

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04052

研究課題名(和文) 難治性白血病の統合的病態解析と革新的治療の開発

研究課題名(英文) Elucidation of pathogenesis and novel therapeutics for refractory leukemias

研究代表者

黒川 峰夫 (KUROKAWA, MINEO)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80312320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,200,000円

研究成果の概要(和文)：難治性急性骨髄性白血病(AML)として知られるEVI1陽性型白血病の病態の一端を、疾患モデルマウスや遺伝子改変細胞株を利用し解明した。具体的には、正常状態から前白血病状態、AML状態それぞれの病態を形成する分子を抽出するとともに、難治性AMLの病態形成に関わる共因子・ヒストン修飾・エンハンサー・転写調節・代謝調節などのEVI1の機能の一部を明らかにした。AMLヒト検体を用いた解析により、治療抵抗性をもたらす新規遺伝子変異としてBCORやMAP4K2を見出し、治療抵抗性のメカニズムの一端を明らかにした。DNMT3A変異修復株を用いたNGS解析により、AMLにおけるその機能的意義を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性白血病の治療開発を推進するためには、網羅的解析技術により遺伝子異常を同定することに加え、エピジェネティクス、代謝、骨髄造血環境など、難治性病態を形成する異常の相互作用を、*in vitro*、*in vivo*の適切なモデルを活用して明らかにし、治療標的化する必要がある。今回我々はEVI1陽性型白血病の発症・難治化機構の解明と、白血病特異的な標的・協調因子の探索、エピジェネティクス異常に基づく白血病モデルマウスを用いた解析、治療抵抗性をもたらす新規遺伝子変異の同定とその機能解析を行い、難治性白血病の病態の一端を明らかにした。

これらの結果より、難治性白血病の新規治療開発の基盤モデルを確立した。

研究成果の概要(英文)：The pathogenesis of EVI1-positive leukemia, known as refractory acute myeloid leukemia (AML), has been elucidated using mouse models and genetically modified cell lines. Specifically, we extracted molecules that contribute to the pathogenesis of the normal, preleukemic, and AML states, and clarified some of the functions of EVI1, such as co-factors, histone modifications, enhancers, transcriptional regulation, and metabolic regulation, that are involved in the pathogenesis of refractory AML.

The functional significance of EVI1 in AML was elucidated by NGS analysis using DNMT3A mutation repair strains.

Using human AML specimens, we identified BCOR and MAP4K2 as novel mutations that confer resistance to treatment, and elucidated part of the mechanism of resistance to treatment.

研究分野：血液・腫瘍病態学

キーワード：急性骨髄性白血病

1. 研究開始当初の背景

難治性白血病の治療開発を推進するためには、網羅的解析技術により遺伝子異常を同定することに加え、エピジェネティクス、代謝、骨髓造血環境など、難治性病態を形成する異常の相互作用を、*in vitro*、*in vivo* の適切なモデルを活用して明らかにし、治療標的化する必要がある。造血器腫瘍の治療では抗体医薬や分子標的治療薬などの新規治療による治療成績の向上が見られる一方、急性骨髄性白血病(AML)などの骨髓系腫瘍では新規治療の開発が遅れており、特に難治性白血病に対する効果的な治療薬が切望されている。近年、難治性骨髄系腫瘍では遺伝子異常の解明が進んだが、エピジェネティクス、代謝、微小環境のさまざまな異常が見られることがわかりつつある。本研究は、(1)難治性白血病の代表例である EVI1 陽性型白血病の発症・難治化機構の解明と、白血病特異的な標的・協調因子の探索、(2) エピジェネティクス異常に基づく白血病モデルマウスを用いた、難治性白血病の病態解明、(3) 治療抵抗性をもたらす新規遺伝子変異の同定とその機能解析、を中心に、疾患モデルマウス、臨床情報とリンクされた豊富なヒト臨床検体を駆使して、細胞から個体までの様々なレベルにおいて難治性白血病の病態解明と治療標的の探索および治療効果の検証を行い、難治性白血病の新規治療開発の基盤を確立する。

2. 研究の目的

本研究では、エピジェネティクス、代謝、微小環境の異常の相互作用のそれら病態的意義を統合的に明らかにする。このために白血病モデル動物、臨床情報とリンクしたヒト症例サンプルを駆使して、細胞内パスウェイ、細胞間相互作用、個体の各レベルでの病態解析を行い、AML の難治性病態の基盤となる分子機構とその治療標的を明らかにし、革新的な治療標的に対する新規治療開発の基盤を確立する。

3. 研究の方法

(1)EVI1 陽性型白血病の発症・難治化機構の解明と、白血病特異的な標的・協調因子の探索

EVI1 は転写因子であり、EVI1 が活性化される白血病は最も難治性であり、その治療標的の同定と制御は重要な課題である。EVI1 は正常造血幹細胞の維持にも重要な因子であることから、AML における EVI1 の治療標的化を実現するためには、正常造血幹細胞および AML 発症前後における EVI1 高発現造血幹前駆細胞の標的遺伝子を網羅的に明らかにし、AML 特異的な EVI1 の機能や作用標的を同定する必要がある。まず正常造血細胞における EVI1 の転写標的を同定するために、Evi1 遺伝子座の 3'末端に Flag タグを挿入した Evi1-Flag ノックインマウスおよび造血細胞株を作製し、EVI1 に対するクロマチン免疫沈降(ChIP)を行った。一方、レトロウイルスを用いて Evi1 を導入した造血細胞を同系マウスに移植すると白血病を発症する(Blood 2011)。このマウスは、移植後 1 か月程度で骨髓異形成症候群(MDS)に類似した前白血病状態を呈し、徐々に進行して 4-6 か月程度で AML に至る。また我々はさまざまな白血病において Evi1 発現細胞を可視化できる Evi1-GFP レポーターマウスをすでに作製した(Oncogene 2014)。これらのマウスから正常、MDS 様病態、および AML 発症後のそれぞれの病期の EVI1 高発現骨髄細胞分画を採取し、RNA シーケンス(RNA-seq)による網羅的発現解析、EVI1 に対する ChIP シーケンス(ChIP-seq)を行った。この解析により、正常造血幹細胞、EVI1 高発現 MDS 細胞および EVI1 陽性型白血病細胞に特異的な EVI1 の共因子・転写標的の同定を進めた。

(2) エピジェネティクス異常に基づく白血病モデルマウスを用いた、難治性白血病の病態解明

DNA メチル化酵素 DNMT3A はヒト AML で高頻度に変異を認める遺伝子である。これまでに我々は、造血細胞特異的に変異型 Dnmt3a を発現するコンディショナル KI マウスを作製した。このマウスは造血幹細胞分画の増幅は認めるものの、白血病は発症せず、前白血病状態のクローン造血を呈する。このマウスから造血幹細胞を採取し、DNMT3A 変異と協調して AML を発症する因子を探索した。これまでに我々は Dnmt3a KI マウスでは p53 が活性化されることを見いだして、これは DNMT3A 変異による前白血病性クローン造血では、p53 が白血病への進展を抑制している可能性を示唆する。DNMT3A 変異陽性造血細胞では p53 経路が活性化することにより白血病化を妨げているという仮説の下に、p53 遺伝子ヘテロノックアウトのバックグラウンドで DNMT3A 変異を有するマウスを作製し、その機能的意義を解析した。DNMT3A 変異遺伝子の病態はマウスモデルに加えて、白血病細胞株を用いた解析も行い、CRISPR/Cas9 による変異修復株を作成してノックアウトスクリーニングや RNA シーケンスによる解析を行った。

(3) 治療抵抗性をもたらす新規遺伝子変異の同定とその機能解析

AML の治療抵抗性に関係する未知の遺伝子変異を同定するため、継時的に採取した複数

のサンプルが解析可能な治療抵抗性 AML 症例について、治療前後の骨髄検体を用いて全エクソシーケンス(WES)を行った。その結果、治療感受性 AML と比較して、転写抑制因子である BCOR の短縮型変異が高頻度に検出された (Honda et al. ASH annual meeting 2016)。本研究では、BCOR ノックアウトヒト白血病細胞株および、その細胞株を免疫不全マウスに皮下注射することにより異種移植マウスモデルを作成し解析することで、治療抵抗性 AML の病態形成における BCOR の機能を明らかにする。

一方高リスク MDS に対して、これまでに生存期間の延長効果が証明されている薬剤は DNA メチル化酵素阻害剤アザシチジン(AZA)である。AZA は高齢者 AML における有効性も証明されているが、いずれの疾患に対してもその効果は一時的で、根治は困難である。われわれはこの AZA 抵抗性獲得の機序を明らかにするため、MDS 症例の AZA 治療前・治療奏効中・治療不応期の骨髄検体よりゲノムを抽出し WES を行い、MAPK 経路に關与するキナーゼ MAP4K2 の変異を同定した (Tsukamoto et al. ASH annual meeting 2017)。この変異を導入した細胞株は AZA 抵抗性となる。本研究では、AZA 抵抗性原因分子の同定を継続するとともに、ヒト検体を用いて、MAP4K2 および関連経路の異常が AZA 耐性 MDS 例においてどの程度の頻度で見られるか、さらに MAP4K2 が AZA 抵抗性をもたらす機序を、MDS 由来 AML 細胞株を用いた生化学実験で行った。また MAP4K2 が AZA 抵抗性の MDS/AML の治療標的になりうるかどうかを、AML 細胞株、MDS のモデルとなる NUP98-HOXD13 トランスジェニックマウスを用いて検証した。

4. 研究成果

(1) EVI1 陽性型白血病の発症・難治化機構の解明と、白血病特異的な標的・協調因子の探索
フルクトース-1,6-ビスフォスファターゼ(FBP1)は、糖新生の律速酵素でありペントース・リン酸回路を活性化するが、MDS 期から AML 期にかけて亢進していること、この FBP1 が EVI1 陽性型白血病細胞で活性化され、FBP1 を阻害することによって EVI1 陽性型白血病の顕著な増殖抑制が得られることを見いだした。EVI1 をマウス造血幹細胞に過剰発現させると Fbp1 の mRNA および蛋白量が速やかに上昇した。EVI1-FLAG を過剰発現した細胞で FLAG を用いた ChIP-qPCR を行い、EVI1 が Fbp1 のプロモーター・エンハンサー領域に結合していたことから、EVI1 は FBP1 の発現を直接促進する可能性が示唆された。更に Evi1 は Fbp1 をはじめとする解糖系とペントースリン酸経路の酵素群のエンハンサー領域にも結合することを示し、統合的な転写調節を介してペントースリン酸経路を活性化させている可能性を見出した。Evi1 を高発現させることで Fbp1 の発現上昇が得られる細胞株を用いたメタボローム解析で、ペントースリン酸経路の活性化が実際に生じていることを示した。

MLL-AF9 または-ENL 融合遺伝子を EVI1-GFP マウスから Lineage 陰性、c-kit 陽性、Sca-1 陽性 (LSK) 分画細胞にレトロウイルスで形質導入し、その後、致死的に照射された同系マウスに移植することにより、マウス EVI1-GFP AML モデルを生成した。AML 細胞のクローン原性および白血病誘発の可能性、特にこれらのマウスからの顆粒球マクロファージ前駆表現型 (L-GMP) を持つ白血病細胞を、GFP 発現に従って比較したところ、GFP 陽性 L-GMP は、GFP 陰性 L-GMP よりも、半固形培地でのコロニー形成活性が低く、白血病へ移行する能力が低い傾向があった。ただし、GFP 陽性 L-GMP は、二次移植モデルでの生存期間が短いことを特徴とする、より攻撃的な形態の AML を誘発した。これらの結果により難治性白血病の代表例である EVI1 陽性白血病の発症・難治化機構の一部を明らかにした (Masamoto et al. 2020 日本血液学会学術集会)。

FLAG タグを Evi1 遺伝子の 3' 端にノックインしたマウス造血細胞株を用いた ChIP-seq、FLAG タグ付加 Evi1 遺伝子の過剰発現によって発症したマウス白血病細胞を用いた ChIP-seq の結果の比較、また Evi1 遺伝子をノックアウトしたマウス造血細胞を用いて施行した RNA-seq と、Evi1 高発現白血病マウスでの RNA-seq のデータの比較から、正常造血・白血病特異的な Evi1 の下流標的遺伝子の候補を複数得た。また、FLAG タグを Evi1 遺伝子の 3' 端にノックインしたマウスの作製に成功した。上記解析の結果見出された正常造血特異的な Evi1 の下流標的候補である Gfi1 は、過剰発現させることで Evi1 をノックアウトしたマウス造血細胞の造血能を ex vivo, in vivo の系で rescue したことより、GFI1 は EVI1 と協調し造血幹細胞の幹細胞性の維持に関わっている可能性が示唆された (Chiba et al. 2020 ASH annual meeting)。

これらの解析により、正常状態から前白血病状態、AML 状態それぞれの病態を形成する分子を抽出するとともに、難治性 AML の病態形成に関わる共因子・ヒストン修飾・エンハンサー・転写調節・代謝調節などの EVI1 の機能の一部を明らかにした。

(2) エピジェネティクス異常に基づく白血病モデルマウスを用いた、難治性白血病の病態解明

p53 遺伝子ヘテロノックアウトのバックグラウンドで DNMT3A 変異を有するマウスは、それぞれの要素のみを持つマウスと比較して生存期間の短縮がみられた。また掛け合わせマウスの長期造血幹細胞を用いコロニーアッセイを行い同様の比較を行ったところ継代数の延長がみられた。以上より DNMT3A 変異陽性血球の白血病化阻害では p53 経路が一定

の役割を果たしていると考えられた。CRISPR/Cas9 による DNMT3A 変異修復株を用いたノックアウトスクリーニングや RNA シークエンスによる解析により、DNMT3A 変異は AML の病態維持には必須ではないものの、以前我々がマウスモデルで関連を報告した、PRC1 複合体の一つ RING1B と協調する傾向が確認された。

(3) 治療抵抗性をもたらす新規遺伝子変異の同定とその機能解析

ヒト検体より同定された MAP4K2 変異遺伝子の外因性発現を行った MDS 由来 AML 細胞株および CRISPR/Cas9 システムで作成した遺伝子変異の片アレルノックインを導入した細胞株の両者においてアザシチジン投与後の増殖能の評価を行い、アザシチジン耐性が獲得されること確認した。また MAP4K2 変異遺伝子の外因性発現を行った細胞株ではアザシチジン投与後のアポトーシス亢進が認められないことが認められた。

加えてアザシチジン耐性惹起に関する分子学的機序の解析として、MAP4K2 が関わる TNF- α と JNK 経路に着目した。まずアザシチジン投与時に変異遺伝子の外因性発現を行った MDS 由来 AML 細胞株では TNF- α の発現が上昇することを定量 PCR で捉えた。またこの現象は TNF- α 投与時にも同様に認められた。更にはウェスタンブロッティングを用いて、MAP4K2 遺伝子変異導入に伴うユビキチン化低下による MAP4K2 蛋白の安定性の向上が起こり、それにより TNF- α 投与時に JNK 経路の活性化することを証明した。

また MAP4K2 変異体の過剰発現が MDS の病勢自体に影響を及ぼすかどうか *in vivo* での MDS モデル・NUP98-HOXD13 マウスを用いて行った検証では、MAP4K2 変異体の過剰発現を導入した NUP98-HOXD13 マウス由来の末梢血キメリズムは、コントロールの末梢血キメリズムと比較して低く保たれており、MAP4K2 変異体の過剰発現自体はアザシチジン非投与下において MDS 病勢の悪化に寄与しないことが示された。

BCOR ノックアウトヒト白血病細胞株は *in vitro* において AML 治療のキードラッグであるイダマイシン、シタラピンに対する抗癌剤感受性が低下していた。さらにこの細胞株を免疫不全マウスに皮下注射することにより作成した異種移植マウスモデルにおいては、BCOR ノックアウトは *in vivo* においても抗癌剤感受性の低下をきたした。この結果より、AML において BCOR の短縮型変異が治療抵抗性に関わっている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Backx E, Wauters E, Baldan J, Van BM, Michiels E, Heremans Y, De Paep Diederik L, Kurokawa M, Goyama S, Bouwens L, Jacquemin P, Houbracken I, Rooman I	4. 巻 1
2. 論文標題 MECOM permits pancreatic acinar cell dedifferentiation avoiding cell death under stress conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Differentiation	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41418-021-00771-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maki H, Yoshimi A, Shimada T, Arai S, Morita K, Kamikubo Y, Ikegawa M, Kurokawa M	4. 巻 94
2. 論文標題 Physical interaction between BAALC and DBN1 induces chemoresistance in leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 31 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2020.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Noura M, Morita K, Kiyose H, Matsuo H, Nishinaka-Arai Y, Kurokawa M, Kamikubo Y, Adachi S	4. 巻 10
2. 論文標題 Pivotal role of DPYSL2A in KLF4-mediated monocytic differentiation of acute myeloid leukemia cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76951-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Toda G, Soeda K, Okazaki Y, Kobayashi N, Masuda Y, Arakawa N, Suwanai H, Masamoto Y, Izumida Y, Kamei N, Sasako T, Suzuki R, Kubota T, Kubota N, Kurokawa M, Tobe K, Noda T, Honda, Accili D, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K	4. 巻 79
2. 論文標題 Insulin- and Lipopolysaccharide-Mediated Signaling in Adipose Tissue Macrophages Regulates Postprandial Glycemia through Akt-mTOR Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 43 ~ 53.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2020.04.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ye J, Huang A, Wang H, Zhang AM, Y., Huang X, Lan Q, Sato T, Goyama S, Kurokawa M, Deng C, Sander M, Schaeffer DF., Li W, Kopp JL., Xie R	4. 巻 11
2. 論文標題 PRDM3 attenuates pancreatitis and pancreatic tumorigenesis by regulating inflammatory response	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-2371-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shull LC, Sen R, Menzel J, Goyama S, Kurokawa M, Artinger KB	4. 巻 461
2. 論文標題 The conserved and divergent roles of Prdm3 and Prdm16 in zebrafish and mouse craniofacial development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 132 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2020.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda K, Jo T, Miyauchi M, Toyama K, Nakazaki K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kurokawa M	4. 巻 1
2. 論文標題 Difference of preventing effects of G-CSF according to age in patients with malignant lymphoma: A nation-wide analysis in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ise M, Matsuda K, Shimura A, Masamoto Y, Kurokawa M	4. 巻 1
2. 論文標題 Primary prophylaxis with pegfilgrastim during the first cycle of R-CHOP to avoid reduction of dose intensity in elderly patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03118-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oyama Y, Yasunaga M, Honda A, Maki H, Masamoto Y, Kobayashi T, Wakabayashi Y, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M	4. 巻 27
2. 論文標題 Severe cellulitis caused by <i>Achromobacter xylosoxidans</i> after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 770 ~ 772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.12.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki K, Honda A, Shinozaki-Ushiku A, Fujioka Y, Maki Hi, Toyama K, Ushiku T, Kurokawa M	4. 巻 1
2. 論文標題 A case of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with autopsy-proven fatal myocardial ischemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04027-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ebisawa K, Masamoto Y, Tokushige J, Nishi H, Honda K, Hinata M, Toyama K, Nangaku M, and Kurokawa M.	4. 巻 98(8)
2. 論文標題 Tocilizumab for focal segmental glomerulosclerosis secondary to multicentric Castleman's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1995-1997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-019-03616-y.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki K, Miyauchi M, Ogura M, Shimura-Nukina A, Toyama K, Nakazaki K, Watadani T, Abe O, and Kurokawa M.	4. 巻 110(3)
2. 論文標題 Arteritis after the administration of granulocyte colony-stimulating factor: a case series.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 370-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02662-6.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Y, Miyauchi M, Nakamura T, Takahara N, Nakai Y, Taoka K, Toyama K, Shinozaki-Ushiku K, Koike K, and Kurokawa M.	4. 巻 110(3)
2. 論文標題 Significance of biopsy with ERCP for diagnosis of bile duct invasion of DLBCL.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 381-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02661-7	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ebisawa K, Masamoto Y, Koya J, Shimura A, Shinozaki-Ushiku A, Toyama K, Nakazaki K, and Kurokawa M.	4. 巻 19(11)
2. 論文標題 Long-term remission by brentuximab vedotin for non-mediastinal gray zone lymphoma refractory to autologous stem cell transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia	6. 最初と最後の頁 e602-e604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clml.2019.08.017	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Y, Toyama K, Honda A, Nakazaki K, Arai S, and Kurokawa M.	4. 巻 26(2)
2. 論文標題 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Concurrent with Human Herpesvirus-6B Encephalitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 265-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.07.016.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokomizo T, Watanabe N, Umemoto T, Matsuo J, Harai R, Kihara Y, Nakamura E, Tada N, Sato T, Takaku T, Shimono A, Takizawa H, Nakagata N, Mori S, Kurokawa M, Tenen D, Osato M, Suda T, and Komatsu N.	4. 巻 216(7)
2. 論文標題 Hlf marks the developmental pathway for hematopoietic stem cells but not for erythro-myeloid progenitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1599-1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20181399.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi K, Matsumura I, and Naoe T.	4. 巻 109(4)
2. 論文標題 Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET System.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 426-439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02613-1.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Takaoka K, Maki H, Muddineni SSNA, Wang CQ, Suzushima H, Kawakita M, Asou N, Matsuoka M, Kurokawa M, Osato M, Suda T.	4. 巻 185(5)
2. 論文標題 TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 888-902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15835.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shull LC, Sen R, Menzel J, Goyama S, Kurokawa M, and Artinger KB.	4. 巻 S0012-1606(20)
2. 論文標題 The conserved and divergent roles of Prdm3 and Prdm16 in zebrafish and mouse craniofacial development.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Biology,	6. 最初と最後の頁 30057-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15835.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uni M, Masamoto Y, Sato T, Kamikubo Y, Arai S, Hara E, Kurokawa M	4. 巻 33
2. 論文標題 Modeling ASXL1 mutation revealed impaired hematopoiesis caused by derepression of p16Ink4a through aberrant PRC1-mediated histone modification	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 191 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0198-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno T, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M	4. 巻 1
2. 論文標題 A germline HLTf mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-019-0385-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uni M, Kurokawa M	4. 巻 9
2. 論文標題 Role of ASXL1 mutation in impaired hematopoiesis and cellular senescence	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26423	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taoka K, Arai S, Kataoka K, Hosoi M, Miyauchi M, Yamazaki S, Honda A, Aixinjueluo W, Kobayashi T, Kumano K, Yoshimi A, Otsu M, Niwa A, Nakahata T, Nakauchi H, Kurokawa M	4. 巻 8
2. 論文標題 Using patient-derived iPSCs to develop humanized mouse models for chronic myelomonocytic leukemia and therapeutic drug identification, including liposomal clodronate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34193-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Ebisawa K, Masamoto Y, Kurokawa K
2. 発表標題 HMGA1 IS UPREGULATED IN MYELODYSPLASTIC SYNDROMES WITH MUTATION IN PRE-MRNA SPLICING GENES AND INHIBITS LEUKEMIA CELL DIFFERENTIATION
3. 学会等名 2020 ASH Annual Meeting 2020. Virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 Chiba A, Masamoto Y, Mizuno H, Kurokawa M
2. 発表標題 GF11 Is a Downstream Target of EVI1 in Normal Hematopoiesis
3. 学会等名 2020 ASH Annual Meeting 2020. Virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Ito Y, Nakahara F, Kagoya Y, Kurokawa M
2. 発表標題 CD62L Expression Level Dictates the Cell Fate of Myeloid Progenitors in Mice and Humans
3. 学会等名 2020 ASH Annual Meeting 2020. Virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 松田健佑、籠谷勇紀、水野秀明、山崎翔、宮内将、黒川峰夫
2. 発表標題 モノソミー7を伴う急性骨髄性白血病においてEEDはPRC1依存性に白血病維持に寄与する
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術総会 (web開催 2020.10.10-11.18)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Ebisawa K, Masamoto Y, Kurokawa K
2. 発表標題 The role of HMGA1 in myelodysplastic syndrome with mutations in pre-mRNA splicing genes.
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術総会 (web開催 2020.10.10-11.18)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Ito Y, Miyauchi M, Hino T, Nakahara F, Iwasaki Y, Kawagoshi T, Arai S, Kagoya Y, and Mineo Kurokawa
2. 発表標題 Production of functional neutrophils from human iPSCs applicable to granulocyte transfusion therapy
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術総会 (web開催 2020.10.10-11.18)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Ito Y, Kagoya Y, Nakahara F, Kurokawa M
2. 発表標題 CD62L expression level refines the definition of myeloid progenitors in mice and humans
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術総会 (web開催 2020.10.10-11.18)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Matsuda K, Kagoya Y, Mizuno H, Yamazaki S, Miyauchi M, Kurokawa M
2. 発表標題 Identification of EED as an essential survival factor in acute myeloid leukemia with monosomy 7
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会, 2020年12月2日～4日, web開催
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Ebisawa K, Masamoto Y, Kurokawa K
2. 発表標題 The role of HMGA1 in myelodysplastic syndrome with mutations in pre-mRNA splicing genes
3. 学会等名 第79回 日本癌学会学術総会 (広島&web開催 2020.10.1-3)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Masamoto Y, Mizuno H, Sato T, Kurokawa M
2. 発表標題 EV11-positive acute myeloid leukemia (AML) stem cells survive cytotoxic chemotherapy and induce highly aggressive AML
3. 学会等名 第79回 日本癌学会学術総会（広島&web開催 2020.10.1-3）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Matsuda K, Kagoya Y, Mizuno H, Yamazaki S, Miyauchi M, Kurokawa M
2. 発表標題 PRC1 activity of EED as an essential survival factor in acute myeloid leukemia with monosomy 7
3. 学会等名 第79回 日本癌学会学術総会（広島&web開催 2020.10.1-3）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Ito Y, Kagoya Y, Nakahara F, Kurokawa M
2. 発表標題 CD62L EXPRESSION LEVEL DICTATES THE CELL FATE OF COMMON MYELOID PROGENITORS AND GRANULOCYTE-MONOCYTE PROGENITORS BOTH IN MICE AND HUMAN
3. 学会等名 ISSCR 2020 Virtual (VIRTUAL 2020.6.23-27) (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Mizuno H, Kagoya Y, Koya J, Masamoto M, Kurokawa M
2. 発表標題 ACTIVATED PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY MEDIATED BY FBP1 UPREGULATION SUPPORTS PROGRESSION OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH HIGH EV11 EXPRESSION
3. 学会等名 25th EHA Congress (virtual 2020.6.11-21) (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Matsuda K, Kagoya Y, Mizuno H, Yamazaki S, Miyauchi M, Kurokawa M
2. 発表標題 EED or BRD4 inhibition as a novel therapeutic strategy in acute myeloid leukemia with monosomy 7
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2020 (web開催 2020.4.24-4.29) (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Mizuno H, Kagoya Y, Koya J, Masamoto M, Kurokawa M
2. 発表標題 Glucose metabolism alteration mediated by FBP1 upregulation supports progression of EVI1high AML (英語・口演)
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会 (京都 2019.9.26-28)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 佐々木謙 宮内将 田岡和城 正本庸介 山崎翔 籠谷勇紀 黒川峰夫
2. 発表標題 骨髄線維症におけるMPLシグナルとカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ の関連について (英語・ポスター)
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会 (京都 2019.9.26-28)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Sasaki K, Miyauchi M, Taoka K, Masamoto M, Yamazaki S, Arai S, Kagoya Y, Kurokawa M
2. 発表標題 Interactions between MPL and Calcium/Calmodulin dependent protein kinase 2 gamma in myelofibrosis (英語・口演)
3. 学会等名 第81回 日本血液学会学術集会 (東京 2019.10.11-13)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 水野 秀明、籠谷 勇紀、古屋 淳史、正本 庸介、黒川 峰夫
2. 発表標題 FBP1は糖代謝の変容を介してEVI1高発現白血病の進展に寄与する（日本語・口演）
3. 学会等名 第81回 日本血液学会学術集会（東京 2019.10.11-13）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Sasaki K, Miyauchi M, Taoka K, Masamoto M, Yamazaki S, Arai S, Kagoya Y, Kurokawa M
2. 発表標題 骨髄線維症の治療標的としてのカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ2G（日本語・ポスター）
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会（福岡 2019.12.3-6）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Mizuno H, Kagoya Y, Koya J, Masamoto M, Kurokawa M
2. 発表標題 Glucose metabolism alteration mediated by FBP1 upregulation supports progression of EVI1high AML（英語・口演）
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会（京都 2019.9.26-28）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 佐々木謙 宮内将 田岡和城 正本庸介 山崎翔 籠谷勇紀 黒川峰夫
2. 発表標題 骨髄線維症におけるMPLシグナルとカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ の関連について（英語・ポスター）
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会（京都 2019.9.26-28）
4. 発表年 2019年～2020年

1 . 発表者名 Matsuda K, Kagoya Y, Mizuno H, Yamazaki S, Miyauchi M, Kurokawa M
2 . 発表標題 A Synthetic Lethality-based Approach Identified EED and BRD4 as Critical Survival Factors in Acute Myeloid Leukemia with Monosomy 7
3 . 学会等名 2019 ASH Annual Meeting 2019.12.7-10 Orland, FL
4 . 発表年 2019年 ~ 2020年

1 . 発表者名 Mizuno H, Kagoya Y, Koya J, Masamoto M, Kurokawa M
2 . 発表標題 Activated Pentose Phosphate Pathway Mediated By Fbp-1 Upregulation Supports Progression of Acute Myeloid Leukemia with High EVI-1 Expression
3 . 学会等名 Annual Meeting of American Society of Hematology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Toyama T, Tsukamoto A, Yamazaki S, Nakamura F, Kurokawa M
2 . 発表標題 The Prognostic Value of IgH Clonality in Bone Marrow with Negative Pathology in B Cell Lymphoma
3 . 学会等名 Annual Meeting of American Society of Hematology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Miyauchi M, Sasaki K, Taoka K, Masamoto Y, Yamazaki S, Arai S, Kurokawa M
2 . 発表標題 Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase 2 Gamma Is Identified As a Potential Therapeutic Target of Myelofibrosis Using Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells
3 . 学会等名 Annual Meeting of American Society of Hematology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------