):1071-1079. doi:10.1111/cas.13213. (査読有)
 5. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. **Genet Med.** 2017;19(7):796-802. doi:10.1038/gim.2016.197. (査読有)
 6. Ikeda F, Yoshida K, Toki T, Uechi T, Ishida S, Nakajima Y, Sasahara Y, Okuno Y, Kanezaki R, Terui K, Kamio T, Kobayashi A, Fujita T, Sato-Otsubo A, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Muramatsu H, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kenmochi N, Miyano S, Ogawa S, Ito E. Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. **Haematologica.** 2017;102(3):e93-e96. doi:10.3324/haematol.2016.153932. (査読有)
 7. Ichimura T, Yoshida K, Okuno Y, Yujiri T, Nagai K, Nishi M, Shiraishi Y, Ueno H, Toki T, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Hara T, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Ito E, Ogawa S, Ohga S. Diagnostic challenge of Diamond-Blackfan anemia in mothers and children by whole-exome sequencing. **Int J Hematol.** 2017;105(4):515-520. doi: 10.1007/s12185-016-2151-7. (査読有)
 8. Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. **Br J Haematol.** 2016;175(3):457-461. doi: 10.1111/bjh.14243. (査読有)
 9. Banno K, Omori S, Hirata K, Nawa N, Nakagawa N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Sakuma T, Yamamoto T, Toki T, Ito E, Yamamoto T, Kokubu C, Takeda J, Taniguchi H, Arahori H, Wada K, Kitabatake Y, Ozono K. Systematic Cellular Disease Models Reveal Synergistic Interaction of Trisomy 21 and GATA1 Mutations in Hematopoietic Abnormalities. **Cell Rep.** 2016;15(6):1228-41. doi: 10.1016/j.celrep.2016.04.031. (査読有)
 10. Yoshimi A, Toya T, Nannya Y, Takaoka K, Kirito K, Ito E, Nakajima H, Hayashi Y, Takahashi T, Moriya-Saito A, Suzuki K, Harada H, Komatsu N, Usuki K, Ichikawa M, Kurokawa M. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to haematological malignancies: a nationwide survey in Japan. **Annals of Oncology.** 2016;27(5):887-95. doi:10.1093/annonc/mdw066. (査読有)
 11. Taga T, Watanabe T, Tomizawa D, Kudo K, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A MD, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H, Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S. Preserved High Probability of Overall Survival with Significant Reduction of Chemotherapy for Myeloid Leukemia in Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study in Japan. **Pediatr Blood Cancer.** 2016;63:248-54. doi:10.1002/pbc.25789. (査読有)
 12. Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E *. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. **Int J Hematol.** 2016;103:112-4. doi:10.1007/s12185-015-1891-0. (査読有)
 13. Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Yui S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Inokuchi K, Ito E, Ogawa S, Kojima S. Clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. **Int J Hematol.** 2015;102:544-52. doi:10.1007/s12185-015-1861-6. (査読有)
 14. Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, Okuno Y, Sakaguchi H, Nishio N, Yoshida N, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S, Hama A, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Kobayashi M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. **Haematologica.** 2015; 100:1546-52. doi:10.3324/haematol.2015.132530. (査読有)

15. Takahashi T, Inoue A, Yoshimoto J, Kanamitsu K, Taki T, Imada M, Yamada M, Ninomiya S, Toki T, Terui K, Ito E, Shimada A. Transient myeloproliferative disorder with partial trisomy 21. **Pediatr Blood Cancer**. 2015;62:2021-4. doi:10.1002/pbc.25624. (査読有)
 16. Hama A, Takahashi Y, Muramatsu H, Ito M, Narita A, Kosaka Y, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Comparison of long-term outcomes between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. **Haematologica**.2015;100(11):1426-33. doi: 10.3324/haematol.2015.128553. (査読有)
 17. Hira A, Yoshida K, Sato K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shimamoto A, Tahara H, Ito E, Kojima S, Kurumizaka H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi. **Am J Hum Genet**. 2015;96:1001-7. doi:10.1016/j.ajhg.2015.04.022.(査読有)
 18. Wang R, Yoshida Y, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanezaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan Anemia. **Br J Haematol**. 2015; 168:854-64. doi:10.1111/bjh.13229. (査読有)
 19. Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. **Nat Commun**. 2014;5:4770. doi:10.1038/ncomms5770. (査読有)
 20. Ono R, Hasegawa D, Hirabayashi S, Kamiya T, Yoshida K, Yonekawa S, Ogawa C, Hosoya R, Toki T, Terui K, Ito E, Manabe A. Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and GATA1 mutations in phenotypically normal children. **Eur J Pediatr**. 2014; 174:525-31. doi:10.1007/s00431-014-2430-3. (査読有)
 21. Hanada I, Terui K, Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Inukai T, Kojima S, Koike K, Kosaka Y, Kobayashi M, Imaizumi M, Mitsui T, Hori H, Hara J, Horibe K, Nagai JI, Goto H, Ito E. Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. **Genes Chromosomes Cancer** 2014;53:902-10. doi:10.1002/gcc.22201. (査読有)
 22. Sakurai M, Kunimoto H, Watanabe N, Fukuchi Y, Yuasa S, Yamazaki S, Nishimura T, Sadahira K, Fukuda K, Okano H, Nakauchi H, Morita Y, Matsumura I, Kudo K, Ito E, Ebihara Y, Tsuji K, Harada Y, Harada H, Okamoto S, Nakajima H. Impaired hematopoietic differentiation of RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients. **Leukemia** 2014;28:2344-54. doi:10.1038/leu.2014.136. (査読有)
 23. Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. **Haematologica** 2014;99:1312-6. doi: 10.3324/haematol.2013.091165. (査読有)
- [学会発表](計 11 件)
1. Kubota Y, Uryu K, Ito T, Kawai T, Seki M, Isobe T, Toki T, Yoshida K, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic/epigenetic analysis revealed high heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **American Society of Hematology 59th Annual Meeting** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).
 2. Terui K, Toki T, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Park MJ, Iwamoto S, Taga T, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K, Ito E. Clinical impact of GATA1 mutation types in infants with Down syndrome and TAM: JPLSG TAM-10 study. **第79回日本血液学会学術集会** (2017年10月20-22日, 東京).
 3. Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. DNA methylation analysis in acute lymphoblastic leukemia of Down syndrome. **第58回日本小児血液・がん学会学術集会** (平成28年12月15-17日, 東京).

4. Terui K, Toki T, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Park MJ, Iwamoto S, Taga T, Yanagisawa R, Koh K, M. Saito A, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K and Ito E. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome infants with transient abnormal myelopoiesis and clinical impacts of GATA1 mutation types: A report from the JPLSG TAM-10 study. **American Society of Hematology 58th Annual Meeting** (2016年12月3-6日, 米国・サンディエゴ).
5. Ito E, Yoshida K, Toki T, Saida S, Watanabe K, Nakamura M, Terui K, Nakahata T, Miyano S, Watanabe A, Ogawa S. Genetic and Epigenetic Alterations in Acute Megakaryoblastic Leukemia in Down Syndrome. **Fifth JCA - AACR Special Joint Conference-The Latest Advances in Hematological Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics** (2016年7月13-15日, 浦安).
6. Saida S, Nakamura M, Toki T, Arai Y, Terui K, Yoshida Y, Ogawa S, Nakahata T, Heike T, Watanabe K, Watanabe A, Ito E. DNA methylation state correlates with progression of myeloid leukemia in Down syndrome. **第57回アメリカ血液学会** (2015年12月8-11日, 米国・オランダ).
7. Muramatsu H, Watanabe T, Hasegawa D, Park M, Iwamoto S, Taga T, Ito E, Toki T, Terui K, Yanagisawa R, Koh K, Saito A, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K. Prospective study of 168 infants with transient abnormal myelopoiesis with Down syndrome: Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, TAM-10 study. **第57回アメリカ血液学会** (2015年12月8-11日, 米国・オランダ).
8. 伊藤悦朗. TAMの最新情報(教育講演). **第60回日本新生児生育医学会** (2015年11月23-25日, 盛岡).
9. 伊藤悦朗. ダウン症候群の造血異常(教育講演). **第76回日本血液学会学術集会** (2014年10月31日-11月2日, 大阪).
10. 伊藤悦朗. ダウン症に伴う急性巨核芽球形白血病発症の分子機構(特別講演). **第65回東北小児白血病研究会** (2014年10月18日, 福岡).
11. 伊藤悦朗. Down 症関連白血病の多段階発症の分子機構(特別講演). **JACLS/CCLSG 合同セミナー**(2014年7月13日, 盛岡).

〔図書〕(計 3 件)

1. 伊藤悦朗, 大賀正一, 小原明, 金兼弘和, 唐川修平, 菅野仁, 國島伸治, 小島勢二,

小林正夫, 笹原洋二, 多賀崇, 高田穰, 照井君典, 長谷川大輔, 張替秀郎, 藤原亨, 古山和道, 真部淳, 溝口洋子, 村松秀城, 矢部普正, 山口博樹, 渡邊健一郎.

. **Diamond-Blackfan 貧血 . 先天性骨髄不全症診療ガイドライン 2017** . 2017;4-13.

2. Ito E, Terui K, Toki T. Inherited bone marrow failure syndrome, TAM. In **Hematological Disorders in Children**. edited by Eiichi Ishii, Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2017, pp. 145-170.
3. 伊藤悦朗. 第4章 B 急性白血病, 骨髄異形成症候群各論 5. ダウン症候群における造血器腫瘍と遺伝子変異 . **血液腫瘍アトラス(改訂第5版)**. 2016;234-240 .

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤悦朗 (ITO, Etsuro)
弘前大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 20168339

(2) 研究分担者

照井君典 (TERUI, Kiminori)
弘前大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 00333740

土岐 力 (TOKI, Tsutomu)
弘前大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 50195731

金崎里香 (KANEZAKI, Rika)
弘前大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 60722882