

<特集「造血制御・造血管腫瘍研究の最前線」>

小児急性リンパ性白血病と *MLL* 遺伝子

今 村 俊 彦

京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学*

Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and *MLL* Gene

Toshihiko Imamura

Department of Pediatrics,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

近年、小児白血病の治療成績の向上は目覚ましく、急性リンパ性白血病 (ALL) の5年無病生存率は90%を超える時代となった。しかし、1歳未満発症の乳児 ALL の治療成績は5年無病生存率が50%未満と、他の病型の成績を考慮すると極めて不良であると言わざるを得ない。乳児 ALL の最大の特徴は、その80%以上に *Mixed lineage leukemia (MLL)* 遺伝子の再構成を伴う点であり、この *MLL* 遺伝子の再構成がどのようなメカニズムで白血病発症に関わるのか、この20年間膨大な研究がなされ、(1) *MLL* がヒストンのメチル化を制御し、染色体のリモデリングに関わる事、(2) この *MLL* 遺伝子の再構成により生じた *MLL* 融合蛋白により、ヒストンメチル化のパターンが変化し、下流の遺伝子 (*HoxA* 群、*Meis1* 遺伝子など) の発現パターンに異常が生じる事が、白血病発症に重要である事が明らかとなった。また、近年の発現アレイやメチル化アレイによる網羅的遺伝子解析の結果、*Flt3* の高発現や多くの遺伝子のプロモーター領域の高度のメチル化による発現抑制の存在など、今後の治療標的となりうるゲノム異常が明らかとなりつつある。小児 ALL 治療における最大の子後不良群に対する有効な標的治療の確立のため、今後のさらなる研究の進歩が望まれる。

キーワード：乳児 ALL, *MLL*, *MLL* 融合蛋白, ヒストンメチルトランスフェラーゼ。

Abstract

Recent progress in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) is prominent, resulting in 5 year event free survival (EFS) reached more than 90%. However, infant ALL, which developed at the age of less than 12 months, showed dismal prognosis with 5 year EFS less than 50%.

More than 80 % of infant ALL cases are characterized with rearrangement of *mixed lineage leukemia (MLL)* gene. To clarify the leukemogenic mechanism of *MLL* rearrangement, huge amount of studies were carried out in recent two decades. These studies demonstrated that (1) *MLL* is the histone methyltransferase and one of the key regulator of chromatin remodeling, (2) *MLL* fusion proteins derived from *MLL* rearrangement alter the pattern of histone methylation to induce abnormal expression of downstream genes such as *HoxA* cluster gene and *Meis1*, which is critical for the leukemogenesis of *MLL* fusions. In addition, genome wide analysis, such as expression array and methylation array, revealed

that high expression of *Fli3* and global hypermethylation of promoter CpG islands, which might be the target for molecular targeting therapy. Further studies are required to establish better therapeutic strategy for infant ALL.

Key Words: Infant ALL, *MLL*, *MLL* fusion protein, Histone methyltransferase.

はじめに

近年の小児急性リンパ性白血病 (ALL) 治療成績の進歩は目覚ましく、欧米での小児 ALL の治療成績は既に 5 年無病生存率で 90% を越え、今や多くの患者が治癒する時代となった¹⁾。こうした、治療成績の向上の要因としては、適切な層別化因子の抽出と、それに基づいた層別化治療が可能となった点があげられる。層別化因子としては従来の NCI リスク (診断時年齢と白血球数) のみならず、白血病の分子生物学的研究の発展により、多くの遺伝子異常が発見され、それらが非常に重要な予後因子となる事が明らかとなった²⁾。また、定量 PCR 法やフローサイトメトリー法を応用した微小残存病変 (minimal residual disease; MRD) の正確な定量が可能となり^{3,4)}、MRD を経時的に評価し、個々の症例の治療反応性を正確に判断する事が可能となった。近年、各国からこうして評価される治療反応性が最も重要な予後因子である事が報告され^{5,6)}、MRD の評価を組み込んだ層別化治療が、現在最も成功を取めた小児 ALL の治療であると言える。しかし、こうした中でも、1 歳未満の乳児期に発症する乳児 ALL は以前から極めて予後不良である事が報告されており⁷⁾、その分子生物学的特性の解明および有効な治療戦略の確立に向けて、現在までに世界各国で膨大な研究がなされてきた。

乳児 ALL の治療成績

乳児 ALL は 1 歳未満の乳児期に発症する比較稀な ALL である。他の小児 ALL と比較すると、(1) 初診時の腫瘍量が多い (初診時白血球数の著しい増多や著明な肝脾腫)、(2) 表面マーカー解析で、CD10 陰性の pro B 細胞の形質

を示す例が多い、(3) 11q23 に位置する *Mixed leukemia gene (MLL)* 遺伝子の再構成を認める例が多い⁸⁾、といった特徴がみられ、細胞・分子生物学的に極めて特異な一群であることが分かる。各国から報告されている治療成績を見ても、長期の無病生存率が 28~45% と極めて不良であり^{9,10)}、世界各国で臨床研究が行われている。最大の臨床試験は Interfant-99 である¹¹⁾。これは、乳児 ALL におけるシタラビンの有効性の検証を目的とし、欧米の 22 カ国が共同で 482 症例を登録し、シタラビンを含む急性骨髄性白血病 (AML) 治療に用いられるブロック治療と ALL 型治療とのハイブリッドレジメンと従来の ALL 型治療の比較試験を含む前方視的臨床試験を行ったが、全体の 4 年無病生存率は 47% と従来の報告と同様で改善がなく、ハイブリッドレジメンと従来型のレジメンとの間に有意差も見られず、ハイブリッドレジメンの有用性は証明できなかった。一方、日本では、シタラビン大量療法を含むハイブリッドレジメンでの治療後、全例に同種造血幹細胞移植を行い 5 年無病生存率が 50.9% と、欧米に比して良好な成績が得られた¹²⁾。欧米からの報告でも、6 か月未満発症例や初期のステロイド反応不良例などの、絶対的予後不良群においては、造血幹細胞移植の有用性を示す結果が得られているが¹³⁾、晚期合併症が問題となる年齢層であり、将来的には造血幹細胞移植に頼らない治療法の開発が望まれる。以上のように、乳児 ALL の治療においては既存の治療法の工夫のみでは成績の向上に限界がみられ、何らかの新規薬剤の導入が期待される。そうした新規の治療標的の探索のためにも、乳児 ALL の分子病態を明らかにすることは極めて重要である。

***MLL* 遺伝子再構成と乳児 ALL**

乳児 ALL の最大の特徴は、80%以上の症例で *MLL* 遺伝子の再構成が見られる点である⁸⁾。乳児 ALL の最大の子後因子が *MLL* 遺伝子の再構成の有無であり、*MLL* 遺伝子再構成そのものが、乳児 ALL の化学療法抵抗性の源であると言える。したがって、*MLL* 遺伝子再構成によって生じる融合遺伝子の機能を明らかにするために、これまで膨大な研究がなされてきた。*MLL* 遺伝子は11番染色体q23領域に存在する、36個のエクソンを含む巨大な遺伝子であり、11q23領域に切断点を持つ白血病細胞から1991年に単離された¹⁴⁾¹⁵⁾。50以上の遺伝子と再構成を起こし、融合遺伝子を形成するが、多くの乳児 ALL 症例では、転座形式は t(4;11)(q21;q23)、t(9;11)(p22;q23)、t(11;19)(q23;p13.3)に限られ、特に t(4;11)(q21;q23) が約 50~70%を占める¹¹⁾¹⁶⁾。それぞれ、*AF4*、*AF9*、*ENL* が相手方遺伝子として単離された¹⁷⁾が、当初これら相手方遺伝子の機能が不明であったこともあり、融合遺伝子の機能解析は困難を極めた。

***MLL* の機能**

MLL 遺伝子は、3,969個のアミノ酸をコードし Fig. 1 に示す構造を持つ。N末端に AT hook、中央部分に PHD finger と呼ばれる、DNA 結合領域を有し、C末端領域に転写活性化領域を持つ事から、*MLL* 遺伝子は転写因子としての機能を想定されてきたが、詳細は不明であった。Korsmeyerらはノックアウトマウスの解析を行い、*Mll*^{-/-}マウスは胎生致死であるが、*Mll*^{+/-}マウスは、発育不全、骨形成の異常やを呈する事を明らかにし、morphogenesisとの関係を明らかにし、*MLL* 遺伝子が、*Hox* 遺伝子の発現を制御する可能性を示唆した¹⁸⁾。また、*Mll*^{-/-}の卵黄囊における胎児造血を解析し、胎児造血、特に CFU-GEMM、CFU-M、BFU-E が著減する事から、*MLL* がより未分化な造血細胞の発生、分化に重要であることが示唆された¹⁹⁾。その後、Hsiehらは *MLL* が *Taspase 1* という蛋白分解酵素により、N末端 (*MLL*^N) と C末端 (*MLL*^C) に分かれる事、この事が *HoxA* 群遺伝子の発現制御に不可欠である事を明らかにした²⁰⁾。続いて、Milneらは、*MLL* が造血細胞発生に重要な *HoxA* 群遺伝子のプロモーターに直

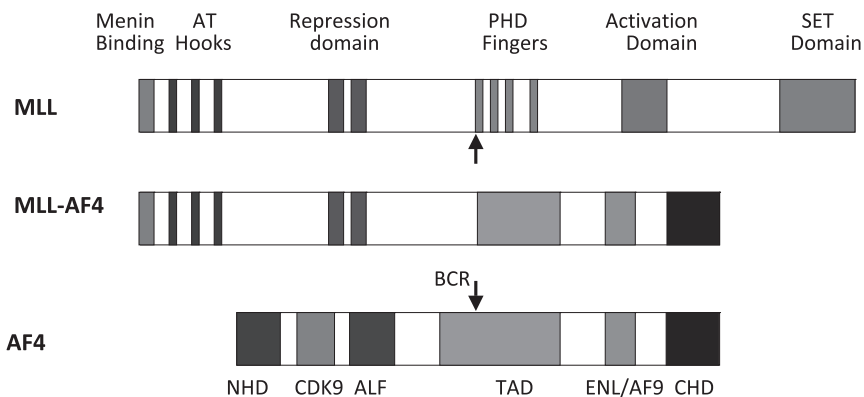


Fig. 1. Schematic representation of *MLL*, *AF4* and *MLL-AF4* fusion protein

Menin bindin domain is one of the critical region of transcriptional activity in both *MLL* and *MLL* fusions³⁶⁾. *NHD*; N-terminal homology domain, *CDK9*; cycline dependent kinase 9 binding domain, *ALF*; *AF4/LAF4/FMR2* homology domain, *TAD*; transactivation domain, *ENL/AF9*; *ENL/AF9* binding domain, *CHD*; C-terminal homology domain, vertical arrow indicates break point.

接結合し、その発現を制御する事、また、MLLはヒストン H3lys4 (K4) のメチル化に関わる、メチルトランスフェラーゼであり、C末端に位置する SET ドメインが、その機能を担う事を明らかにした²¹⁾。一方、Nakamuraらも、MLLは少なくとも 29 種類以上の蛋白質を含む巨大な蛋白複合体の一部であり、この複合体の他の構成成分は TFIID を含む転写複合体や、RNA プロセッシング、ヒストンメチル化に関わる蛋白質である事を明らかにし、この蛋白複合体がクロマチンのリモデリング、ヒストンのアセチル化/脱アセチル化、メチル化に関わる事、MLL の SET domain が H3K4 メチル化に関わる事を明らかにした²²⁾。つまり、MLL は H3K4 メチルトランスフェラーゼとして、下流の遺伝子 (特に *HoxA* 群遺伝子) の転写を制御する事で、造血系細胞の分化に関わる事が明らかにされた。

MLL融合遺伝子の機能と 白血病発症機序

MLL は現在までに同定された遺伝子だけでもおよそ 50 以上の遺伝子と融合遺伝子を形成する事が知られているが、これら相手方遺伝子の多くの機能が不明であった事もあり、MLL 融合遺伝子の機能も長らく不明であった。Soらは、これら相手方遺伝子の細胞内局在が異なる事、つまり、相手方遺伝子は (1) *AF4*, *AF9*, *ENL*, *ELL*, *AF10* をはじめとする核内蛋白と (2) *AF6*, *GAS7*, *SEPT6*, *GPHN* などの細胞質内蛋白をコードするものに分かれる事を明らかにし、後者では相手方蛋白の 2 量体形成能が融合遺伝子の白血病発症機序に重要である事を明らかにした²³⁾。

一方、乳児 ALL における主要な相手方遺伝子の多くを含む、核内蛋白をコードする群についても、(1) *AF4*, *AF10*, *AF9*, *ENL* が一つの巨大な蛋白複合体の一部であり、(2) この複合体が Dot1L をリクルートする事、(3) Dot1L は H3K79 メチル化を担うメチルトランスフェラーゼである事、(4) MLL-*AF4*, MLL-*AF10*, MLL-*ENL* 発現細胞では *HoxA9* 遺伝子のプロモーター領域に一致して H3K79 メチル化が見

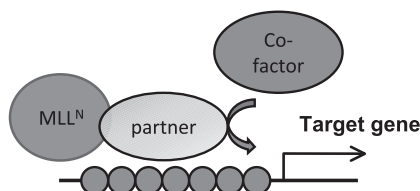
られる事²⁴⁻²⁸⁾ が明らかとなり、ここに MLL 融合遺伝子の中でも主要な群での白血病発症機序が明らかとなった。つまり、主要な MLL 融合蛋白の白血病発症機序については、MLL の制御する *HoxA* 群の遺伝子のヒストンコードの変化 (H3K4 メチル化から H3K79 メチル化) が、遺伝子発現パターンに影響を及ぼし、白血病発症につながる事が明らかとなった (Fig. 2~4)。こうした知見は、MLL 再構成陽性 ALL が *HoxA* 群遺伝子の高発現をその特徴とする²⁹⁻³¹⁾ という事実をよく、説明するものであった。

網羅的遺伝子解析がもたらした知見

この 20 年間にわたる膨大な研究により、主要な MLL 融合遺伝子の白血病発症機序については、明らかになりつつある。一方、近年の網羅的遺伝子解析の技術の進歩により、MLL 再構成陽性白血病について多くの知見が明らかとなった。第一に、発現アレイ解析の結果、(1) MLL 再構成陽性の乳児 ALL は他の ALL とは異なり、*HoxA* 群や *Meis1* といった遺伝子の発現上昇に代表される、独自の発現プロファイルを示す事、(2) 高率に *Fit3* の高発現を伴う事、が明らかにされた³¹⁾³²⁾。また、SNP アレイによるゲノムコピー数の異常 (copy number abnormality, CN) の網羅的解析の結果、MLL 再構成陽性 ALL では CN は平均して一症例あたり、1~2 個である (通常の小児 ALL では平均 5~6 個の遺伝子の CN が見られる) 事が明らかとなり³³⁾、MLL 融合遺伝子そのものの強い白血病発症誘導効果が示唆される結果であった。また、Stumpel らは、全ゲノムのプロモーター領域のメチル化解析を行い、MLL 再構成陽性乳児 ALL において、強いプロモーター領域のメチル化を明らかにし、特異な発現プロファイルとの関連を明らかにした³⁴⁾。また彼らは、MLL-*AF4*, MLL-*ENL* を発現する乳児 ALL と MLL-*AF9* を発現する乳児 ALL との間ではプロモーターのメチル化のパターン及び程度が異なっており、MLL-*AF4* 及び MLL-*ENL* を発現する群で、より強いメチル化が見られる事およびその程度が予後に相関する事を明らかにした。

(1) Nuclear protein

MLL-AF4
MLL-AF9
MLL-ENL
MLL-AF5q31



(2) cytoplasmic protein

MLL-AF6
MLL-AF1q
MLL-GPHN
MLL-SEPT6

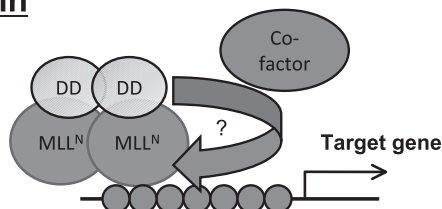


Fig. 2. Two distinct types of *MLL* fusion partner

- (1) In case of nuclear proteins, partner proteins recruit cofactor (s) to transcribe target genes.
- (2) In case of cytoplasmic proteins, partner proteins have dimmerization domain which is critical to transcribe target genes. Co-factors might be recruited by partner proteins.
 DD; dimmerization domain

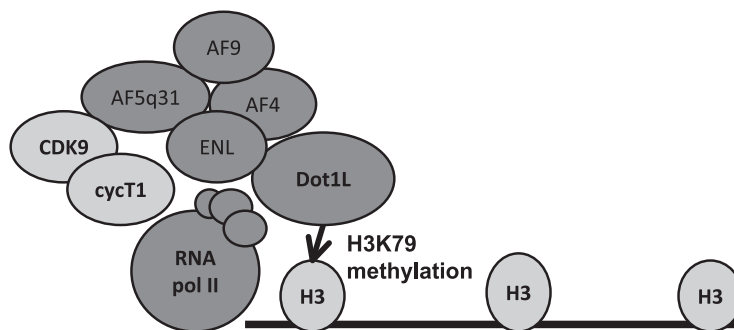


Fig. 3. Protein-network of *MLL* fusion partner proteins

MLL fusion partners interact each other to recruit Dot1L, resulting in H3K79 methylation.

CDK9; cycline dependent kinase 9, cycT1; cycline T1.

標的治療の確立に向けて

MLL および *MLL* 融合蛋白の機能解析が進み、少なくとも、*MLL* 融合遺伝子の主要なものが、標的遺伝子のヒストンコードの変化を介した遺伝子発現量の異常を誘導し、白血病発症を誘導する事が明らかとなった。近年、BCR-

ABL のような腫瘍特異的に発現する融合蛋白の機能阻害を目的とした、分子標的薬の登場が、難治性造血器疾患の治療成績の向上に大きく貢献している³⁵⁾。*MLL* 再構成陽性 ALL についても、*MLL* 融合遺伝子の白血病発症機序を阻害するような治療法が有効であると推察されるが、たとえば *MLL-AF4* の H3K79 メチルトラン

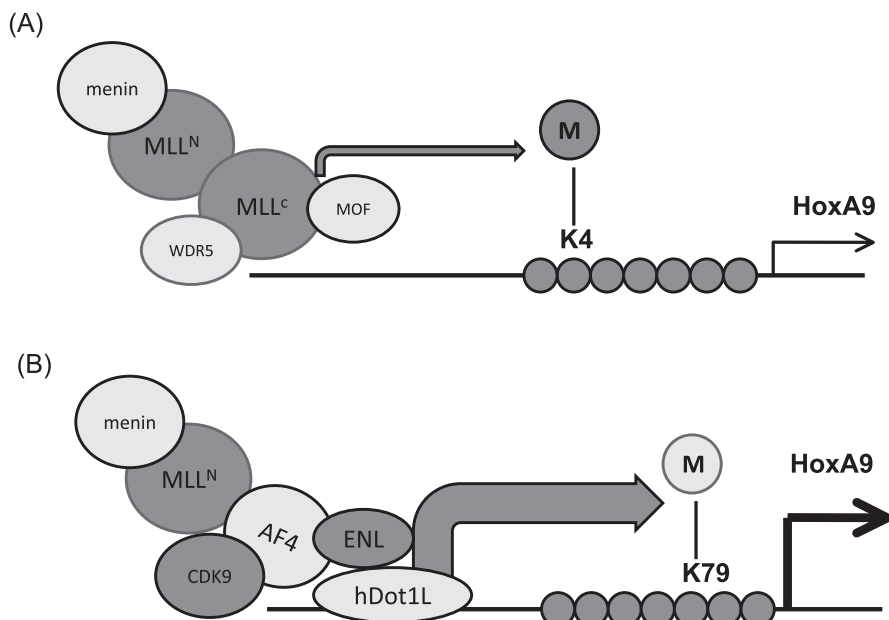


Fig. 4. Model of transformation by MLL-AF4

(A) H3K4 methylation by MLL induces proper expression of HoxA9.

(B) H3K79 methylation by Dot1L recruited by MLL-AF4 induces altered expression of HoxA9, resulting in developing leukemia.

M; methylation. K4; lysine 4, K79; lysine 79.

スフェラーゼ活性の阻害剤を開発したとしても、こうした、遺伝子の転写調節に関わる機序に影響を与える薬剤は、正常細胞に重大な影響を及ぼす事が考えられ、極めて慎重な姿勢が望まれる。一般に、チロシンキナーゼに代表される細胞増殖に関わる因子と比較すると、転写因子は分子標的薬の治療標的にはなりにくく、*MLL* 再構成陽性 ALL 標的治療の確立には、*MLL* 融合遺伝子そのもの以外の、標的の探索が必要である可能性が高い。

現在、*MLL* 再構成陽性乳児 ALL でその発現の上昇がみられる *Fit3* の阻害剤が既に臨床試験に入り、今後の成果の報告が待たれる。

また、近年明らかとなった、*MLL* 再構成陽性乳児 ALL にみられるプロモーター領域のメチル化を脱メチル化剤で解除する試みも報告され³⁰、今後研究が進む事が期待される。

今後の展望

MLL 再構成陽性乳児 ALL は既存の化学療法では造血幹細胞移植を併用しても、無病生存率が 50% 未満と、現在の小児 ALL の中でも最も予後不良な疾患群である。乳児期発症であり、特に 6 か月未満発症例は化学療法に伴う有害事象も多く、現行の治療の単純な強度の増強のみでは成績の向上には限界がある。また、造血幹細胞移植についても晩期障害の点からは本来は避けるべき年齢層である。今後の治療成績の向上には、治療標的のさらなる探索が重要であると思われ、*MLL* 再構成陽性 ALL の研究は、その白血病発症機序の解明から、より網羅的なゲノム・エピゲノム解析および新規分子標的薬の開発へと移行していくものと思われる。

乳児 ALL 患者の後遺症なき生存に向けて、基礎及び臨床研究のさらなる進歩が望まれる。

謝 辞

今日まで私の小児白血病研究と診療を支えてくださいました、細井 創教授をはじめとする、京都府立医科大学小児科学教室ならびに関係病院の皆様方、米国での

研究生活でお世話になりましたシカゴ大学内科血液腫瘍部門 Prof. Janet D. Rowley, Prof. Michael J Thirman, そして、これまで私に多くの事を学ばせていただきました小児血液腫瘍疾患の患者及び家族の皆様方に深謝いたします。

文 献

- 1) Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Simmons V, Bayles A, Metzger ML, Boyett JM, Leung W, Handgretinger R, Downing JR, Evans WE, Relling MV. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2730-2741.
- 2) Jeha S, Pui CH. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 973-990.
- 3) van der Velden VH, Panzer-Grümayer ER, Cazzaniga G, Flohr T, Sutton R, Schrauder A, Basso G, Schrappe M, Wijkhuijs JM, Konrad M, Bartram CR, Masera G, Biondi A, van Dongen JJ. Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. *Leukemia* 2007; 21: 706-713.
- 4) Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46: 100-106.
- 5) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, Aricò M, Zimmermann M, Mann G, De Rossi G, Stanulla M, Locatelli F, Basso G, Niggli F, Barisone E, Henze G, Ludwig WD, Haas OA, Cazzaniga G, Koehler R, Silvestri D, Brattke J, Parasole R, Beier R, van Dongen JJ, Biondi A, Schrappe M. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115: 3206-3214.
- 6) Stow P, Key L, Chen X, Pan Q, Neale GA, Coustan-Smith E, Mullighan CG, Zhou Y, Pui CH, Campana D. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115: 4657-4663.
- 7) Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, Silverman LB, Biondi A, Harms DO, Vilmer E, Schrappe M, Camitta B. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002; 359: 1909-1915.
- 8) Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic insights of infant leukemia. *Blood* 2000; 96: 24-33.
- 9) Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Aricò M, Basso G, Locatelli F, Lo Nigro L, De Rossi G, Masera G. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006; 91: 534-537.
- 10) Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA, McGlennen R, Smith FO, Woods WG, Salzer WL, Johnstone HS, Dreyer Z, Reaman GH; Children's Oncology Group. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006; 108: 441-451.
- 11) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, Hovi L, LeBlanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka G, Rubnitz J, Silverman L, Stary J, Campbell M, Li CK, Mann G, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 240-250.
- 12) Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T, Mizutani S, Ishii E. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98,

- of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007; 21: 2258-2263.
- 13) Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Peters C, Hann I, De Rossi G, Felice M, Lausen B, Leblanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka-Schaub G, Rubnitz J, Silverman LB, Stary J, Campbell M, Li CK, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG, Pieters R. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukaemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 2010. [Epub ahead of print]
 - 14) Zieminska-van der Poel S, McCabe NR, Gill HJ, Espinosa R 3rd, Patel Y, Harden A, Rubinelli P, Smith SD, LeBeau MM, Rowley JD. Identification of a gene, MLL, that spans the breakpoint in 11q23 translocations associated with human leukemias. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10735-10739.
 - 15) Cimino G, Moir DT, Canaani O, Williams K, Crist WM, Katzav S, Cannizzaro L, Lange B, Nowell PC, Croce CM. Cloning of ALL-1, the locus involved in leukemias with the t(4;11)(q21;q23), t(9;11)(p22;q23), and t(11;19)(q23;p13) chromosome translocations. *Cancer Res* 1991; 51: 6712-6714.
 - 16) Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, Silverman LB, Biondi A, Harms DO, Vilmer E, Schrappe M, Camitta B. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002; 359:1909-1915.
 - 17) Nakamura T, Alder H, Gu Y, Prasad R, Canaani O, Kamada N, Gale RP, Lange B, Crist WM, Nowell PC. Genes on chromosomes 4, 9, and 19 involved in 11q23 abnormalities in acute leukemia share sequence homology and/or common motifs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4631-4635.
 - 18) Yu BD, Hess JL, Horning SE, Brown GA, Korsmeyer SJ. Altered Hox expression and segmental identity in Mll-mutant mice. *Nature* 1995; 378: 505-508.
 - 19) Hess JL, Yu BD, Li B, Hanson R, Korsmeyer SJ. Defects in yolk sac hematopoiesis in Mll-null embryos. *Blood* 1997; 90: 1799-806.
 - 20) Hsieh JJ, Cheng EH, Korsmeyer SJ. Taspase1: a threonine aspartase required for cleavage of MLL and proper HOX gene expression. *Cell* 2003; 115: 293-303.
 - 21) Milne TA, Briggs SD, Brock HW, Martin ME, Gibbs D, Allis CD, Hess JL. MLL targets SET domain methyltransferase activity to Hox gene promoters. *Mol Cell* 2002; 10: 1107-1117.
 - 22) Nakamura T, Mori T, Tada S, Krajewski W, Rozovskaia T, Wassell R, Dubois G, Mazo A, Croce CM, Canaani E. ALL-1 is a histone methyltransferase that assembles a supercomplex of proteins involved in transcriptional regulation. *Mol Cell* 2002; 10: 1119-1128.
 - 23) So CW, Cleary ML. Dimerization: a versatile switch for oncogenesis. *Blood* 2004; 104: 919-922.
 - 24) Okada Y, Feng Q, Lin Y, Jiang Q, Li Y, Coffield VM, Su L, Xu G, Zhang Y. hDot1L links histone methylation to leukemogenesis. *Cell* 2005; 121: 167-178.
 - 25) Zeisig DT, Bittner CB, Zeisig BB, García-Cuellar MP, Hess JL, Slany RK. The eleven-nineteen-leukemia protein ENL connects nuclear MLL fusion partners with chromatin. *Oncogene* 2005; 24: 5525-5532.
 - 26) Zhang W, Xia X, Reisenauer MR, Hemenway CS, Kone BC. Dot1a-AF9 complex mediates histone H3 Lys-79 hypermethylation and repression of ENACalpa in an aldosterone-sensitive manner. *J Biol Chem* 2006; 281: 18059-18068.
 - 27) Bitoun E, Oliver PL, Davies KE. The mixed-lineage leukemia fusion partner AF4 stimulates RNA polymerase II transcriptional elongation and mediates coordinated chromatin remodeling. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 92-106.
 - 28) Krivtsov AV, Feng Z, Lemieux ME, Faber J, Vempati S, Sinha AU, Xia X, Jesneck J, Bracken AP, Silverman LB, Kutok JL, Kung AL, Armstrong SA. H3K79 methylation profiles define murine and human MLL-AF4 leukemias. *Cancer Cell* 2008; 14: 355-368.
 - 29) Rozovskaia T, Feinstein E, Mor O, Foa R, Blechman J, Nakamura T, Croce CM, Cimino G, Canaani E. Upregulation of Meis1 and HoxA9 in acute lymphocytic leukemias with the t(4:11) abnormality. *Oncogene* 2001; 20: 874-878.
 - 30) Imamura T, Morimoto A, Takanashi M, Hibi S, Sugimoto T, Ishii E, Imashuku S. Frequent co-expression of HoxA9 and Meis1 genes in infant acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangement. *Br J Haematol* 2002; 119: 119-121.
 - 31) Ferrando AA, Armstrong SA, Neuberg DS, Sallan SE, Silverman LB, Korsmeyer SJ, Look AT. Gene expression signatures in MLL-rearranged T-lineage

- and B-precursor acute leukemias: dominance of HOX dysregulation. *Blood* 2003; 102: 262-268.
- 32) Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, den Boer ML, Minden MD, Sallan SE, Lander ES, Golub TR, Korsmeyer SJ. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 2002; 30: 41-47.
- 33) Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, Girtman K, Mathew S, Ma J, Pounds SB, Su X, Pui CH, Relling MV, Evans WE, Shurtleff SA, Downing JR. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007; 446: 758-764.
- 34) Stumpel DJ, Schneider P, van Roon EH, Boer JM, de Lorenzo P, Valsecchi MG, de Menezes RX, Pieters R, Stam RW. Specific promoter methylation identifies different subgroups of MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia, influences clinical outcome, and provides therapeutic options. *Blood* 2009; 114: 5490-5498.
- 35) Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, Wang C, Davies SM, Gaynon PS, Trigg M, Rutledge R, Burden L, Jorstad D, Carroll A, Heerema NA, Winick N, Borowitz MJ, Hunger SP, Carroll WL, Camitta B. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5175-5181.
- 36) Yokoyama A, Wang Z, Wysocka J, Sanyal M, Aufiero DJ, Kitabayashi I, Herr W, Cleary ML. Leukemia proto-oncoprotein MLL forms a SET1-like histone methyltransferase complex with menin to regulate Hox gene expression. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 5639-5649.

著者プロフィール



今村 俊彦 Toshihiko Imamura

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学・学内講師

略 歴：1994年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1994年5月 京都府立医科大学小児科

1998年4月 京都府立医大大学院（専攻小児科学）

2003年6月 医学博士（京都府立医科大学甲935号）

2004年9月 米国シカゴ大学血液腫瘍部門

2006年9月 京都府立医科大学小児科学教室助手

2008年7月 京都府立医科大学小児科学教室学内講師，現在に至る

専門分野：小児血液学，血液腫瘍学，分子生物学

- 主な業績：1. Yagi T, Hibi S, Takanashi M, Kano G, Tabata Y, Imamura T, Inaba T, Morimoto A, Todo S, Imashuku S. High frequency of Ikaros isoform 6 expression in acute myelomonocytic and monocytic leukemias: implications for up-regulation of the antiapoptotic protein Bcl-XL in leukemogenesis. *Blood* 2002; 99: 1350-1355.
2. Takanashi T, Yagi, T, Imamura T, Tabata Y, Morimoto A, Hibi, S, Ishii E, Imashuku S. Expression of the Ikaros gene family in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 117: 525-530.
3. Imamura T, Morimoto A, Takanashi M, Hibi S, Sugimoto T, Ishii E, Imashuku S. Frequent co-expression of HoxA9 and Meis1 genes in infant acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangement. *Br J Haematol* 2002;119: 119-121.
4. Imamura T, Morimoto A, Ikushima S, Kakazu N, Hada S, Tabata Y, Yagi T, Inaba T, Hibi S, Sugimoto T, Imashuku S. A novel infant acute lymphoblastic leukemia cell line with MLL-AF5q31 fusion transcript. *Leukemia*. 2002; 16: 2302-2308.
5. Imamura T, Kakazu N, Hibi S, Morimoto A, Fukushima Y, Ijuin I, Hada S, Kitabayashi I, Abe T, Imashuku S. Rearrangement of the MOZ gene in pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome with a novel chromosomal translocation t(2;8)(p23;p11). *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36: 413-419.
6. Imamura T, Matsuo S, Yoshihara T, Chiyonobu T, Mori K, Ishida H, Nishimura Y, Kasubuchi Y, Naya M, Morimoto A, Hibi S, Imashuku S. Granulocytic sarcoma presenting with severe adenopathy (cervical lymph nodes, tonsils, and adenoids) in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and successful treatment with allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2004; 80: 186-189.
7. Imamura T, Morimoto A, Kato R, Izumi M, Murakami A, Matuo S, Kiyosawa N, Kano G, Yoshioka H, Sugimoto T, Imashuku S. Cerebral thrombotic complications in adolescent leukemia/lymphoma patients treated with L-asparaginase-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 729-735.
8. Morimoto A, Imamura T, Ishii R, Nakabayashi Y, Nakatani T, Sakagami J, Yamagami T. Successful management of severe L-asparaginase-associated pancreatitis by continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic. *Cancer* 2008; 113: 1362-1369.
9. Nakatani T, Imamura T, Ishida H, Wakaizumi K, Yamamoto T, Otabe O, Ishigami T, Adachi S, Morimoto A. Frequency and clinical features of the JAK2 V617F mutation in pediatric patients with sporadic essential thrombocythemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 802-5.
10. Imamura T, Sato T, Shiota Y, Kanegane H, Kudo K, Nakagawa S, Nakadate H, Tauchi H, Kamizono J, Morimoto A. Outcome of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis treated with 2 chlorodeoxyadenosine: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol* 2010; 91: 645-651.