

骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究

分担研究者 直江 知樹 名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞内科学 教授

研究要旨

癌抑制遺伝子の候補である FHIT (fragile histidine triad) 遺伝子について、DNA プロモーター領域のメチル化および遺伝子発現の解析を行った。正常造血細胞ではメチル化は認められず、遺伝子発現はほぼ一定であった。MDS 細胞では病期の進行に伴ってメチル化が増強し、遺伝子発現は低い傾向を認めたが、AML 細胞ではメチル化に乏しく、遺伝子を高発現するものが存在した。5-aza-2'-deoxycytidine (5-aza-dC) 処理では FHIT 遺伝子のメチル化が解除され、遺伝子発現の増強を示す例が存在した。以上より、FHIT 遺伝子は造血器腫瘍細胞においてもメチル化による発現の抑制機構の存在することが示唆された。

A. 研究目的

遺伝子のプロモーター領域に存在する CpG のメチル化は遺伝子発現を負に制御することが知られ、現在までに様々な癌抑制遺伝子や転写制御因子遺伝子のメチル化が MDS の発症・進展に関与していることが報告されている。近年、固形癌において、癌抑制遺伝子と推定されている FHIT 遺伝子のメチル化が、細胞の癌化に伴って増強し、遺伝子発現を低下させることが報告された。そこで我々は、MDS における FHIT 遺伝子のメチル化および発現についての解析から両者の関連を明らかにし、MDS の病態解明を目指す。

B. 研究方法

MDS40 例、AML99 例、白血病細胞株 4 例における FHIT mRNA の発現量を real time PCR を用いて定量化した。次いで、メチル化特異的 PCR および bisulfite sequence を用いて FHIT DNA プロモーター領域のメチル化を解析し、FHIT mRNA 発現量との相関について検討した。同様に比較対照として、正常成人骨髄（骨髄移植ドナー）5 例、正常成人末梢血リンパ球 4 例、臍帯血 5 例を検討に加えた。mRNA の発現量は、各症例の FHIT および GAPDH

mRNA 発現量の比を計算し、これを評価対象とした。また、脱メチル化剤 5-aza-dC を添加した際の変化についても検討した。

（倫理面への配慮）

検討に用いた検体は、全て、診療上必要な臨床検査のために採取した残余で、当該患者のインフォームドコンセントを得た後に連結可能匿名化を施して検討に用いた。また、臍帯血に関しては、東海臍帯血バンクより各種条件によりバンク登録不可となったものを、東海臍帯血バンク運営委員会の承認の上、研究用として供与戴いた。

C. 研究結果

正常造血細胞においては FHIT DNA プロモーター領域にメチル化は認められず、その発現はほぼ一定であった。一方、MDS 細胞においては、病期の進行した MDS 症例にメチル化の頻度が高く、遺伝子発現は低い傾向を認めたが、AML 細胞ではメチル化に乏しく、一部の症例で mRNA を高発現するものが存在した。しかしながら、メチル化と遺伝子発現については、必ずしも相関は認められなかった。また、5-aza-dC 処理によって FHIT 遺伝子のメチル化が解除され、遺伝子発現の増強を示

す例が存在した。以上より、FHIT 遺伝子は造血器腫瘍細胞においても、メチル化による発現の抑制機構が存在している可能性が示唆された。

D. 考察

染色体領域の 3p14.2 に局在する FHIT 遺伝子は癌抑制遺伝子と推定されており、各種固形癌や白血病を含む造血器腫瘍においてその発現が消失していることが報告されているが、その発現消失が臨床的にどのような意義を有するのかは知られていない。今回の解析では MDS と AML においては FHIT 遺伝子のメチル化様式に差異を認めたことから、これらの疾患群ではメチル化による遺伝子発現制御機構に違いのあることが示唆される。したがって、他の癌抑制遺伝子や転写制御因子遺伝子においても、遺伝子発現とメチル化の関係について MDS と AML を比較しつつ網羅的に解析することが、染色体異常や遺伝子異常との関連を明らかにする糸口となる可能性がある。さらに、脱メチル化剤による治療の応用に向け、メチル化以外の転写制御機構や同薬剤に対する細胞の感受性の差異、MDS 細胞のアポトーシス誘導についても、今後、検討していくことが必要と考えられる。

E. 結論

正常造血細胞では FHIT DNA プロモーター領域にメチル化は認められないが、MDS の病期が進行する際にはメチル化が増強することから、FHIT 遺伝子は MDS の発症・進展に関与している可能性がある。メチル化による FHIT 遺伝子の発現抑制機構の存在は、脱メチル化剤を用いた MDS 治療に臨床応用される可能性を示唆する。

FHIT 遺伝子は各種固形癌において癌抑制遺伝子と推定されているが、造血器腫瘍におけるその意義についてはさらなる検討が必要である。

F. 研究危険情報

なし。

G. 研究発表

◆論文発表

- 1.Minami Y, Kiyoi H, Yamamoto K, Ueda R, Saito H, Naoe T, Selective apoptosis of tandemly duplicated FLT3-transformed leukemia cells by Hsp90 inhibitors. *Leukemia* 16 : 1535-1540, 2002.
- 2.Kiyoi H, Ohno R, Ueda R, Saito H, Naoe T. Mechanism of constitutive activation of FLT3 with internal tandem duplication in the jaxtamembrane domain. *Oncogene* 21 : 2555-2563, 2002.
- 3.Luo J-M, Yosida H, Komura S, Ohishi N, Pan L, Shigeno K, Hanamura K, Iida S, Ueda R, Naoe T, Akao Y, Ohno R, Ohnishi K. Possible Dominant-negative mutation of the SHIP gene in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 17 : 1-8, 2003.

◆学会発表

- 1.Ninomiya M, Hirose Y, Kiyoi H, Ito M, Naoe T. Retinoic acid syndrome in xeno-transplanted mouse with human acute promyelocytic leukemia cell line. *International Journal of Hematology* 76 · Supplement I, 18, 2002

岩井雅則、清井仁、直江知樹。白血病細胞における FHIT 遺伝子のメチル化と発現に関する検討。臨床血液 43 : 8, 131, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究

分担研究者 間野 博行 自治医科大学ゲノム機能研究部 教授

研究要旨

DNA チップを用いることで数千～数万種類の遺伝子に関する発現変化を比較的簡便に解析することが可能となり、これまでは鑑別診断が困難であった血液疾患の診断に役立つ新たな分子マーカーが同定されると期待される。我々は様々な特発性血液疾患が造血幹細胞の異常に起因することに着目し、広く骨髄異形成症候群（MDS）患者骨髄より造血幹細胞相当分画のみを純化し保存する「Blast Bank」を設立した。本バンク細胞は MDS の病期に関わらず分化レベルがほぼ均一であり、異なった病期のサンプルを DNA チップを用いて比較することで、偽陽性が少なく精度の高い解析が可能になると期待された。既にこれまで 400 例を越える Blast Bank 細胞の収集に成功し、これらを用いることで MDS 由来白血病と de novo 急性骨髄性白血病との鑑別診断などに役立つ分子マーカーの同定、寛解導入療法への反応性を規定する遺伝子群の同定、さらに MDS の病期進行に関与する遺伝子の抽出などに成功した。

A. 研究目的

現在なお正確な診断が困難であり、かつ有効な治療法の存在しない白血病類縁疾患が骨髄異形成症候群（MDS）を含め数多くある。各患者の有効な治療法を選択する上でも正確な鑑別診断は必須であり、そのためには新たな分子診断マーカーの同定が最も重要であると考えられる。DNA チップは数千～数万種類の遺伝子発現変化を簡便に解析可能にする最新の研究システムであり、上述の目的に適したスクリーニング法であると期待される。

我々は白血病などの特発性血液疾患の多くが造血幹細胞（あるいはその近傍）の異常に起因することに着目し、これら疾患患者のフレッシュ検体より造血幹細胞相当分画のみを純化・保存するバンク事業「Blast Bank」をスタートした。本バンク細胞を用いて DNA チップ解析を行うことで、疾患の種類に拘わらず分化レベルがほぼ均一な細胞群を比較することが可能になり、疾患の病態解明に有用な知見が得られると期待された。本システムを用いて、（1）

MDS と他の疾患との鑑別診断に有効な遺伝子マーカーの同定、（2）MDS 芽球の薬剤感受性に関与する遺伝子マーカーの同定、（3）MDS の病期進行機構の解明とその知見に基づく新規治療法の開発を本研究計画で目指す。

B. 研究方法

造血幹細胞特異的マーカーである AC133 に対するアフィニティカラムを用いて各種白血病患者の同意の下、骨髄単核球より造血幹細胞分画を純化保存し、これを Blast Bank と名付けた。既に 400 例を越える純化細胞の保存に成功しており、その内訳は急性骨髄性白血病（AML）、MDS、慢性骨髄性白血病（CML）およびその他がそれぞれほぼ 1/4 を占める。Blast Bank の細胞より mRNA 分画を調整し、さらに T7 RNA ポリメラーゼを用いピオチン標識化 complementary RNA（cRNA）を作製した。この biotin-cRNA を Affymetrix 社 HGU95A アレイにハイブリダイズさせ、DNA チップ上の cRNA 結合スポットの蛍光強度を測定した。得

られた蛍光強度データの統計処理は GeneSpring 5.0.3 ソフトウェア (Silicon Genetics 社)にて行った。

(倫理面への配慮)

本研究計画はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠した自治医科大学の倫理委員会の認可を受けており、患者さまには研究計画の説明とサンプルの提供を希望する説明書をお渡しし、同意書に署名をいただいている。

C. 研究結果および考察

MDS は 60 歳以上で最も発症頻度の高い血液悪性疾患であるにもかかわらず現在なお明確な診断が困難である。その診断基準は (1) 血液細胞の異形成と (2) 抹消血での血球減少にも拘わらず骨髓中の細胞数が正常あるいは増加する「無効造血」の 2 点であるが、細胞の異形成は判断がしばしば困難であり、異なった病院間での診断の一致率も低い。MDS は抹消血球減少のみがあり比較的症狀の少ない慢性期 (不応性貧血) を経た後、やがて白血病幼若芽球の増加と共に急性白血病様の病態へと転化する。一旦 AML へと移行した MDS は抗癌剤抵抗性であり、他家骨髓移植の治療成績も悪い。一方 de novo の AML 細胞の多くは薬剤感受性であり、両者の鑑別診断は患者の治療方針の決定上きわめて重要である。

そこで我々は解析対象としてまず、MDS と de novo AML を選び、両者を鑑別する新たな分子マーカーの同定を試みた。まず比較を容易にするために FAB 分類で同じ M2 に属する MDS 由来白血病患者と de novo AML 患者計 20 例を比較した。具体的には Blast Bank に属するこ

れらサンプルより標識 cRNA を調整し、12,000 種類以上のヒト遺伝子を配置した HGU95A チップにて発現プロファイルを得た。これらの遺伝子発現プロファイルを比較することにより統計的に有意に MDS 由来白血病と de novo AML とを鑑別する遺伝子群の抽出に成功した。また上記計 20 例のサンプルを初回寛解導入療法の成功例 8 例と失敗例 12 例とに区分し、薬剤感受性を規定する遺伝子群の抽出も試みた。その結果ピンクアルカロイド系薬剤に対する感受性を規定する遺伝子の同定に成功した。一方骨髓異形成症候群の各病期の Blast Bank サンプル計 31 例を用いて 3456 遺伝子を配置したカスタム DNA チップによる発現比較も行った。その結果骨髓異形成症候群の病期特異的に発現する遺伝子の抽出にも成功した。中でも病期進行と共に発現低下する遺伝子として PIASy を同定し、PIASy の発現誘導によって骨髓系細胞のアポトーシスが誘導されることも確認した。

D. 結論

本年度の研究結果より、Blast Bank 細胞を用いることで臨床医学に直接フィードバック可能な遺伝子情報が効率よく得られることが確認された。また本年度の解析の結果同定された MDS 特異的遺伝子群あるいは薬剤反応性関連遺伝子群はいずれも MDS の診断用カスタムチップを作製する上で重要な遺伝子となるであろう。今後は Blast Bank を用いた MDS の多面的な評価を続行すると共に、同定された疾患関連遺伝子群を用いたカスタムチップ開発を行う予定である。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

◆論文発表

1. Makishima H, Ishida F, Ito T, Kitano K, Ueno S, Ohmine K, Yamashita Y, Ota J, Ota M, Yamauchi K and Mano H. DNA microarray analysis of T cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. *Br. J. Haematol.* 118: 462-469, 2002.
2. Ohki R, Yamamoto K, Mano H, Lee RT, Ikeda U and Shimada K. Identification of mechanically induced genes in human monocytic cells by DNA microarrays. *J. Hypertens.* 20: 685-691, 2002.
3. Suzuki N, Nakamura S, Mano H and Kozasa T. G α 12 activates Rho GTPase through tyrosine-phosphorylated leukemia-associated RhoGEF. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press.

G. 知的財産権の出願・登録状況

「骨髄異形成症候群(MDS)の検出方法及びMDSの治療剤」特願 2000-85153

骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究

分担研究者 三谷 絹子 獨協医科大学血液内科 教授

研究要旨

骨髄異形成症候群の発症・進展に関わる転写因子異常の解析を行う目的で、本年度は骨髄異形成症候群各病型における転写因子 TEL アイソフォームの発現パターンの差異についての検討を行った。用いた検体は、RA 6 例、CMML 2 例、RAEB 2 例、MDS/leukemia 7 例であり、DNA 結合領域である ETS ドメインのアイソフォームの発現パターンを RT-PCR 法で検討した。すべての検体に野生型 TEL の発現が確認されたが、白血病へ進展した症例においては ETS ドメインをすべてあるいは部分的に欠いたアイソフォーム（エクソン 6 および 7 を欠失したアイソフォーム($\Delta 6+7$)及びエクソン 7 を欠失したアイソフォーム($\Delta 7$)）が強く発現しており、これらのアイソフォームが骨髄異形成症候群の進展に関与している可能性が示唆された。ETS プロモーターを用いたレポーター・アッセイにより、これらのアイソフォームは ETS 結合部位を介する転写抑制能を示さず、野生型 TEL の転写抑制能に対してドミナント・ネガティブに作用することが明らかになった。アイソフォームは野生型 TEL とヘテロダイマーを形成するが、DNA 結合能を失っており、かつ、細胞質に局在していた。さらに、これらのアイソフォームは MEL 細胞の赤芽球分化を抑制し、H-RAS で形質転換した NIH3T3 細胞に対する増殖抑制効果も消失していた。

A. 研究目的

TEL は 12p13 転座の標的遺伝子であり、転座に伴い様々な遺伝子とキメラ遺伝子を形成する。ETS ファミリーの転写因子をコードしており、FLI-1、Id1、stromelysin-1 等の標的遺伝子の転写を抑制する。N 末領域にホモダイマーあるいはヘテロダイマー形成に関与する helix-loop-helix (HLH) 領域が存在し、C 末領域に DNA 結合に関与する ETS 領域が存在する。TEL は NIH3T3 細胞の増殖を抑制することから癌抑制遺伝子であると考えられている。一方、TEL(-/-)ES 細胞を用いたキメラマウスの作製実験により、TEL は胎生期の造血には不要であるが、新生児期の骨髄での造血の成立に必須の役割を担っていることが示されている。また、私達は MEL 細胞を用いて、TEL の細胞系列特異的な役割として赤芽球分化の促進効果を示している。TEL の機能異常が骨髄異形成症候群 (MDS) の発症・進展に関

与している可能性を検討する目的で、MDS の患者骨髄細胞で発現しているアイソフォームの同定と機能解析を行った。

(倫理面への配慮)

検討に用いた検体は、全て、診療上必要な臨床検査のために採取したもので、残余の分を当該患者のインフォームドコンセントを得たのちにのちに使用した。

B. 研究方法

MDS 症例 (RA 6 例、CMML 2 例、RAEB 2 例、MDS/leukemia 7 例) の骨髄細胞由来の mRNA を鋳型にして ETS 領域を増幅する RT-PCR を施行した。コントロールとして 14 人の正常人の骨髄細胞及び 3 種類の白血病細胞株 (U937, HL60, K562) 由来の mRNA も増幅した。PCR 産物はシーケンス法を用いて塩基配列を決定した。野生型 TEL とアイソフォームの機能を解析する目的で、ETS プロモーターを用いたレポーター・アッセイ及びゲ

ルシフト・アッセイを施行した。レポーター・アッセイには内因性の ETS 活性の高い HeLa 細胞を用いた。ゲルシフト・アッセイには遺伝子を導入した COS7 細胞の可溶性分画を用いた。細胞内局在を決定する為に、遺伝子を NIH3T3 細胞に遺伝子導入し、核と細胞質に分画してウエスタン解析を行った。ホモダイマー及びヘテロダイマーの形成は免疫沈降法で解析した。さらに、細胞生物学的検討を MEL 細胞と NIH3T3 細胞を用いて行った。MEL 細胞の安定発現株をヘミン投与により赤芽球に分化誘導し、ベンチジン陽性細胞を指標にして分化の程度分化誘導し、ベンチジン陽性細胞を指標にして分化の程度を評価した。NIH3T3 細胞にはレトロウイルスで遺伝子を導入後、クローン化せずに軟寒天培地でのコロニー形成能を観察した。

C. 研究結果

mRNA を鋳型にして ETS 領域を増幅する RT-PCR を施行した所、すべての検体の mRNA から野生型 TEL 由来の PCR 産物が増幅されたが、これ以外にエクソン 6 および 7 を欠失したアイソフォーム($\Delta 6+7$)及びエクソン 7 を欠失したアイソフォーム($\Delta 7$)を中心とした短いサイズのアイソフォームの増幅が観察された。これらのアイソフォームの出現頻度は、正常人 8/14、白血病細胞株 3/3、RA 3/6、CMMoL 2/2 例、RAEB 1/2 例、MDS/leukemia 7/7 であった。MDS/leukemia においては全例で ETS 領域をすべてあるいは部分的に欠いたアイソフォームが強く発現しており、これらのアイソフォームが MDS の進展に関与している可能性が示唆された。そこで、これらのアイソフォームの転写因子としての機能解析をレポーター・アッセイにより行った。野生型 TEL は ETS 結合部位を介する転写を抑制するのに対し、これらのア

イソフォームでは転写抑制効果は失われていた。さらに、これらのアイソフォームは野生型 TEL の転写抑制能をドミナント・ネガティブに抑制することが、共発現系において確認された。従って、これらのアイソフォームの過剰な発現は癌抑制遺伝子産物としての TEL の機能を失活させると推測された。次に、これらのアイソフォームのドミナント・ネガティブ効果の分子基盤を検討した。ゲルシフト法を用いた検討では、何れのアイソフォームも野生型 TEL の示す ETS 結合部位に対する DNA 結合能が失われていた。免疫沈降法を用いた解析の結果、 $\Delta 6+7$ 、 $\Delta 7$ の何れもが野生型 TEL とオリゴマーを形成することが判明した。さらに、細胞を分画したウエスタン解析の結果、野生型 TEL は核内に存在するが、これらのアイソフォームは細胞質に存在することが明らかになった。これらのアイソフォームは野生型 TEL とヘテロダイマーを形成し、これを核から細胞質へ移行させる可能性が示唆された。最後に、これらのアイソフォームの細胞生物学的な機能を解析した。野生型 TEL は MEL 細胞の赤芽球分化を促進するのに対し、これらのアイソフォームは抑制することが明らかになった。また、野生型 TEL は RAS 形質転換 NIH3T3 細胞の増殖を抑制したが、アイソフォームではその効果は減弱していた。

D. 考察

白血病へ進展した MDS において、野生型 TEL の分子生物学的機能及び少なくとも一部の細胞生物学的機能に対してドミナント・ネガティブ効果を有するアイソフォームが高発現していることが明らかになった。これらのアイソフォームの出現が癌抑制遺伝子 TEL を機能的に失活させ、MDS を白血病へ進展させる可能性が示唆された。

E. 結論

MDS における癌抑制遺伝子の失活としては細胞周期制御因子 p53 及び p15 の失活が有名である。前者の失活は主に遺伝子座の欠失と点突然変異によるものであり、後者の失活はプロモーター領域のメチル化によるものである。今回の検討では、すべての症例で野生型 TEL の発現は保たれており、遺伝子座の欠失あるいはプロモーターのメチル化による発現低下を原因とする TEL の機能的失活は稀であると考えられる。ドミナント・ネガティブ体であるアイソフォームの発現による TEL の機能的失活は興味深い。しかしながら、これらのアイソフォームが強く発現して来る機構は全く不明である。これらの分子機構の解明が MDS の新しい分子標的療法への道を開く可能性がある。

F. 健康危険情報：なし。

G. 研究発表

◆論文発表

1. Waga K, Nakamura Y, Maki K, Arai H, Yamagata T, Sasaki K, Kurokawa M, Hirai H, Mitani K. Leukemia-related transcription factor TEL accelerates differentiation of Friend erythro-leukemia cells. *Oncogene* 22:59-68, 2003.
2. Arai H, Maki K, Waga K, Sasaki K, Nakamura Y, Imai Y, Kurokawa M, Hirai H, Mitani K. Functional regulation of TEL by p38-induced phosphorylation. *Biochem Biophys Res Comm* 299: 116-125, 2002.
- 3 Tsurumi S, Nakamura Y, Maki M, Omine M, Fujita K, Okamura T, Niho Y, Hashimoto S, Kanno K, Suzuki K, Hangaishi A, Ogawa S, Hirai H, Mitani K. N-ras and p53 gene mutations in Japanese patients with

myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 71: 131-133, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表（論文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Izutsu K, Kurokawa M, Imai Y, Ichikawa M, Asai T, Maki K, Mitani K, Hirai H.	The t(3;21) fusion product, AML1/Evi-1, blocks AML1-induced transactivation by recruiting CtBP.	Oncogene	21	2695-2703	2002
Imai Y, Kurokawa M, Izutsu K, Hangaishi A, Maki K, Ogawa S, Chiba S, Mitani K, Hirai H.	Mutational analyses of the AML1 gene in patients with myelodysplastic syndrome.	Leukemia & Lymphoma	43	617-621	2002
Shimizu K, Chiba S, Saito T, Takahashi T, Kumano K, Hamada Y, Hirai H.	Integrity of intracellular domain of Notch ligand is indispensable for cleavage required for release of Notch2 intracellular domain.	EMBO J.	21	294-302	2002
Funato K, Miyazawa K, Yaguchi M, Gotoh A, Ohyashiki K.	Combination of 22-oxa-1,25-dihydroxyvitamin D ₃ , a vitamin D ₃ derivative, with vitamin K ₂ (VK2) synergistically enhances cell differentiation but suppresses VK2-inducing apoptosis in HL-60 cells.	Leukemia	16	1519-1527	2002
Ohyashiki JH, Sashida G, Tauchi T, Ohyashiki K.	Telomeres and telomerase in hematologic neoplasia.	Oncogene	21	680-687	2002
Ito Y, Okabe-Kado J, Honma Y, Iwase O, Shimamoto T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K.	Elevated plasma level of differentiation inhibitory factor nm23-H1 protein correlates with risk factors for myelodysplastic syndrome.	Leukemia	16	165-169	2002
Minami Y, Kiyoi H, Yamamoto K, Ueda R, Saito H, Naoe T	Selective apoptosis of tandemly duplicated FLT3-transformed leukemia cells by Hsp90 inhibitors	Leukemia	16	1535-1540	2002
Kiyoi H, Ohno R, Ueda R, Saito H, Naoe T	Mechanism of constitutive activation of FLT3 with internal tandem duplication in the jaxtamembrane domain	Oncogene	21	2555-2563	2002
Luo J-M, Yosida H, Komura S, Ohishi N, Pan L, Shigeno K, Hanamura K, Iida S, Ueda R, Naoe T, Akao Y, Ohno R, Ohmishi K	Possible dominant-negative mutation of the SHIP gene in acute myeloid leukemia	Leukemia	17	1-8	2003
Makishima H, Ishida F, Ito T, Kitano K, Ueno S, Ohmine K, Yamashita Y, Ota J, Ota M, Yamauchi K and Mano H.	DNA microarray analysis of T cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes.	Br. J. Haematol.	118	462-469	2002

研究成果の刊行に関する一覧表（論文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ohki R, Yamamoto K, Mano H, Lee RT, Ikeda U and Shimada K.	Identification of mechanically induced genes in human monocytic cells by DNA microarrays.	J. Hypertens.	20	685-691	2002
Suzuki N, Nakamura S, Mano H and Kozasa T.	Gα12 activates Rho GTPase through tyrosine-phosphorylated leukemia-associated RhoGEF.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA		in press	2003
Waga K, Nakamura Y, Maki K, Arai H, Yamagata T, Sasaki K, Kurokawa M, Hirai H, Mitani K.	Leukemia-related transcription factor TEL accelerates differentiation of Friend erythroleukemia cells.	Oncogene	22	59-68	2003
Arai H, Maki K, Waga K, Sasaki K, Nakamura Y, Imai Y, Kurokawa M, Hirai H, Mitani K.	Functional regulation of TEL by p38-induced phosphorylation.	Biochem Biophys Res Comm	299	116-125	2002
Tsurumi S, Nakamura Y, Maki M, Omine M, Fujita K, Okamura T, Niho Y, Hashimoto S, Kanno K, Suzuki K, Hangaishi A, Ogawa S, Hirai H, Mitani K.	N-ras and p53 gene mutations in Japanese patients with myeloproliferative disorders.	Am J Hematol	71	131-133	2002

研究成果の刊行に関する一覧表（雑誌）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
平井久丸	血液疾患の細胞移植療法	狩野 庄吾	平成13年度日本内科学会生涯教育講演会	社)日本内科学会	東京	2002	91-141
平井久丸	骨髄異形成症候群	山口 徹 北原光夫	今日の治療方針2002年版	医学書院	東京	2002	420-422
三谷絹子	造血幹細胞の癌化	小澤敬也	造血幹細胞 基礎から 遺伝子治療・再生医療へ	中外医学社	東京	2002	107-116
三谷絹子	リンパ腫の発症機序 1) 遺伝子異常	押見和夫	悪性リンパ腫の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2002	36-44

20020745

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.27- P.29の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。