

19990334

平成11年度：厚生科学研究費補助金  
(ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業)

# 研究報告書

研究課題名 (課題番号)

representational difference analysis 法を用いた  
血液腫瘍進展増悪因子遺伝子の研究  
(H10-ゲノム-007)

主任研究者： 佐 藤 裕 子  
(国立国際医療センター研究所 臨床病理研究部 超微細構造研究室)

分担研究者： 澤 田 賢 一  
(北海道大学医学部第二内科)

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称＝厚生科学研究費

研究事業名＝ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業

研究課題名＝representational difference analysis 法を用いた血液腫瘍進展増悪因子遺伝子の研究

国庫補助金清算所要額＝30,000,000

研究期間（年度）＝1999

主任研究者名＝佐藤裕子（国立国際医療センター研究所）

分担研究者名＝澤田賢一（北海道大学医学部）

研究目的＝高齢患者数の増加がみられ、しかも病勢の急性増悪をくい止めることができるならば、予後が著しく好転するような血液腫瘍性疾患である慢性骨髄性白血病(CML)や骨髄異形性症候群(MDS)を対象とし、病勢増悪責任遺伝子の単離をめざす。さらには病勢増悪を阻止しガンと共存しつつ天寿を全うするような治療法の開発をめざす。

研究方法＝サブトラクション法の1手法である cDNA-RDA 法と cDNA array hybridization 法を用いて、CML では、急性転化時検体と慢性期検体、MDS では白血病移行時検体と正常骨髄検体間でサブトラクションを行ない、病末期に発現している病勢増悪因子遺伝子の単離をめざした。

結果と考察＝CML では、急性転化症例より樹立した6種類の細胞株(①TNCC-S, ②K562, ③KU812, ④YS1, ⑤TY91, ⑥C2F8)と1例の megakaryocytic crisis 臨床症例、慢性期検体 (CP) としては6人の CML 慢性期患者骨髄検体をプールしたものをを用いた。

「BP-CP」では合計121種類の遺伝子(既知遺伝子:87種、既知 DNA sequence と homology のあるもの:19種、未知 sequence:15種)を、「CP-BP」では合計73種類の遺伝子(既知遺伝子:51種、既知 DNA sequence と homology のあるもの:5種、未知 sequence:16種)を捕らえることができた(rRNA protein gene, mitochondrial DNA gene など、細胞に非特異的に存在する、または細胞増殖期に非特異的に発現する遺伝子は除いてある)。

MDS においては急性期検体(OHN:RAEB-T から樹立した細胞株)と正常人BMプール検体との間でサブトラクションを行なったが、サブトラクションがうまく行っていないと考えられるため、現在、再検中である。また、分担研究者:澤田は SCF が標的とする細胞内情報伝達分子を明らかにし、病勢増悪因子遺伝子を単離するための分子細胞生物学的指標を得ることを試みた。その結果、①SCF はヒト造血前駆細胞の Fas/Fas- L システムによって誘導される細胞死を抑制すること、②この生存シグナル伝達経路は src family kinase を介する AKT 活性化に依存していることを明らかにすることができた。

結論＝1. 慢性骨髄性白血病 cDNA-RDA 法と cDNA array hybridization 法により、慢性骨髄性白血病の慢性期と急性期検体間でサブトラクションを行い、発現量に差のある遺伝子を「急性期-慢性期」では121種類、「慢性期-急性期」では73種類、捉えることができた。今後、臨床検体で発現量の差を確かめとともに、病勢増悪因子候補遺伝子を絞って行きたい。2. 骨髄異形性症候群 急性期検体(OHN:RAEB-T から樹立した細胞株)と正常人BMプール検体との間でサブトラクションを行なったが、成功していないため、再度試みる。また、分担研究者:澤田の研究成果により、①SCF はヒト造血前駆細胞の Fas/Fas- L システ

ムによって誘導される細胞死を抑制すること、②この生存シグナル伝達経路は src family kinase を介する AKT 活性化に依存していることを明らかにすることができた。

平成11年度：厚生科学研究費補助金  
(ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業)

総括研究報告書

representational difference analysis 法を用いた  
血液腫瘍進展増悪因子遺伝子の研究  
(H10-ゲノム-007)

主任研究者：佐藤裕子  
(国立国際医療センター研究所 臨床病理研究部 超微細構造研究室)

分担研究者：澤田賢一  
(北海道大学医学部第二内科)

研究要旨

本研究の目的は、近年、高齢患者数の増加がみられ、しかも病勢の急性増悪をくい止めることにより、大幅な予後の改善が期待できる血液腫瘍性疾患である慢性骨髄性白血病(CML)や骨髄異形性症候群(MDS)において、病勢増悪責任遺伝子を単離することである。

今年度は、サブトラクション法の1手法であるcDNA-RDA法とcDNA array hybridization法を用いて、CMLでは、[急性転化時検体(BP)と慢性期検体(CP)]、MDSでは[白血病移行時検体と正常骨髄検体]間でサブトラクションを行ない、病末期に発現している病勢増悪因子遺伝子の単離をめざした。

CMLでは、急性転化症例より樹立した6種類の細胞株(①TNCC-S, ②K562, ③KU812, ④YS1, ⑤TY91, ⑥C2F8)と1例の megakaryocytic crisis 臨床症例、慢性期検体(CP)としては6人のCML慢性期患者骨髄検体をプールしたものをを用いた。

「BP-CP」では合計121種類の遺伝子(既知遺伝子:87種、既知DNA sequenceとhomologyのあるもの:19種、未知sequence:15種)を、「CP-BP」では合計73種類の遺伝子(既知遺伝子:51種、既知DNA sequenceとhomologyのあるもの:5種、未知sequence:16種)を捕らえることができた(rRNA protein gene, mitochondrial DNA geneなど、細胞に非特異的に存在する、または細胞増殖期に非特異的に発現する遺伝子は除いてある)。

MDSにおいては急性期検体(OHN:RAEB-Tから樹立した細胞株)と正常人BMプール検体との間でサブトラクションを行なったが、サブトラクションがうまく行っていないと考えられるため、現在、再検中である。また、分担研究者：澤田はSCFが標的とする細胞内情報伝達分子を明らかにし、病勢増悪因子遺伝子を単離するための分子細胞生物学的指標を得ることを試みた。その結果、①SCFはヒト造血前駆細胞のFas/Fas-Lシステムによって誘導される細胞死を抑制すること、②この生存シグナル伝達経路はsrc family kinaseを介するAKT活性化に依存していることを明らかにすることができた。

A. 研究目的

わが国では急速な高齢化にともない高齢ガン患者が急増し、ガン治療費の高騰が健康保険財政を圧迫している。そもそも高齢ガン患者と若年ガン患者とでは、ガン治療のコンセプトが基本的に異なってしまうべきであるが(若年ガン患者には「ガン根絶をめざした治療法」、高齢ガン患者には「全

身状態の悪化を最小限に留め、ガンと共存しつつ(tumor domancy)天寿を全うするような治療法」が望ましい)、現状のガン治療は無差別に行われており、この分野の研究は遅れている。

本研究では高齢患者数の増加がみられ、しかも病勢の急性増悪をくい止めることができるならば、予後が著しく好転するような血液腫瘍性疾患である慢

性骨髄性白血病(CML)や骨髄異形性症候群(MDS)を対象とし、病勢増悪責任遺伝子の単離をめざす。さらには病勢増悪を阻止しガンと共存しつつ天寿を全うするような治療法の開発をめざす。

## B. 研究方法

サブトラクション法の一つである cDNA-RDA 法と cDNA array hybridization 法を用いて病末期検体 (CML では急性転化時検体、MDS では白血病移行時検体) から病初期検体 (CML では慢性期検体、MDS では初診時検体) を差し引くことにより、病末期に発現している病勢増悪因子遺伝子の単離をめざした。

## C. 研究成果

### (1) 慢性骨髄性白血病(CML)

急性期検体 (BP) としては、急性転化症例より樹立した6種類の細胞株 (①TNCC-S, ②K562, ③KU812, ④YS1, ⑤TY91, ⑥C2F8) と1例の megakaryocytic crisis 臨床症例、慢性期検体 (CP) としては6人の CML 慢性期患者骨髄検体をプールしたものをを用いた。結果を表1~7に示す。

「BP-CP」では合計121種類の遺伝子 (既知遺伝子:87種、既知 DNA sequence と homology のあるもの:19種、未知 sequence:15種) を、「CP-BP」では合計73種類の遺伝子 (既知遺伝子:51種、既知 DNA sequence と homology のあるもの:5種、未知 sequence:16種) を捕らえることができた (rRNA protein gene, mitochondrial DNA gene など、細胞に非特異的に存在する、または細胞増殖期に非特異的に発現する遺伝子は除いてある)。

その中で、複数の検体で検出された遺伝子を表8に示す。また、この中で以下に示す遺伝子は、特に発現差が大きく、複数の細胞株で検出され、しかも病勢増悪に関与する可能性があると考えられるものである。

●急性期検体で強発現している遺伝子群 (カッコ内は7検体中で検出された検体数を示す) :

- ① elongation factor 2 (6/7)
- ② 90kd heat shock protein (HSP90) (5/7)  
(また、HSP90 発現に伴って発現すると考えられている遺伝子 immunophilin が2検体で検出されている)
- ③ MHC protein (4/7)
- ④ c-MYC (3/7)
- ⑤ human endogenous retrovirus type C (HERV-E) (3/7)

●慢性期検体で強く発現しているもの、つまり急性期検体では発現が弱い遺伝子群 (カッコ内は7検体中で検出された検体数を示す) :

- ① Ca-binding protein A9 (MRP-14/MIF) (7/7)
- ② lactoferrin (5/7)
- ③ neutrophil elastase 2 (5/7)
- ④ defensin (5/7)
- ⑤ G-CSF1 receptor (4/7)
- ⑥ lipocalin (4)

現在、これらの遺伝子について患者検体 (慢性期と急性期) を用いて発現量に差があるかどうかを検討中である (dot hybridization、real time PCR 機を用いて発現量を計測中)。

### (2) 骨髄異形性症候群 (MDS)

予備的実験として、急性期検体 (OHN:RAEB-T から樹立した細胞株) と正常人BMプール検体との間でサブトラクションを行なった (表9)。しかし、Ca-binding protein A9 (MRP-14/MIF)、defensin が両方のサブトラクションで検出されていること、cDNA array hybridization 法の結果、差が明瞭でないことから、サブトラクションがうまく行っていないと考えられるため、現在、再検中である。

また、分担研究者:澤田は SCF が標的とする細胞内情報伝達分子を明らかにし、病勢増悪因子遺伝子を単離するための分子細胞生物学的指標を得ることを試みた。その結果、①SCF はヒト造血前駆細胞の Fas/Fas-L システムによって誘導される細胞死を抑制すること、②この生存シグナル伝達経路は src family kinase を介する AKT 活性化に依存していることを明らかにすることができた。

## D. 考察

cDNA-RDA 法の普及につれて、この方法を用いて gene expression difference を明らかにした論文数が増加している (現在までに17編)。しかし、腫瘍性疾患において transforming-related genes を明らかにした論文は2編のみであり (① Wallrapp C, et al.: Strategies for the detection of disease genes in pancreatic cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences* 880:122-146, 1999; ② Chang DD, et al.: Characterization of transformation related genes in oral cancer cells. *Oncogene* 16:1921-1930, 1998)、CML における急性転化責任因子の同定を試みた論文は今もって、Daheron L らの論文のみである (Daheron L, et al: Identification of several genes differentially expressed during progression of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 12:326-332, 1998)。彼らの方法は cDNA library を用いた古典

的なサブトラクション法であり、急性転化期検体として k562 細胞株、慢性期検体としては患者摘脾細胞を用いている。彼らは 1084 個のクローンをつり上げたが、その内で発現差が見られたのはわずかに 43 クローンであった。この内訳は、非特異的にどの細胞でも発現している ribosomal protein gene(22 クローンで 14 種類の ribosomal protein gene)や mitochondria DNA gene が圧倒的に多く、それ以外のクローンは、laminin-binding protein gene, MAZ gene,  $\beta_2$ -microglobulin, elongation factor 1, lipogenase,  $\beta$ 4-thymosin など 8 種類にすぎない。彼らはその後のノーザン解析で、ribosomal protein S10 gene, ribosomal protein P0 gene, laminin-binding protein gene, MAZ gene が急性転化症例プール検体で高発現しており、興味あることに laminin-binding protein gene は慢性期に正常細胞より発現が低下していることを報告している。その後の考察では、ribosomal protein gene の高発現は「急性転化の trigger event」ではなく、「結果」であろうとしている。つまり、彼らのサブトラクションで「急性転化関連遺伝子」として候補に挙げられた遺伝子は、MAZ gene(急性期移行の際の MYC 発現調整に関与)、laminin-binding protein gene(慢性期に発現低下していることにより、progenitor cell が stroma cell の増殖制御から逸脱してしまうことに関与)、lipogenase と  $\beta$ 4-thymosin(actin cytoskeleton 形成に関与)のみであった。

特定の細胞に発現している遺伝子数を約 20,000 個と仮定すると、病勢増悪に伴って新たに発現する、または発現量が変化する遺伝子群はその内の 1% (200 個) 前後と考えられている (Chang DD: Characterization of transformation related genes in oral cancer cells. *Oncogene* 16:1921-30, 1998)。

今回、cDNA-RDA 法と cDNA array hybridization 法により、病勢増悪期に発現が亢進している遺伝子群を 121 種類捕らえることができた。これらの遺伝子群には病勢増悪の「primary trigger gene」と考えられるものと、rRNA protein gene のように結果として発現が亢進してくるもの、つまり、「secondary event gene」が含まれている。これらの遺伝子群の中から、どの遺伝子が病勢増悪を最初に引き起こす究極の trigger gene であるかを特定してゆくの今後の課題である。

本研究の結果、急性期検体で発現が亢進している遺伝子として挙げられた 3 種類については、以下のような知見があり、今後の研究を進める上で興味深い。

#### ① elongation factor 2

前述の Daheron L らの報告でも釣り上げられている遺伝子であり、これまでの多くの知見より、細胞増殖時に高発現することが知られている。機能面から考えても、この遺伝子は「secondary event gene」と考えられるが、我々の結果では 7 検体中 6 検体で検出され、しかも 1 検体中、複数個のコロニーで検出されたことに特徴がある。しかも、TNCC-S, KU812, YS1, C2G8, TK9 1 では多数のコロニーで検出されているのに対して、K562 では 1 つも検出されていない。これらの結果から推察するに、この遺伝子は単に「全ての細胞増殖時に結果として高発現する」だけではなく、発現している「primary trigger gene」の差に対応している可能性も考えられる。

#### ② 90kd heat shock protein (HSP90)

熱刺激により発現する heat shock protein family の中では HSP70 が良く知られており、研究も進んでいる。HSP90 蛋白は HSP70 蛋白と同様に細胞質内における蛋白 folding を助けるシャペロン分子であるが、この基質としては熱刺激により発現する種々の蛋白の他に steroid receptors, cell cycle kinases, p53 などシグナル伝達・細胞周期・転写活性に関与する多くの蛋白が挙げられている。HSP90 が基質とする蛋白質リストは増加の一途であり、さらには、ショウジョウバエの初期発生にも関与することが判明した (Yue L, et al.: Genetic analysis of viable Hsp90 alleles reveals a critical role in *Drosophila* spermatogenesis. *Genetics* 151:1065-1079, 1999)。また、乳ガンにおいて高発現していること (Yano M, et al.: Expression of hsp90 and cyclin D1 in human breast cancer. *Cancer Letters* 137:45-51, 1999)、細胞増殖を抑える抗シャペロン剤として脚光を浴びている geldanamycin の target protein であること (Scheibel T, Buchner J: The Hsp90 complex—a super-chaperone machine as a novel drug target. *Biochem Pharmacol* 56:675-682, 1998) も判明している。この遺伝子もその性格上、「primary trigger gene」ではなく、「secondary event gene」だと考えられるが、elongation factor 2 遺伝子と同様に、多数コロニーで検出されている検体もある一方で、全く検出されていない検体もあることから、発現している「primary trigger gene」の差に対応している可能性も考えられる。

## ③ c-MYC

c-MYC の発現は一般に休止期にある細胞が増殖刺激を受けて細胞周期のG0からG1に移行する際に誘導されてくる。分化誘導細胞では発現が低下する。しかし、PDGFで処理した細胞ではc-MYC発現の上昇が見られなくとも細胞周期に入ること、細胞増殖刺激剤でなくとも、c-MYC発現上昇を起こしうることから、一過性のc-MYC発現は細胞を細胞周期に入れることとは連結していないだろうと考えられている。また、細胞が一旦細胞周期に入った後はc-MYC発現レベルは急速に基礎値にまで低下すること、からc-MYC発現は細胞を細胞周期に入れる trigger であっても、その後の細胞周期を維持するには十分ではないこと、刻々と変わる細胞増殖刺激に迅速に対応できるように、正常細胞に出現するc-MYC mRNA や c-MYC 蛋白は half time が短いことも知られている。最近ではc-MYCの高発現は細胞毒として働くこと、c-MYCによってトランスフォームされた腫瘍組織においてアポトーシスが高頻度に見られることから、c-MYCにはアポトーシス誘導能があることも確立されている。一方、8q24 転座を持つ悪性リンパ腫/白血病の例に見られるように、転座によりc-MYC 遺伝子が免疫グロブリン遺伝子プロモーター部位の下流に置かれるために、持続的なc-MYC発現亢進が起こることは広く知られている。本実験結果で観察されたc-MYC発現上昇も、あるいは細胞株に起こった新たな転座により、c-MYC 遺伝子の持続的発現亢進が起こっている可能性もある。

## ④ human endogenous retrovirus type C (HERV-E)

HERV-Eはヒトゲノム中に50-1000コピー程度存在しているHERVの1系である。最近、SLE患者血清中にこの遺伝子蛋白抗体の陽性率が高いことが報告され(Hishikawa T, et al: Detection of antibodies to a recombinant gag protein derived from human endogenous retrovirus clone 4-1 in autoimmune diseases. *Viral Immunology* 10:137-147, 1997) 注目されているが、血液腫瘍との関連ではこれまでに論文はない。

慢性期検体で強発現している、つまり、急性期検体では発現が低下している遺伝子として同定された遺伝子群については、以下のような知見が知られている。

## ① Ca-binding protein A9 (MRP-14/MIF)

好中球の cytosol に多量に含まれている蛋白(cytosol 蛋白の40%をしめる)で、Ca結合とバクテリア静止能に関与することが知られていたが、最近では $\beta 2$  Integrin Mac-1のあらたな活性化因子としての側面も明らかにされている(Newton RA, Hogg N: The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol* 160:1427-1435, 1998)。また、MRP-14とMRP-8の発現はC/EBP $\alpha$ とC/EBP $\beta$ により制御を受けていることも知られている(Kuruto NR, Nakamura M, Takeishi K, Nozawa R: Transcriptional regulation by C/EBP alpha and -beta in the expression of the gene for the MRP14 myeloid calcium binding protein. *Cell Struct Funct* 23:109-118, 1998)。

## ② lactoferrin, ③ neutrophil elastase 2, ④ defensin

いずれも骨髄系細胞の好中球顆粒に含まれる蛋白であり、骨髄系細胞の分化の指標をされている。DefensinはRA, VD3, DMSOなどによってHL60を分化誘導させた時に高発現することが知られている。血液腫瘍における意義は明らかではない。

## ⑤ G-CSF1 receptor

G-CSFRは正常骨髄系血球、AMLや一部のATL・mixed lineage leukemiaなどの芽球に発現していること、G-CSF刺激によっても発現量が増加すること、retinoic acidで分化誘導をさせたHL60細胞では分化に伴いG-CSFR発現量が増加することが知られているが、CML細胞について発現量やレセプター数を検討した論文は見あたらない。

## ⑥ lipocalin

最近、好中球のMPO陰性顆粒中に発見された蛋白であり、lipocalin familyの機能はレチノイドなどのlipophilic moleculeと結合してこれを運搬すると考えられている。種々の腫瘍組織において、発現量が異なっていることが知られており、肺・直腸・膵臓のadenocarcinomaでは発現量が多く、renal cell carcinomaでは少なく、Lymphomaやthymus tumorでは発現していない(Friedl A, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. *Cell type-specific pattern of expression. Histochemical Journal* 31:433-441, 1999)。また、潰瘍性大腸炎では病勢活動性の指標となることが示されている(Nielsen OH, et

al: Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 94:2923-2928, 1999)。血液腫瘍における意義については、まだ明らかではない。

これらの遺伝子が「慢性期検体-急性期検体」のサブトラクションで検出されたのは、両検体における cell lineage の差を反映しているのみなのか（慢性期検体では成熟好中球が多く、急性期検体では少ない）、その他の意義があるのかは、今後の検討課題である。

#### D. 結論

##### 1. 慢性骨髄性白血病

cDNA-RDA 法と cDNA array hybridization 法により、慢性骨髄性白血病の慢性期と急性期検体間でサブトラクションを行い、発現量に差のある遺伝子を「急性期-慢性期」では 121 種類、「慢性期-急性期」では 73 種類、捉えることができた。今後、臨床検体で発現量の差を確かめとともに、病勢増悪因子候補遺伝子を絞って行きたい。

##### 2. 骨髄異形性症候群

急性期検体 (OHN:RAEB-T から樹立した細胞株) と正常人 BM プール検体との間でサブトラクションを行なったが、成功していないため、再度試みる。また、分担研究者：澤田の研究成果により、①SCF はヒト造血前駆細胞の Fas/Fas-L システムによって誘導される細胞死を抑制すること、②この生存シグナル伝達経路は src family kinase を介する AKT 活性化に依存していることを明らかにすることができた。

また、両疾患において、cDNA-RDA 法を行える程度の臨床検体量を確保することが極めて困難であることが改めて認識された。この種のサブトラクションは、やはり同一患者の病期の異なる検体で行うのが理想的である。その為、DOP-PCR 法と SSH 法を組み合わせ、古い骨髄標本スライドの DNA を使用できないかどうかを検討してみる。

#### F. 研究発表

##### (1) 論文発表

- 1) Iijima Y, Ito T, Oikawa T, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Kamada N, Kishi K, Asano S, Sakaki Y, Sato Y: A new ETV6(TEL) partner gene, ARG(ABL related gene or ABL2) identified in a AML-M3 cell line with the t(1;12)(q25;p13) translocation. *Blood* 95:2126-2131, 2000
- 2) Takami Y, Nakazato H, Oikawa T, Tojo A, Asano S, Sato Y: Identification of a novel partner gene of CAN from the K562 cell line. *Blood* 94:supp1 (part 2):186b, 1999
- 3) Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Tojo A, Suzuki K, Morishita K, Sato Y, Kudo S, Tanaka K, Nagamura F, Asano S, Kamada N: Fusion of the ETV6 to neutrophin-3 receptor TrkC in acute myeloid leukemia with t(12;15)(p13;q25). *Blood* 93:1355-1363, 1999.
- 4) Oda, A. Sawada K.: Signal transduction in primary cultured human erythroid cells. *J Hematotherapy & Stem Cell Res* (in press)
- 5) Nishio, M. Koizumi, K. Endo, T. Takahima, H. Haseyama, Y. Fujimoto, K. Yamamoto, S. Kobayashi, H. Koike, T. Sawada K.: Effective high dose chemotherapy combined with CD34+ - selected autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with cutaneous CD30-negative large T cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* (in press)
- 6) Tsutsumi, A. Ichikawa, K. Matsuura, E. Sawada K. Koike, T.: Heterogeneous behavior of anti- $\alpha$ -2-glycoprotein I antibodies on various commercially available enzyme immunoassay plates coated with  $\alpha$ -2-glycoprotein I. *J of Rheumatology* (in press)
- 7) Sawada K. Koizumi, K. Tarumi, T. Takano, H. Ieko, M. Katagiri, E. Nishio, M. Fukada, Y. Yasukouchi, T. Yamaguchi, M. Koike, T.: Role of physiological concentrations of stem cell factor in leukemic type growth of myelodysplastic CD34+ cells. *Leukemia Res* 23:1-11, 1999
- 8) Ieko, M. Ichikawa, K. Triplett, D.A. Matsuura, E. Atsumi, T. Sawada K. Koike, T.:  $\alpha$ -2-glycoprotein I is necessary to inhibit protein C activity by monoclonal anticardiolipin antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 42:167-174, 1999
- 9) Nishio, H. Suda, T. Sawada K. Miyamoto, T. Koike, T. Yamaguchi, Y.: Molecular cloning of cDNA encoding human Rab3D whose expression is upregulated with myeloid differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1444:283-290, 1999
- 10) Tarumi, T. Sawada K. Koizumi, K. Takano, H. Fukada, Y. Nishio, M. Fujie, T. Ohnishi, K. Kohno, M. Sato, N. Sekiguchi, S. Koike, T.: A pilot study of a response oriented chemotherapeutic regimen combined with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*



- 34:361-371, 1999
- 11) Haseyama, Y. Sawada, K. Oda, A. Koizumi, K. Takano, H. Tarumi, T. Nishio, M. Handa, M. Ikeda, Y. Koike, T.: Phosphatidylinositol 3-kinase is involved in the protection of primary cultured human erythroid precursor cells from apoptosis. *Blood* 94:1568-1577, 1999
  - 12) Ieko, M. Sawada, K. Koike, T. Notoya, A. Mukai, M. Kohno, M. Wada, N. Itoh, T. Yoshioka, N.: The putative mechanism of thrombosis in antiphospholipid syndrome: Impairment of the protein C and the fibrinolytic systems by monoclonal anticardiolipin antibodies. *Sem Thrombos Hemostas* 25:503-507, 1999
  - 13) Koizumi, K. Sawada, K. Sato, N. Yamaguchi, M. Nishio, M. Tarumi, T. Takano, H. Fukada, Y. Ieko, M. Yasukouchi, T. Sekiguchi, S. Koike, T.: Large scale purification of human blood CD34+ cells using a nylon-fiber syringe system and immunomagnetic microspheres. *Cytotherapy* 1:319-327, 1999
  - 14) Namba, Y. Koizumi, H. Nakamura, H. Tarumi, T. Sawada, K. Ohkawara, A.: Specific cutaneous lesions of the scalp in myelodysplastic syndrome with deletion of 20q. *J of Dermatology* 26:220-224, 1999
  - 15) Hashimoto, H. Sawada, K. Koizumi, K. Nishio, M. Tarumi, T. Takano, H. Nishio, H. Endo, T. Takashima, H. Kobayashi, H. Koike, T.: Effective high dose chemotherapy combined with total body irradiation (TBI) following CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma (SPTCL) that transformed into leukemia at first relapse. *Bone Marrow Transplant* 24:1369-1371, 1999
- (2) 学会発表
- 1) Takami Y, Nakazato H, Oikawa T, Tojo A, Asano S, Sato Y: Identification of a novel partner gene of *CAN* from the K562 cell line. The 41th Annual Meeting of American Society of Hematology, in New Oriens, Dec. 3-8, 1999.
  - 2) Nishio, M. Oda, A. Koizumi, K. Satoh, I. Haseyama, Y. Endo, T. Takashima, H. Hashimoto, T. Fujihara, M. Ikebuchi, K. Ikeda, H. Koike, T. Sawada, K.: Stem cell factor prevents Fas-mediated apoptosis of primary cultured human erythroid precursor cells. 41th Annual Meeting of American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 3-7, 1999 (Blood abs 94:1173, 1999)
  - 3) Koizumi, K. Nishio, M. Hashimoto, H. Endo, T. Takashima, H. Haseyama, Y. Sato, N. Yasukouchi, T. Koike, T. Sawada, K.: Large scale purification of human blood CD34+ cells from cryopreserved peripheral blood progenitor cells. 41th Annual Meeting of American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 3-7, 1999 (Blood abs 92:4801, 1999)
  - 4) 松本久美子、積田由紀、高田 覚、佐倉 徹、塩崎宏子、宮脇 修一、澤辺順子、佐藤裕子: PML/RAR $\alpha$  キメラ mRNA の type が変化した急性前骨髄性白血病の一例。第 4 1 回日本臨床血液学会総会、秋田市、1999年10月13-15日
  - 5) 吉田 稔、佐藤裕子: 46,XY,+1,der(1;7)(q10;p10)を認め好酸球増多を合併した不応性貧血の一例。第 62 日本血液学会総会、福岡、2000年3月16-18日
  - 6) 角田三郎、阿久津美百生、佐藤裕子、中津雅美、五十嵐誠治、加納康彦: Ph 染色体異常を呈した悪性リンパ腫の一例。第 62 回日本血液学会総会、福岡、2000年3月16-18日
  - 7) 澤田賢二、長谷山美仁、小田淳、小泉和輝、高野弥奈、西尾充史、半田誠、池田康夫、小池隆夫: PI-3K 経路はヒト赤芽球系前駆細胞のアポトーシス抑制に関与する、第 61 回日本血液学会総会、東京、1999.4.19-4.21 (日血会誌 69:58, 41, 1999)
  - 8) 高野弥奈、澤田賢二、深田嘉一、小泉和輝、西尾仁、西尾充史、遠藤知之、高島英典、橋本英明、小池隆夫: 赤芽球の分化する過程における表面形質の経時的変化、第 61 回日本血液学会総会、東京、1999.4.19-4.21 (日血会誌 69:198, 567, 1999)
  - 9) 小泉和輝、澤田賢二、遠藤知之、高島英典、橋本英明、西尾充史、西尾仁、高野弥奈、安河内太郎、佐藤典宏、関口定美、小池隆夫: 自家末梢血 CD34 陽性細胞選択移植を施行した悪性リンパ腫の 3 症例、第 61 回日本血液学会総会、東京、1999.4.19-4.21 (日血会誌 69:216, 636, 1999)
  - 10) Nishio, M. Sawada, K. Tarumi, T. Koizumi, K. Ohnishi, K. Kohno, M. Sato, N. Sekiguchi, S. Koike, T.: Response oriented chemotherapeutic regimen with APBSCT in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). 第 61 回日本血液

- 学会総会 (アジア血液セッション)、東京、1999.4.19-4.21 (日血会誌 69:274, 862, 1999)
- 11) 遠藤知之、澤田賢一、高島英典、橋本英明、西尾充史、西尾仁、高野弥奈、小泉和輝、小池隆夫、今野孝彦、下山則彦:慢性関節リウマチの経過中に発症した follicular dendritic cell sarcoma の一例、第34回日本血液学会総会北海道地方会、旭川、1999.4.24
  - 12) 熊野弘毅、清水紀宏、近藤洋子、佐々木基、藤井聰、岡本洋、北島顕、藤田美樹、澤田賢一、小池隆夫:心嚢液貯留で発症した好酸球性心筋炎の一例、第211回日本内科学会北海道地方会、札幌、1999.6.12
  - 13) 橋本英明、澤田賢一、西尾充史、藤本勝也、山本聡、遠藤知之、高島英典、長谷山美仁、小泉和輝、小池隆夫:急性転化時、12トリソミーを認めた atypical CML (aCML) に対してインターフェロン $\alpha$ が有効と考えられた一例、第211回日本内科学会北海道地方会、札幌、1999.6.12
  - 14) 小泉和輝、西尾充史、澤田賢一、小池隆夫:筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 様運動神経障害を呈した AIDS の1症例、第4回北海道 HIV 臨床カンファレンス、札幌、1999.9.4
  - 15) 山本聡、藤本勝也、遠藤知之、高島英典、橋本英明、長谷山美仁、西尾充史、小泉和輝、澤田賢一、小池隆夫:シクロスポリンにより輸血依存性を脱した難治性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の一症例、第41回日本臨床血液学会北海道地方会、札幌、1999.10.9
  - 16) 西尾充史、澤田賢一、小泉和輝、遠藤知之、高島英典、橋本英明、長谷山美仁、小池隆夫、小林仁:自家末梢血幹細胞移植 (APBSCT) を施行した皮膚 CD30<sup>+</sup> large T-cell lymphoma の二例、第41回日本臨床血液学会総会、秋田、1999.10.13-15 (臨床血液 40:1020, 550, 1999)
  - 17) 遠藤知之、澤田賢一、藤本勝也、山本聡、高島英典、橋本英明、長谷山美仁、西尾充史、小泉和輝、小池隆夫:移植前 HBs 抗体陽性で PBSCT 後に B 型肝炎を発症した多発性骨髄腫の三例、第41回日本臨床血液学会総会、秋田、1999.10.13-15 (臨床血液 40:743, 199, 1999)
  - 18) 橋本英明、澤田賢一、遠藤知之、高島英典、長谷山美仁、藤本勝也、山本聡、西尾充史、小泉和輝、小池隆夫:特徴的な臨床経過を認めた atypical CML の三症例、第41回日本臨床血液学会総会、秋田、1999.10.13-15 (臨床血液 40:812, 520, 1999)
  - 19) 小野太祐、藤本勝也、山本聡、遠藤知之、高島英典、長谷山美仁、西尾充史、小泉和輝、澤田賢一、小池隆夫:初診時に高拍出性心不全を合併した多発性骨髄腫 (MM) の一例、第213回日本内科学会北海道地方会、札幌、1999.11.16
  - 20) 澤田賢一、今村雅寛、菊田英明、佐藤直樹、佐川正、石倉浩、平山妙子、千葉仁志、荻野修、櫻井恒太郎、小池隆夫:エイズ治療の北海道ブロック拠点病院としての診療体制の立ち上げ:診療の連携強化とその要因、第13回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、1999.12.3-4 (日本エイズ学会誌、1:249, 034, 1999)
  - 21) 西尾充史、小泉和輝、藤本勝也、山本聡、遠藤知之、高島英典、橋本英明、長谷山美仁、澤田賢一、小池隆夫:CD34 陽性細胞選択自家 PBSCT (CD34<sup>+</sup> APBSCT) におけるサイトメガロウイルス (CMV) antigenemia の検討、第22回日本造血細胞移植学会総会、広島、1999.12.16-17
- (3) 招請講演
- 1) Sawada, K.: Altered responses of purified blast cells from the myelodysplastic syndromes to stem cell factor in vitro: comparison with normal blast cells. Biweekly Hematology/Oncology Laboratory Research Seminar, Nashville, TN, USA, December 9, 1999
  - 2) 澤田賢一: 「HIV 感染症、医療現場における感染予防と対策を中心として」、函館脳神経外科病院院内勉強会、函館、1999.5.21
  - 3) 澤田賢一: 教育講演、「HIV 感染症の医療現場における感染予防と対策について」、第4回職業感染対策研究会、札幌、1999.6.25
  - 4) 澤田賢一: 「自己末梢血幹細胞移植の応用」、第1回 TEN TOPICS IN RHEUMATOLOGY-'99、札幌、1999.8.28
  - 5) 澤田賢一: 自家末梢血幹細胞移植の新展開、日本医師会生涯教育講座、小樽、1999.11.11
- G. 私的所有権の取得状況
1. 特許取得  
現在のところ、取得なし。
  2. 実用新案登録  
現在のところ、取得なし。
  3. その他  
なし。

表1A [TNCCS- CP]で発現亢進の見られた遺伝子群

	gene name	Identified seq. Position	Accession No.	Clone No.
1	KIAA 0528	485-746	AB011100	E6
2	KIAA 0595	3925-4086	AB011167	H7
3	3-phosphoglycerate dehydrogenase	754-945	AF006043	D9
4	cell cycle progression 2 protein (CPP2)	652-835	AF011792	F7
5	wbscr1 and replication factor C subunit 2	16998-17132	AF045555	B4
6	diaphanous 1 (HDIA1)	2968-3109	AF051782	F3
7	calcium-independent phospholipase A2	650-946	AF0645994	A5
8	HERC2	7195-7444	AF071172	F5, G4
9	cDNA DKFZp586K011(KIAA 0747)	2020-2268	AL050134 (AB018290)	F9
10	KIAA0018	539-726	D13643	D8
11	cystathionine-beta-synthase (CBS)	1631-1796	L00972	G3
12	dystroglycan (DAG1)	2170-2416	L19711	C2
13	autoantigen pericentriol material 1 (PCM-1)	908-1088	L27841	G5
14	HnRNP F protein	4-191	L28010	F7
15	protein phosphatase 2A B56-epsilon (PP2A)	563-814	L76703	B10
16	transferrin receptor (p90, CD71)	314-571	M11507	E5
		862-1021		E4
17	●90-kDa heat-shock protein (HSP 90)	213-376	M16660	B10, C9, D5
		646-746		G5
		1027-1240		B7
18	calcium-ATPase (HK1)	1792-1964	M23114	G8
19	erythrocyte ankyrin	2520-2672	M28880	B7
20	ADP-ribosyl transferase	1756-1947	M32721	C6
21	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)	301-498	M33197	A1
22	HLA-B-associated transcript 2 (BAT2)	3695-3768	M33509	C10
23	immunophilin (FKBP52)	312-523	M88279	H6
		520-697		F1, G7, B5
24	●transglutaminase (TGase)	203-371	NM004613.1	H7
		896-1104		C11
		2046-2241		C4
25	putative potassium channel subunit (HERG)	1801-2100	U04270	C7
26	transcriptional activator (BRG-1)	2352-2589	U29175	C10
27	reelin (RELN)	9002-9238	U79716	C9
		9618-9802		B8, E2
28	c-MYC	1397-1566	V00568	B11, D7, E3, E4, E10, F11
		1826-1956		B8, G9

29 ●	elongation factor 2	616-880	X51466	A2, B9, B12, C12, D1, E11, F4, F6, H3, H8
		1059-1287		B1, F9, G1, G6
		2244-2457		B6, C2, C4, D9, E8
		2244-2457		C8
30	GPI-anchored protein p137	1198-1438	Z48042	C1

● は特に発現量の大きいもの

表 1 B [CP- TNCCS]で発現亢進の見られた遺伝子群

	gene name	Identified seq. Position	Accession No.	Clone No.
1	●chromosome 19, overlapping cosmids F20014 and complete sequence	2524-2804	AC004558	B4
2	●TYRO protein TK binding protein (DAP12)	198-447	NM003332 (AF019562)	A4, G4
		910-1042		F8
3	●TNF super family member 3 (peptidoglycan recognition protein)	452-649	AF076483	C3, D1
4	●myeloperoxidase	1135-1495	J02694	F6
		1513-1495		E9
		1849-2177		E4, F5, G4
		2249-2452		A10, C4, C8, G1, H11
5	●bactericidal permeability increasing protein (BPI)	1244-1350	J04739	D4
16	●defensin	136-520	M23281 (X65977)	D8, E2, H6
6	●neutrophil cytosol factor 1 (NCF-47k)	222-336	M25665	E7
		247-621		A3
		333-627		A1, D6, G2
		624-894		A9, B7, D11, F4, F1, G8, G12
7	●G-CSFR-1	2411-2645	M59818	C7, F5, G11
		2640-2856		E4, B9
8	●N-formylpeptide receptor (fMLP-R26)	742-1000	M60627	F11, H6
9	●lipocalin	230-405	S75256	B12, E6, G5, H2
10	●translation initiation factor3 (INT6)	309-447	U94175	D1
12	●proteinase 3	247-621	X55668	A3
13	●calcium binding protein	25-174	X06233	E2
		174-408		E8, F1, F4, F12, G3, G9, H1, H5, H8, H10
14	●lactoferrin	943-1327	X52941	B5, B10, C2, G7, H3
		1382-1556		A10, A12, B1, B7, C6, F10, G5, G10
		1553-1928		B3
		1613-1681		G8
		1682-1856		A10, A12, B1
		1853-2228		B3
		379-563	X04470	C11

表 2 A [KU812F-CP]で発現亢進の見られた遺伝子群

	gene name	Identified seq. Position	Accession No.	Clone No.	E Value
1	KIAA0325	4712-4892	AB002323	F7	1e-88
2	KIAA1007	59-372	AB023224	A2	e-161
3	KIAA0801	16-179	AB018344	G10	2e-50
4	chromosome19 cosmid R30385	25865-25951	AC004510	D7	1e-20
5	chromosome 11,BAC CIT-HSP-311e8 containing the hFEN1 gene	13068-13304	AC004770	D3 F12	e-106 5e-72
6	clone DJ164D05	62869-63011	AC004998.2	C7 E12	4e-48 1e-38
7	Cu/Zn processed pseudogene 71.4.	413-580	M13266	F2	3e-67
8	90-kDa heat shock protein (HSP90).	3-216	M16660	A11 D1 H5	1e-69 e-103 5e-07
		213-377		A12 H8	2e-87 2e-68
		646-834		C5 E1 F1 F11 H11	7e-59 2e-90 2e-56 6e-47 5e-42
		1965-2102		A9	2e-71
9	HLA-B-associated transcript 3(BAT3)	1769-1873	M33521	A3	5e-38
10	topoisomerase II alpha(TOP2A)	778-1030	NM001067.1	D6	e-133
11	cyclin-dependent kinase 6(CDK6)	171-374	NM001259	G1	2e-90
12	chromodomain helicase DNA binding protein 4 (CHD4)	1280-1385	NM001273.1	G2	1e-44
13	elongation factor 1 $\alpha$ 1	14-134	NM001402.1	C4 A6 H7 H9	3e-57 2e-61 2e-46 2e-25
14	elongation factor 2	616-880	NM001961.1	A9 B6 C9 F3 G4 G5 G12 H12	9e-77 e-140 1e-82 2e-38 2e-96 e-117 1e-66 2e-46
15	integral transmembrane protein 1(ITM1)	255-350	NM002219.1	A1	4e-47
16	low density lipoprotein receptor-related protein 7	3382-3558	NM002335.1	G8	8e-62
17	transferrin receptor	862-1021	NM003234.1	E4	6e-75
		2131-2292		E5	3e-73

18	delta-6 fatty acid desaturase (FADSD6)	701-861	NM004265.1	F8	2e- 71
		96179-96413	AC004228	E8	3e- 86
19	nucleolin (NCL)	1378-1473	NM005381.1	H0	2.00E-32
20	proteasome (macropain) subunit 3	333-474	NM005789.1	C1	2e- 53
21	5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase	1867-2008	NM005956.1	B1	1e- 26
22	MHC protein	757-865	NM006098.1	A5	3e- 48
23	capping protein (actin filament) muscle Z-line, alpha 1 (CAPZA1)	16-178	NM006135.1	F6	4e- 82
24	3-phosphoglycerate dehydrogenase (PGAD)	755-918	NM006623.1	D8	1e- 35
25	glycyl-tRNA synthetase	430-583	U09510	D4	9e- 68
26	ATP: citrate lyase	74-260	U18197	D9	8e- 71
27	100kDa coactivator	336-528	U22055	A4	e- 104
28	DNA-dependent protein kinase (DNA-PKs)	3446-3553	U34994	F10	2e- 44
29	translation initiation factor (INT6)	462-610	U36764	A8	9e- 74
30	symplekin	537-677	U49240	G7	3e- 64
31	c-MYC.	1396-1559	V00568	G11	5e- 54
32	86kD heat shock protein (HSP86)	35-148	X07270	E3	4e- 51
33	LDH-B exon 8	161-368	X13800	C3	e- 105
34	prostaglandin E receptor (EP3a1)	1284-1448	X83857	B12	6e- 78
35	DNA sequence from cosmid 398G5 from 1p13.3.	29808-29954	Z84479	B3	6e- 75
Novel sequence		345bp 327bp 134bp 288bp 171bp 153bp		A7 C8 C12 D5 D12 E6	

表 2 B [CP-KU812]で発現亢進の見られた遺伝子群

	gene name	Identified seq.Position	Accession No.	Clone No.	E Value
1	KIAA0603	3555-3377	AB011175	E2	1e-91
2	TNF super family member 3	16964-17155	AC007785.1	C5	1e-63
3	hemoglobin $\alpha$ 1 (HBA1)	5-270	AF105974	C6	2e-49
4	myoglobin	751-923	M14603	H10	9e-74
5	Ig lambda-chain VJC region subgroup IV	574-780	M18645	D12	5e-72
6	muscle creatine kinase (CKMM)	198-313	M21494	B9	1e-41
7	skeletal muscle troponin C	444-554	M22307	H9	2e-43
8	neutrophil elastase	124-321	M27783	C12	3e-61
9	G-CSFR1	2498-2726	M59820	A2	7e-68
				H4	2e-93
				H12	3e-70
10	lactoferrin	1409-1579	M93150	E7 E9	2e-84 2e-74
		1390-1542	X52941	B11	2e-59
11	calcium-binding protein A9	8-164	NM002965.1	A1	6e-47
				B1	2e-50
				C7	4e-35
				D8	1e-51
				F11	4e-76
				F12	1e-66
				G5	3e-61
				G12	4e-51
				H1	2e-78
		161-396		D1	2e-62
				E5	e-113
				E12	e-106
				H3	7e-93
		393-560		A11	2e-65
12	proteinase 3 (myeloblastin)	146-242	M96839	F7	3.00E-33
13	chromosome 16 BAC clone CIT987SK-A-234F9	55387-55551	U91326	C2	3e-52
14	Ig lambda heavy chain (G1 Fc)	919-1218	Y14737	G9	e-100
15	Ig G2 C region	230-433	Z49801	E6	1e-85
	Novel sequence	120bp		A6 B8 D6 F5 G6	



表 3 A TK91-CPで発現亢進の見られた遺伝子群

gene name		Identified seq. Position	Accession No.	Clone No.	E value
1	MHC protein	462-709	M24194	G10	e-124
2	$\beta$ actin	369-652	NM001614.1	C7	e-106
3	elongation factor 2	24-444	Z11692	D7	0.0
		616-881		A5,A8,A12, B9,C11,G8	e-130
				B7,E6,G9	e-140
				B1	5e-29
				B10	3e-92
				D2	2e-84
		G3		3e-21	
H4	2e-28				
H6	9e-71				
1282-1642	A4,D9,F11	0.0			
	F6	e-169			
Novel sequence		360bp		C8	

表 3 B CP-TK91で発現亢進の見られた遺伝子群

gene name		Identified seq. Position	Accession No.	Clone No.	E value
1	proteinase 3	72-133	AF015447	B7	1e-11
2	lysozyme	1037-1141	M19045	C2	7e-47
3	tropomyosin	343-587	M19267	C9	e-118
4	defensin	33-451	M23281	C8 F1	e-134 6e-69
5	eosinophil derived neurotoxin	469-596	M24157	E6	2e-65
6	neutrophil elastase	124-360	M27783	A10 B4 C10 D3 F2	e-130 e-119 e-101 4e-45 e-106
7	lactoferrin	1404-1579	M93150	C11 G11	5e-94 1e-82
		1576-1952		F4	0.0
8	calcium-binding protein A9	7-164	NM002965.1	D2 E8	4e-73 3e-83
		161-395		A7,B11,C4,D8	e-124
				A9,G12	e-115
				A11	0.010
				E11	2e-87
F6	4e-27				
G4	8e-62				
9	lipocalin 2	354-460	NM005564.1	G1	2e-44

**表 4 A YS-1-CPで発現亢進の見られた遺伝子群**

gene name		Identified seq. Position	Accession No.	Clone No.	E value
1	KIAA0991	1263-1341	AB023208	H12	5e-23
2	90kD heat-shock protein (HSP90)	916-1240	M16660	B9	0.0
3	MHC protein	463-710	M24194	F9	e-132
4	$\alpha$ II spectrin	3100-3390	U83867	H8	e-146
5	elongation factor 2	616-884	Z11692	A3,A7,A11, B7,B8,F11	e-135
				A5 C1	1e-97 3e-95
		1514-1668		H9	6e-75
Novel sequence		253bp		E2	

**表 4 B CP-YS-1で発現亢進の見られた遺伝子群**

gene name		Identified seq. Position	Accession No.	Clone No.	E value
1	KIAA0109	265-374	D63475	A4	3e-52
2	defensin	28-447	M23281	B5, G1,G2	e-119
3	defensin $\alpha$ 4	330-520	NM001925.1	C8	e-100
4	neutrophil elastase	124-360	M27783	A11,B1,B7,B11	e-120
5	lactoferrin	1405-1579	M93150	D7	2e-93
6	azurocidin	4050-4278	M96326	E5	e-119
7	cartilage oligomeric matrix protein	962-1162	NM000095.1	A4	e-109
8	lipoprotein lipase (LPL)	1845-1978	NM000237.1	A5	6e-72
9	myosin-IE	1100-1400	x98411	C12	e-156
8	myosin-binding protein C	3102-3299	NM002465.1	C6	e-102
10	calcium-binding protein A9	7-164	NM002965.1	D3	3e-83
		161-395		A7,C9,D1	e-105
				A8,B6,C1,C2, D11,E3,E10, F4,F5,G9,H4	e-122
				B11	9e-68
		392-563		H5	5e-63
11	lipocalin	296-465	NM005564.1	A9 B4 C1	4e-88 5e-88 7e-84
Novel sequence		179bp 75bp 161bp		F10 F12 H8	

表 5 A [K562-CP]で発現亢進の見られた遺伝子群

	gene name	Identified seq. Position	Accession No.	Clone No.	E value
1	mitotic checkpoint protein kinase (HsBUB1)	1464-1608	AF011387	3D	8e- 58
2	erythrocyte membrane glycoprotein Rh50	646-974 969-1111	AF031548	11C 2D	e-169 7e-64
3	malate dehydrogenase precursor	772-1034	AF047470	12D	e- 146
4	cell division cycle45 (Cdc45)	822-906 1361-1676	AF062495	6F 11D	9e-27 e-154
5	KIAA0002	1294-1595	D13627	8E	e- 169
6	alanyl-tRNA synthetase	2804-3041	D32050	2D	e- 127
7	KIAA0202	3619-3898	D86957	8D	e- 147
8	inosine-5'-monophosphate dehydrogenase	918-1266	J04208	9B	0.0
9	fibroblast growth factor receptor4(FGFR-4)	2213-2544	L03843	8A	e- 166
10	bystin (BYSL)	477-838	L36720	12F	0.0
11	$\alpha$ enolase	601-978	M14328	6B, 7B 4A 9E	0.0 e-143 e-174
		1352-1710		12E	0.0
12	90kD heat-shock protein (HSP90)	916-1240 1674-1899	M16660	7A 6D	e-166 e-110
13	phosphoprotein PO	557-893	M17885	1G 5A 6E 9G 11E	e-169 e-111 3e-21 e-165 e-142
14	casein kinase II beta subunit	342-659	M30448	10G	e- 151
15	endogenous retrovirus type C	6807-7122	M74509	3C	1e- 65
16	KRAB associated protein (TIF1B)	2162-2454	U95040	6C	e- 148
17	c-MYC	1100-1316	V00568	1H	e- 112
18	LDH-A	819-1033	X02152	3A	e- 108
19	AIR carboxylase	864-1172	X53793	1C 12B	e-161 1e-65
20	proteasome (macropain) subunit $\alpha$ type 5	409-760	X61970	1D	e- 167
21	prostatic binding protein	1083-1338	X75252	10A	e- 126
22	keratin 19 (KRT19)	773-1058	Y00503	10B	e- 160
23	LDH-B	426-752	Y00711	10H	e- 158
24	guanidinoacetate N-methyltransferase	439-730	Z49878	8B	e- 154
	Noval sequence	325bp 366bp 265bp 266bp 242bp 215bp		1F 2E 9D 9F 11B 11F	

表 5 B CP-K562で発現亢進の見られた遺伝子群

gene name		Identified seq. Position	Accession No.	Clone No.	E value
1	chemokine receptor(CXCR-4)	3942-4154	AF005058	10F	e-114
2	TYRO protein TK binding protein (DAP12)	201-402	AF019562	3A	e-105
3	neutrophil cytosol factor 1(NCF-47K)	338-569	M25665	3C	5e-95
4	G-CSFR1	333-503 505-764 2498-2725 2722-2933	M59820	8E 3G 9E 2F, 4G	9e-63 e-118 7e-92 e-104
5	cathepsin S(CTSS)	763-998	M90696	4G	e-104
6	azurocidin	4051-4272	M96326	4C	3e-115
7	cell surface protein(NKG7) G-CSF induced gene	130-342	U09608	6G	3e-88
8	$\beta$ -actin	9-215	X00351	5H	2e-86
9	$\alpha$ 1-antitrypsin	185-386	X01683	6G 11G	1e-99 e-105
10	interferon-inducible protein	89-223	X02490	6E	1e-53
12	neutrophil elastase 2 (ELA2)	530764	X05875	8F	e-124
13	calcium-binding protein	174-408	X06233	1B,6E,6H,1 1A 1H 4E, 11C 6B, 7E 7A 7H 12F	e-107 2e-57 e-124 e-116 1e-90 2e-80 4e-81
14	lactoferrin	1243-1628	X53961	2C 5A 5B 6C 8B 9F	1e-95 0.0 e-118 e-172 3e-97 e-166
		1682-1856 1878-2228		12G 9B	3e-91 e-170
		238-559	X04470	6F 12B	e-152 e-167
15	leukocyte specific transcript (LST1)	1190-1352	X67841	10H	1e-65
16	lipocalin	360-532	X83006	5H 7H	2e-86 2e-83