

平成30年9月28日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14632

研究課題名(和文)革新的免疫スイッチ法による新規腫瘍免疫制御戦略の構築

研究課題名(英文)Development of cancer immunity through innovative immune switch

研究代表者

上久保 靖彦 (Kamikubo, Yasuhiko)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60548527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：Cluster regulation of RUNX Transcription family:CROX戦略にてGVHD制御アレルギー制御が可能である。関連論文：Sci Rep. 2018 Apr23;8(1):6423.GVHDが制御される可能性が高いことが判明した。RUNX1 regulates KIT expression and is a novel therapeutic target in human mast-cell diseases.J Immunol May 1, 2017,マスト細胞から放出されるヒスタミンが抑制されることによりアレルギー反応が抑制される。

研究成果の概要(英文)：GVHD and Allergy can be regulated by Cluster regulation of RUNX Transcription family:CROX. Ref.Sci Rep. 2018 Apr23;8(1):6423.RUNX1 regulates KIT expression and is a novel therapeutic target in human mast-cell diseases.J Immunol May 1, 2017,Allergy is effectively regulated by CROX through down-regulate C-kit signaling,and through inhibit the mast cells releasing Histamine.

研究分野：血液・腫瘍学

キーワード：RUNX 遺伝子スイッチ CROX 担癌マウスモデル

### 1. 研究開始当初の背景

「免疫チェックポイント阻害薬」PD-1 抗体が開発され、現在様々な癌腫で臨床試験が行われているが、抗体療法のデメリットとして経済負担が大きいこと、服用方法が注射剤に限られること、過剰免疫反応(自己免疫性肝炎など)のコントロールの問題、「On・Off」スイッチなど容易なコントロールができないことなどのデメリットが指摘されている。今回我々は、容易に合成が可能であり、内服薬としての可能性が高く、抗腫瘍免疫に限らず微妙な調整により様々な観点より免疫を「On・Off」スイッチ可能なシステムを開発することに学術的な特色がある。負に制御・正に制御可能な(Py-Im)ポリアミドにより、様々な免疫疾患(膠原病・炎症性腸疾患・劇症肝炎・重症GVHD・HIV 感染症など)制御に地平を開く画期的な免疫遺伝子スイッチ法の開発が可能と考えられる。また Treg 及び免疫チェックポイント研究の新しい学術研究ツールとなる。

### 2. 研究の目的

RUNX1 制御遺伝子 cluster をスイッチする人工転写因子: (Py-Im)ポリアミド(以後・負に制御: Chb-RUNX1、正に制御: SAHA-RUNX1)を用い、T 細胞機構へ及ぼす影響と分子メカニズムを解明することにより制御性 T 細胞(Treg)遺伝子スイッチ法の開発及び、PD-L1 と PD-1 系を制御する免疫チェックポイントスイッチ法を開発する。

### 3. 研究の方法

制御性 T 細胞(Treg)制御機構の解明及びその Treg 遺伝子スイッチ法の開発

免疫チェックポイント分子 PD-L1・PD-1 を阻害する免疫チェックポイントスイッチ法の開発

新薬候補 Chb-RUNX1 (RUNX1 制御遺伝子 cluster 抑制)と SAHA-RUNX1 (RUNX1 制御遺伝子 cluster 促進)を用い A: 担癌免疫状態での解析; ノックイン腫瘍細胞移植モデル(宿主免疫残存) B: 正常免疫での解析 C: 移植免疫での解析(急性 GVHD モデル) D: マウスジェネティクスでの詳細解明にて Treg 数・機能面・PD-1・CTLA4、サイトカイン(IL2・TNF)などの検討を行い、新薬候補による遺伝子スイッチ法を開発する。急性 GVHD 制御・免疫活性化・免疫チェックポイント制御による抗腫瘍作用の増強などでマウス POC→用途知財の取得→臨床試験を目指した検討する。

### 4. 研究成果

以下の2つの課題を通じて解明し、臨床応用開発することを目的とした。制御性 T 細胞(Treg)制御機構の解明及びその Treg 遺伝子スイッチ法の開発

免疫チェックポイント分子(抗腫瘍免疫活性化阻害機構) PD-L1 と PD-1 系を阻害する免疫チェックポイントスイッチ法の開発

実績: Cluster regulation of RUNX Transcription family: CROX 戦略にて GVHD 制

御也アレルギー制御が可能である。関連論文: Sci Rep. 2018 Apr

23;8(1):6423. ( Receptor Tyrosine Kinase のアダプター蛋白である SOS1 が抑制され、MAPK が制御される NFKB が抑制される IL2 が抑制される) このことより

GVHD が制御される可能性が高いことが判明した。RUNX1 regulates KIT expression and is a novel therapeutic target in human mast-cell diseases. J

Immunol May 1, 2017, (C-Kit の発現が RUNX 抑制により制御され、マスト細胞から放出されるヒスタミンが抑制されることによりアレルギー反応が抑制される)

ことを解明した。PD1 の発現を制御する遺伝子 X が CROX (Cluster regulation of RUNX family)により抑制され、Treg が減少することが示唆されるデータを得た。

RUNX1~3 の単独抑制よりも、CROX の方がより効果的であるデータを得た。CROX により Treg が抑制されることが示唆されるデータを得た。担癌マウスモデルにおいて、

RUNX 抑制剤を投与すると、CD8T 細胞の集積が見られた。

### 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 14 件)

1. Uni M, Masamoto Y, Sato T, Kamikubo Y, Arai S, Hara E and Kurokawa M

Modeling ASXL1 mutation revealed altered hematopoiesis caused by derepression of p16Ink4a through aberrant PRC1-mediated histone modification Leukemia in press

2. Kamikubo Y

Genetic compensation of RUNX family transcription factors in leukemia.

Cancer Sci. 2018 Jun 8. doi: 10.1111/cas.13664.

3. Mitsuda Y, Morita K, Maeda S, Kashiwazaki G, Taniguchi J, Bando T, Hirata M, Kataoka T.R., Muto M, Kaneda Y, Nakahata T, Liu P.P, Adachi S, Sugiyama H and Kamikubo Y RUNX1 positively regulates ErbB2/HER2 signaling pathway through modulating SOS1 expression in gastric cancer cells.

Sci Rep. 2018 Apr 23;8(1):6423. doi: 10.1038/s41598-018-24969-w.

4. Masuda K, Shiga S, Kawabata H, Takaori-K A, Ichiyama S and Kamikubo Y

PAS positivity of erythroid precursor cells is associated with a poor prognosis in newly diagnosed myelodysplastic syndrome patients Int J Hematol. 2018 Mar 29. doi: 10.1007/s12185-018-2443-1.

5. Tokushige C\*, Morita K\*, Maeda S, Kiyose H, Noura M, Iwai A, Yamada M, Kashiwazaki G, Taniguchi J, Bando T, Hirata M, Kataoka

T.R, Nakahata T, Adachi S, Sugiyama H and Kamikubo Y. RUNX transcription factors potentially control E-selectin expressions in the vascular niche of mice bone marrow. *Blood Adv.* 2018 2:509-515; doi:https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009324

6. Maki H, Nannya Y, Imai Y, Yamaguchi S, Kamikubo Y, Ichikawa M, Nakamura F and Kurokawa M Nonmyelomatous ascites resulting from increased secretion of vascular endothelial growth factor in multiple myeloma *Intern Med.* 2018 Mar 1;57(5):725-727.doi:10.2169/internalmedicine.8886-17. Epub 2017 Nov 20.

7. Noura M\*, Morita K\*, Tokushige C, Maeda S, Kiyose H, Kashiwazaki G, Taniguchi J, Bando T, Yoshida K, Ozaki T, Matsuo H, Ogawa S, Liu P.P, Sugiyama H, Adachi S and Kamikubo Y. Autonomous feedback loop of RUNX1-p53-CBFB in acute myeloid leukemia cells. *Scientific Reports* 2017. 7: 16604 DOI:10.1038/s41598-017-16799-z

8. Okada K, Itoh H, Kamikubo Y, Adachi S and Ikemoto M Establishment of S100A8 Transgenic Rats to Understand Innate Property of S100A8 and Its Immunological Role" *Inflammation.* 2017 Sep 14. doi: 10.1007/s10753-017-0664-8.

9. Morita K\*, Maeda S\*, Suzuki K, Kiyose H, Taniguchi J, Liu P.P., Sugiyama H, Adachi S and Kamikubo Y. Paradoxical enhancement of leukemogenesis in acute myeloid leukemia with moderately-attenuated RUNX1 expressions. *Blood Adv.* 2017 Aug 8;1(18):1440-1451. doi:10.1182/bloodadvances.2017007591.

10. Morita K, Suzuki K, Maeda S, Matsuo A, Mitsuda Y, Tokushige C, Kashiwazaki G, Taniguchi J, Maeda R, Noura M, Hirata M, Kataoka T.R, Yano A, Yamada Y, Kiyose H, Tokumasu M, Matsuo H, Tanaka S, Okuno Y, Muto M, Naka K, Ito K, Kitamura T, Kaneda Y, Liu P.P, Bando T, Adachi S, Sugiyama H and Kamikubo Y Genetic regulation of the RUNX transcription factor family has antitumor effects. *J Clin Invest.* 2017 Jun 30;127(7):2815-2828. doi: 10.1172/JCI91788. Epub 2017 May 22.

11. Matsuo H, Shiga S, Imai T, Kamikubo Y, Toki T, Terui K, Ito E, Adachi S Purification of leukemic blast cells from blood smears using laser microdissection. *Int J Hematol.* 2017 Jul;106(1):55-59. doi: 10.1007/s12185-017-2227-z. Epub 2017 Apr 13.

12. Kamikubo Y\*, Sood R\* and Liu P.P Role of RUNX1 in hematological malignancies. *Blood.* 2017 Apr 13;129(15):2070-2082.doi:10.1182/blood-

2016-10-687830. Epub 2017 Feb 8.

13. Morita M, Nishinaka Y, Kato I, Saida S, Hiramatsu H, Kamikubo Y, Heike T, Nakahata T and Adachi S Dasatinib induces autophagy in mice with Bcr-Abl-positive leukemia. *Int J Hematol.* 2017 Mar;105(3):335-340.doi:10.1007/s12185-016-2137-5. Epub 2016 Nov 15.

14. Matsuo H, Nakamura N, Tomizawa D, Saito A, Kiyokawa N, Horibe K, Nishinaka Y, Tokumasu M, Itoh H, Kamikubo Y, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Tanaka S and Adachi S CXCR4 Overexpression is a Poor Prognostic Factor in Pediatric Acute Myeloid Leukemia With Low Risk: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Aug;63(8):1394-9. doi: 10.1002/psc.26035. Epub 2016 May 2.

〔学会発表〕(計 44 件)

1. 第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 11 月 30 日 ~ 2016 年 12 月 2 日 パシフィコ横浜 造血器腫瘍における分化誘導因子 KLF4 の機能解析 清瀬 大樹、森田 剣、前田 信太郎、鈴木 健聖、徳重 智恵子、山田 佳実、足立 壮一、上久保 靖彦

2. 58th Annual Meeting and Exposition ASH2016 December 3-6, 2016 San Diego US Cluster Regulation of RUNX Family By "Gene Switch" Triggers a Profound Tumor Regression of Diverse Origins Morita K, Suzuki K, Maeda S, Mitsuda Y, Yano A, Yamada Y, Kiyose H, Tokushige C, Liu P.P., Sugiyama H, Kamikubo Y and Adachi S 責任著者：上久保靖彦

3. 58th Annual Meeting and Exposition ASH2016 December 3-6, 2016 San Diego US Deciphering the Function of KLF4 as a Differentiation Inducer in Hematologic Malignancies Kiyose K, Morita K, Maeda S, Suzuki K, Adachi S and Kamikubo K

4. 58th Annual Meeting and Exposition ASH2016 December 3-6, 2016 San Diego US Paradoxical enhancement of leukemogenesis in acute myeloid leukemia cells with moderately attenuated RUNX1 expressions. Suzuki S, Morita K, Maeda S, Kiyose H, Kamikubo Y and Adachi S. 責任著者：上久保靖彦

5. 58th Annual Meeting and Exposition ASH2016 December 3-6, 2016 San Diego US Targeting Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia with a Novel Transcriptional Inhibitor Maeda S, Morita K, Suzuki K, Sugiyama H, Adachi S and Kamikubo Y

6. 第 21 回造血器腫瘍研究会 2017 年 2 月 17 日 ~ 2 月 18 日 熊本大学医学部山崎記念

館  
Cluster regulation of RUNX family by “ gene switch ” and “ anti-Super-enhancer ” triggers a profound tumor regression of diverse origins. 上久保靖彦  
7. 第33回京都がん研究会 平成29年3月17日 京都教育文化センター 京都 RUNX1 遺伝子クラスター制御による抗腫瘍戦略の構築 遺伝子クラスター制御による抗腫瘍戦略の構築 光田吉秀、森田剣、足立壮一、杉山弘、上久保靖彦  
8. 日本化学会第97春季年会 2017年3月16日 慶應義塾大学 日吉キャンパス Kashiwazaki G, Taniguchi J, Bando T, Kamikubo Y, Sugiyama H Analysis of Genomic DNA-Binding Sequences of an Alkylating PI Polyamide Conjugate by a High-Throughput Sequencer  
9. International symposium for the drug-discovery of the pyrrole-imidazole polyamides as novel biomedicines 平成29年2月24日(金) 日本大学桜門会館 A challenge to almighty anticancer agent development through “PI-P Gene Switch” Kamikubo Y  
10. 平成28年度東京大学医科学研究所共同利用・共同研究拠点 成果報告会 平成29年3月16日 p53 ミューテーション陽性腫瘍根絶を目指した人工アポトーシス誘導転写因子の開発 上久保靖彦  
11. AACR Annual Meeting 2017 April 6, 2017 Washington DC24. 2017年4月6日 RUNX1 positively regulates Erb2/HER2 signaling pathway through modulating the expression of SOS1 in gastric cancer cells. Mitsuda Y, Morita K, Maeda S, Suzuki K, Kashiwazaki G, Taniguchi J, Bando T, Sugiyama H, Adachi S and Kamikubo Y  
12. AACR Annual Meeting 2017 April 6, 2017 Washington DC24. 2017年4月6日 RUNX1 controls EGFR signaling pathway in non-small cell lung cancers. Matsuo A, Morita K, Maeda S, Suzuki K, Kashiwazaki G, Taniguchi J, Bando T, Sugiyama H, Adachi S and Kamikubo Y  
13. 千葉県がんセンター研究所集談会 平成29年4月19日 千葉県がんセンター 特別招待講演 A challenge to almighty anticancer agent development through “PI-P Gene Switch” and “ Super-computer simulation ” 上久保靖彦  
14. 京都大学 ベーリンガーインゲルハイムシンポジウム 平成29年5月19日 京都大学 A challenge to almighty anticancer agent development through “PI-P Gene Switch” Fighting against Lung Cancer and cancers diverse origins Kamikubo Y  
15. 第36回大阪血液学セミナー特別招待講演 平成29年6月9日大阪大学 銀杏会館 3F 人工遺伝子スイッチ法を用いた難治性

腫瘍増殖機構の解明と万能抗がん剤開発への挑戦 上久保靖彦  
16. 立命館大学第5回生命医科学コロキウム 特別招待講演 平成29年6月25日 万能抗がん剤への挑戦：人工遺伝子スイッチ法を用いた創薬システム 上久保靖彦  
17. 米国アレルギー学会(AAI) 平成29年5月1日 ワシントン DC RUNX1 regulates KIT expression and is a novel therapeutic target in human mast-cell diseases. Tokumasu M, Kataoka T.R, Noguchi Y, Morita K, Sugiyama H, Kamikubo Y and Adachi S 責任著者：上久保靖彦  
18. 22nd Congress of the European Hematology Association(EHA) Madrid, Spain June 22 - 25, 2017. Cluster regulation of RUNX family by “Gene Switch” triggers a profound tumor regression of diverse origins. Morita K, Suzuki K, Maeda S, Matsuo A, Mitsuda Y, Yano A, Yamada Y, Kiyose H, Tokushige C, Liu P.P, Adachi S, Sugiyama H and Kamikubo Y  
19. 第12回 Biomedical Frontier TOKAI (BMFT) ~ NIH (New Information of Health) in Japan 招待講演 万能抗がん剤への挑戦：“RUNX Gene Switch”&人工転写因子ライブラリーによる新規ドライバー探索 上久保靖彦  
20. 第26回日本 Cell Death 学会学術集会 東京 2017年7月24日~25日 RUNX 遺伝子クラスター制御による急性転化期慢性骨髄性白血病治療戦略の構築 鳥田紗英、前田信太郎、杉山弘、上久保靖彦 足立壮一 責任著者：上久保靖彦  
21. 第26回日本 Cell Death 学会学術集会 東京 2017年7月24日~25日 治療抵抗性神経内分泌型前立腺癌の新規治療法の構築 野口勇貴、割石菜月、足立壮一、杉山弘、上久保靖彦  
22. 兵庫医科大学特別講演 平成29年9月5日 抗がん剤耐性機構克服戦略構築の試み：人工遺伝子スイッチ法 上久保靖彦  
23. HIGO Program Seminar Cutting Edge Seminar 熊本大学 平成29年7月26日 A challenge to almighty anticancer agent; Anti-tumor potency of RUNX cluster regulation with “gene switch”. 上久保靖彦  
24. RUNX Philadelphia 2017 RUNX1 Research Program Nov 12-15 2017 Philadelphia USA “RUNX Gene Switch” Kamikubo Y  
25. 小児血液がん学会 2017年11月9日~11日 愛媛県民文化会館 愛媛 シンポジスト AML 治療 上久保靖彦  
26. 日本生理人類学会第76回大会 2017年11月18日・19日 京都大学シンポジウム「癌と人類学・そして人材育成モデルの構築を目指して」シンポジウムオーガナイザー：上久保靖彦  
27. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)【ワークショップ】 DNA 配列

認識副溝結合物質 (MGB) を応用した生体内のゲノム・エピゲノム構造介入 (3AW06) 平成 29 年 12 月 8 日 神戸 Diverse anti-tumor potencies of RUNX cluster regulation with gene switch technology Kamikubo Y

28. 平成 29 年第 76 回日本癌学会学術集会 9 月 28 日 ~ 30 日 Identification and functional analysis of Drebrin1, a binding protein of leukemia associated gene product BAALC Maki H, Yoshimi A, Shimada T, Arai S, Morita K, Kamikubo Y, Ikegawa M, Kurokawa M

29. 平成 29 年第 76 回日本癌学会学術集会 9 月 28 日 ~ 30 日 RUNX1-inhibition negatively control leukemia cell engraftment in the vascular niche through down-regulating E-selectin. Tokushige C, Morita K, Maeda S, Kiyose H, Noura M, Bando T, Hirata M, Kataoka T, Sugiyama H, Kamikubo Y and Adachi S. 責任著者: 上久保靖彦

30. 平成 29 年第 76 回日本癌学会学術集会 9 月 28 日 ~ 30 日 Antitumor potency of RUNX cluster regulation by “gene switch”. Morita K, Suzuki K, Maeda S, Matsuo A, Mitsuda Y, Yano A, Yamada Y, Kiyose H, Tokushige C, Liu P.P, Sugiyama H, Kamikubo Y and Adachi S. 責任著者: 上久保靖彦

31. 平成 29 年第 76 回日本癌学会学術集会 9 月 28 日 ~ 30 日 Paradoxical enhancement of leukemogenesis in AML with moderately-attenuated RUNX1 expressions Suzuki K, Maeda S, Morita K, Suzuki K, Taniguchi J, Sugiyama H, Kamikubo Y and Adachi S 責任著者: 上久保靖彦

32. 平成 29 年日本血液学会学術集会 東京 平成 29 年 10 月 RUNX1 enhances leukemia cell engraftment in the vascular niche through up-regulating E-selectin. Tokushige C, Morita K, Maeda S, Kiyose H, Noura M, Bando T, Hirata M, Kataoka R.T, Sugiyama S, Kamikubo Y and Adachi S 責任著者: 上久保靖彦

33. 平成 29 年日本血液学会学術集会 東京 平成 29 年 10 月 Antitumor potency of RUNX cluster regulation by “gene switch”. Morita K, Suzuki K, Maeda S, Matsuo A, Mitsuda Y, Tokushige C, Kashiwazaki G, Taniguchi J, Maeda R, Noura M, Hirata M, Kataoka T, Yano A, Yamada Y, Kiyose H, Tokumasu M, Matsuo H, Tanaka S, Okuno Y, Muto M, Naka K, Ito K, Kitamura T, Kaneda Y, Liu P.P, Bando T, Sugiyama H, Kamikubo Y and Adachi S 責任著者: 上久保靖彦

34. 平成 29 年第 76 回日本癌学会学術集会 9 月 28 日 ~ 30 日 The novel function of RUNX1 in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Maeda S, Morita K, Sugiyama H, Adachi S, and Kamikubo Y

35. Oral Session 3-15C

Molecular Mechanism of Leukemogenesis 1 [AML 発症の分子機構 1] 2017-10-22 13:20 - 14:20 座長: 上久保靖彦

36. 平成 29 年日本血液学会学術集会 東京 平成 29 年 10 月 Cell-autonomous feedback loop of RUNX1-p53-CBFB in acute myeloid leukemia cells. Noura M, Morita K, Tokushige C, Maeda S, Bando T, Sugiyama H, Kamikubo Y and Adachi S 責任著者: 上久保靖彦

37. 2017 年 12 月 4 日 (月) 『第 75 回佐賀ブルーアートイベント』特別講演: RUNX 遺伝子クラスター制御による難治性癌への挑戦: 白血病根絶を目指すコンソーシアム 上久保靖彦

38. 2017 Dec 9-12 59th Annual Meeting and Exposition ASH2017 Atlanta USA Cell-Autonomous Feedback loop of RUNX-p53 CBFB in Acute Myelogenous Leukemia Cells. Noura M, Morita K, Tokushige C, Maeda S, Kiyose H, Bando T, Yoshida K, Matsuo H, Ogawa S, Liu P.P, Sugiyama H, Kamikubo Y and Adachi S 責任著者: 上久保靖彦

39. 2017 Dec 9-12 59th Annual Meeting and Exposition ASH2017 Atlanta USA RUNX1 enhances leukemia cell engraftment in the vascular niche through up-regulating E-selectin. Tokushige C, Morita K, Maeda S, Kiyose H, Noura M, Bando T, Hirata M, Kataoka T, Sugiyama H, Kamikubo Y, and Adachi S 責任著者: 上久保靖彦

40. 2018 年 1 月 26 日 (金) 第 22 回造血器腫瘍研究会 横浜市立大学 『造血器悪性腫瘍における RUNX ファミリーバランスモデル』口演 上久保靖彦

41. 京都大学産学情報交流会 主催: 一般社団法人芝蘭会 産学情報交流部 京都 2018 年 3 月 8 日 特別講演 人工遺伝子スイッチ法 (PI-ポリアミド) による京都大学発革新的創薬イノベーション 上久保靖彦

42. 第 35 回京都在がん研究会 平成 30 年 3 月 16 日 CRPC-NE における RUNX2-癌幹細胞因子 X Axis の重要性の提唱 野口勇貴, 割石菜月, 岩井詩咲花, 鳶田紗英, 小原萌香, 沖中えりか, 小林柴乃, 鈴木雄太, 杉山弘, 足立壮一, 上久保靖彦

43. 第 35 回京都在がん研究会 平成 30 年 3 月 16 日 遺伝子スイッチ法を用いた、悪性ラプドイド腫瘍に対する新規治療戦略の構築 三上真充, 大封智雄, 平松英文, 岩井篤, 金谷卓弥, 高崎作歩, 古市華菜, 野口勇貴, 鈴木雄太, 杉山弘, 上久保靖彦, 足立壮一 責任著者: 上久保靖彦

44. 日本化学会第 98 春季年会 2018 年 3 月 21 日 柏崎玄伍・板東俊和・上久保靖彦・杉山弘 Safety Study and Pharmacokinetics of an Alkylating PI Polyamide with Antitumor Effects [図書](計 3 件)

1. 能浦 三奈、上久保 靖彦

科学評論社 月刊『血液内科』  
RUNX1-p53-CBFB フィードバックループによるAML薬剤耐性化機構

2. 野口 勇貴・能浦 三奈・岩井 詩咲花・  
鳥田 紗英・鈴木 雄太・杉山 弘・足立 壮一・  
上久保 靖彦 日本小児血液がん学会雑誌 6月号総説 CROX: (Cluster Regulation of RUNX) による新規急性骨髄性白血病制御戦略の提唱

3. 上久保靖彦 科学評論社 月刊『血液内科』(HEMATOLOGY Vol.75 No.5) 造血器悪性腫瘍におけるRUNX1の意義  
〔産業財産権〕

出願状況(計 3件)

名称: RUNX 阻害剤

発明者: 杉山弘・上久保靖彦

権利者: 京都大学

種類: 特願

番号: 特願 2016-234399

出願年月日: 2016年7月29日

国内外の別: 国内

名称: RUNX 阻害剤

発明者: 杉山弘・上久保靖彦

権利者: 京都大学

種類: PCT

番号: PCT/JP2017/026578

出願年月日: 2017年7月21日

国内外の別: 国外

名称: RUNX 結合配列を標的とする医薬組成物およびRUNX阻害剤

発明者: 杉山弘・上久保靖彦

権利者: 京都大学

種類: 特願

番号: 特願 2018-101788

出願年月日: 2018年5月28日

国内外の別: 国内

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

1. 平成29年05月23日

遺伝子スイッチ法を用いた難治性白血病の治療手法を考案 - 複数の遺伝子を包括的に抑制することで抗腫瘍効果を確認 -

[http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research\\_results/2017/170523\\_2.html](http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/170523_2.html)

2. 平成29年8月9日

急性骨髄性白血病の新しい転写因子調節メカニズムを解明 従来とは逆にがん抑制遺伝子をターゲットにした治療戦略を提唱

[www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research\\_results/2017/180808\\_1.html](http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/180808_1.html)

3. 平成29年12月26日

急性骨髄性白血病の抗がん剤耐性メカニズム一部解明

[http://www.sci.kyoto-u.ac.jp/ja/news/detail\\_779.html](http://www.sci.kyoto-u.ac.jp/ja/news/detail_779.html)

4. 平成30年4月6日

骨髄微小環境・骨髄血管内皮ニッチを制御する新手法で、マウス白血病モデルで延命効果を確認 新しい骨髄ニッチ制御法の可能性

[www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research\\_results/2017/180302\\_2.html](http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/180302_2.html)

5. ホームページ

[http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/research/human\\_health/mt0303/](http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/research/human_health/mt0303/)

6. ホームページ

[http://www.med.kyoto-u.ac.jp/en/organization-staff/research/human\\_health/mt0303/](http://www.med.kyoto-u.ac.jp/en/organization-staff/research/human_health/mt0303/)

7. ホームページ

<http://adachilab.web.fc2.com/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上久保 靖彦 (KAMIKUBO Tasuhiko)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号 60548527

(2) 研究分担者

杉山 弘 (SUGIYAMA Hiroshi)

京都大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号 50183843

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし

( )