

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2008
課題番号：19591095
研究課題名（和文）幹細胞の自己複製に関わる転写因子 GATA-1 と GATA-2 の機能解析
研究課題名（英文）Roles of GATA1 and GATA2 in hematopoietic stem cells

研究代表者
清水 律子（RITSUKO SHIMIZU）
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師
研究者番号：40226262

研究成果の概要：2 種類の *Gata1* 遺伝子改変マウスを解析し、GATA1 の量的異常と構造異常が、それぞれ赤血球、巨核球系列特異的前駆細胞の異常蓄積を引き起こすこと、しかし、GATA1 の単独異常では白血病を発症せず、いずれの場合も白血病発症さらなる遺伝子の異常が引き金となることを明らかにした。また 2 種類の *Gata2* 遺伝子改変マウスの解析から、造血幹細胞や多能性前駆細胞の恒常性維持には GATA2 発現量のダイナミックな変化による精緻な制御が必須であることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)			
	直接経費	間接経費	合 計
2007 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総 計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：石薬薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学
キーワード：造血幹細胞移植学、血液腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞が、自己複製をしながら特異的な性質を持った多系列の血液細胞に分化する過程では、遺伝子発現の特異的かつ精密な制御が必須である。転写因子 GATA1 および GATA2 は、いずれも血液系細胞に発現しているが、GATA1 が赤血球・巨核球系細胞に分化した細胞に発現しているのに対し、GATA2 は造血前駆細胞に発現している。しかし、細胞を用いた分化誘導実験や従来の遺伝子ノックアウトマウス法では、胎児期における重篤な造血機能障害に基づく致死表現型により、それらの機能欠失を成体造血まで深く解析することは困難であった。

申請者らは、先に、*Gata1* 遺伝子の発現制御領域（G1-HRD と呼称する）を、マウス個体を用いて詳細に解析し、同領域を用いて GATA2 を発現させると *Gata1* 遺伝子破壊マウスの胎生致死を回避できることを発見した。すなわち、これら二つの GATA 因子の機能は、第一義的にそれぞれの遺伝子が分子進化過程で獲得してきたそれぞれの遺伝子に固有の時・空間的な発現制御機構により決定されているものと結論される。さらに、同領域を用いてダウン症候群関連巨核芽性白血病細胞にみられる GATA-1 変異体（アミノ末端ドメインを欠失した短型 GATA1）を発現させるだけでは、白血病を

引き起こさないことを見いだした。このことは、同白血病発症に関わる関連遺伝子の存在を示唆している。申請者はさらに、赤血球系細胞の増殖・分化・細胞死抑制が GATA1 により統一的に制御されており、この統御過程の破綻が未熟な赤血球前駆細胞の蓄積を招来し、白血病発症の前段階となること、また、GATA2 の発現抑制が造血前駆細胞から系列特異的な血液細胞への分化の引き金となることを明らかにした。興味深いことに、GATA1 の発現は GATA2 および GATA1 自身により正に調節されるのに対し、GATA2 の発現は GATA1 により抑制される。この事象より、GATA1 と GATA2 の発現における量的質的なバランスが造血環境の恒常性維持に重要であることが強く示唆される。

2. 研究の目的

GATA1 は赤血球や巨核球分化に、GATA2 は造血幹細胞の維持・増殖に必須な因子であるが、従来の遺伝子ノックアウトマウス法では、胎児期における重篤な造血機能障害に基づく致死表現型により、それらの機能欠失を成体造血まで深く解析することは困難であった。一方、近年のマウス発生工学の発展により、時・空間的に選択された遺伝子破壊マウスの解析が可能となってきた。申請者は、2003 年度に米国 Michigan 大学に留学し、先端的な哺乳動物遺伝学の手法を学び、さらに、所属する研究施設において、このような遺伝子ノックダウン法や条件付きノックアウト手法をとりこんだマウス発生工学による転写因子の機能解析実験系の立ち上げに取り組んできた。その過程で、*Gata1* 遺伝子ノックダウンマウスの解析、*Gata1* 条件付きノックアウトマウス、*Gata2* 遺伝子ノックダウンマウスおよび *Gata2* 条件付きノックアウトマウスの樹立に成功している。現在までに、*Gata1* 遺伝子改変マウスの解析から、1) GATA1 が胎児型造血のみならず、成獣骨髄の赤血球や巨核球分化に必須であること、2) GATA1 ノックダウンマウスでは GATA2 が強発現している c-kit 陽性細胞が蓄積し、その一部に白血病を発症すること、3) その発症率がマウス系統に依り異なることから、白血病関連遺伝子の存在が死されること、4) この白血病細胞には Hoechst33342 染色陰性の Side Population (SP) 細胞と非 SP 細胞とが混在し、SP 細胞群には自己複製能を獲得した細胞（白血病幹細胞）が濃縮されていることを見いだした。興味深いことに、この白血病幹細胞は非 SP 細胞と同様の赤血球系細胞特異的な表面抗原を有している一方で、正常骨髄幹細胞と同様に細胞周期の進行が停止し、静止期にとどまっていた。すなわち、

本来は自己複製能を持たない赤血球前駆細胞がなんらかの遺伝子変異により自己複製能を獲得し、白血病幹細胞に形質転換したものと考えられる。さらに、GATA2 ノックダウンマウスの骨髄では、Hoechst33342 染色陰性の SP 細胞が減少する一方で、骨髄球系前駆細胞が著増することを見いだした。このことは、造血幹細胞の自己複製能の維持には GATA2 が重要であることを示す。すなわち、GATA1 と GATA2 の量的バランスの変動が、造血幹細胞や白血病幹細胞の自己複製能の維持・獲得に何らかの関与を及ぼしている可能性を示唆している。本申請研究の目的は、造血幹細胞および赤血球系前駆細胞の増殖と分化の制御メカニズムを、系列特異的な転写因子のプロトタイプとしてすでに機能解明が進んでいる GATA1 と GATA2 に焦点を当て、先端的な手法を包括的に応用して、マウス個体レベルでダイナミックに解析することにある。

3. 研究の方法

(1) 造血幹細胞から系列細胞への分化メカニズムの解明

造血幹細胞の維持と増殖には GATA2 の発現が必須であること、GATA2 の発現抑制が造血幹細胞から系列特異的な血液細胞への分化の引き金となる (Minegishi et al. 2003) ことより、造血機構の解析には GATA2 の機能貢献を解析することが必要と考えられる。ところが、従来の手法による GATA2 ノックアウトマウスは、胎生 10-11 日に造血不全により致死であるため、成人型造血における GATA2 の機能を検討することが不可能であった。そこで、本申請研究では、条件付き遺伝子ノックアウトおよびノックダウンの手法を用い、誘導的かつ臓器特異的に GATA-2 の発現を抑制し、個体における造血幹細胞から系列特異的な血液細胞への分化のメカニズムを解析する。

具体的には、

① *Gata2* 遺伝子ノックダウンマウスのホモ接合体 (G2[KD/KD]) は、胎生致死を逃れて出生するが、ほぼ全例で Hoechst33342 染色陰性の Side Population (SP) 細胞が減少し、骨髄球系前駆細胞が著増している。本マウスを用いて、成獣骨髄造血幹細胞の維持機構と骨髄球系系列への分化制御メカニズムについて解析する。本マウスはすでに C57BL/6 系統に純系化されているので、γ 線照射したレシピエントマウスに移植し、骨髄再建を試みる。

② *Gata2* 遺伝子ノックダウンマウス (G2[KD/+]) と *Gata2* 遺伝子座 GFP ノックインノックアウトマウス (G2[GFP/+]) の遺伝子改変複合体マウス (G2[GFP/CKO]) を作成し、胎児肝造血細胞の増殖や分化を解析

する。G2[KD/GFP]はGATA2 ノックアウトホモマウスより数日間延命できるので、胎児肝での解析が可能である。特に、GATA2 を発現すべき細胞はノックインされた GFP により識別可能であり、GFP 陽性細胞を FACS Vantage を用いて選別し、コロニーアッセイや試験管内分化誘導実験を行い、GATA2 を欠失した細胞の特性を検討する。さらに、GFP 陽性細胞をγ線照射したレシピエントマウスに移植し、骨髄再建を試みる。

③ *Gata2* 遺伝子条件付きノックアウトマウス (G2[CKO/+], G2[GFP/+]) および Mx1-Cre マウス (本マウスでは Polyinosinic-polycytidylic acid (pI-pC) 投与により Cre リコンビナーゼの発現を誘導できる) の遺伝子改変三重複合体マウス (G2[GFP/CKO]::Mx1Cre) を作成する。この複合体マウスに pI-pC を投与し、成獣骨髄中の造血幹細胞での GATA2 の発現を抑制して、幹細胞の増殖や分化を解析する。特に、GATA2 を発現すべき細胞はノックインされた GFP により識別可能であるので、GFP 陽性細胞を FACS Vantage を用いて選別し、コロニーアッセイや試験管内分化誘導実験を行い、GATA2 を欠失した細胞の特性を検討する。また、下流遺伝子の発現様式を検討することにより、系列分化へのメカニズムを検討する。さらに、半致死照射したレシピエントマウスを、G2[GFP/CKO]::Mx1Cre マウス骨髄より採取した GFP 陽性細胞を用いて骨髄再建をおこなう。このレシピエントマウスに pI-pC を投与し、骨髄中の GATA2 を欠失した造血幹細胞の細胞自立的な増殖や分化を解析する。この系により、幹細胞の可塑性について検討する。

(2) 白血病モデルマウスを用いた白血病幹細胞の同定と解析

GATA1 は GATA2 により発現誘導され、赤血球や巨核球の分化に必須な転写因子である。*Gata1* 遺伝子には、血液細胞特異的な GATA1 発現に重要な IE エキソンと、精巢セルトリ細胞特異的な GATA1 の発現に重要な IT エキソンが存在するが、申請者の所属する研究室では、先に IE エキソン特異的な *Gata1* 遺伝子ノックダウンマウスを作成し、その解析から、胎児型赤血球造血 (一次造血) には GATA1 発現が必須であることを明らかにした。さらに申請者は、KD マウスの解析から、GATA1 が赤血球の増殖・分化・細胞死抑制を統合的に制御していること、また、GATA1 の発現低下によるこの統御の破綻が未熟な赤血球前駆細胞の蓄積を招来し、c-Kit 陽性の白血病を発症する前段階を構成していることを明らかにした。また、申請者はすでに、GATA1 ノックダウンマウス

スに発症する白血病では、Hoechst33342 染色陰性の Side Population (SP) 細胞と、染色陽性の非 SP 細胞が存在すること、自己複製能を示す白血病幹細胞は SP 細胞分画に濃縮されていることを、ヌードマウスへの移植実験から明らかにしている。そこで本研究では、白血病モデルマウスを用いて、白血病幹細胞の自己複製能の分子メカニズムを解析する。この白血病幹細胞は、造血幹細胞の表面抗原を有さず、非 SP 細胞と同様の表面抗原を呈していることから、本来は自己複製能を持たない前駆細胞が遺伝子変異により自己複製能を獲得したものと考えられる。そこで、正常の骨髄中の造血幹細胞および前駆細胞と、白血病幹細胞および非 SP 細胞の遺伝子発現プロファイルを検討し、自己複製能獲得に関わる遺伝子や自己複製能喪失に関わる遺伝子の同定を試みる。

(3) 白血病モデルマウスを用いた白血病発症メカニズム解析

申請者は、GATA1 ノックダウンマウスの白血病発症率がマウスの系統に依存し、C57BL6 系統ではほぼ全例白血病を発症するのに対し、Balb/c 系統では全く発症しないことを見いだしている。そこで本研究では、GATA1 機能低下に関連する白血病感受性遺伝子を明らかにする目的で、以下の解析を行う。

① Balb/c 系統に 15 世代以上戻し交配して得られた GATA-1 ノックダウンマウスを野生型 C57BL6 に 2 世代交配し、得られた GATA1 ノックダウンマウスの F2 個体群を長期飼育して白血病発症群と白血病非発症群に 2 別する。白血病非発症マウスよりゲノム DNA を抽出し、量的形質座位 (QTL : Quantitative Trait Locus) 解析を行う。

② レトロウイルス挿入法を用いて GATA1 ノックダウンマウスに白血病を誘発し、白血病関連遺伝子の網羅的解析を行う。

Gata1 遺伝子の IE エキシソンの両端に loxP 配列を挿入した条件付き *Gata1* 遺伝子ノックダウンマウスを作成し、そのヘミ接合体

(G1[CKD/Y]) と Mx1-Cre マウスとの遺伝子改変複合体マウス (G1[CKD/Y]::Mx1Cre) を作成する。この複合体マウスに pI-pC を投与し、成獣骨髄中の造血幹細胞での GATA1 の発現を低下させ、赤血球の増殖・分化・細胞死抑制の統合的制御を破綻させる。GATA1 の機能が低下している細胞は、分化抑制と増殖促進およびアポトーシス抑制により個体造血組織に蓄積するが、残存した正常骨髄幹細胞由来の赤血球前駆細胞は正常に分化するので、このマウス個体は生存することができる。すなわち、後天的に幼弱な赤血球前駆細胞が蓄積する前白血病モデルマウスをつくることができる。この前白血病モデルマウスを用いて、白血病

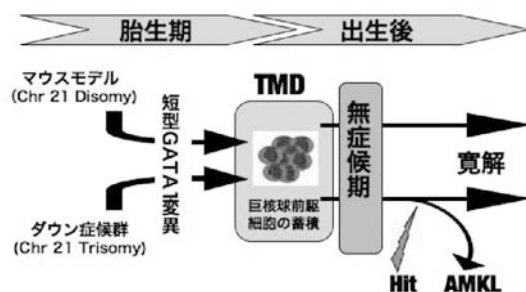
発症のメカニズムを解析する。

4. 研究成果

(1) GATA1 は赤血球系細胞の増殖・分化・細胞死抑制が GATA1 により統一的に制御されており, *Gata1* 遺伝子ノックダウンマウスヘテロマウスでは、ランダムな X 染色体の不活化によりノックダウンアレルが活性化した細胞において、この統御の破綻が未熟な赤血球前駆細胞の蓄積を招来し、その一部に白血病を発症する。一方、ダウン症候群関連巨核芽性白血病細胞 (AMKL) やその前癌状態である一過性骨髄増殖性疾患 (TMD) の芽球にみられる GATA1 変異体 (アミノ末端ドメインを欠失した短型 GATA1) を発現させるだけで、新生時期の TMD 様病態を引き起こすことができるが、その病態は生後まもなく消失し、AMKL 発症には至らないことを見いだした (図参照)。すなわち、GATA1 の量的異常 (ノックダウン変異) により赤血球系列の、また、GATA1 の質的異常 (短型 GATA1 変異) により巨核球系列の前癌病態が構築され、そこで異常に蓄積した前駆細胞に引き続いて起こる遺伝子変異が加わることにより白血病発症を発症するという、GATA 関連白血病における多段階発がんメカニズムを提唱した。



GATA1 の構造異常と巨核芽性白血病



(2) ノックダウンマウスに発症する白血病細胞には Hoechst33342 染色陰性の Side Population (SP) 細胞と非 SP 細胞とが混在し、SP 細胞群には自己複製能を獲得した細胞 (白血病幹細胞) が濃縮されていることを見いだした。興味深いことに、この白血病幹細胞は非 SP 細胞と同様の赤血球系細胞特異的な表面抗原を有している一方で、正常骨髄幹細胞と同様に細胞周期の進行が停止し、静止期にとどまっていた。5-fluorouracil (5-FU) を白血病マウスに投与すると、通常の白血病細胞は 5-FU により淘汰されるが、白血病幹細胞は正常造血幹細胞と同様に全く影響を受けず、むしろ細胞周期に移行し、急速にもとの白血病状態にもどった。興味深いことに、正常造血幹細胞

と異なり、ひとたび細胞周期に移行した白血病幹細胞は、二度ともとの静止期にはもどらず、白血病幹細胞数も増加した。以上より、再発白血病患者の病態増悪の原因のひとつに、不完全な治療による白血病幹細胞自体の悪性変化が関与している可能性が示唆された。

(3) *Gata2* 条件付きノックアウトマウスの骨髄では c-Kit/Sca1 陽性細胞が激減するが、*Gata2* 遺伝子ノックダウンマウスの骨髄では、むしろ骨髄球系前駆細胞が著増していること、また、*Gata2* 遺伝子ノックダウンマウスでは、幼児期より骨髄球前駆細胞の異常蓄積を認め、若年性骨髄単球性白血病様の病態を呈すること、を見いだした。このことは、造血幹細胞や多能性前駆細胞の恒常性維持には GATA2 発現量のダイナミックな変化による精緻な制御が必須であることを示している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Abe L, Shimizu R, Pan X, Hamada, H, Yoshikawa H, Yamamoto M. Stem cells of GATA1-related leukemia undergo pernicious changes after 5-fluorouracil treatment. *Exp. Hematol.* in press (査読あり)
2. Shimizu R, Engel JD and Yamamoto M. GATA-1 related leukemias. *Nat. Rev. Cancer* 8 279-287, 2008 (査読あり)
3. Saito S, Nouno K, . Shimizu R, Yamamoto M, and Nagata K. Impairment of erythroid and megakaryocytic differentiation by a leukemia-associated and t(9;9)-derived fusion gene product, SET/TAF-Ib-CAN/Nup214. *J Clin Pathol*, 214, 322-333, 2008 (査読あり)
4. Shimizu R, Hoshino T, Ohmori S, Nagano M, Pan X, Ohneda O, Khandekar M, Yamamoto M, Lim KC, Engel JD. Reduced BMP4 abundance in *Gata2* hypomorphic mutant mice result in uropathies resembling human CAKUT. *Gene Cells* 13 159-170, 2008 (査読あり)
5. 安倍加奈子, 清水律子, 山本雅之. GATA-1 の機能異常と白血病 -Leukemogenesis related to GATA-1 mutation- *日本産婦人科血液学会誌* 17, 1-8, 2008 (査読なし)
6. Yokomizo T, Takahashi S, Mochizuki N, Kuroha T, Ema M, Wakamatsu A, Shimizu R, Ohneda O, Osato M, Okada H, Komori T, Ogawa M, Nishikawa S, Ito Y, and

- Yamamoto, M. Characterization of GATA-1⁺ hemangioblastic cells in the mouse embryo. *EMBO J*, 26, 184-196, 2007 (査読あり)
7. Ferreira R, Wai A, **Shimizu R**, Gilemans N, Rottier R, von Lindern M, Ohneda K, Grosveld F, Yamamoto M, and Philipsen S. Dynamic regulation of Gata factor levels is more important than their identity. *Blood*, 109, 5481-5490, 2007 (査読あり)
 8. Khandekar M, Brandt W, Zhou Y, Dagenais S, Glover TW, Suzuki N, **Shimizu R**, Yamamoto M, Lim KC, and Engel JD. A *Gata2* intronic enhancer confers its pan-endothelia-specific regulation. *Development*, 134, 1703-1712, 2007 (査読あり)
 9. **Shimizu R**, Trainor CD, Nishikawa K, Kobayashi M, Ohneda K, and Yamamoto M. GATA-1 self-association controls erythroid development *in vivo*. *J Biol Chem*, 282, 15862-15871, 2007 (査読あり)
 10. Takeuchi Y, Yahagi N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimizu R, Sekiya M, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Yamamoto M, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Osuga JI, Shimano H. In vivo promoter analysis on refeeding response of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c expression. *Biochem Biophys Res Commun* 363, 329-335, 2007 (査読あり)
 11. **清水律子**, 山本雅之 GATA 因子スイッチングと GATA-1 関連白血病 *日本生化学学会誌* 79, 941-952, 2007 (査読あり)
- [学会発表] (計 24 件)
1. Hoshino T, **Shimizu R**, Yamamoto M, Hara A. Functional Analysis of GATA-2 in Auditory and Neuronal System. Midwinter Research Meeting of Association for Research in Otolaryngology. Phoenix, Arizona, USA, February 16-21, 2008 (Program p. 15)
 2. **Shimizu R**, Engel JD, Yamamoto M. Induction of Hyperproliferative Fetal Megakaryopoiesis by an N-terminally Truncated GATA1 Mutant. The 50th ASH Annual Meeting, Moscone Convention Center, San Francisco, CA, December 6-9, 2008. (Abstract p 1191)
 3. Yamamoto M, Moriguchi, T, Suzuki, M, **Shimizu R**. *Gata1* Gene Regulation and GATA1-related Leukemia The 16th Conference on Hemoglobin Switching, Asilomar, California, October 11-15, 2008
 4. **Shimizu R**, Engel JD, Yamamoto M. Induction of Hyperproliferative Fetal Megakaryopoiesis by an N-terminally Truncated GATA1 Mutant. The 16th Conference on Hemoglobin Switching, Asilomar, California, October 11-15, 2008
 5. 小林枝里, **清水律子**, 菊池優子, 山本雅之 *Gata1* 発現制御における血球特異的第 1 エキシソンの機能 遺伝情報 DECODE-平成 20 年度合同班会議 静岡県熱海ホテルニューアカオ、2008 年 6 月 30 日-7 月 2 日
 6. 小林枝里, **清水律子**, 菊池優子, 山本雅之 *Gata1* 発現制御における血球特異的第 1 エキシソンの機能 東北大学グローバル COE Network Medicine 創生拠点キックオフシンポジウム 東北大学東北大学長後会館、2008 年 9 月 1 日
 7. **清水律子** 造血幹細胞の未分化性維持機構に関わる骨髄ニッチの役割 特定領域研究<細胞の運命と挙動を支配する細胞外環境のダイナミズム> 京都国際会館、京都、2008 年 9 月 2-3 日
 8. 長谷川敦史, **清水律子**, 山本雅之 GATA1-FOG1 相互作用の欠損は溶血性貧血を惹起する 第 2 回リトリート大学院生研究発表会, 東北大学萩ホール, 仙台, 2008 年 12 月 6 日、(抄録集 p54)
 9. 小林枝里, **清水律子**, 山本雅之 急性巨核芽球性白血病の多段階発がんに関与する遺伝子変異の同定 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻ルネサンス事業第 2 回リトリート大学院生研究発表会 東北大学萩ホール、2008 年 12 月 6 日、(抄録集 p62)
 10. 長谷川敦史, **清水律子**, 山本雅之 GATA1-FOG1 相互作用の欠損は溶血性貧血を惹起する 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学学会大会 合同大会 (BMB2008), 神戸ポートアイランド, 神戸, 12 月 9-12 日、(抄録集 p606)
 11. **Shimizu R**, Hoshino T, Suzuki N, Yamamoto M. Transcription Factor GATA-2 Regulates Self-renewal of Hematopoietic Stem Cells. Stem cell Gordon Conference. Big Sky, Montana, USA, Sep. 9-14, 2007
 12. **Shimizu R**, Abe K, Yamamoto M. Stem cells in GATA-1 knockdown leukemia are held in quiescence and released into cell cycle after 5-fluorouracil treatment. The 11th Germany-Japan Cancer Workshop, Kyoto, Japan, Nov. 29-Dec. 1, 2007
 13. Abe K, **Shimizu R**, Pan X, Hamada H, Yoshikawa H, Yamamoto M. Analyses of leukemic stem cells of GATA-1 related leukemia. Stem cell Gordon Conference. Big Sky, Montana, USA, Sep. 9-14, 2007
 14. Saito S, Nouno K, **Shimizu R**, Yamamoto M, Nagata K. Increase of hematopoietic progenitors but impairment of erythroid and megakaryocytic differentiation in transgenic

- mice expressing SET-CAN Stem cell Gordon Conference. Big Sky, Montana, USA, Sep. 9-14, 2007
15. Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Maki K, **Shimizu R**, Yamamoto M, Mitani K. Leukemia-related transcription factor TEL expands erythroid precursors. Annual meeting of American Society of Hematology, Georgia World congress Center, Atlanta, GA, USA, Dec. 8-11. 2007
 16. 安部加奈子, **清水律子**, 吉川裕之, 山本雅之 Analyses of leukemic stem cells of GATA-1 related leukemia パシフィコ横浜、横浜、2007年10月3-5日(抄録集 p165)
 17. 江口真理子, 石前峰斎, 牧和宏, **清水律子**, 山本雅之, 三谷絹子 白血病関連転写因子 TEL は赤芽球系前駆細胞を増加させる 第69回日本血液学会 パシフィコ横浜、横浜、2007年10月11-13日(抄録集 p165)
 18. **清水律子**, 山本雅之 GATA-1 機能異常による白血病発症メカニズムの解析. 厚生労働省癌研究助成金「造血器腫瘍における染色体転座関連遺伝子の基礎的・臨床的研究」班会議, 国立がんセンター, 2007年10月26,27日
 19. 江口真理子, 石前峰斎, 牧和宏, **清水律子**, 山本雅之, 三谷絹子 白血病関連転写因子 TEL は赤血球系前駆細胞を増加させる 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会 合同大会パシフィコ横浜、横浜、2007年12月11-15日(抄録集 p165)
 20. **清水律子**, 大森慎也, 森口尚, 山本雅之 赤血球造血における SUMO 化 GATA-1 の生理的意義 (Functional Roles of GATA-1 Sumoylation in Erythropoiesis) 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学学会大会 合同大会パシフィコ横浜、横浜、2007年12月11-15日 (Workshop:抄録集 p157)
 21. 星野朝文, **清水律子**, 深水昭吉, 田淵経司, 原 晃, 山本雅之 聴器・神経系における GATA-2 の機能解析 (Functional analysis of GATA-1 in auditory and neuronal system) 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学学会大会 合同大会パシフィコ横浜、横浜、2007年12月11-15日(抄録集 p630)
 22. 安部加奈子, **清水律子**, 濱田洋実, 吉川裕之, 山本雅之 GATA-1 機能異常による白血病の発症を修飾する因子の遺伝学的解析 (Genetic analysis of modifying factors or leukemogenesis caused by GATA-1 dysfunction) 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学学会大会 合同大会パシフィコ横浜、横浜、2007年12月11-15日(抄録集 p755)
 23. 小林枝里, **清水律子**, 菊池優子, 山本雅之 GATA-1 タンパク質発現における血球特異的第1エキソンの機能 (Multiple functions of the *Gata1* gene first exon in hematopoiesis) 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学学会大会 合同大会パシフィコ横浜、横浜、2007年12月11-15日(抄録集 p380)
 24. 竹内謙憲, 矢作直也, 中川嘉, 関谷元博, 松坂賢, 位高啓史, 片岡一則, 長井良三, **清水律子**, 山本雅之, 山田信博, 大須賀淳一, 門脇孝 島野仁 Refeeding による SREBP-1c 遺伝子の転写活性調節機構の解析 (Analysis of SREBP-c gene promoter activity by refeeding) 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学学会大会 合同大会パシフィコ横浜、横浜、2007年12月11-15日(抄録集 p217, 437)
- [その他]
- がん特定統合がん領域国際交流委員会海外派遣事業報告書(第50回アメリカ血液学会)「第50回アメリカ血液学会総会に参加して」、2008年12月
<http://gantoku3.umin.jp/topics/shimizu.html>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
- 清水 律子 (SHIMIZU RITSUKO)
- 筑波大学・大学院人間総合科学研究科
- 研究者番号: 40226262