

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01035

研究課題名(和文) 白血病の骨髄定着と生体内進展を規定する分子機構の統合的解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of leukemic cell engraftment and expansion in vivo

研究代表者

中村 卓郎 (Nakamura, Takuro)

東京医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：00180373

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,000,000円

研究成果の概要(和文)：急性骨髄性白血病(AML)の生体内での定着と進展の分子機構を明らかにする目的で、責任遺伝子の同定とその異常による病態を解析した。マウスAML細胞の骨髄移植実験系とshRNA及びsgRNAライブラリーを用いた機能遺伝学的スクリーニングを行なって、AMLの定着に必要な遺伝子Rnf20を同定した。一方、Bcl11aがAMLにおいてPU.1の転写制御機能を抑制することによって、悪性化に寄与することを明らかにし、重要な標的遺伝子Asb2を同定した。さらに、Trib1のHoxa9転写制御系においてスーパーエンハンサーの形成に関与し、Erg遺伝子の発現亢進をもたらしていることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白血病の骨髄定着と生体内進展を規定する分子機構を明らかにする目的で本研究を遂行した。機能遺伝学的スクリーニングや、Bcl11a、Trib1の重要性を明らかにするとともに、解析手法としてin vivoにおけるAML発症やAML細胞と間質細胞との相互作用を重視したことから、Asb2によるフィラミンAの調節作用やErg遺伝子の同定といった重要な下流遺伝子を同定し、白血病のin vivoにおける進展機構の理解に資する結果を示した。さらに、エピゲノム阻害薬であるJQ1やHDAC阻害薬、LSD1阻害薬の有効性を検証し、今後のAMLに対する新たな治療法の開発に繋がる成果を得た。

研究成果の概要(英文)：The goal of this study is to identify important genes in embedding and progression of acute myeloid leukemia (AML) in vivo. Functional genomic screening using shRNAs and sgRNAs was performed in bone marrow transplantation experiments with mouse AML cells, and Rnf20 was identified as a responsible gene for bone marrow engraftment of AML. Also, the study clarified that Bcl11a suppresses the transcriptional activity of PU.1 in malignant transformation of AML, and identified Asb2 as an important Bcl11a target gene. Moreover, the study revealed the role of Trib1 in Hoxa9-associated super-enhancer regulation to induce up-regulation of Erg.

研究分野：腫瘍生物学 血液学

キーワード：急性骨髄性白血病 骨髄内定着 Bcl11a Trib1 Hoxa9 転写制御 スーパーエンハンサー Erg

1. 研究開始当初の背景

がんの進展と難治化において、*in vivo* におけるがん細胞の多様性と、がん細胞と微小環境との間における相互作用が重要であり、これらの特質を理解することが求められていた。特に、白血病においては、**leukemia initiating cell (LIC、白血病幹細胞)**と造血ニッチとの相互作用を解き明かすことが、難治化した白血病の制圧と根治に欠かせない。しかしながら、LICによる造血ニッチ占有の分子機構の大部分は未解明であった。この相互作用を司る分子は、転写プログラムから細胞内小胞輸送、蛋白修飾、細胞内シグナル伝達、蛋白分解など多岐にわたると考えられていたが、ゲノム変異や遺伝子発現異常の解析のみでは、本態を解明することは困難であると考えられた。

造血幹細胞 (HSC) と LIC の造血ニッチへの定着における **CXCL12/CXCR4** シグナルの重要性が注目されており、抗 **CXCR4** 抗体を用いた白血病治療法の開発も行われていた。**CXCL12** は、造血ニッチに存在する間葉系前駆細胞 (CAR 細胞) から豊富に分泌されるが、我々は **Meis1** に制御される **Sytl1** 遺伝子の活性化が **Rab27b** による AML 細胞の細胞内小胞輸送を活性化させて、受容体 **CXCR4** の膜輸送を促進し **CXCL12** シグナルを優先的に受け取るメカニズムを明らかにした。この経路の発見は重要と考える一方、LIC の定着と白血病細胞の骨髄内進展には **Meis1/Sytl1/CXCR4** 以外にも多様なシグナル経路の改変が存在する可能性が考えられた。

一方、申請者はホメオドメイン関連 AML の研究を長年続ける中で、中心的な役割を担う **Hoxa9** と **Meis1**、さらにその特異的協調遺伝子 **Trib1** や、B 細胞・赤芽球で重要な生理機能を有する **Bcl11a** の機能を特に追究してきた。本研究開始当初、**Trib1** 偽キナーゼの役割について、その標的タンパク質である **C/EBPa** や、**Hoxa9** や **Bcl11a** との協調作用の意義について多くの不明な点が依然として存在していた。

2. 研究の目的

本研究は、LIC を初めとする白血病細胞の *in vivo* における定着と進展を促進する分子間ネットワークの解明を第一の目的とし、その責任分子を機能ゲノムスクリーニングにより同定とする。さらに、我々が同定してきた AML の発生と悪性化に大きな役割を果たしている **Hoxa9**、**Meis1**、**Bcl11a**、**Trib1** の機能を明らかにして白血病の進展に新たな知見を追加することも大きな目的とする。具体的な目標は以下の通りである。

(1) 白血病細胞において、*in vivo* における骨髄への定着と進展に必要な遺伝子を **shRNA** ライブラリーと **CRISPR** スクリーニングの併用によって同定する。この際、*in vitro* での増殖活性や生存能に直接関与する遺伝子は出来るだけ排除した上で、*in vivo* での機能に特化した分子に焦点を絞る。

(2) 同定した遺伝子の機能解析を行って、細胞運動能や細胞外基質への接着能、細胞間相互作用などを指標とした評価を行う。

(3) **Bcl11a** や **Trib1/Hoxa9** の標的遺伝子・タンパク質を明らかにし、白血が悪性化における役割を明らかにする。この場合も *in vivo* における機能に重点を置く。さらに、関連遺伝子の遺伝子改変モデルマウスの作製を行なって、白血病の発症と悪性化における新たな知見を得る。

3. 研究の方法

(1) AML の *in vivo* における定着と進展を促進する因子の機能遺伝学的スクリーニング (一次スクリーニング)

Hoxa9 と **Meis1** を発現するマウス AML 細胞 **H9M1** と、**MLL-ENL** 融合遺伝子を発現するマウス AML 細胞 **ME4** に対して、ゲノムワイドの **shRNA** スクリーニングを行った。用いたライブラリーはマウス 21,745 遺伝子を標的とする 177,480 の **shRNA** クローンを含むレンチウィルスライブラリーである。全体を 1 プール 9,860 **shRNA** クローンから成る 18 プールに分けてスクリーニングを行った。まず、*in vitro* で 2 週間培養して、増殖抑制や細胞死を誘導するクローンを除外した。次に、生存した細胞を 4 Gy の X 線を全身照射した B6 マウスに骨髄移植して、移植後 2 週間の骨髄から導入細胞をソーティングにより取得した。細胞からゲノム DNA を抽出し、レンチウィルスの barcode DNA を PCR で増幅後、次世代シーケンサーを用いて減少した **shRNA** を同定した。

(2) AML の *in vivo* における定着と進展を促進する因子の機能遺伝学的スクリーニング (二次スクリーニング)

(1) で同定された **shRNA** が多数であることから、**CRISPR/Cas9** による二次スクリーニングを実施した。同定された遺伝子について **sgRNA** ライブラリーを作製し、**Cas9** 遺伝子とともにレンチウィルスベクターを用いて **H9M1** 細胞に導入した。(1) と同様の手法を用いて *in vivo* において減少するクローンを、次世代シーケンサーを用いて同定した。

(3) 候補遺伝子の機能解析と検証実験

(1) と (2) のスクリーニングで同定された遺伝子について、コードするタンパク質の構造等から予測される情報を基に機能解析実験を行った。*In vitro* においては遊走試験、接着試験、細胞骨格、間質細胞との共培養試験等の解析を行った。さらに、*in vivo* における定着能を評価し

た。

(4) AML の *in vivo* 定着を促進する既知の遺伝子に関する解析

我々は、*Bcl11a* や *Trib1* が相互に協調作用を示し、また *Trib1* は *Hoxa9* との協調作用を示すことで、AML 細胞の骨髄定着を飛躍的に促進することを示してきた。これらの遺伝子は転写調節を大きく修飾することから、*Bcl11/Trib1* 発現 AML 及び *Hoxa9/Trib1* 発現 AML のエピゲノム解析、特にエンハンサーランドスケーピングを行なってエンハンサーやスーパーエンハンサー (SE) の分布を評価した。SE にドライブされる標的遺伝子を同定し、その機能を解析した。

(5) *Trib1/Cop1* 系の解析

本研究を進める過程で、*Trib1* による *C/EBPα* の分解の *Hoxa9* 関連白血病における重要性が強く認識された。そこで、*Cop1* コンディショナルノックアウト (cKO) マウスを新たに作製し、*Cop1* E3 ユビキチンリガーゼの AML 悪性化における意義を解析した。*Cop1* exon 3 を flox 化したマウスを *Rosa26/Cre-ERT2* トランスジェニックマウスと交配した。このマウスから骨髄幹・前駆細胞を取得し、*Trib1* や *Hoxa9* を導入して作製した AML 細胞において 4-OH-タモキシフェン処理により *Cop1* KO を達成する系を作製した。*Cop1* KO による AML 細胞の増殖抑制作用、分化誘導、分子機能解析を実施した。

4. 研究成果

(1) AML の *in vivo* における定着・進展促進因子の機能遺伝学的スクリーニングによる同定
マウス AML 細胞 H9M1 と ME4 に対して shRNA プールドレンチウィルスライブラリーを用いたスクリーニングを行った。2 種類の細胞株に *in vitro* でライブラリーを導入し、B6 マウスの骨髄に移植後 2 週間で細胞を回収し、次世代シーケンサーを用いて *in vivo* で減少した shRNA を解析した結果、1144 の候補遺伝子を同定した。次に、この 1144 遺伝子に対する sgRNA ライブラリーを作製し、CRISPR/Cas9 システムを用いて二次スクリーニングを行い、4 つの候補遺伝子に絞り込んだ。さらに解析を進め、ヒストンモノユビキチン化を触媒する *Rnf20* を同定した。*Rnf20* のノックダウンにより AML の骨髄定着は有意に抑制された。また、ヒト AML/ALL において *RNF20* は *MLL* 融合遺伝子の白血病発症に重要であることが示されている。今回の結果はこの事実を裏付けるものであり、今後更なる解析を行う。

(2) *Bcl11a* 誘導 AML 細胞のエンハンサーランドスケーピング

Bcl11a 遺伝子は Zn フィンガー転写抑制因子をコードし、B 細胞分化とヘモグロビンスウィッチングに必須な分子である。そもそも *Bcl11a* は BXH2 マウス AML の原因遺伝子として同定されたにも関わらず、AML での機能や役割は長年不明であった。その大きな理由として、*Bcl11a* 単独の発現では AML を誘導するには不十分であることが挙げられる。そこで、今回我々はレトロウィルスベクターで *Trib1* を導入した AML で *Bcl11a* が共通レトロウィルス挿入領域となっていることに着目し、*Trib1* と *Bcl11a* を共発現させた AML 細胞株 TB-13、TB-14 を作製した。*Bcl11a* の発現により TB-13 と TB-14 は *Trib1* のみを発現する Tr1 に比べて *in vitro*、*in vivo* において高い増殖能を示した (図 1)。

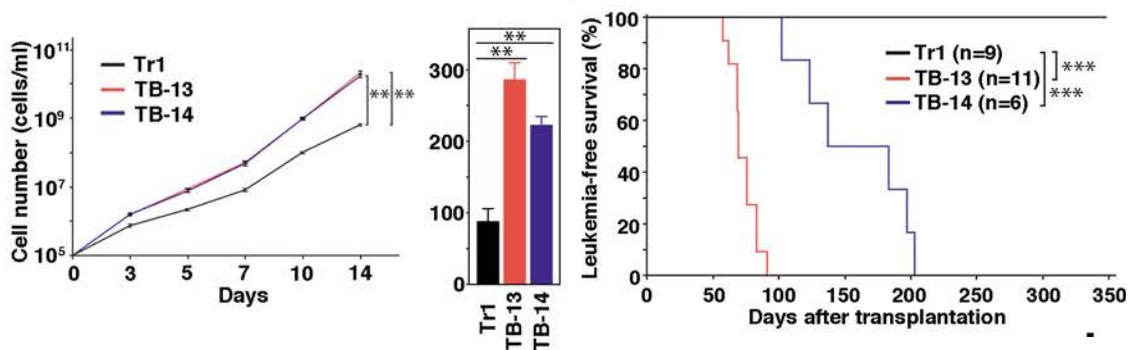


図 1 *Bcl11a* の発現は *Trib1* AML の増殖を *in vitro* (左)、*in vivo* (右) において促進する。

そこで、TB-13 細胞におけるグローバルな *Bcl11a* の DNA 結合を ChIP-seq により解析した。結合モチーフ解析を行うと *Bcl11a* 結合配列とともに *Sfp1* 結合モチーフが濃縮され、転写因子 PU.1 の結合を解析すると *Bcl11a* の結合部位の 59% が PU.1 のそれと重複していた。これらの結合部位の近傍にあり、*Bcl11a* の存在下で発現が低下する 1500 の PU.1 標的遺伝子を同定した。*Bcl11* はさらに co-repressor 複合体のヒストンデアセチラーゼや *Ncor*、*Bcor*、*Kdmla* 等と結合することが知られていたため、1500 遺伝子の中から *LSD1* と *HDAC* 阻害剤のプラシノスタットによって発現が抑制される 46 遺伝子を絞り込み、*Bcl11a* のコンセンサス配列の存在と定量 PCR による解析によって 9 遺伝子 *Arhgap25*、*Asb2*、*Bank1*、*Cd300lf*、*Cfp*、*Clec5a*、*Hgfac*、*Il1rn*、*Suncr1* を同定した。この中で *Asb2* はフィラミン A の分解を介して AML 細胞の細胞骨格を改変し、骨髄間質細胞との会合を促進していることから、*in vivo* における AML 定着を促進する可能性が強く示唆された (図 2)。

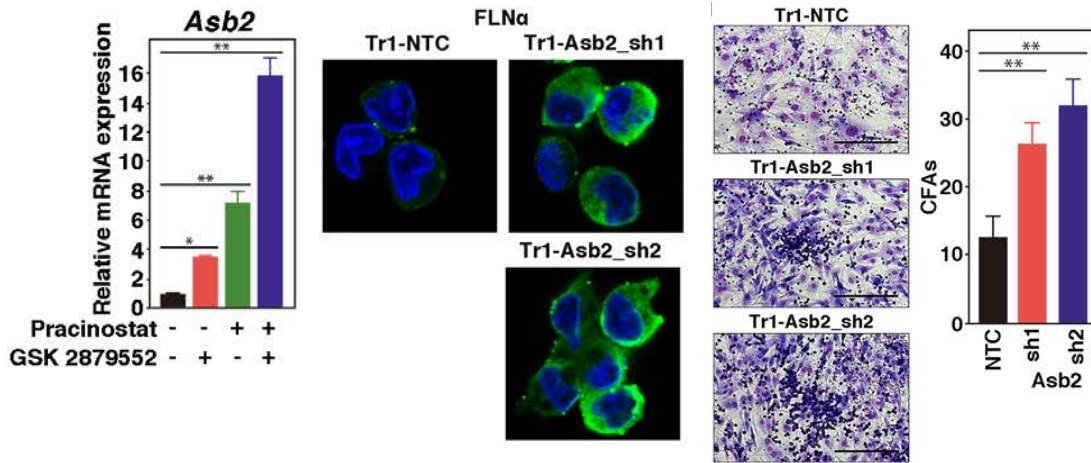


図2 Asb2 の発現抑制はフィラミン A の発現を促進し、AML 細胞と骨髄間質細胞との協調作用を促進する。左：HDAC 阻害薬と LSD 阻害薬による Asb2 発現回復。中：Asb2 のノックダウンによる FilaminA の蓄積。右：Asb2 のノックダウンによる AML 細胞の OP9 細胞上でのフォーカス形成。

また、ヒト AML 高発現 AML 細胞において BCL11A のノックダウンやプラシノスタット処理によって ASB2 の発現増強と骨髄定着の低下が認められた。さらに、データベース解析により BCL11A を高発現する AML 症例は有意に予後不良であることが確認された。

(3) Trib1/Hoxa9 発現 AML 細胞のエンハンサーランドスケープ

これまでの我々や他のグループの研究から、Trib1 は Cop1 との結合を介した C/EBP α の分解により顆粒球分化の阻害と白血病発症を誘導することがわかっていた。Trib1 の発現は Hoxa9 による標的遺伝子の転写制御を修飾するが、その分子機構を明らかにする目的で Trib1 の有無における Hoxa9 や C/EBP α の DNA 結合とエンハンサープロファイルを解析した。

Hoxa9 を発現した AML 細胞で Trib1 の高発現と Trib1 KO 状態で SE を比較し、Trib1 存在下でのみ出現する 61 の SE を同定した。これらの SE の近傍から Hoxa9 が結合し、Trib1 の存在によって発現が有意に亢進する 8 遺伝子を同定した。この中で発現亢進が高くヒストン H3K27Ac の集積が Trib1 によって大きく増加する遺伝子として Erg、Spns2、Rgl1、Pik3cd に着目した。中でも、Erg は造血に極めて重要な遺伝子であり、AML における発現増強もしばしば見られることから、Trib1/Hoxa9 の標的遺伝子として重要と考えた。Trib1/Hoxa9 AML において Erg をノックアウトすると in vitro での増殖抑制が認められ、in vivo における AML 発症がキャンセルされた (図3)。また、SE の機能を阻害する BET 阻害薬の JQ1 により Erg や Spns2 の発現低下を介した AML の増殖抑制、分化誘導、in vivo 発症の抑制といった Erg ノックダウンを模倣する結果を得ることが出来た。

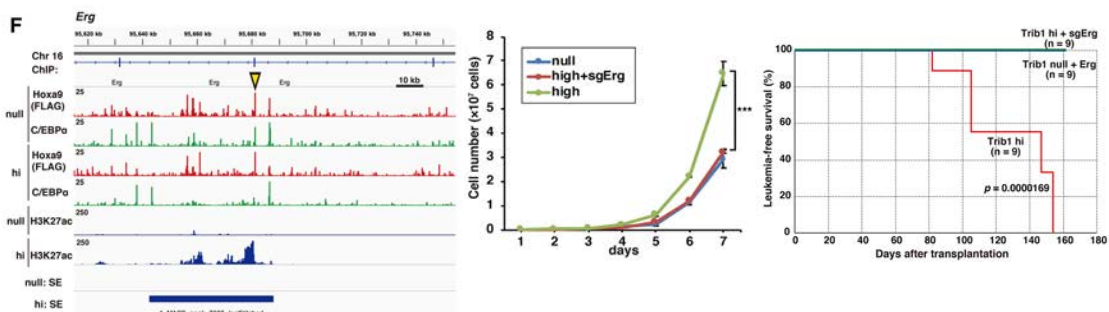


図3 Erg は Trib1/Hoxa9 の標的遺伝子である。左：Trib1 による Erg の SE 形成。中：Erg ノックアウトによる Trib1/Hoxa9 AML 細胞の増殖抑制。右：Erg ノックアウトによる Trib1/Hoxa9 AML の発症阻害。

さらに、我々は以前の研究で TRIB1 の機能獲得型変異をダウン症関連白血病で同定していた事実を基に、ヒト 21 番染色体相同領域がトリソミー化しているダウン症モデルマウス Ts1Cje を用いて Trib1 の AML 発症実験を行った。Trib1 の発現により Ts1Cje マウスでは B6 マウスに比べて AML 発症が有意に促進された。また、Ts1Cje/Trib1 AML では Hoxa9 や Erg、Spns2 など Trib1/Hoxa9 で重要な役割を担っている遺伝子が B6 マウスに比べて有意に活性化していた (図4)。この結果は TRIB1 のダウン症関連 AML における重要な意義を改めて強調するものである。

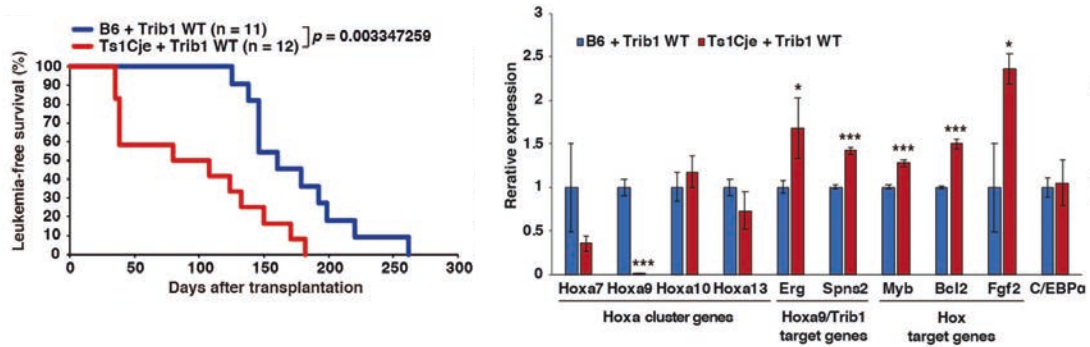


図4 ダウン症モデルマウス Ts1Cje の Trib1 AML 発症刺激に対する高感受性。左：骨髄移植による AML 発症の生存曲線。右：Ts1Cje/Trib1 AML における遺伝子発現解析。

(4) Trib1/Cop1 系の解析

上記の研究で明らかになった Trib1 の AML 発症と *in vivo* における促進効果での重要性を踏まえて、Trib1/Cop1 系の機能をさらに追究する目的で Cop1 cKO マウスを作製した。このマウスの骨髄細胞に Trib1 を初めとする AML 原因遺伝子を導入し、タモキシフェン誘導下で Cop1 がノックアウトされる AML 細胞株を作製した。Cop1 KO によって AML 細胞の強い増殖抑制と顆粒球・単球分化が確認されたが、この作用は Trib1 依存的であった。この増殖抑制と分化誘導は C/EBPα p42 アイソフォームの一過性の発現増加によるものであった。また、Cop1 KO により Trib1 タンパク質の強い蓄積が生じたことから、Trib1 は標的タンパク質の分解と同時に自身も Cop1 によって制御されていることがわかった。この結果 ERK のリン酸化の亢進も認められたが、その影響は C/EBPα の発現増加による効果を上回るものではなかった。また、TRIB1 を高発現するヒト AML においても COP1 のノックダウンにより増殖抑制と C/EBPα p42 アイソフォームの一過性の発現増加、TRIB1 タンパク質の蓄積が確認された。

<まとめ>

白血病の骨髄定着と生体内進展を規定する分子機構を明らかにする目的で本研究を遂行した。機能遺伝学的スクリーニングにより Rnf20 遺伝子が同定され、当初の目的の一部は達成された。それ以上に、本研究では Bcl11a、Trib1 というこれまで AML においてあまり注目されなかった分子の重要性を明らかにするとともに、解析手法として *in vivo* における AML 発症や AML 細胞と間質細胞との相互作用を重視したことから、Asb2 によるフィラミン A の調節作用や Erg 遺伝子の同定といった重要な下流遺伝子を同定し、白血病の *in vivo* における進展機構の理解に資する結果を示した。さらに、ヒトの AML 細胞を用いた解析やデータベースサーチでマウスでの実験結果の妥当性を明らかにし、エピゲノム阻害薬である JQ1 や HDAC 阻害薬、LSD1 阻害薬の有効性を検証し、今後の AML に対する新たな治療法の開発に繋がる成果を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tanaka Miwa, Nakamura Takuro	4. 巻 71
2. 論文標題 Modeling fusion gene associated sarcoma: Advantages for understanding sarcoma biology and pathology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 643 ~ 654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13142	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 Yoshino Seiko, Tanaka Miwa, Sunami Yoshitaka, Takahara Tomoko, Yamazaki Yukari, Homme Mizuki, Niibori-Nambu Akiko, Osato Motomi, Minami Takashi, Ishihara Keiichi, Nakamura Takuro	4. 巻 36
2. 論文標題 Trib1 promotes the development of acute myeloid leukemia in a Ts1Cje mouse model of Down syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 558 ~ 561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01384-1	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 該当する
1. 著者名 Sunami Yoshitaka, Yokoyama Takashi, Yoshino Seiko, Takahara Tomoko, Yamazaki Yukari, Harada Hironori, Nakamura Takuro	4. 巻 6
2. 論文標題 BCL11A promotes myeloid leukemogenesis by repressing PU.1 target genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 1827 ~ 1843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021004558	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 -
1. 著者名 Kurata Morito, Onishi Iichiro, Takahara Tomoko, Yamazaki Yukari, Ishibashi Sachiko, Goitsuka Ryo, Kitamura Daisuke, Takita Junko, Hayashi Yasuhide, Largaesapda David A, Kitagawa Masanobu, Nakamura Takuro	4. 巻 112
2. 論文標題 C/EBP induces B cell acute lymphoblastic leukemia and cooperates with BLNK mutations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4920 ~ 4930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15164	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 -

1. 著者名 Teramura Yasuyo, Tanaka Miwa, Yamazaki Yukari, Yamashita Kyoko, Takazawa Yutaka, Ae Keisuke, Matsumoto Seiichi, Nakayama Takayuki, Kaneko Takao, Musha Yoshiro, Nakamura Takuro	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of novel fusion genes in bone and soft tissue sarcoma and their implication in the generation of a mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2345 ~ 2345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092345	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 -

1. 著者名 Yoshino Seiko, Yokoyama Takashi, Sunami Yoshitaka, Takahara Tomoko, Nakamura Aya, Yamazaki Yukari, Tsutsumi Shuichi, Aburatani Hiroyuki, Nakamura Takuro	4. 巻 137
2. 論文標題 Trib1 promotes acute myeloid leukemia progression by modulating the transcriptional programs of Hoxa9	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 75 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019004586	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 Tanaka Miwa, Nakamura Takuro	4. 巻 2226
2. 論文標題 Genetically Engineered Mouse Model in Ewing Sarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 183 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1020-6_14	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 中村卓郎	4. 巻 78
2. 論文標題 染色体転座を有さない肉腫	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 69 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 田中 美和、中村 卓郎	4. 巻 92
2. 論文標題 融合遺伝子特異的な骨軟部肉腫の誘導	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 827 ~ 832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920827	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 Supakul Sopak, Yao Kenta, Ochi Hiroki, Shimada Tomohito, Hashimoto Kyoko, Sunamura Satoko, Mabuchi Yo, Tanaka Miwa, Akazawa Chihiro, Nakamura Takuro, Okawa Atsushi, Takeda Shu, Sato Shingo	4. 巻 20
2. 論文標題 Pericytes as a Source of Osteogenic Cells in Bone Fracture Healing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20051079	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 -

1. 著者名 Teramura Yasuyo, Yamazaki Yukari, Tanaka Miwa, Sugiura Yoshiya, Takazawa Yutaka, Takeuchi Kengo, Nakayama Takayuki, Kaneko Takao, Musha Yoshiro, Funouchi Yuki, Ae Keisuke, Matsumoto Seiichi, Nakamura Takuro	4. 巻 69
2. 論文標題 Case of mesenchymal tumor with the PPP6R3 USP6 fusion, possible nodular fasciitis with malignant transformation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 706 ~ 709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12851	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 Tanaka Miwa, Homme Mizuki, Yamazaki Yukari, Ae Keisuke, Matsumoto Seiichi, Subramanian Subbaya, Nakamura Takuro	4. 巻 12
2. 論文標題 Cooperation between SS18-SSX1 and miR-214 in Synovial Sarcoma Development and Progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 324 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020324	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 該当する

1. 著者名 Kameda Yoshikazu, Chuaychob Surachada, Tanaka Miwa, Liu Yang, Okada Ryu, Fujimoto Kazuya, Nakamura Takuro, Yokokawa Ryuji	4. 巻 22
2. 論文標題 Three-dimensional tissue model in direct contact with an on-chip vascular bed enabled by removable membranes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 641 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1lc00751c	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 Katsumoto Takuo, Ogawara Yoko, Yamagata Kazutsune, Aikawa Yukiko, Goitsuka Ryo, Nakamura Takuro, Kitabayashi Issay	4. 巻 6
2. 論文標題 MOZ is critical for the development of MOZ/MLL fusion-induced leukemia through regulation of Hoxa9/Meis1 expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 5527 ~ 5537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003490	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 -

1. 著者名 Cidre-Aranaz Florencia, Watson Sarah, Amatruda James F., Nakamura Takuro, Delattre Olivier, de Alava Enrique, Dirksen Uta, Grunewald Thomas G. P.	4. 巻 8
2. 論文標題 Small round cell sarcomas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Reviews Disease Primers	6. 最初と最後の頁 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41572-022-00393-3	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 該当する

1. 著者名 Yamashita Kyoko, Baba Satoko, Togashi Yuki, Dobashi Akito, Ae Keisuke, Matsumoto Seiichi, Tanaka Miwa, Nakamura Takuro, Takeuchi Kengo	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinicopathologic and genetic characterization of angiofibroma of soft tissue: a study of 12 cases including two cases with AHRR::NCOA3 gene fusion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14899	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 Tanaka Miwa, Chuaychob Surachada, Homme Mizuki, Yamazaki Yukari, Lyu Ruyin, Yamashita Kyoko, Ae Keisuke, Matsumoto Seiichi, Kumegawa Kohei, Maruyama Reo, Qu Wei, Miyagi Yohei, Yokokawa Ryuji, Nakamura Takuro	4. 巻 14
2. 論文標題 ASPSCR1::TFE3 orchestrates the angiogenic program of alveolar soft part sarcoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-37049-z	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 -

1. 著者名 Rasmussen SV, Wozniak A, Lathara M, Goldenberg JM, Samudio BM, Bickford LR, Nagamori K, Wright H, Woods AD, Chauhan S, Lee CJ, Rudzinski ER, Swift MK, Kondo T, Fisher DE, Imyanitov E, Machado I, Llombart-Bosch A, Andrulis IL, Gokgoz N, Wunder J, Mirotaki H, Nakamura T, et al.	4. 巻 128
2. 論文標題 Functional genomics of human clear cell sarcoma: genomic, transcriptomic and chemical biology landscape for clear cell sarcoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1941 ~ 1954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-023-02222-0	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Miwa, Nakamura Takuro	4. 巻 -
2. 論文標題 Targeting epigenetic aberrations of sarcoma in CRISPR era	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.23142	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 Tanaka Miwa, Homme Mizuki, Teramura Yasuyo, Kumegawa Kohei, Yamazaki Yukari, Yamashita Kyoko, Osato Motomi, Maruyama Reo, Nakamura Takuro	4. 巻 8
2. 論文標題 HEY1-NCOA2 expression modulates chondrogenic differentiation and induces mesenchymal chondrosarcoma in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e160279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.160279	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 該当する

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 23件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 先端モデル動物支援事業プラットフォームにおける病理解析の役割
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 Targeting the gene regulatory network in cancer; Modeling leukemia and sarcoma
3. 学会等名 第39回札幌国際がんシンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 胞巣状軟部肉腫と間葉性軟骨肉腫のエピゲノム病態
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 白血病・肉腫原因遺伝子の同定とモデル化による発がん機構の解明
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 動物モデルによる先端がん研究 融合遺伝子発現による肉腫形質の再現
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村卓郎、田中美和
2. 発表標題 融合遺伝子陽性肉腫のex vivoマウスモデル：システム化と応用
3. 学会等名 第5回日本サルコーマ治療研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 Mouse models for cancer: application and goal
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 芳野聖子、横山隆志、中村卓郎
2. 発表標題 Trib1 promotes the progression of acute myeloid leukemia by regulating the transcriptional program of Hoxa9
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中美和、中村卓郎
2. 発表標題 骨・軟部腫瘍の発症と腫瘍の特性を規定する融合遺伝子の役割
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中美和、本目みずき、寺村易予、山崎ゆかり、清水六花、中村卓郎
2. 発表標題 マウスモデルを用いた肉腫の進展におけるエンハンサーリプログラミング機構の解析
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中美和、中村卓郎
2. 発表標題 モデル化が明らかにする小児・AYA世代の骨軟部肉腫の病態と治療応用
3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 骨軟部肉腫の発生機構の解明と新たな診断・治療法の開発に向けて
3. 学会等名 第30回日本医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sunami Y, Nakamura T.
2. 発表標題 Bcl11a promotes AML development and progression through the abrogation of PU.1 activity
3. 学会等名 FASEB Hematological Malignancies Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka M, Nakamura T.
2. 発表標題 Enhancer reprogramming by ASPSCR1-TFE3 in alveolar soft part sarcoma
3. 学会等名 AACR Meeting on Advances in Pediatric Cancer Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 がんの生体内進展とクロマチン制御を明らかにするマウスモデル
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芳野聖子、横山隆志、中村卓郎
2. 発表標題 エンハンサーリプログラミングを標的とするAMLの治療法開発
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 私たちの肉腫研究
3. 学会等名 第4回日本肉腫学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中美和、中村卓郎
2. 発表標題 モデル化が明らかにする肉腫の病態とエピゲノム特性
3. 学会等名 第4回日本肉腫学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村卓郎
2. 発表標題 融合遺伝子陽性骨軟部肉腫: モデル化・病態解析・薬効評価
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会第15回TRワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakamura T
2. 発表標題 The role of the TRIB1/COP1 axis in myeloid leukemogenesis and hematopoiesis
3. 学会等名 JSPS Core-toCore Program Symposium on Hematopoiesis and Leukemia(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakamura T
2. 発表標題 Leukemia research at NCI-Frederick and beyond
3. 学会等名 9th US-Japan Oncology Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村卓郎、田中美和
2. 発表標題 融合遺伝子陽性肉腫のex vivoモデルマウス。システム化と応用。
3. 学会等名 第5回日本サルコーム治療研究会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中美和、丸山玲緒、馬場理也、横川隆司、中村卓郎
2. 発表標題 Upregulation of the intracellular trafficking pathway facilitates angiogenesis in cancer
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中美和、丸山玲緒、中村卓郎
2. 発表標題 ペリサイトが主導するがんの血管形成
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村卓郎、田中美和
2. 発表標題 骨軟部肉腫モデルを用いた軟骨発生機構の解析と創薬研究
3. 学会等名 第6回日本サルコーマ治療研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京医科大学医学総合研究所未来医療研究センターのホームページ https://tmu-ims.com/sosiki/miraiiryu/ 東京医科大学医学総合研究所未来医療研究センター実験病理学部門のホームページ https://tokyo-med-exp-pathol.jimdosite.com</p>
--

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		
シンガポール	National University of Singapore		
米国	University of Minnesota		
ドイツ	German Cancer Research Center		