

## &lt;特集「腫瘍の生化学と分子生物学：最新の理解」&gt;

## 造血の転写制御と白血病

吉田 達士\*, 山崎 健太, 忠垣 憲次郎, 奥田 司

京都府立医科大学大学院医学研究科分子生化学

## Transcriptional Regulation of Normal and Leukemic Hematopoiesis

Tatsushi Yoshida, Kenta Yamasaki, Kenjiro Tadagaki and Tsukasa Okuda

*Department of Biochemistry and Molecular Biology,**Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

## 抄 録

血球系は自己増殖能と多能性を持つ造血幹細胞の分化によって維持される。白血病は造血幹細胞あるいはその子孫である造血前駆細胞が分化障害と無制限な増殖能を獲得し、白血病幹細胞になることによって生じるクローン性疾患であるが、他の固形がんと同様、体細胞変異を複数獲得し多段階発症するものと考えられている。白血病発症の分子メカニズムは、古典的には染色体転座切断点に存在する遺伝子群の機能解析によって解明が進められてきた。一方、最近では、次世代シーケンサーによる急性白血病の全ゲノムシーケンス解析が行われ、これまでの染色体転座に由来する研究からの洞察を再確認するとともに、新たな疾患関連遺伝子群が浮き彫りにされている。本稿では、血球分化システムとそれを制御する転写因子について紹介し、こうした新規研究からの議論もくわえ、白血病発症機構について概説する。

キーワード：白血病, 転写, 染色体転座, RUNX1, がんゲノム解析。

## Abstract

Hematopoietic cells are generated by differentiation of hematopoietic stem cells (HSCs) possessing properties of self-renewal ability and multipotency of differentiation. The differentiation block and unlimited proliferation ability are the central characteristics of the leukemia stem cell that is derived from hematopoietic stem cell or its progeny through the process of multi-step mutagenesis mechanism just like how other type of solid tumors develop. Leukemia belongs to the clonal disorder. Abnormal chromosomes have been detected in leukemia cells, and analysis of the genes existing on the breakpoints of these abnormal chromosomes have contributed to the elucidation of the leukemogenic mechanisms. Lately, whole-genome sequence analysis have been employed in acute leukemia clinical samples, and the results have not only reconfirmed mutations of transcription factors related to hematopoiesis but also revealed highly-frequent mutations of new gene targets. In this review, we describe the hematopoietic

---

平成27年12月8日受付

\*連絡先 吉田達士 〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465番地  
yoshida@koto.kpu-m.ac.jp

differentiation system, transcription factors regulating hematopoiesis and the relationship between leukemia and transcription.

**Key Words:** Leukemia, Transcription, Chromosome translocation, RUNX1, Cancer genome.

## はじめに

血球系は自己再生能と多分化能を併せ持つ造血幹細胞が階層的に分化することによって構築される。白血病は造血幹細胞（もしくは前駆細胞）が分化異常と無秩序な増殖能を獲得し、白血病幹細胞へと変容して引き起こされるいわゆるクローン性疾患であるものと考えられている。こうした白血病細胞の異常な振る舞いが遺伝子変異によってもたらされていることは、白血病細胞の染色体分析による疾患特異的染色体相互転座の特定と、それに引き続く遺伝子レベルの解析によって少しずつ明確にされてきた歴史的経緯がある。転座におけるひとつの大きな特徴は、こうした染色体転座によって別々の染色体に座位する2つの遺伝子による融合遺伝子形成がしばしば観察されることであり、さらに、その多くが転写因子をコードしていることであった。こうした遺伝子（群）の研究は白血病発症メカニズムの解明の大きな手がかりとなってきた。最近では次世代シーケンサーを用いてヒト癌ゲノム解析が全世界的に盛んに行なわれているが、白血病症例の検討では、これまでに明らかにされた染色体転座による融合遺伝子の役割が再確認されるとともに、新たな関与遺伝子群の発見によって白血病の多段階発症モデルの本体が浮き彫りにされ始めている。本稿では、急性骨髄性白血病関連転写因子で最も早期から特定されたもののひとつである RUNX1 を含め、白血病において「融合遺伝子」としてその発症に関わる転写因子群について概観する。

## 造血における血球分化モデル

成体における定常造血は骨髄中にある造血幹細胞の階層性（hierarchy）のある分化と自己再生によって維持される。これらの血球分化シ

ステムは、フローサイトメトリーを用いた細胞表面抗原をマーカーとした観察によって図1に示すような血球分化の各階層と分化マーカーとの関係が見出されている。造血幹細胞（hematopoietic stem cell: HSC）は分化抗原（lineage）が陰性で、Sca-1 と c-Kit が陽性の分画（LSK 分画）に存在するものとされる<sup>1)2)</sup>。LSK 分画は更に CD34 の細胞表面発現によって二分され、CD34 陽性細胞が造血幹細胞、陰性細胞が多能性前駆細胞（multipotent progenitor: MPP）とそれぞれ呼ばれる<sup>3)</sup>。造血幹細胞は自己増殖能と多能性を併せ持つが、造血前駆細胞では徐々にその自己増殖能を失い、同時に多能性も限られたものへと変化してゆく。その子孫となる前駆細胞のうち、骨髄系細胞のみに分化できる細胞を骨髄系共通前駆細胞（common myeloid progenitor: CMP）<sup>4)</sup>、そしてリンパ系細胞のみに分化できる細胞をリンパ系共通前駆細胞（common lymphoid progenitor: CLP）<sup>5)</sup> と呼ぶ。

骨髄系共通前駆細胞から巨核球／赤芽球前駆細胞（megakaryocyte/erythroid progenitor: MEP）と顆粒球／マクロファージ前駆細胞（granulocyte/macrophage progenitor: GMP）へと分化する<sup>6)7)</sup>。更に顆粒球／マクロファージ前駆細胞は好酸球前駆細胞（eosinophil progenitor: EoP）、好塩基球／肥満細胞前駆細胞（basophil/mast cell progenitor: BMCP）、好塩基球前駆細胞（basophil progenitor: BaP）、単球—樹状細胞前駆細胞（monocyte-dendritic cell progenitor: MDP）、共通単球前駆細胞（common Monocyte Progenitor: cMoP）と共通樹状細胞前駆細胞（common dendritic cell progenitors: CDP）へと分化する。それぞれの前駆細胞から好酸球、好塩基球、肥満細胞、単球、樹状細胞が分化する。巨核球／赤芽球前駆細胞は血小板と赤血球へと分化する。

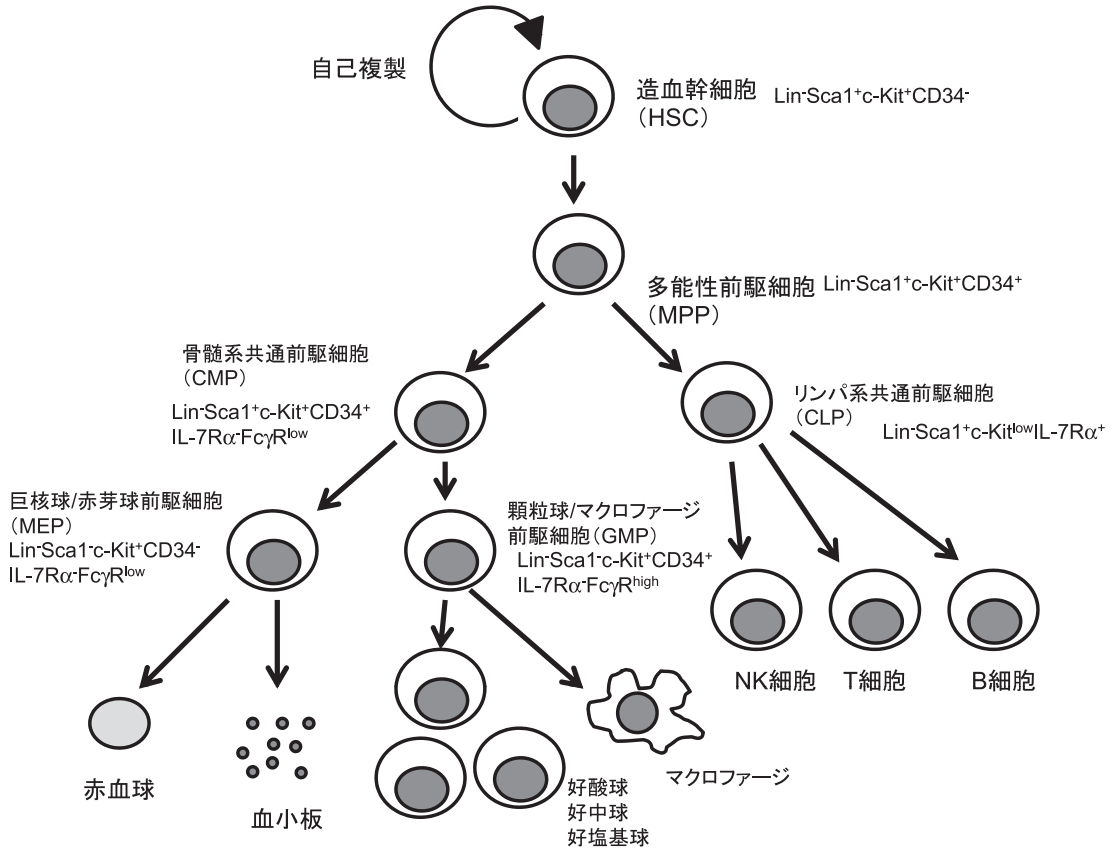


図1 血球分化の階層性モデル

血球は造血幹細胞から多能性前駆細胞を経由して、骨髄系とリンパ系の各種細胞へ分化する。それぞれの前駆細胞を示した。また、分化の表面抗原マーカーを表記した。

現時点において上述した階層性モデルは多くの研究者の共通認識となっているところであるが、MPP分画の中に巨核球・赤芽球系細胞には分化出来ない分化の方向性の限定された細胞集団がいるという報告<sup>8)</sup>や、造血幹細胞から直接産生される自己複製能を有した骨髄球系前駆細胞の報告<sup>9)</sup>等があり、将来的にはこのモデルが部分的に修正される可能性がある。

### 白血病研究の流れ

白血病研究の歴史のうえでは新たな実験手法の開発と共に、その分子メカニズムの理解におけるブレークスルーがもたらされてきた。1960年に慢性骨髄性白血病患者の白血病細胞に、G群染色体よりもさらに小型の染色体が存

在することが発見され、発見された地名にちなんでフィラデルフィア染色体と名付けられた。この染色体は9番と22番の染色体相互転座によって形成される派生22番染色体を観察したものであった。更に急性骨髄性白血病においても8番と21番の染色体相互転座が生じていることが発見され、多くの白血病において多様な染色体転座が特定され、こうした疾患特異的な染色体異常が白血病発症に深く関与するものと考えられるようになった。

1970年後半に遺伝子クローニング技術が開発されたが、その後80年代後半から90年代にかけて染色体転座の切断点に存在する遺伝子のクローニングが行なわれ、その機能解析が進展した。ここではそのうち多くの転座標的遺伝子

群が転写因子をコードするものであることが判明し、その転写標的遺伝子群の同定や、DNA結合配列の解明、プロモーター活性化実験、さらにクロマチン沈降法など、各種の生化学的・分子生物学的解析が精力的に行なわれるようになった。また、1990年には遺伝子改変マウスの作製技術が開発され、こうした遺伝子群について、マウス個体レベルでの研究が可能となった。

更に近年になって、急性骨髄性白血病の全ゲノムシーケンスを解読することが可能となり、上記の染色体転座に端を発する研究によってもたらされた白血病発症メカニズムのパラダイムが裏打ちされるとともに、新たな関与遺伝子群が次々と見出されている。

一方、染色体相互転座については放射線照射後などに生じる二重鎖切断からの修復期に生じ易いことが知られているが、そうした環境因子なく転座が生じる詳細なメカニズムは未だ解明されていない。ただし、免疫グロブリンとT細胞レセプターの遺伝子領域で生じる体細胞組換えV(D)J recombinationに関わるRag1, Rag2が関係していることが示唆されている<sup>10)</sup>。また、生細胞中で染色体転座を直接可視化する手法が報告された<sup>11)</sup>。この実験系では、修復因子であるDNA-PKを阻害すると染色体転座が10倍増加した。今後、染色体転座の詳細なメカニズムが解明され、転座を防ぐ白血病予防法や転座を修復する治療法の開発も期待されるかもしれない。

### 造血に関わる転写因子

造血と白血病に関わる転写因子を図2Aにまとめた。この中でも、白血病に見られる染色体転座切断点に存在する転写因子としてRUNX1およびその融合パートナーとなる転写因子について紹介する。それぞれの転写因子の分子構造、ヒト白血病との関係、遺伝子改変マウスを用いた解析、そして白血病で見られる遺伝子異常から白血病を引き起こす分子モデルについて概観する。

### RUNX1/AML1

Runt-related transcription factor 1 (RUNX1)はAcute myeloid leukemia 1 (AML1), Core-binding factor subunit alpha-2 (CBFA2),あるいはPEBP2 $\alpha$ Bとも呼ばれる。ヒトでは第21番染色体(21q22.12)に座位している。RUNX1遺伝子産物は453アミノ酸残基によって構成され、そのN末端にシヨウジョウバエの体節形成に関わる転写因子runtと相同性を有するrunt domainが存在し、TGT/cGGTの配列特異的に標的遺伝子のシスエレメントDNAに結合する。RUNX1はCBF $\beta$ とヘテロ二量体を形成するが、この会合もRuntドメインに依存する(図2B)。RUNX1のC末端には転写活性化ドメインと転写抑制ドメインを持ち、細胞の状況によって標的遺伝子転写の活性化にも抑制にも与ることができる<sup>12)</sup>。

RUNX1はFrench-American-British (FAB)分類M2亜型の急性骨髄性白血病の約40%に見られる染色体転座t(8;21)(q22;q22)の染色体21番切断点からクローニングされた遺伝子である<sup>13)</sup>。他にもt(3;21), t(12;21)などの白血病に関連した融合遺伝子を形成することが明らかとされている<sup>14-18)</sup>(図2C)。それぞれ、RUNX1-EV11, ETV6-RUNX1融合蛋白質を発現する。RUNX1の遺伝子座は高頻度(約20%)に急性骨髄性白血病で染色体転座の標的となる<sup>19)</sup>。また、染色体転座による融合遺伝子形成がなくても急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の約5%にRUNX1の体細胞変異が見出されている<sup>20-23)</sup>。Runx1欠損マウスは中枢神経系で出血し、また胎仔肝での成体型造血の完全欠如によって胎生12.5日頃に死亡する<sup>24)25)</sup>。出血に関しては造血幹細胞欠如による血管新生障害が原因であり<sup>26)</sup>、成体型造血欠如については、Aorta, Gonads, Mesonephros (AMG)領域大血管腹側の内皮細胞から造血幹細胞が生じる段階が損なわれていることが示された<sup>27-29)</sup>。RUNX1はこの時期を過ぎた造血には必須ではないが、変異型ノックインマウスやコンディショナルノックアウトマウスの解析から血小板産生、T細胞分化においても機能をもつことが明らかにされている<sup>30-34)</sup>。

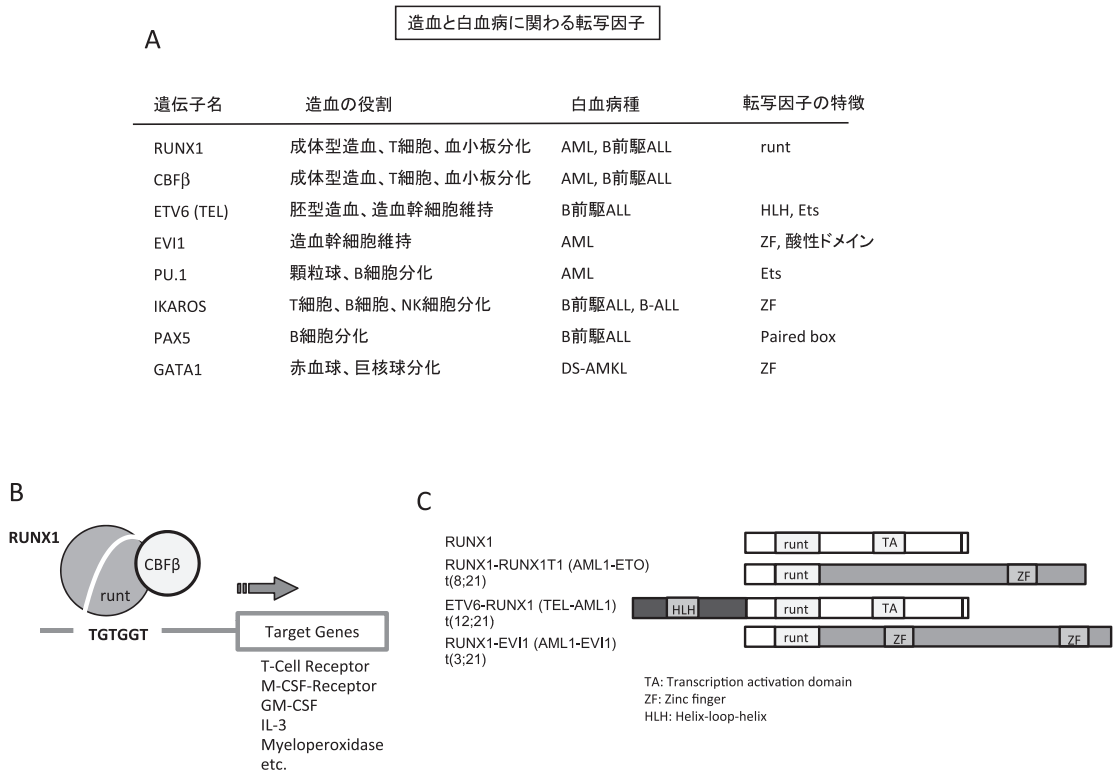


図2 白血病に関わる転写因子

A. 造血と白血病に関わる代表的な転写因子をまとめて示した. B. RUNX1 の転写機構を図示した. RUNX1 は CBF β と結合し、標的遺伝子 (T-Cell Receptor など) の上流プロモーターにある TGT/CGGT 配列に結合して、標的遺伝子の転写を制御する. C. 白血病で見られる RUNX1 融合蛋白質の構造を示した.

CBFβ の欠損マウスも Runx1 欠損マウス同様に胎仔肝での成体型造血が損なわれ、胎生 12.5 日目頃に死亡する<sup>35)36)</sup>。すなわち、RUNX1 の作用は CBF β との二量体形成を必要としている。

RUNX1 はリン酸化、メチル化、そしてアセチル化といった翻訳後修飾を受けることが報告されている。こうした翻訳後修飾がどのように RUNX1 機能制御と関わっているのかは現在大きな注目を集めているところである。我々は、その解明の第一歩として PRMT1 によって RUNX1 が受けるメチル化が T 細胞分化に重要であることを明らかにしている<sup>37)</sup>。

染色体転座 t(8;21) によって生じる融合蛋白質 RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO) では RUNX1 の runt ドメインを有する N 末端と、ETO の Zn-finger モチーフを持つ領域で融合する。

ETO はコリプレッサー N-CoR/SMRT と結合して Histone Deacetylase (HDAC) を呼び込み、転写抑制複合体を RUNX1 結合配列に形成することでトランス・ドミナントに作用し白血病発症に貢献しているものと考えられている<sup>38-40)</sup>。

染色体逆位 inv(16) (p13q22) では、16p13 に座位している MYH11 と 16q22 に座位している CBF β 間で融合蛋白質を形成する。急性骨髄性白血病 FAB 分類 M4-Eo 型に見られる。CBFβ-MYH11 は actin filament に結合して局在が変化するため転写の機能が抑制されるということ<sup>41)</sup>、そして CBFβ-MYH11 はコリプレッサー mSin3A と共に RUNX1 と複合体を形成し RUNX1 の転写機能を抑制すること<sup>42)</sup> によって白血病発症に寄与しているものと考えられている。

## RUNX1と融合遺伝子を形成する転写因子

### 1. ETV6

ETV6はTELとも呼ばれ、etsファミリー<sup>43)</sup>に属する転写因子である<sup>44)</sup>。ETV6は2つの機能ドメインを有する。N末端にHelix-loop-helix (HLH) domain, そしてC末端にEts domainを持つ。慢性骨髄単球性白血病患者の染色体転座t(5;12)(q33;p13)切断点からクロニングされ、translocation, Ets, そしてleukemiaの頭文字からTELと名付けられた<sup>45)</sup>。後に、Ets variant 6 (ETV6)と称されるようになった。このt(5;12)では、ETV6はPDGF受容体βと融合タンパクを生じる。染色体12p13に関連した染色体転座は白血病と骨髄異形成症における染色体異常において高頻度に観察されるものの一つであり、ETV6遺伝子の再構成が生じている。今までにETV6の融合遺伝子のパートナーは30種類以上報告されている。小児preB急性リンパ性白血病の約25%において染色体転座t(12;21)(p13;q22)が見られ、ETV6-RUNX1融合蛋白質を発現している<sup>46)47)</sup>。ETV6-RUNX1はRUNX1のDNA結合ドメイン(runtドメイン)を保持しており、またETV6はコリプレッサーN-CoRと結合するのでRUNX1が結合するDNA配列上に転写抑制複合体をリクルートすることが白血病発症機構であると考えられている<sup>48)</sup>。ETV6は初期発生と造血制御に関係し、ETV6ノックアウトマウスは卵黄嚢での血管新生欠如と、間葉系細胞と神経細胞のアポトーシスによって胎生11.5日目までに死亡する<sup>49)</sup>。成体でのコンディショナルノックアウトマウスでは骨髄で造血幹細胞の減少がみられる<sup>50)</sup>。

### 2. EVI1

EVI1 (ecotropic viral integration site 1) 遺伝子産物は、4つの機能ドメインを有する。2つのZinc fingerとCtBP結合ドメイン、酸性ドメインを持つ。CtBP結合ドメインは2つのZinc fingerの間に位置し、酸性ドメインは最もC末端側に位置する<sup>51)</sup>。EVI1は正常CD34陽性細胞と5%~10%のヒト急性骨髄性白血病において高発

現が認められる。白血病症例におけるEVI1の高発現はEVI1遺伝子の再構成による場合が多いが、必ずしも定型的なゲノム再構成が認められないにも関わらずその高発現が観察される場合がしばしば認められ、その分子メカニズムの解明が待たれる。

EVI1を例にして、染色体転座が融合蛋白質を形成する場合としない場合の機能異常のモデルを図3に示した。inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)の転座の場合、GATA2遺伝子のエンハンサー制御下でEVI1遺伝子が連結し、EVI1が異所性に高発現する<sup>52)</sup>(図3A)。一方、t(3;21)(q26;q22)染色体転座は骨髄異形成症候群や慢性骨髄性白血病急性転化などで見られ、この染色体転座は予後が悪いことが知られる<sup>53)</sup>。図2Cのようにt(3;21)(q26;q22)染色体転座ではRUNX1-EVI1融合遺伝子が産生される<sup>54)</sup>。図3Bに示したように、RUNX1-EVI1はコアアクティベーターCBP/P300に代わってCtBPと結合しHDACをプロモーター上にリクルートし、RUNX1標的遺伝子の発現を抑制する。

マウスを用いた解析では、EVI1は胎児期および生体骨髄内の造血幹細胞で優位に発現し、Evi1欠損マウスは胎生E10.5の時期に造血幹細胞の顕著な減少を伴って死亡する<sup>55)</sup>。EVI1はGATA2の直接的な上流転写制御因子であり、Evi1欠損マウス由来の造血幹細胞にGATA2を発現させると自己増殖能を回復する。

## 他の白血病関連転写因子

### 1. MLL

Mixed lineage leukemia (MLL) 遺伝子はALL-1,あるいはHRXとも呼ばれる。ショウジョウバエのtrithorax蛋白質に構造相同性があり進化的に保存されたSET domainを有する。SET domainはmono-methyltransferaseとして機能し、MLLはhistoneH3K4をメチル化する酵素として働く。染色体11q23に転座の切断点を持つ白血病から同定され<sup>56)57)</sup>、後に全長cDNA配列が明らかにされた<sup>58)59)</sup>。MLLはこれまでに70種類以上の融合タンパクを形成することが報告されている<sup>60)</sup>。MLLノックアウトマウスでは

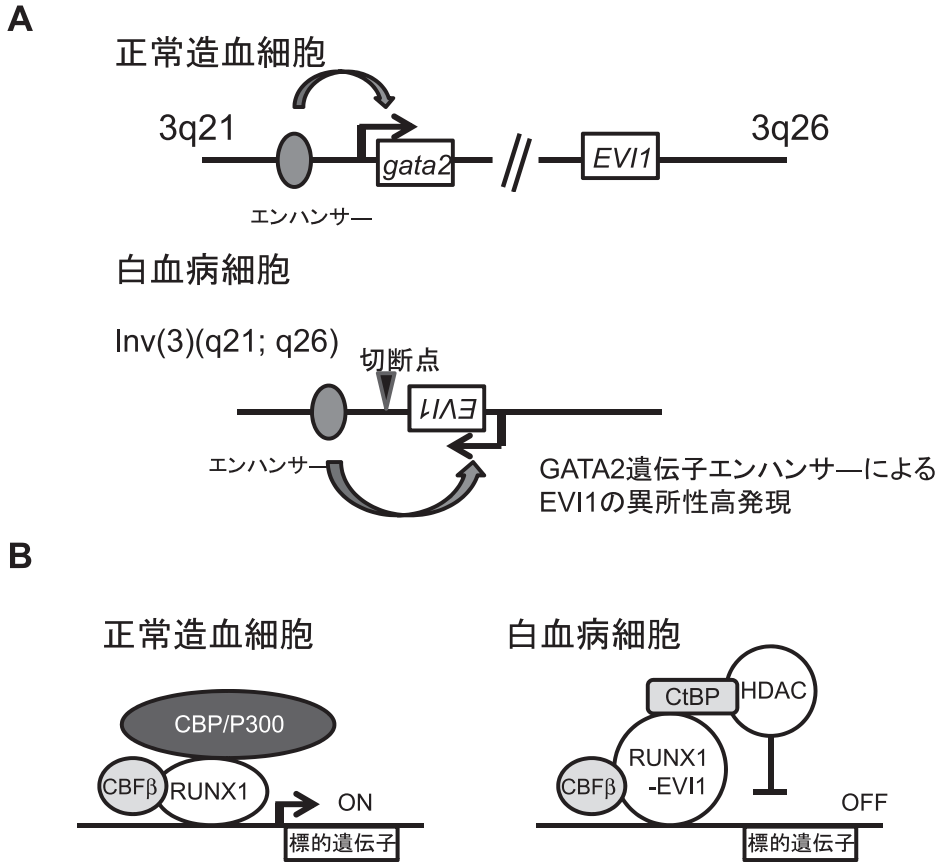


図3 遺伝子異常による白血病発症モデル  
 白血病で見られる遺伝子異常（染色体転座）によって引き起こされる転写制御の破綻例を2つ図示した。A. *inv(3)(q21;q26)* では *EVI1* 遺伝子近傍に *GATA2* 遺伝子エンハンサーが位置し *EVI1* の異所性高発現を誘導する。B. *t(3;21)* 転座では *RUNX1-EVI1* 融合蛋白質が発現されて *HDAC* を含む転写抑制複合体を形成することで転写を抑制する。

homeobox (HOX) 遺伝子群の発現が損なわれていることが明らかになった。特に *Hoxa* 遺伝子群は骨髄幹細胞や多能性幹細胞のような未分化な血球で発現が高く、分化に従って発現が低下する<sup>61</sup>。MLLは *Hoxa* 遺伝子群の発現を増加させることで未分化な血球の増殖を誘導している。MLL ノックアウトマウスの胎仔肝では造血幹細胞や前駆細胞の産生量が低下している<sup>62,63</sup>。分化したリンパ球や骨髄球の維持には MLL の機能は必須ではなく、MLL の機能異常によって *Hoxa* 遺伝子群の発現が異常になると白血病発症に関係すると考えられる。実際、HOX 遺伝子群の過剰発現によって、マウスで急性骨髄性

白血病が発症する。

## 2. PAX5

PAX5は細胞の分化や組織発生を制御する paired box (pax) 遺伝子群の一つである。paired boxはDNA結合ドメインとして機能する。PAX5遺伝子は小児B前駆細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) の約2.5%で、遺伝子の再構成が生じ融合蛋白質を産生している<sup>64</sup>。PAX5-AUTS2<sup>65</sup>、PAX5-ETV6<sup>66</sup>などの融合遺伝子を形成している。マウスを用いた解析では、PAX5はB細胞前駆細胞から成熟B細胞になるまでに発現しており、B細胞分化に機能する。すなわち、PAX5 ノックアウトマウスではB細胞が消失する<sup>67</sup>。

また、胎仔中脳と生体精巣での発現も見られる。PAX5はB細胞表面抗原CD19の発現を誘導する。

### 3. Ikaros

IkarosはIKZF1遺伝子によってコードされる転写因子である<sup>68)</sup>。クロマチンリモデリング因子を制御する。Ikarosは計6つのZinc-finger motifを有し、N末端にある4つのmotifでDNAに結合し、C末端の2つのmotifで二量体を形成する。IKZF1遺伝子の欠失は小児のBCR-ABL1陽性急性リンパ性白血病において70%以上の頻度で認められる<sup>69)</sup>。片側のアレルに機能失活変異または欠損が生じIkarosの機能が損なわれるとB細胞白血病につながる。マウスを用いた解析では、Ikaros欠損ではB細胞、T細胞、NK細胞とこれらの前駆体細胞を欠失するが赤血球と骨髄系は正常であったことよりリンパ球の発

生に必要な因子であることが示されている<sup>70)</sup>。また、Ikarosを片アレルで欠失したマウスでは抹消のT細胞が自己増殖し、T細胞白血病を発症する<sup>71)</sup>。

図4に、上記のそれぞれの転写因子が血球分化過程において機能する時期をまとめて示した。

### 次世代シーケンサーによる 新たな標的遺伝子の発見

ヒトゲノムプロジェクトによってヒトゲノム全配列が解明され、全ゲノムを網羅的に解析する研究が可能となった。特に、近年、第二世代の次世代シーケンサーが開発されたことによって、全ゲノム配列解読が高速化した。この次世代シーケンサーが疾患研究に応用されるようになり、白血病細胞の全ゲノム配列が解析され新

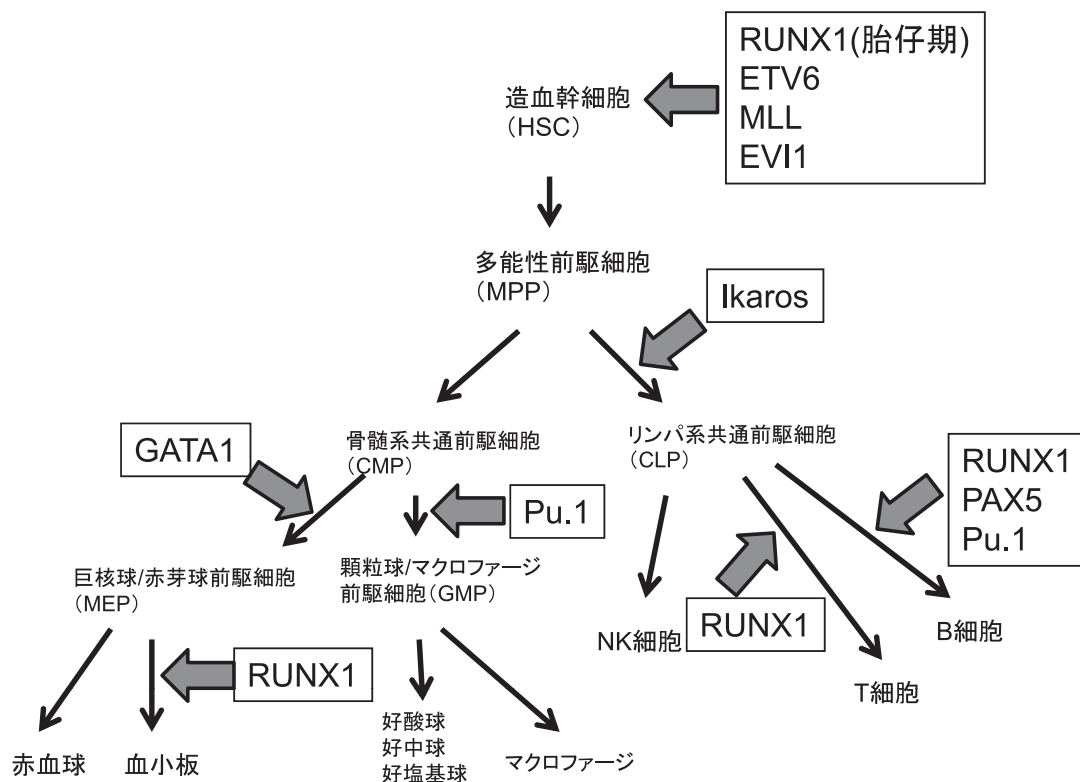


図4 血球分化において機能する転写因子  
造血に関わる転写因子が機能する血球分化過程を矢印で示した。



たな関与遺伝子群が特定されつつある<sup>72-75</sup>。

2013年にThe Cancer Genome Atlas (TCGA)によって急性骨髄性白血病(AML)50例の全ゲノムシーケンスと150例の全エクソンシーケンスが報告された<sup>74</sup>。その報告によるとAML症例のゲノム中の遺伝子変異数は平均13種類であり、乳がん、肺がん、大腸がんなどの固形腫瘍に比べて少ない。23種の遺伝子が有意差を持って高頻度に変異が生じており、また237種の遺伝子の変異は2症例以上で変異が共通して認められた。遺伝子変異を機能的に分類すると、転写因子の融合遺伝子18%、NPM1 27%、がん抑制遺伝子16%、DNAメチル化遺伝子44%、シグナル伝達遺伝子59%、骨髄球系転写因子22%、クロマチン修飾遺伝子30%、コヒーシン13%、そしてスプライシング関連遺伝子に14%の変異が見られた(図5A)。先に紹介したRUNX1の変異や染色体転座も次世代シーケンサー解析によって同様に確認された。なかでもFLT3、NPM1、DNMT3Aは20%超の高頻度で変異が認められた。

また、他の報告では正常核型のAML(FAB分類M1)12症例とAPL(FAB分類M3)12例の全ゲノムシーケンス結果を示している<sup>75</sup>。M1とM3共通に見られるノンランダムな変異遺伝子としてFLT3、TTN、NRAS、PKD1L2、CACNA1E、DNAH9、WT1、ANKRD24、PHF6が挙げられた。M1のみに再現性高く見られる変異遺伝子としてNPM1、DNMT3A、IDH1、IDH2、RUNX1、ASXL1、PTPN11、DIS3、KIT、SMC1A、SMC3、STAG2があった。一方、2002年にGillilandらは白血病の多段階発症モデルを提唱しRAS、KIT、FLT3のような細胞の増殖・生存に関わる遺伝子(Class I)の変異とRUNX1、CBF $\beta$ 、RAR $\alpha$ 、MLLのような血球分化の転写制御に関わる遺伝子(Class II)の変異の両者を持つことが急性白血病の必要条件ではないかと提唱した<sup>76</sup>(図6A)。全ゲノムシーケンス解析からは急性白血病の多くがやはりそうした変異のコンビネーションを持つようであるが、これまで知られていない新たな白血病関連遺伝子群を含めた多段階発症モデルが提唱されたことにな

る。造血幹細胞にinitiating mutations (M1ではNPM1、DNMT3、IDH1、TET2など、M3ではPML-RARA)が生じ、続いてcooperating mutation(s)(FLT3など)が起こり、そしてその過程に伴う数種の付加の変異(additional cooperating mutation[s])が協調して急性白血病を発症すると提唱した<sup>75/76</sup>(図6B)。

全ゲノムシーケンス解析結果で興味深い点として、DNMT3A、IDH1/2、TET2というDNAメチル化制御因子に高頻度の変異が生じていることが明らかにされたことを挙げておきたい。これらの因子の役割を図5Bに示した。DNMT3AはDNAのシトシン基をメチル化するメチル基転移酵素であり、変異は酵素活性を担うC末端領域に生じ酵素活性を低下させている。また、TET2は $\alpha$ ケトグルタル酸( $\alpha$ KG)の存在下でメチル化シトシン(5-mC)をヒドロキシメチルシトシン(5-hmC)へと代謝する働きを担う<sup>77</sup>。そしてIDH1/2はクエン酸回路の1ステップを担う酵素であり、イソクエン酸を $\alpha$ KGへと変換する働きを持つ。これらはDNAのメチル化を解除するための生理的なシステムとして機能している(図5B)。ここで明らかにされたIDH1/2の変異はイソクエン酸から $\alpha$ KGを経由してさらに2ヒドロキシグアニン(2HG)へと変換させるgain-of-functionタイプのものであった。2HGはTET2の機能を阻害することが報告されており、IDH1/2の変異は結果的にTET2の阻害を引き起こす<sup>78</sup>。重要なことに、IDH1/2の変異はTET2変異と排他的に生じている。このようなDNAメチル化異常はエピジェネティックな制御を破綻させ、遺伝子発現を攪乱するのである。エピゲノム異常は、これまでの想像以上に深くヒト腫瘍発生に関わっていることが明らかになった。

## おわりに

本稿では白血病の発症に関わる転写因子群について、特に融合遺伝子として関与するものを中心として概観した。これらの造血転写因子群は血球分化に関わる生理作用を持つが、その異常が血球の分化異常をもたらして白血病発症に

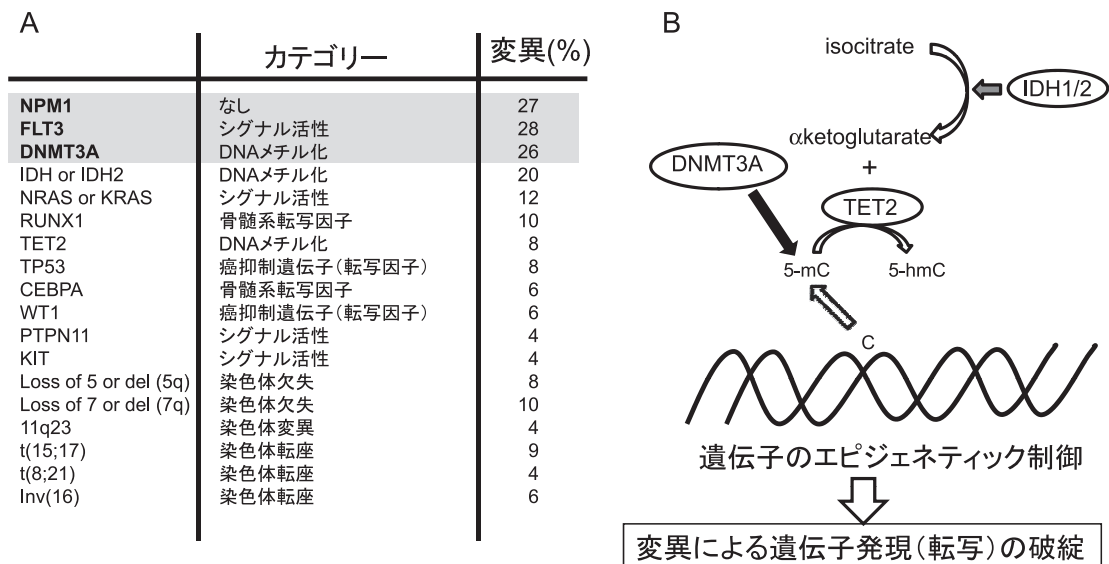


図5 AMLの次世代シーケンサー解析

A. AMLの次世代シーケンサー解析結果を変異頻度の高いものから順に表記した。 B. DNMT3A, TET2, IDH1/2のエピジェネティック制御機構を図示した。

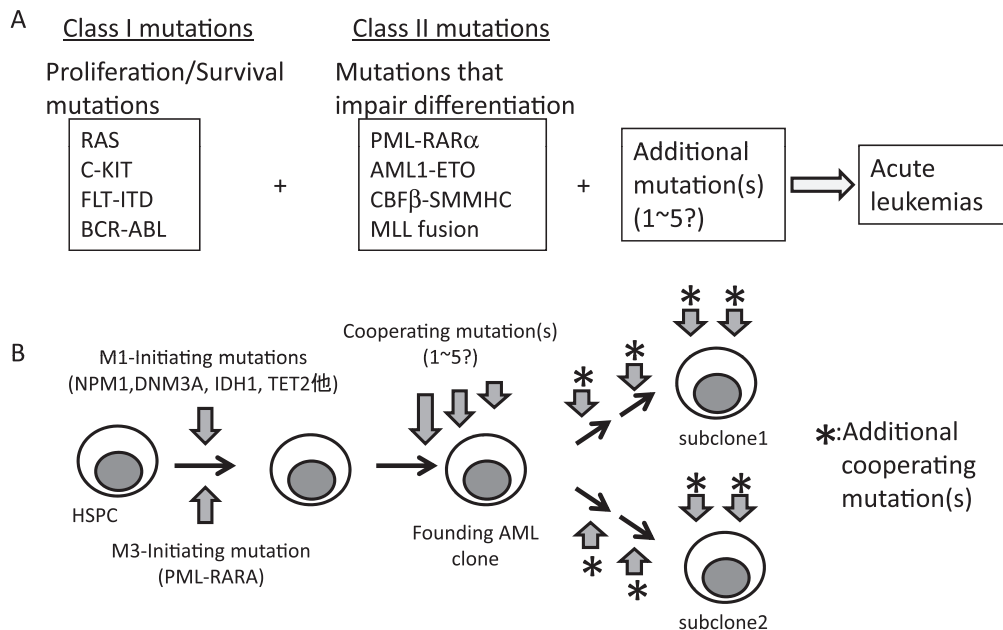


図6 急性白血病の多段階発症モデル

A. 細胞増殖/生存に関わる遺伝子の mutation (Class I) と血球分化に関わる遺伝子の mutation (Class II) が協調して働き急性白血病を発症する。 B. 造血幹細胞に initiating mutations が入り、次に cooperating mutation (s) が入り founding AML clone が作られる。更に additional cooperating mutation (s) が追加され各 subclone による急性白血病発症に至るとするモデル。

つながることが示されていることになる。また、近年の全ゲノム解析によって、白血病の原因となる新たな遺伝子変異の存在が明らかにされつつある。従来の染色体転座や血球分化に関与する転写因子の変異が再確認され、くわえて、エピジェネティクスに関連する遺伝子群の変異など新たな関与遺伝子群が同定され、いよいよヒト腫瘍の多段階発症の道筋が明らかにさ

れるものと予想される。今後はこうした重要な遺伝子群のウエットラボでの機能解明が急務となり、こうした研究を通じて、これらの転写制御を標的とした新規分子標的薬開発も期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない

## 文 献

- 1) Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science* 1988; 241: 58-62.
- 2) Ikuta K, Weissman IL. Evidence that hematopoietic stem cells express mouse c-kit but do not depend on steel factor for their generation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1502-1506.
- 3) Osawa M, Hanada K, Hamada H, Nakauchi H. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 1996; 273: 242-245.
- 4) Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature* 2000; 404: 193-197.
- 5) Kondo M, Weissman IL, Akashi K. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell* 1997; 91: 661-672.
- 6) Iwasaki H, Mizuno S, Mayfield R, Shigematsu H, Arinobu Y, Seed B, Gurish MF, Takatsu K, Akashi K. Identification of eosinophil lineage-committed progenitors in the murine bone marrow. *J Exp Med* 2005; 201: 1891-1897.
- 7) Arinobu Y, Iwasaki H, Gurish MF, Mizuno S, Shigematsu H, Ozawa H, Tenen DG, Austen KF, Akashi K. Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 18105-18110.
- 8) Adolphsson J, Månsson R, Buza-Vidas N, Hultquist A, Liuba K, Jensen CT, Bryder D, Yang L, Borge OJ, Thoren LA, Anderson K, Sitnicka E, Sasaki Y, Sigvardsson M, Jacobsen SE. Identification of Flt3+ lympho-myeloid stem cells lacking erythro-megakaryocytic potential a revised road map for adult blood lineage commitment. *Cell* 2005; 121: 295-306.
- 9) Yamamoto R, Morita Y, Oechara J, Hamanaka S, Onodera M, Rudolph KL, Ema H, Nakauchi H. Clonal analysis unveils self-renewing lineage-restricted progenitors generated directly from hematopoietic stem cells. *Cell* 2013; 154: 1112-1126.
- 10) Papaemmanuil E, Rapado I, Li Y, Potter NE, Wedge DC, Tubio J, Alexandrov LB, Van Loo P, Cooke SL, Marshall J, Martincorena I, Hinton J, Gundem G, van Delft FW, Nik-Zainal S, Jones DR, Ramakrishna M, Tittley I, Stebbings L, Leroy C, Menzies A, Gamble J, Robinson B, Mudie L, Raine K, O'Meara S, Teague JW, Butler AP, Cazzaniga G, Biondi A, Zuna J, Kempinski H, Muschen M, Ford AM, Stratton MR, Greaves M, Campbell PJ. RAG-mediated recombination is the predominant driver of oncogenic rearrangement in ETV6-RUNX1 acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2014; 46: 116-125.
- 11) Roukos V, Voss TC, Schmidt CK, Lee S, Wangsa D, Misteli T. Spatial dynamics of chromosome translocations in living cells. *Science* 2013; 341: 660-664.
- 12) Okuda T, Takeda K, Fujita Y, Nishimura M, Yagyu S, Yoshida M, Akira S, Downing JR, Abe T. Biological characteristics of the leukemia-associated transcriptional factor AML1 disclosed by hematopoietic rescue of AML1-deficient embryonic stem cells by using a knock-in strategy. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 319-328.
- 13) Miyoshi H, Shimizu K, Kozu T, Maseki N, Kaneko Y, Ohki M. AML1t(8;21) breakpoints on chromosome 21 in acute myeloid leukemia are clustered within a limited region of a single gene, AML1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10431-10434.
- 14) Mitani K, Ogawa S, Tanaka T, Miyoshi H, Kurokawa M, Mano H, Yazaki Y, Ohki M, Hirai H. Generation of the AML1-EVI-1 fusion gene in the t(3;21)(q26;q22) causes blastic crisis in chronic myelocytic leukemia. *EMBO J* 1994; 13: 504-510.

- 15) Nucifora G, Begy CR, Kobayashi H, Roulston D, Claxton D, Pedersen-Bjergaard J, Parganas E, Ihle JN, Rowley JD. Consistent intergenic splicing and production of multiple transcripts between AML1 at 21q22 and unrelated genes at 3q26 in (3;21) (q26;q22) translocations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4004-4008.
- 16) Romana SP, Mauchauffé M, Le Coniat M, Chumakov I, Le Paslier D, Berger R, Bernard OA. The t(12;21) of acute lymphoblastic leukemia results in a tel-AML1 gene fusion. *Blood* 1995; 85: 3662-3670.
- 17) Golub TR, Barker GF, Bohlander SK, Hiebert SW, Ward DC, Bray-Ward P, Morgan E, Raimondi SC, Rowley JD, Gilliland DG. Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4917-4921.
- 18) Gamou T, Kitamura E, Hosoda F, Shimizu K, Shinohara K, Hayashi Y, Nagase T, Yokoyama Y, Ohki M. The partner gene of AML1 in t(16;21) myeloid malignancies is a novel member of the MTG8 (ETO) family. *Blood* 1998; 91: 4028-4037.
- 19) Look AT. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science* 1997; 278: 1059-1064.
- 20) Osato M, Asou N, Abdalla E, Hoshino K, Yamasaki H, Okubo T, Suzushima H, Takatsuki K, Kanno T, Shigesada K, Ito Y. Biallelic and heterozygous point mutations in the runt domain of the AML1/PEBP2alphaB gene associated with myeloblastic leukemias. *Blood* 1999; 93: 1817-1824.
- 21) Preudhomme C, Warot-Loze D, Roumier C, Gardel-Duflos N, Garand R, Lai JL, Dastugue N, Macintyre E, Denis C, Bauters F, Kerckaert JP, Cosson A, Fenaux P. High incidence of biallelic point mutations in the Runt domain of the AML1/PEBP2 alpha B gene in Mo acute myeloid leukemia and in myeloid malignancies with acquired trisomy 21. *Blood* 2000; 96: 2862-2869.
- 22) Imai Y, Kurokawa M, Izutsu K, Hangaishi A, Takeuchi K, Maki K, Ogawa S, Chiba S, Mitani K, Hirai H. Mutations of the AML1 gene in myelodysplastic syndrome and their functional implications in leukemogenesis. *Blood* 2000; 96: 3154-3160.
- 23) Nakao M, Horiike S, Fukushima-Nakase Y, Nishimura M, Fujita Y, Taniwaki M, Okuda T. Novel loss-of-function mutations of the haematopoiesis-related transcription factor, acute myeloid leukaemia 1/runt-related transcription factor 1, detected in acute myeloblastic leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2004; 125: 709-719.
- 24) Okuda T, van Deursen J, Hiebert SW, Grosveld G, Downing JR. AML1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell* 1996; 84: 321-330.
- 25) Wang Q, Stacy T, Binder M, Marin-Padilla M, Sharpe AH, Speck NA. Disruption of the Cbfa2 gene causes necrosis and hemorrhaging in the central nervous system and blocks definitive hematopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3444-3449.
- 26) Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, Yamada Y, Noda T, Ito Y, Satake M, Suda T. A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. *Cell* 2000; 102: 199-209.
- 27) de Bruijn MF, Speck NA, Peeters MC, Dzierzak E. Definitive hematopoietic stem cells first develop within the major arterial regions of the mouse embryo. *EMBO J* 2000; 19: 2465-2474.
- 28) Yokomizo T, Ogawa M, Osato M, Kanno T, Yoshida H, Fujimoto T, Fraser S, Nishikawa S, Okada H, Satake M, Noda T, Nishikawa S, Ito Y. Requirement of Runx1/AML1/PEBP2alphaB for the generation of haematopoietic cells from endothelial cells. *Genes Cells* 2001; 6: 13-23.
- 29) North TE, de Bruijn MF, Stacy T, Talebian L, Lind E, Robin C, Binder M, Dzierzak E, Speck NA. Runx1 expression marks long-term repopulating hematopoietic stem cells in the midgestation mouse embryo. *Immunity* 2002; 16: 661-672.
- 30) Taniuchi I, Osato M, Egawa T, Sunshine MJ, Bae SC, Komori T, Ito Y, Littman DR. Differential requirements for Runx proteins in CD4 repression and epigenetic silencing during T lymphocyte development. *Cell* 2002; 111: 621-633.
- 31) Nishimura M, Fukushima-Nakase Y, Fujita Y, Nakao M, Toda S, Kitamura N, Abe T, Okuda T. VWRPY motif-dependent and -independent roles of AML1/Runx1 transcription factor in murine hematopoietic development. *Blood* 2004; 103: 562-570.
- 32) Ichikawa M, Asai T, Saito T, Seo S, Yamazaki I, Yamagata T, Mitani K, Chiba S, Ogawa S, Kurokawa M, Hirai H. AML-1 is required for megakaryocytic maturation and lymphocytic differentiation, but not for maintenance of hematopoietic stem cells in adult

- hematopoiesis. *Nat Med* 2004; 10: 299-304.
- 33) Growney JD, Shigematsu H, Li Z, Lee BH, Adelsperger J, Rowan R, Curley DP, Kutok JL, Akashi K, Williams IR, Speck NA, Gilliland DG. Loss of Runx1 perturbs adult hematopoiesis and is associated with a myeloproliferative phenotype. *Blood* 2005; 106: 494-504.
- 34) Fukushima-Nakase Y, Naoe Y, Taniuchi I, Hosoi H, Sugimoto T, Okuda T. Shared and distinct roles mediated through C-terminal subdomains of acute myeloid leukemia/Runt-related transcription factor molecules in murine development. *Blood* 2005; 105: 4298-4307.
- 35) Niki M, Okada H, Takano H, Kuno J, Tani K, Hibino H, Asano S, Ito Y, Satake M, Noda T. Hematopoiesis in the fetal liver is impaired by targeted mutagenesis of a gene encoding a non-DNA binding subunit of the transcription factor, polyomavirus enhancer binding protein 2/core binding factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5697-5702.
- 36) Wang Q, Stacy T, Miller JD, Lewis AF, Gu TL, Huang X, Bushweller JH, Bories JC, Alt FW, Ryan G, Liu PP, Wynshaw-Boris A, Binder M, Marín-Padilla M, Sharpe AH, Speck NA. The CBFbeta subunit is essential for CBFalpha2 (AML1) function in vivo. *Cell* 1996; 87: 697-708.
- 37) Mizutani S, Yoshida T, Zhao X, Nimer SD, Taniwaki M, Okuda T. Loss of RUNX1/AML1 arginine-methylation impairs peripheral T cell homeostasis. *Br J Haematol* 2015; 170: 859-873.
- 38) Yergeau DA, Hetherington CJ, Wang Q, Zhang P, Sharpe AH, Binder M, Marín-Padilla M, Tenen DG, Speck NA, Zhang DE. Embryonic lethality and impairment of haematopoiesis in mice heterozygous for an AML1-ETO fusion gene. *Nat Genet.* 1997; 15: 303-306.
- 39) Okuda T, Cai Z, Yang S, Lenny N, Lyu CJ, van Deursen JM, Harada H, Downing JR. Expression of a knocked-in AML1-ETO leukemia gene inhibits the establishment of normal definitive hematopoiesis and directly generates dysplastic hematopoietic progenitors. *Blood* 1998; 91: 3134-3143.
- 40) Kitabayashi I, Ida K, Morohoshi F, Yokoyama A, Mitsuhashi N, Shimizu K, Nomura N, Hayashi Y, Ohki M. The AML1-MTG8 leukemic fusion protein forms a complex with a novel member of the MTG8 (ETO/CDR) family, MTGR1. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 846-858.
- 41) Adya N, Stacy T, Speck NA, Liu PP. The leukemic protein core binding factor beta (CBFbeta)-smooth-muscle myosin heavy chain sequesters CBFalpha2 into cytoskeletal filaments and aggregates. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 7432-7443.
- 42) Lutterbach B, Hou Y, Durst KL, Hiebert SW. The inv (16) encodes an acute myeloid leukemia 1 transcriptional corepressor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12822-12827.
- 43) Seth A, Ascione R, Fisher RJ, Mavrothalassitis GJ, Bhat NK, Papas TS. The ets gene family. *Cell Growth Differ* 1992; 3: 327-334.
- 44) De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, Morel F, Le Bris MJ, Basinko A, De Braekeleer M. ETV6 fusion genes in hematological malignancies: a review. *Leuk Res* 2012; 36: 945-961.
- 45) Golub TR, Barker GF, Lovett M, Gilliland DG. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell* 1994; 77: 307-316.
- 46) Romana SP, Poirel H, Leconiat M, Flexor MA, Mauchauffé M, Jonveaux P, Macintyre EA, Berger R, Bernard OA. High frequency of t(12;21) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86: 4263-4269.
- 47) Golub TR, Barker GF, Bohlander SK, Hiebert SW, Ward DC, Bray-Ward P, Morgan E, Raimondi SC, Rowley JD, Gilliland DG. Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4917-4921.
- 48) Guidez F, Petrie K, Ford AM, Lu H, Bennett CA, MacGregor A, Hannemann J, Ito Y, Ghysdael J, Greaves M, Wiedemann LM, Zelent A. Recruitment of the nuclear receptor corepressor N-CoR by the TEL moiety of the childhood leukemia-associated TEL-AML1 oncoprotein. *Blood* 2000; 96: 2557-2561.
- 49) Wang LC, Kuo F, Fujiwara Y, Gilliland DG, Golub TR, Orkin SH. Yolk sac angiogenic defect and intra-embryonic apoptosis in mice lacking the Ets-related factor TEL. *EMBO J* 1997; 16: 4374-4383.
- 50) Hock H, Meade E, Medeiros S, Schindler JW, Valk PJ, Fujiwara Y, Orkin SH. Tel/Etv6 is an essential and selective regulator of adult hematopoietic stem cell survival. *Genes Dev* 2004; 18: 2336-2341.
- 51) Morishita K, Parker DS, Mucenski ML, Jenkins NA,

- Copeland NG, Ihle JN. Retroviral activation of a novel gene encoding a zinc finger protein in IL-3-dependent myeloid leukemia cell lines. *Cell* 1988; 54: 831-840.
- 52) Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, Shimizu R, Bresnick EH, Engel JD, Yamamoto M. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in *inv(3)(q21;q26)* by activating EVI1 expression. *Cancer Cell* 2014; 25: 415-427.
- 53) Rubin CM, Larson RA, Anastasi J, Winter JN, Thangavelu M, Vardiman JW, Rowley JD, Le Beau MM. *t(3;21)(q26;q22)*: a recurring chromosomal abnormality in therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood* 1990; 76: 2594-2598.
- 54) Mitani K, Ogawa S, Tanaka T, Miyoshi H, Kurokawa M, Mano H, Yazaki Y, Ohki M, Hirai H. Generation of the AML1-EVI-1 fusion gene in the *t(3;21)(q26;q22)* causes blastic crisis in chronic myelocytic leukemia. *EMBO J* 1994; 13: 504-510.
- 55) Yuasa H, Oike Y, Iwama A, Nishikata I, Sugiyama D, Perkins A, Mucenski ML, Suda T, Morishita K. Oncogenic transcription factor Evf1 regulates hematopoietic stem cell proliferation through GATA-2 expression. *EMBO J* 2005; 24: 1976-1987.
- 56) Ziemin-van der Poel S, McCabe NR, Gill HJ, Espinosa R 3rd, Patel Y, Harden A, Rubinelli P, Smith SD, LeBeau MM, Rowley JD, Diaz MO. 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.
- 57) 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.
- 58) Tkachuk DC, Kohler S, Cleary ML. Involvement of a homolog of *Drosophila trithorax* by 11q23 chromosomal translocations in acute leukemias. *Cell* 1992; 71: 691-700.
- 59) Gu Y, Nakamura T, Alder H, Prasad R, Canaani O, Cimino G, Croce CM, Canaani E. The *t(4;11)* chromosome translocation of human acute leukemias fuses the ALL-1 gene, related to *Drosophila trithorax*, to the AF-4 gene. *Cell* 1992; 71: 701-708.
- 60) Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Gröger D, Park TS, Emerenciano M, Pombo de Oliveira M, Renneville A, Villarese P, Macintyre E, Cavé H, Clappier E, Massalo K, Zuna J, Trka J, De Braekeleer E, De Braekeleer M, Oh SH, Tsauro G, Fechina L, van der Velden VH, van Dongen JJ, Delabesse E, Binato R, Silva ML, Kustanovich A, Aleinikova O, Harris MH, Lund-Aho T, Juvonen V, Heidenreich O, Vormoor J, Choi WW, Jarosova M, Kolenova A, Bueno C, Menendez P, Wehner S, Eckert C, Talmant P, Tondeur S, Lippert E, Launay E, Henry C, Ballerini P, Lapillone H, Callanan MB, Cayuela JM, Herbaux C, Cazzaniga G, Kakadiya PM, Bohlander S, Ahlmann M, Choi JR, Gameiro P, Lee DS, Krauter J, Cornillet-Lefebvre P, Te Kronnie G, Schäfer BW, Kubetzko S, Alonso CN, zur Stadt U, Sutton R, Venn NC, Izraeli S, Trakhtenbrot L, Madsen HO, Archer P, Hancock J, Cerveira N, Teixeira MR, Lo Nigro L, Mörücke A, Stanulla M, Schrappe M, Sedék L, Szczepański T, Zwaan CM, Coenen EA, van den Heuvel-Eibrink MM, Strehl S, Dworzak M, Panzer-Grümayer R, Dingermann T, Klingebiel T, Marschalek R. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 2013; 27: 2165-2176.
- 61) 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.
- 62) Hess JL, Yu BD, Li B, Hanson R, Korsmeyer SJ. Defects in yolk sac hematopoiesis in Mll-null embryos. *Blood* 1997; 90: 1799-1806.
- 63) Yokoyama A. Molecular mechanisms of MLL-associated leukemia. *Int J Hematol* 2015; 101: 352-361.
- 64) Nebral K, Denk D, Attarbaschi A, König M, Mann G, Haas OA, Strehl S. Incidence and diversity of PAX5 fusion genes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 134-143.
- 65) Denk D, Nebral K, Bradtke J, Pass G, Mörücke A, Attarbaschi A, Strehl S. PAX5-AUTS2: a recurrent fusion gene in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2012; 36: e178-181.
- 66) Cazzaniga G, Daniotti M, Tosi S, Giudici G, Aloisi A, Pogliani E, Kearney L, Biondi A. The paired box domain gene PAX5 is fused to ETV6/TEL in an acute lymphoblastic leukemia case. *Cancer Res* 2001; 61: 4666-4670.
- 67) Urbánek P, Wang ZQ, Fetka I, Wagner EF, Busslinger M. Complete block of early B cell differentiation and altered patterning of the posterior midbrain in mice lacking Pax5/BSAP. *Cell* 1994; 79: 901-912.
- 68) Olsson L, Johansson B. Ikaros and leukaemia. *Br J*

- Haematol 2015; 169: 479-491.
- 69) van der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F, De Lorenzo P, Te Kronnie G, Harrison CJ, Cavé H, Trka J, Saha V, Schrappe M, Pieters R, Biondi A, Valsecchi MG, Stanulla M, den Boer ML, Cazzaniga G. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL1-positive childhood ALL. *Blood* 2014; Mar 13; 123: 1691-1698.
- 70) Georgopoulos K, Bigby M, Wang JH, Molnar A, Wu P, Winandy S, Sharpe A. The Ikaros gene is required for the development of all lymphoid lineages. *Cell* 1994; 79: 143-156.
- 71) Winandy S, Wu P, Georgopoulos K. A dominant mutation in the Ikaros gene leads to rapid development of leukemia and lymphoma. *Cell* 1995; 83: 289-299.
- 72) Welch JS, Link DC. Genomics of AML: clinical applications of next-generation sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 30-35.
- 73) Ley TJ, Mardis ER, Ding L, Fulton B, McLellan MD, Chen K, Dooling D, Dunford-Shore BH, McGrath S, Hickenbotham M, Cook L, Abbott R, Larson DE, Koboldt DC, Pohl C, Smith S, Hawkins A, Abbott S, Locke D, Hillier LW, Miner T, Fulton L, Magrini V, Wylie T, Glasscock J, Conyers J, Sander N, Shi X, Osborne JR, Minx P, Gordon D, Chinwalla A, Zhao Y, Ries RE, Payton JE, Westervelt P, Tomasson MH, Watson M, Baty J, Ivanovich J, Heath S, Shannon WD, Nagarajan R, Walter MJ, Link DC, Graubert TA, DiPersio JF, Wilson RK. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008; 456: 66-72.
- 74) Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2059-2074.
- 75) Welch JS, Ley TJ, Link DC, Miller CA, Larson DE, Koboldt DC, Wartman LD, Lamprecht TL, Liu F, Xia J, Kandoth C, Fulton RS, McLellan MD, Dooling DJ, Wallis JW, Chen K, Harris CC, Schmidt HK, Kalicki-Weizer JM, Lu C, Zhang Q, Lin L, O'Laughlin MD, McMichael JF, Delehaunty KD, Fulton LA, Magrini VJ, McGrath SD, Demeter RT, Vickery TL, Hundal J, Cook LL, Swift GW, Reed JP, Alldredge PA, Wylie TN, Walker JR, Watson MA, Heath SE, Shannon WD, Varghese N, Nagarajan R, Payton JE, Baty JD, Kulkarni S, Klco JM, Tomasson MH, Westervelt P, Walter MJ, Graubert TA, DiPersio JF, Ding L, Mardis ER, Wilson RK. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* 2012; 150: 264-278.
- 76) Gilliland DG, Tallman MS. Focus on acute leukemias. *Cancer Cell* 2002; 1: 417-420.
- 77) Ko M, Huang Y, Jankowska AM, Pape UJ, Tahiliani M, Bandukwala HS, An J, Lamperti ED, Koh KP, Ganetzky R, Liu XS, Aravind L, Agarwal S, Maciejewski JP, Rao A. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature* 2010; 468: 839-843.
- 78) Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, Li Y, Bhagwat N, Vasanthakumar A, Fernandez HF, Tallman MS, Sun Z, Wolniak K, Peeters JK, Liu W, Choe SE, Fantin VR, Paietta E, Löwenberg B, Licht JD, Godley LA, Delwel R, Valk PJ, Thompson CB, Levine RL, Melnick A. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010; 18: 553-567.

## 著者プロフィール



吉田 達士 Tatsushi Yoshida

所属・職：京都府立医科大学分子生化学・講師

略 歴：1999年8月～京都府立医科大学公衆衛生学 助手

2007年11月～Food and Drug Administration 研究員

2009年4月～東京医科歯科大学病態細胞生物 助教・講師

2014年4月～現職

専門分野：生化学, 分子生物学, 腫瘍学

- 主な業績：1. Mizutani S, Yoshida T, Zhao X, Nimer SD, Taniwaki M, Okuda T. Loss of RUNX1/AML1 arginine-methylation impairs peripheral T cell homeostasis. 2015 *Br J Haematol* 170(6): 859-73.
2. Hino H\*, Dai P\*, Yoshida T\*, Hatakeyama T, Harada Y, Otsuji E, Okuda T, Takamatsu T. Interaction of Cx43 with Hsc70 regulates G1/S transition through CDK inhibitor p27. 2015 *Sci Rep.* 20; 5: 15365. \*contributed equally.
3. Horinaka M\*, Yoshida T\*, Tomosugi M, Yasuda S, Sowa Y, Sakai T. Myeloid zinc finger 1 mediates sulindac sulfide-induced upregulation of death receptor 5 of human colon cancer cells. 2014 *Sci Rep.* 4: 6000 \*contributed equally.
4. Yoshida T, Zhang Y, Rivera Rosado LA, Chen J, Khan T, Moon SY, Zhang B. Blockade of Rac1 activity induces G1 cell cycle arrest or apoptosis in breast cancer cells through downregulation of cyclin D1, survivin and XIAP. 2010 *Mol Cancer Ther* 9(6): 1657-68.
5. Yoshida T, Zhang Y, Rivera Rosado LA, Zhang B. Repeated treatment with subtoxic doses of TRAIL induces resistance to apoptosis through its death receptors in MDA-MB-231 breast cancer cells. 2009 *Mol Cancer Res* 7(11): 1835-44.
6. Taniguchi T, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T, Goda AE, Konishi M, Wakada M, Kataoka K, Yoshikawa T, Sakai T. Baicalein overcomes TRAIL resistance via two different cell specific pathways in cancer cells but not in normal cells. 2008 *Cancer Res* 68(21): 8918-27.
7. Goda AE, Yoshida T, Horinaka M, Yasuda T, Shiraishi T, Wakada M, Sakai T. Mechanisms of enhancement of TRAIL tumoricidal activity against human cancer cells of different origin by dipyrindamole. 2008 *Oncogene* 27(24): 3435-45.
8. Yoshida T, Shiraishi T, Nakata S, Horinaka M, Wakada M, Mizutani Y, Miki T, Sakai T. Proteasome inhibitor MG132 induces death receptor 5 through CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein. 2005 *Cancer Res* 65(13): 5662-7.
9. Shiraishi T, Yoshida T, Nakata S, Horinaka M, Wakada M, Mizutani Y, Miki T, Sakai T. Tunicamycin enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human prostate cancer cells. 2005 *Cancer Res* 65(14): 6364-70.
10. Horinaka M, Yoshida T, Shiraishi T, Nakata S, Wakada M, Nakanishi R, Nishino H, Matsui H, Sakai T. Luteolin induces apoptosis via death receptor 5 upregulation in human malignant tumor cells. 2005 *Oncogene* 24(48): 7180-9.
11. Nakata S, Yoshida T, Horinaka M, Shiraishi T, Wakada M, Sakai T. Histone deacetylase inhibitors upregulate death receptor 5/TRAIL-R2 and sensitize apoptosis induced by TRAIL/APO2-L in human malignant tumor cells. 2004 *Oncogene* 23(37): 6261-71.