

## 第70回 広島大学研究科発表会（医学）

（平成 29年 8月 3日）

### 1. IL-5 and IL-6 are increased in the frontal recess of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients.

（好酸球性副鼻腔炎患者の前頭葉陥凹において IL-5 と IL-6 が上昇している）

久保田 和法

医歯薬学専攻・医学講座（耳鼻咽喉頭学・頭頸部外科学）

本研究では鼻副鼻腔内視鏡手術を行った好酸球性副鼻腔炎患者 36 名と非好酸球性副鼻腔炎患者 20 名を対象とした。手術時に鼻茸、篩骨洞粘膜、前頭陥凹粘膜の各部位に分けて検体を採取し、リアルタイム RT-PCR 法にて TGF- $\beta$ 、IL-5、IL-6、iNOS の mRNA 発現を測定し、2 群間で比較検討した。一部の粘膜を HE 染色と IL-5、IL-6 による免疫組織化学染色を行い、2 群における好酸球浸潤の程度、サイトカインの局在について比較検討した。研究の結果、好酸球性副鼻腔炎群の篩骨洞粘膜と前頭陥凹粘膜ではサイトカインの発現に有意差があることがわかった。IL-5 は好酸球性副鼻腔炎群の全ての副鼻腔粘膜に置いて非好酸球性副鼻腔炎群よりも高く発現していた。また好酸球性副鼻腔炎群内では前頭陥凹粘膜に置いて篩骨洞粘膜と比較して有意に IL-5、IL-6 の強発現を認めた。

### 2. Alteration of Arterial Mechanical Impedance Greater than that of Photoplethysmogram and Laser Doppler Flowmetry during Endoscopic Thoracic Sympathectomy

（胸腔鏡下胸部交感神経遮断手術中の動脈機械インピーダンスの変化は光電容積脈波やレーザードップラー血流計の変化よりも大きい。）

Elbegzaya Sukhdorj

医歯薬学専攻・医学講座（麻酔蘇生学）

【背景】光電容積脈波 (PPG) やレーザードップラー血流計 (LDF) は胸腔鏡下胸部交感神経遮断手術 (ETS) の効果判定に用いられる。我々が開発したモニターは動脈機械インピーダンスモデルにより末梢動脈の剛性 (K) を数値化する。この研究で我々は ETS 中の剛性 K を PPG と LDF 測定値と比較した。

【方法】全身麻酔下で ETS を受けた 79 人の手掌多汗症患者を対象とした。手術中の測定値は執刀および交感神経遮断手技の前後比として指数化し、統計解析した。

【結果】執刀に対する交感神経活動の増加および交感神経遮断に対する交感神経活動の減少の両方において、K は PPG や LDF よりも有意に大きな変化を示した。

【結論】剛性値 K は ETS 手術中の交感神経活動の変化による血管収縮・拡張反応を PPG と LDF より有意に強い反応を示しており、これは剛性値 K が ETS において PPG や LDF よりも優れたモニター機器であることを示している。

### 3. Effects of behavioural activation on the neural basis of metacognitive function in subthreshold depression: an fMRI study

（閾値下うつへのメタ認知機能の神経基盤に対する行動活性化の効果 - fMRI 研究 -）

塩田 翔一

医歯薬学専攻・医学講座（精神神経医科学）

1. Effects of behavioural activation on the neural basis of other perspective self-referential processing in subthreshold depression: a functional magnetic resonance imaging study

（行動活性化の抑うつのメタ認知機能への効果 - fMRI 研究 -）

2. The neural correlates of the metacognitive function of other perspective: a multiple regression analysis study

（他者視点を用いたメタ認知機能に関わる神経基盤の解明）

閾値下うつは抑うつ症状を有するがうつ病の診断基準を満たさない状態で、うつ病のハイリスク状態である。我々は、閾値下うつのメタ認知機能へ行動活性化がもたらす効果について神経科学的観点から検討した。検討 1 では、行動活性化によってポジティブなメタ認知課題中の背内側前頭前野の活動の増加と、抑うつ症状の軽減との関連が示唆された。行動指標として

ボタン押し反応時間の延長を認めたが、メタ認知機能が高まった場合にはボタン押し反応時間が延長することが報告されており、メタ認知機能の行動指標の改善と抑うつ症状の軽減との関連が示唆された。検討2では、メタ認知機能を評価する尺度の得点が高いほど、背内側前頭前野の活動が増加していたことから、背内側前頭前野の活動とメタ認知機能との関連が裏付けられた。これらの知見から、行動活性化によりメタ認知機能とそれに関わる背内側前頭前野の活動が向上し、抑うつ症状が軽減したと考えられた。

#### 4. Evaluation of ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity using genome editing in human cultured cells

(ヒト培養細胞株におけるゲノム編集を用いた ATM ヘテロ遺伝子変異による放射線感受性個人差への定量的評価)

Royba Ekaterina

医歯薬学専攻・放射線医学講座 (放射線ゲノム疾患)

It has been suggested that there are individual differences in radiosensitivity within human populations, and that the variations in DNA repair genes might determine this heterogeneity. However, it is difficult to quantify the effect of genetic variants on the individual differences in radiosensitivity, since confounding factors within human populations affect radiosensitivity.

To precisely quantify the effect of a genetic variation on radiosensitivity, we generated *ATM* heterozygous knock-out (*ATM*<sup>+/-</sup>) cell clones as a carrier model of a radiation-hypersensitive autosomal-recessive disorder, ataxia-telangiectasia (A-T) using the CRISPR-ObLiGaRe method combined with the CRISPR/Cas9 system. This approach enabled the insertion of a drug-resistant gene cassette tagged with the genomic CRISPR/Cas9 recognition sequence into the specific *ATM* locus via NHEJ activity in the hTERT-RPE1 cell line.

Based on the data of the semiautomatic radiosensitivity assays in *ATM*-edited cell clones, we concluded that A-T heterozygous null mutations had an effect of increasing cellular radiosensitivity by 2.6-fold, and suggested that they were indeed a genetic factor underlying individual differences in

radiosensitivity within human populations. We demonstrated that a semi-automated CBMN assay in the CRISPR/ObLiGaRe-mediated model cells could quantify the effect of *ATM* heterozygous mutations on radiosensitivity.

Established experimental flow can be used as a unique system for evaluating genetic factors underlying individual differences in radiosensitivity in human populations.

#### 5. Agreement among Goldmann applanation tonometer, iCare, and Icare PRO rebound tonometers; non-contact tonometer; and Tonopen XL in healthy elderly subjects

(健常高齢者を対象としたゴールドマン圧平式眼圧計, アイケア, アイケアプロ, ノンコンタクト眼圧計, トノペンXLの一致性)

加藤 良武

医歯薬学専攻・医学講座 (視覚病態学)

ゴールドマン圧平式眼圧計, アイケア, アイケアプロ, ノンコンタクト眼圧計, トノペンXLを用いて同一患者の眼圧を測定し, 眼圧値の一致性や再現性を検討した。

ゴールドマン圧平式眼圧計は平均  $14.0 \pm 2.8$  mmHg, アイケアは平均  $11.6 \pm 2.5$  mmHg, アイケアプロは平均  $12.6 \pm 2.2$  mmHg, ノンコンタクト眼圧計は平均  $13.6 \pm 2.5$  mmHg, トノペンXLは平均  $13.7 \pm 4.1$  mmHgであった。アイケアでは眼圧が低く測定される傾向にあり, 2眼圧計間の眼圧値差はアイケアと他の眼圧計間で有意差を認めた。それぞれの眼圧計における再現性は全ての眼圧計で良好であった。2眼圧計間の眼圧値の一致性は intraclass correlation coefficients 値でゴールドマン圧平式眼圧計, アイケア, アイケアプロ, ノンコンタクト眼圧計の間では  $0.576 \sim 0.700$  と良好であったが, トノペンXLと他の眼圧計間では  $0.201 \sim 0.384$  と低く, 他の眼圧計との差にばらつきが大きかった。

#### 6. Usability and reproducibility of tear meniscus values generated via swept-source optical coherence tomography and the slit lamp with a graticule method

(SS-OCT およびグラチクル搭載細隙灯顕微鏡による tear meniscus 評価の有用性と再現性)

今村 日利

創生医科学専攻 先進医療開発科学講座(視覚病態学)

【目的】① SS-OCT と細隙灯顕微鏡による tear meniscus (TM) の比較, TM の年齢変化の検討, ② 再現性の評価, ③ SS-OCT を用いて角膜中心およびそこから鼻側と耳側に 3 mm の部の TM 高 (TMH) を測定し各々を比較する。

【方法】①③対象は 90 人の健康成人。②新たに募った 30 人の若年者について intraclass correlation coefficients (ICCs) を求め検討。

【結果】TMH の平均値は, SS-OCT が細隙灯顕微鏡より有意に大きかった。両法とも高い再現性を認めた。年齢による TMH の変動はなかった。鼻側・耳側の位置での TMH は角膜中心での TMH より有意に小さかった。

【結論】細隙灯顕微鏡・SS-OCT 両法ともに高い再現性を示し臨床的に有用であると考えられる。我々の研究において tear meniscus は年齢による変化を認めなかったが, 測定する位置によって変化を認めた。

## 7. Significant Association Between FOXP3 Gene Polymorphism and Steroid-Resistant Acute Rejection in Living Donor Liver Transplantation.

(成人間生体肝臓移植において FOXP3 遺伝子多型とステロイド抵抗性拒絶反応には有意な相関がある)

Verma Sapana

医歯薬学専攻・医学講座(消化器・移植外科学)

制御性 T 細胞は拒絶時の抗ドナー免疫応答の抑制に寄与する細胞で, FOXP3 はその機能的なマスター遺伝子であり polymorphism が存在する。本研究は, 成人間生体肝臓移植 102 例を対象に, FOXP3-SNP (rs3761547, rs3761548, rs2364) を測定し, 急性細胞性拒絶反応 (ACR) との関連を解析した。術後 40 日以内の ACR は 16 例 (15.7%) に認めた。FOXP3 の SNP による ACR 発症との関連性は認めなかったが, FOXP3 rs3761548 において, A/C+A/Agenotype は, C/Cgenotype に比べて有意にステロイド抵抗性拒絶反応の発症率が高かった ( $P=0.0005$ )。FOXP3 遺伝子多型は, ACR 発症時におけるステロイド抵抗性拒絶反応の予測因子となり, 治療選択において有用である可能性が示唆された。

## 8. Chondrocyte Cell-Sheet Transplantation for Treating Monoiodoacetate-Induced Arthritis in Rats.

(モノヨード酢酸関節炎モデルに対する軟骨細胞シート移植治療)

林 聖樹

医歯薬学専攻・医学講座(整形外科)

細胞シート技術の開発により, 軟骨細胞シートを用いた骨軟骨損傷に対する臨床試験が開始された。しかしながら, 広範囲軟骨変性を伴う変形性関節症に対する有効性は明らかでない。本研究では, モノヨード酢酸 (MIA) を用いた広範囲軟骨変性を伴う関節炎モデルに対して軟骨細胞シート移植を行い, その治療効果について検討した。細胞シート移植群では, 非移植群に比較して肉眼的評価及び組織学的評価において有意に良好な組織修復を認めた。また, In vivo イメージングにより, 関節内に移植した細胞シートは術後 28 日目まで関節内に確認されたが, 修復組織には移植した細胞シート由来の細胞を認めず, 細胞シートからのパラクライン効果が修復の機序と考えられた。広範囲軟骨変性を認める病態においても, 軟骨細胞シートは有効な治療法となる可能性が示唆された。

## 9. Various meteorological conditions exhibit both immediate and delayed influences on the risk of stroke events: The HEWS-stroke study.

(脳卒中発症には気象変化が即時的, 遅発的に影響する)

向井 智哉

医歯薬学専攻・医学講座(脳神経内科学)

気象変化と脳卒中発症の関連を研究した研究は少ない。我々は当日の気温・気圧の他に発症 7 日前まで遡って気温・気圧の変化を検討し, 脳卒中発症への影響を検討した。広島県内の 7 つの病院に入院した 3935 名 (男性 2325 名, 平均年齢 73.5 歳) を対象とした。脳梗塞は発症当日の気温との関連はなかったが, 脳出血は高気温の日で発症が少なかった。脳梗塞発症は低気圧の日で少なく, 脳出血発症は高気圧の日で多かった。脳梗塞発症は発症前日から当日にかけて気温が増加すると増加した。また 5 日前から 4 日前にかけて気温が上がったときに増加する傾向であった。脳出血発症は高気温の日において少なかったが 5 日前から 4 日前に

かけて気温が低下した時に多かった。気圧変化と脳卒中発症の関連は認めなかった。当日の気象条件以外にも発症前の気象変化が遅発的に脳卒中発症に影響する事が示唆された。

#### 10. Role for loss of nuclear PTEN in a harbinger of brain metastases

(脳転移における核内 PTEN 消失の役割)

野坂 亮

創生医科学専攻・先進医療開発科学講座

(脳神経外科学)

**【緒言】** PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10) は主に PI3K-Akt pathway を負に制御し、細胞増殖シグナルを抑制する。PTEN の変異や欠損は種々の癌や遺伝性腫瘍において多く認められ、PTEN は腫瘍抑制遺伝子としてよく知られている。肺癌や乳癌からの転移性脳腫瘍において、PTEN の LOH (loss of heterozygosity) が高率に認められることや、乳癌において原発巣と比較して転移性脳腫瘍での PTEN mRNA の発現が著しく低いことが近年報告された。しかし、その詳細は解明されていない。今回我々は PTEN の局在に注目し、原発腫瘍と転移性脳腫瘍での細胞質内および核内における PTEN の発現を比較検討した。

**【対象と方法】** 1997 年から 2015 年までに当院で手術した 30 例を対象とした。PTEN の発現評価は免疫染色にて検討した。

**【結果】** PTEN の発現は転移性脳腫瘍で少なく ( $P < 0.05$ )、特に核内 PTEN に局限するとより少なかった ( $P < 0.0001$ )。

**【結語】** 転移性脳腫瘍では核内 PTEN の発現低下が顕著であり、核内 PTEN の消失による PTEN の機能喪失が脳転移に関わっている可能性が示唆された。

#### 11. Quality Evaluation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells for Cartilage Repair

(軟骨修復のための人骨髄間葉系幹細胞の品質評価)

白石 勝範

医歯薬学専攻・医学講座 (整形外科)

**【目的】** 軟骨修復能と相関するヒト骨髄間葉系幹細胞 (hMSCs) 由来の因子を探索すること。

**【方法】** 5 種類の hMSCs を用い、分裂速度とコロニー数から細胞増殖能を、またベレットカルチャーから軟骨分化能を評価した。一方、軟骨欠損モデルに hMSCs を移植後、Wakitani スコアによる組織学的評価から軟骨修復能を評価した。さらに hMSCs から total RNA とタンパクを抽出し、mRNA と microRNA とタンパクの発現解析から細胞機能や軟骨修復能との関連を調査した。

**【結果】** hMSCs の mRNA とタンパクの発現で、MYBL1 は増殖能および軟骨分化能と正の相関を、RCAN2 と TIMP1 と VEGF は負の相関を認めた。一方、Wakitani スコアと HLA-DRB1 が正の相関を、TMEM155, miR-486-3p, miR-148b, miR-93, miR-320B が負の相関を示した。軟骨修復能と、増殖能や軟骨分化能との間に相関関係は認めなかった。

**【考察】** hMSCs の増殖能と軟骨分化能は軟骨修復能と相関しなかった。軟骨修復能と相関する因子の HLA-DRB1, TMEM155, miR-486-3p, miR-148b, miR-93, miR-320B は、軟骨再生を目的とした hMSCs の品質評価に寄与する可能性がある。

#### 12. Combination therapy using molecular-targeted drugs modulates tumor microenvironment and impairs tumor growth in renal cell carcinoma.

(分子標的薬の併用療法は、腎細胞癌の癌微小環境を制御して、癌の増殖を阻害する)

北野 弘之

医歯薬学専攻・医学講座 (腎泌尿器科)

**【目的】** PDGF 受容体を阻害する TK 阻害剤 (スニチニブ: S) と mTOR 阻害剤 (エベロリムス: E) の併用による腎細胞癌微小環境への治療効果を解析した。

**【対象と方法】** 腎細胞癌同所移植マウスを無治療群 (C 群)・E 群・S 群・併用群 (ES 群) に分け摘出組織を用い、細胞増殖 (Ki67)、また癌間質における癌関連線維芽細胞 (CAF) の誘導と細胞外基質の増生 (Type-1 collagen)、血管新生 (CD31)、血管周囲に異常集簇する周皮細胞 (desmin) の割合を組織学的に評価した。

**【結果】** CAF の誘導、細胞外基質の増生、血管新生、周皮細胞の割合は E 群に比較し S 群で低下し、細胞増殖は S 群でなく E 群により抑制された。また周皮細胞の割合を除き、単独群より併用群にて、より強い抑制を認めた。

【結論】 mTORI は主に癌細胞を、TKI は主に癌間質を抑制し、両者の併用は腎細胞癌微小環境を効果的に抑制する。

13. Highly functional T-cell receptor repertoires are abundant in stem memory T cells and highly shared among individuals  
(高機能 T 細胞受容体は幹細胞様メモリー T 細胞分画に豊富に存在し個人間で高頻度に共有されている)

美山 貴彦  
創生医科学専攻・放射線ゲノム医科学講座  
(血液・腫瘍内科)

近年、新たに同定された stem-cell memory (SCM) T 細胞は、高い自己複製能と多分化能を有していることから、免疫記憶の根幹を形成する T 細胞群であると考えられているが、その中に包含される T 細胞クローンの特徴は明らかにされていない。今回我々は、次世代シーケンサーとシングルセルソーティング技術を用いた TCR の網羅的同定と機能解析により、サイトメガロウイルス抗原 (CMVpp65 NLV) 特異的 T 細胞レパトワにおいてドミナントクローンが、抗原ペプチドと結合力が強く、個人間で共有性の高い TCR を有していることを明らかにし、T 細胞亜分画において共有性の高い TCR を有するクローンが SCM に高頻度に存在することが確認できた。以上のことより、ウイルス免疫応答において SCM に存在する共有された TCR が、免疫記憶の主体となる機能的に優位なクローンの維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

14. Evaluation of end-tidal CO<sub>2</sub> pressure at the anaerobic threshold for detecting and assessing pulmonary hypertension  
(肺高血圧の診断及び評価における嫌気代謝閾値での呼気終末二酸化炭素分圧測定の有用性の検討)

東 昭史  
医歯薬学専攻・医学講座 (循環器内科学)

心肺運動負荷試験 (CPET) で得られる呼気ガス指標の嫌気代謝閾値レベルでの呼気終末二酸化炭素分圧 (PETCO<sub>2</sub> at AT) は肺動脈圧の上昇を反映する指標とされている。今回、この指標が右心カテーテル検査

(RHC) 上の血行動態パラメーターを反映し、肺高血圧症 (PH) の診断や評価法として有用かどうかを検討した。対象は RHC と CPET を同時期に施行した 155 例である。PETCO<sub>2</sub> at AT は mPAP と強い関連がみられ、重回帰分析でも独立した予測因子であった。ROC で検討した PH に対する PETCO<sub>2</sub> at AT の至適カットオフ値は 34.7mmHg であり検出率は感度 80%、特異度 86% であった。三尖弁逆流血流速度に PETCO<sub>2</sub> at AT を組み合わせた場合、特異度を大きく低下させることなく感度の上昇が得られ、スクリーニング検査としての妥当性が示された。

15. Regeneration of rat corpora cavernosa tissue by transplantation of CD133+ cells derived from human bone marrow and placement of biodegradable gel sponge sheet.  
(ヒト骨髄由来 CD133 陽性細胞移植とアルギン酸ゲルシートを用いた新たなラット陰莖再生)

井上 省吾  
医歯薬学専攻・医学講座 (腎泌尿器科学)

本研究では、薬剤抵抗性重症 ED への治療応用を目指し、ヒト骨髄由来 CD133 陽性細胞移植による陰莖海綿体の組織再生効果について検討した。8 週齢雄ヌードラットの片側陰莖白膜 (2 × 2 mm) を陰莖海綿体と一塊に切除し、陰莖海綿体損傷モデルを作成した。切除したのみの群 (切除群, n=8) に加えて、切除部位に足場としてアルギン酸ゲルシートを貼付した群 (シート群, n=6)、シートに CD133 陽性細胞を移植した群 (CD133 移植群, n=9)、および sham 手術を施行した群 (対照群, n=5) を設定した。CD133 移植群は対照群と同等の陰莖海綿体の機能的および組織学的な再生効果を認めた。定量リアルタイム PCR 法による解析では、CD133 移植群はシート群よりも NGF (p=0.031) および VEGF (p<0.001) の有意な発現上昇を認めた。以上の結果より、CD133 陽性細胞は、VEGF や NGF による間接的な作用により再生を促進し、血管新生や神経再生が実現した可能性が考えられた。ヒト骨髄由来 CD133 陽性細胞移植は、陰莖海綿体再生に関する新規的な治療選択肢になりうることが示された。

16. Significant augmentation of regulatory T cell numbers occurs during the early neonatal period  
(制御性 T 細胞は早期新生児期に著明に増加する)

早川 誠一  
展開医科学専攻・病態情報医科学講座（小児科学）

制御性 T 細胞 (Treg) は、広範な免疫細胞を抑制し、免疫の恒常性を維持している。新生児は出生後に多様な抗原へ暴露される。Treg は、抗原暴露による過剰な免疫反応を抑制することで、新生児期における環境変化に対する免疫の適応に関与していると考え検証を行った。新生児 49 例の臍帯血、新生児早期、後期末梢血を用いてフローサイトメトリーによる Treg の解析を行い、新生児期早期に抑制活性をもつ機能的な Treg の増加と活性化が起こっていることが示された。続いて、臍帯血と成人末梢血単核球を用いて、*in vitro* において抗 CD3 抗体刺激による Treg の誘導を行った。臍帯血リンパ球は成人末梢血リンパ球と比較し適切な刺激に応じ Treg が誘導されることが示された。以上の結果から、新生児期早期における機能的な Treg の増加は、出生後の環境変化に適応するための免疫学的な制御に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

17. Split-VMAT technique to control the expiratory breath-hold time in liver stereotactic body radiation therapy.  
(肝臓癌の体幹部定位放射線治療における呼気呼吸停止時間を制御する分割 VMAT 法)

Lin Yen Hwa  
医菌薬学専攻・医学講座（放射線腫瘍学）

#### Abstract

In this study, we consider split volumetric modulated arc therapy (split-VMAT) a feasible technique for a breath-hold application in stereotactic body radiation therapy (SBRT) when the outcomes are as good as the three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) and continuous-VMAT. Ten hepatocellular carcinoma cases were randomly selected. Eight beams were used for 3D-CRT technique. Continuous-VMAT and split-VMAT techniques used the same pair of partial arcs' range, but were split into smaller arcs to simulate breath-

hold in split-VMAT. 48 Gy over 4 fractions was administered to the 95% of planning target volume for all three techniques, using 10 MV flattening filter free X-ray beams. The mean dose of the normal liver was significantly lower in the split-VMAT than 3D-CRT. The percentage volume of the normal liver receives 5 Gy and 20 Gy, mean dose of stomach, and mean dose of spinal cord were lower in the split-VMAT, but not significantly different from the 3D-CRT. Split-VMAT had significantly higher conformity index and shorter total treatment time than the 3D-CRT. The dosimetric comparison between the split-VMAT and continuous-VMAT was not statistically significant. Split-VMAT is feasible for breath-holding liver SBRT, because it facilitates ease of clinical practice and produces better outcomes than 3D-CRT.

18. Identification of cooperative genes for E2A-PBX1 to develop acute lymphoblastic leukemia.  
(キメラ遺伝子 E2A-PBX1 と協調して急性リンパ球性白血病発症に関わる遺伝子の同定)

世良 康如  
医菌薬学専攻・放射線医科学講座（疾患モデル解析）

B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) で高頻度に認められる、t (1;19) (q23;p13) は、融合遺伝子 E2A-PBX1 を生じる。我々は、内在性 E2A の発現制御で、後天的誘導可能に E2A-PBX1 を発現するコンディショナルノックイン (cKI) マウスを作製した。E2A-PBX1 の発現を誘導したマウスは白血病を発症しないことから、マウス白血病ウイルス MOL4070A により、2 次的な遺伝子挿入変異を導入した。その結果、cKI マウスは、高頻度に種々の急性リンパ球性白血病を発症した。B-ALL を発症したマウスでは遺伝子 Zfp531 近傍へのウイルス挿入と、その過剰発現を確認した。さらに、t (1;19) を有するヒト ALL 細胞株において、Zfp521 のホモログ ZNF521 の発現上昇を見出した。以上の結果は、E2A-PBX1 と Zfp521/ZNF521 の過剰発現が協調して B-ALL 発症に寄与することを示唆している。