

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03685

研究課題名(和文) タンパク質間相互作用制御に基づく転写・エピゲノム因子標的療法の開発

研究課題名(英文) Targeting transcription and epigenetic factors through modulation of protein-protein interactions

研究代表者

合山 進 (Goyama, Susumu)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：80431849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文)：転写・エピゲノム因子を標的とする薬剤の開発は困難とされてきたが、最近の技術革新により、タンパク質間相互作用(Protein-Protein Interaction: PPI)制御に基づく創薬が可能となってきた。本研究では、最新のPPI制御技術を活用し、転写因子RUNX1-CBFB結合阻害作用を持つ化合物、RUNX1やE3ユビキチンリガーゼSTUB1に結合する化合物、エピゲノム制御因子ASXL1-BAP1結合を阻害する化合物を同定した。また、RUNX1標的核酸医薬を開発した。これらの成果を基盤として、今後造血器腫瘍原因転写因子やエピゲノム因子標的薬の開発を推進していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転写因子やエピゲノム制御因子は、様々な遺伝子の発現を制御する役割を持ち、がんの発症・進展にも深く関与しています。しかし、転写・エピゲノム因子を標的とする薬剤の開発は難しいと考えられてきました。本研究では、タンパク質間の相互作用を制御する最新の技術を活用して、これまで有効な治療薬が存在しなかった転写因子RUNX1や、エピゲノム制御因子ASXL1の機能を阻害する薬剤を開発しました。

研究成果の概要(英文)：The development of drugs targeting transcription and epigenomic factors has been considered difficult, but recent technological innovations have enabled drug discovery based on Protein-Protein Interaction (PPI) regulation. In this study, we utilized the latest PPI regulation technology to identify compounds that inhibit transcription factor RUNX1-CBFB binding, compounds that bind to RUNX1 and E3 ubiquitin ligase STUB1, and compounds that inhibit epigenomic regulator ASXL1-BAP1 binding. In addition, RUNX1-targeted nucleic acid drugs were developed. Based on these results, the development of novel drugs targeting hematopoietic transcription factors and epigenetic regulators will be promoted in the future.

研究分野：血液腫瘍学

キーワード：骨髓系腫瘍 転写因子 エピゲノム制御因子 タンパク質間相互作用

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

転写因子やエピゲノム制御因子の異常は造血器腫瘍をはじめとする様々な疾患の原因となるが、これらの多くは“undruggable”な分子と考えられており、阻害剤開発は困難であった。しかし、最近の技術革新で、タンパク質間相互作用(Protein-Protein interaction: PPI)制御を介した転写因子・エピゲノム因子標的薬の開発が、実現可能な時代になってきた。転写因子やエピゲノム因子の機能はPPIを介して精緻に制御されており、これを制御することで、疾患の原因となる転写・エピゲノム因子を特異的に標的とすることができる。

転写因子 RUNX1、EVI1、そしてエピゲノム因子 ASXL1 は、造血細胞の正常な分化、増殖に必須の役割を果たしており、それらの機能異常は造血器腫瘍発症の原因となる。また、RUNX1/ASXL1の変異およびEVI1の高発現は造血器腫瘍の予後不良因子であり、治療標的としても注目されている。しかしながら、これらの3分子を標的とする臨床的に有効性が証明された治療薬は存在しなかった。

そこで本研究では、タンパク質間の結合を *in vitro* で検出する無細胞アッセイ系(コムギ無細胞 AlphaScreen)、タンパク結合化合物をスパコンで予測するバーチャルスクリーニング、分子間相互作用解析システム[Thermal Shift Assay およびマイクロスケール熱泳動 (MicroScale thermophoresis/MST)]という最新技術と、申請者がこれまでに確立してきた上記3分子の生理機能を解析する実験系を組み合わせ、PPI制御を介した転写・エピゲノム因子標的薬の開発に取り組んだ。また同時に、RUNX1 および ASXL1 の生理機能および生化学的性質についても解析した。

2. 研究の目的

造血器腫瘍発症関連分子：RUNX1、EVI1、変異型 ASXL1 を対象に、(1)標的分子と共役因子の結合阻害、(2)標的因子の分解を誘導する PROTACs 合成という2つの戦略を用いて、PPI制御に基づく新しい造血器腫瘍治療薬を開発する。また、RUNX1、ASXL1の生物学的機能および生化学的性質を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) バーチャルスクリーニング

RUNX1のRUNTドメインおよびSTUB1のTPRドメインの構造解析の結果[RUNTドメイン:PDBj:1E50 <https://pdbj.org/mine/summary/1e50>、TPRドメイン:PDBj:4KBQ <https://pdbj.org/mine/summary/4kbq>]を基に、Molecular Operating Environment (MOE)を用いて化合物の結合しやすいポケットを予測した。次に、東京大学創薬機構のfull library(281,184個)を対象に、各ポケットに対する各化合物の親和性をスーパーコンピューターSHIROKANEを用いて計算した。

(2) コムギ無細胞タンパク合成とAlphaScreen

287種類のE3リガーゼのタンパクアレイは、the robotic synthesizer Gen-Decoder 1000 (Cell Free Science, Yokohama, Japan)を使用し合成した。RUNX1及びCBFB抽出のために22,000×gで10分間遠心し、上清と沈殿物を分離した。また、その抽出物をSDS-PAGE処理した後、合成タンパク質をウェスタンブロッティングで検出した。FLAGタグの検出には、horseradish peroxidase (HRP) 混合anti-FLAG抗体(M2, SIGMA)を用い、biotinタグの検出には(BN-34, Sigma)を用いた。RUNX1を可溶化するオリゴヌクレオチドとして、AGATGTGTGGTTAACCACAAAC及びAGGTTTGTGGTTAACCACACATを使用した。ビオチン化RUNX1及び287種類のFLAG-タグE3リガー

ぜの無細胞系における相互作用は、AlphaScreen technology (PerkinElmer Life Sciences) を用いて検出した。

(3) 大腸菌を用いたタンパク合成と Thermal Shift Assay

まず RUNX1 の Runt ドメイン及び STUB1 の TPR ドメインを、各コドンで大腸菌内で発現しやすいものに最適化した上で合成し、6×Histidine-Small Ubiquitin-related Modifier (His-SUMO) タグを付加して pET28 ベクターに導入した。pET28-6×His-SUMO-Runt 又は TPR を大腸菌 BL21 (DE3) に導入し、Runt ドメイン及び TPR ドメインタンパク質を合成した。次に、Ni-NTA アガロースビーズを用いて両タンパク質の精製を行なった。また、プロテアーゼ ULP1 を用いて His-SUMO タグを切断し、透析後保存した。さらに、サイズ排除クロマトグラフィーを行ない、Runt 及び TPR ドメイン単量体を精製した。

上記で精製した Runt 及び TPR ドメインタンパク質とバーチャルスクリーニングにより選択した化合物を用いて、タンパク質と化合物の相互作用をタンパク質の熱安定性で評価する Thermal Shift Assay を用いてスクリーニングを行なった。96 又は 384 プレートに、1.0 mg のタンパク質、SYPRO Orange Protein Gel Stain (Thermo Fisher)、及び化合物 (1 μ M~10 μ M) を 96 プレートに液量 20 μ l 又は 384 プレートに 10 μ l になるように混合し、サーマルサイクラー [CFX96 又は 384 (Bio Rad)] を使用して 5 秒間に 0.2°C の温度上昇を行い、30°C~100°C の間で蛍光を観察した。ポジティブコントロールとしては、Runt ドメインが結合する Oligo および TPR ドメインが認識する HSP のペプチド配列を用いた。

(4) マイクロスケール熱泳動 (MicroScale thermophoresis / MST)

0.05% Tween 20 入りの PBS PH 7.5 溶液に、100 nM のタンパク質及び 5 nM 色素 RED-NHS を入れ (NANO TEMPER)、化合物を 500 nM から 2 倍段階希釈したものを最低濃度 15.2588 nM まで 16 濃度作成し、タンパク質溶液と混ぜ遮光し 30 分室温に静置した。30 分後 MST アッセイによる蛍光変化を観察した。測定には、NanoTemper MST (NANO TEMPER) を用いた。

(5) 細胞内相互作用評価のための Fluoppi システム

ASXL1 および BAP に FP-tag もしくは Ash-tag を付加し、融合位置 (N・C 末) と融合する tag (FP-tag・Ash-tag) を変化させた 8 通りのプラスミドを作製し、最も強く GFP を発現する組み合わせを評価した。

(6) 造血管腫瘍細胞指向形脂質ナノ粒子の開発

造血管腫瘍細胞に最適化された脂質組成を持つ複数の脂質ナノ粒子 (Lipid Nanoparticle: LNP) を合成し、様々な骨髄系腫瘍細胞への RNA 導入効率を測定した。

(7) 細胞培養

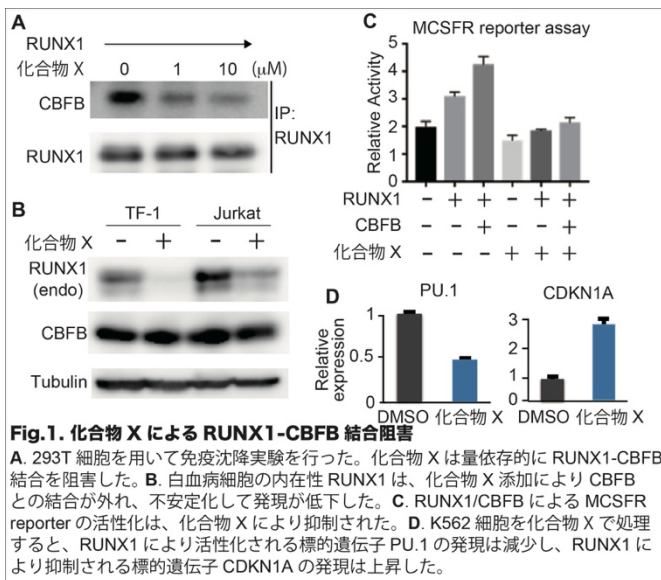
K562、Kasumi-1、THP1、HEL、及び HL-60 細胞は、RPMI-1640 と 10% fetal bovine serum (FBS) 及び 1% ペニシリン-ストレプトマイシン存在下で、SKNO-1 細胞は、RPMI-1640 と 10% FBS、1% ペニシリン-ストレプトマイシン及び 1ng/mL human GM-CSF (R and D systems) 環境下で培養した。

4. 研究成果

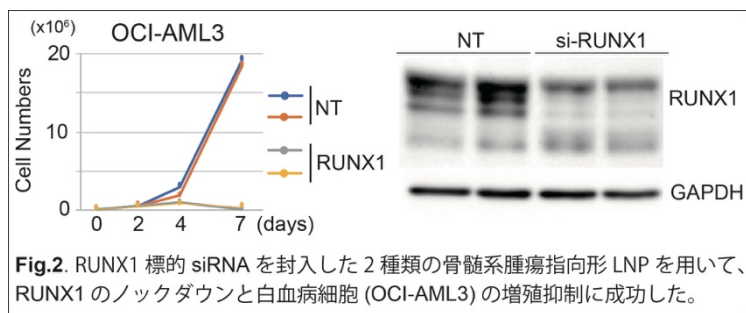
1. RUNX1-CBFB 結合阻害剤の開発

RUNX1 が機能発揮するには、共因子 CBFB との複合体形成が必須である。本研究では、コムギ無細胞 AlphaScreen を活用して RUNX1-CBFB 結合を検出する系を確立し、東大創薬機構の化合物ライブラリを用いてこの結合を阻害する化合物スクリーニングを行った。スクリーニングで同定した化合物について細胞を用いた検証を行い、最終的に、細胞内で RUNX1-CBFB 結合を抑制し、

内在性の RUNX1 を不安定化する化合物 X を同定した。またこの化合物 X が、RUNX1/CBFB による MSCF レポーターの活性化を抑制し、RUNX1 標的遺伝子の発現を変化させることを確認した。さらに、化合物 X が RUNX1 依存性白血病細胞のアポトーシスを誘導することを明らかにした (Fig. 1)。このように、様々な PPI 解析・制御技術を組み合わせることにより、RUNX1 に結合して RUNX1-CBFB の結合を阻害し、白血病細胞の増殖を抑制する化合物 X を同定した (特許出願、投稿準備中)。

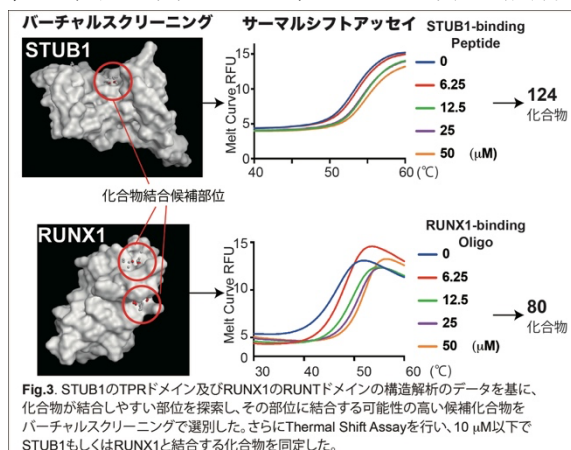


2. RUNX1 標的核酸医薬の開発
 株式会社東芝と共同で骨髄系腫瘍指向型 LNP の開発に成功した。また、RUNX1-siRNA を封入した LNP が、RUNX1 の発現を抑制し、骨髄系腫瘍細胞の増殖を抑制することを明らかにした。(Fig. 2、特許出願済)



3. RUNX1、STUB1 結合化合物の同定

RUNX1 の RUNT ドメイン、STUB1 の TPR ドメインを大腸菌を用いて合成し、RUNX1 結合配列 Oligo や STUB1 結合ペプチドを加えることで熱安定性が変化することを、Thermal Shift Assay を用いた確認した。また、RUNX1 の RUNT ドメインおよび STUB1 の TPR ドメインの構造解析の結果を基にして、東京大学創薬機構の full library (281, 184 個) を対象に RUNX1、STUB1 に対する結合度を計算し (バーチャルスクリーニング)、それぞれに結合する化合物の候補として上位 9920 個を選別した。これらの候補化合物と RUNX1、STUB1 タンパクを用いて Thermal Shift Assay を合計 3 回行い、10 mM 以下の濃度で RUNX1、STUB1 に結合する化合物を複数同定した (Fig. 3)。その中には、RUNX1、STUB1 に nanomolar レベルで結合する化合物も複数含まれていた。



4. ASXL1-BAP1 結合阻害化合物の同定

細胞内における ASXL1-BAP1 結合を検出する Fluoppo の系を確立し、結合阻害作用を持つ候補化合物を複数同定した。

5. EVI1-CtBP1 結合阻害薬の探索

EVI1-CtBP1 結合を検出するコムギ無細胞 AlphaScreen を確立した。この実験系と東大創薬機構

の低分子化合物ライブラリを用いて EVI1-CtBP 阻害作用を持つ化合物を探索したが、低濃度で再現性良く阻害作用を示す化合物を同定できなかった。両分子の結合面が低分子化合物で阻害しにくい構造になっているためと考えられる。

6. ヒト白血病細胞における RUNX1 の機能解析

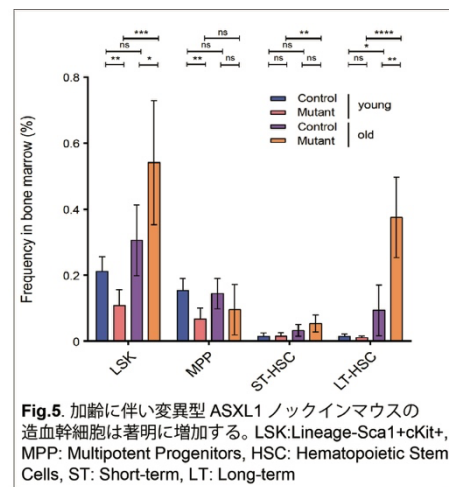
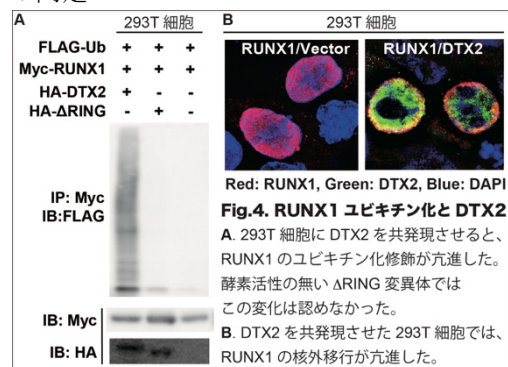
これまでの RUNX1 機能解析は、マウスモデルか shRNA を使用したノックダウン実験に限られていた。したがって、ヒトとマウスの違いや shRNA の off-target effect が影響している可能性が懸念されていた。そこで本研究では、様々なヒト白血病細胞株において CRISPR/Cas9 システムを用いて RUNX1 をノックアウトする実験を行い、RUNX1 の欠失誘導がほぼ全ての白血病細胞の増殖を抑制すること、いくつかの細胞株 (Jurkat や TF-1 細胞) は特に RUNX1 への依存度が高いことを見出した。これにより、RUNX1 が確かに白血病の良い治療標的であることを確認した。

7. RUNX1 ユビキチン化を促進する E3 リガーゼ DTX2 の同定

コムギ無細胞 AlphaScreen で RUNX1 への結合が判明した E3 リガーゼについて解析を進め、STUB1 だけでなく、DTX2 が RUNX1 のユビキチン化修飾を誘導することを見出した。興味深いことに、DTX2 は RUNX1 の分解ではなく核外移行を誘導することで RUNX1 の機能を抑制していた (Fig. 4)。

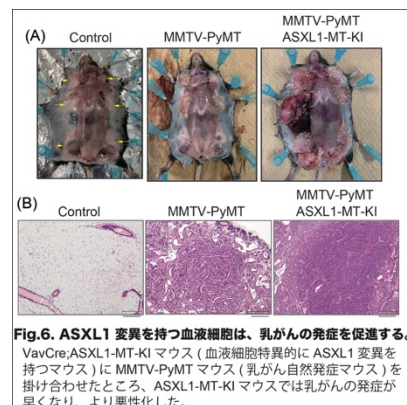
8. エピゲノム制御因子 ASXL1 の機能解析

変異型 ASXL1 はクローン性造血原因遺伝子の一つであるが、変異型 ASXL1 が加齢に伴い造血異常を引き起こすメカニズムは不明であった。本研究では、変異型 ASXL1 が BAP1 と協調して AKT の脱ユビキチン化を促進し、AKT/mTOR 経路を活性化していることを明らかにした。また、造血幹細胞における AKT/mTOR 経路の活性化が、マウス個体において加齢に伴う造血幹細胞の増加を促進することを見出した。この造血幹細胞の増加は高齢マウスのみで認められる現象であり (Fig. 5)、ヒトのクローン性造血を良く再現していると考えられた。さらに、ASXL1 が C 末端の天然変性領域を介して NEAT1 や NONO と相互作用し、パラスペックルの形成に関与していることを突き止めた。



9. ASXL1 変異を持つ血液細胞は固形腫瘍の発症を促進する

変異型 ASXL1 ノックインマウスをクローン性造血のモデルマウスとして活用し、メラノーマ (B16F10)、肺がん (LLC)、大腸がん (MC-38) の 3 種類の固形腫瘍細胞移植モデルおよび乳がんの自然発症モデルと組み合わせることで、ASXL1 変異を持つクローン性造血が、T 細胞の機能異常を介して固形腫瘍の発症を促進していることを明らかにした (Fig. 6)。また、変異型 ASXL1 ノックインマウスでは抹消 T 細胞における naïve-effector バランスが乱れており、T 細胞が炎症性の老化傾向を示すことを見出した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Liu Xiaoxiao, Sato Naru, Shimosato Yuko, Wang Teh Wei, Denda Tamami, Chang Yu Hsuan, Yabushita Tomohiro, Fujino Takeshi, Asada Shuhei, Tanaka Yosuke, Fukuyama Tomofusa, Enomoto Yutaka, Ota Yasunori, Sakamoto Takeharu, Kitamura Toshio, Goyama Susumu	4. 巻 113
2. 論文標題 CHIP associated mutant ASXL1 in blood cells promotes solid tumor progression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1182 ~ 1194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15294	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 Fukushima Tsuyoshi, Tanaka Yosuke, Adachi Keito, Masuyama Nanami, Tsuchiya Akiho, Asada Shuhei, Ishiguro Soh, Mori Hideto, Seki Motoaki, Yachie Nozomu, Goyama Susumu, Kitamura Toshio	4. 巻 11
2. 論文標題 CRISPR/Cas9-mediated base-editing enables a chain reaction through sequential repair of sgRNA scaffold mutations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-02986-6	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 Yamamoto Keita, Goyama Susumu, Asada Shuhei, Fujino Takeshi, Yonezawa Taishi, Sato Naru, Takeda Reina, Tsuchiya Akiho, Fukuyama Tomofusa, Tanaka Yosuke, Yokoyama Akihiko, Taya Hikaru, Kon Ayana, Nannya Yasuhito, Onoguchi-Mizutani Rena, Nakagawa Shinichi, Hirose Tetsuro, Ogawa Seishi, Akimitsu Nobuyoshi, Kitamura Toshio	4. 巻 36
2. 論文標題 A histone modifier, ASXL1, interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109576 ~ 109576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109576	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 Fujino Takeshi, Goyama Susumu... Kitamura Toshio	4. 巻 12
2. 論文標題 Mutant ASXL1 induces age-related expansion of phenotypic hematopoietic stem cells through activation of Akt/mTOR pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-22053-y	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 Tanaka Yosuke...Goyama Susumu, Komatsu Norio, Takaku Tomoiku, Kitamura Toshio	4. 巻 13
2. 論文標題 Eliminating chronic myeloid leukemia stem cells by IRAK1/4 inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-27928-8	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 合山 進	4. 巻 61
2. 論文標題 AML幹細胞-ゲノム学および免疫学との融合-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1130 ~ 1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.1130	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 合山 進	4. 巻 61
2. 論文標題 AML幹細胞	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 336 ~ 342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.336	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 Liu Xiaoxiao...Goyama Susumu	4. 巻 15
2. 論文標題 IMPDH inhibition activates TLR VCAM1 pathway and suppresses the development of MLL fusion leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e15631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.202115631	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21件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 田中洋介、竹田玲奈、福島剛、合山進、北村俊雄
2. 発表標題 イマチニブとIRAK1/4 阻害剤との併用は慢性骨髄性白血病幹細胞の駆逐に効果的である
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯田孝平、土屋秋穂、川田滋久、菅野美津子、合山進
2. 発表標題 リピッドナノパーティクルを活用したRUNX1ノックダウンは、T細胞白血病の増殖を抑制する
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本圭太、合山進、浅田修平、藤野赳至、米澤太志、佐藤成、竹田玲奈、福山朋房、田中洋介、横山明彦、昆彩奈、南谷泰仁、小野口玲菜、秋光信佳、小川誠司、北村俊雄
2. 発表標題 A histone modifier ASXL1 interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本絵美、合山進、林康貴、浅田修平、福島剛、川瀬竜也、斎藤健、吉田卓、山崎聡、海渡裕太、今井陽一、福山朋房、田中洋介、榎本豊、北村俊雄
2. 発表標題 Hyperactive NK cells in Rag2-deficient mice suppress the development of acute myeloid leukemia
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 合山進、杉本絵美、北村俊雄
2. 発表標題 p53活性化薬は、NK細胞と協調して急性骨髄性白血病の発症を抑制する
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 杉本絵美、合山進、林康貴、浅田修平、海渡裕太、今井陽一、福山朋房、田中洋介、北村俊雄
2. 発表標題 Hyperactive NK cells in Rag2-deficient mice suppress the development of acute myeloid leukemia
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 劉瀟瀟、佐藤成、北村俊雄、合山進
2. 発表標題 Somatic ASXL1 mutation in blood cells promote solid tumor progression
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本圭太、合山進、北村俊雄
2. 発表標題 Epigenetic Regulator ASXL1 Promotes Paraspeckle Formation through C-terminal Intrinsically Disordered Region in Hematopoietic Cells
3. 学会等名 ISEH 2020 Virtual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	藤野起至、合山進、Yuki Sugiura、井上大地、浅田修平、Satoshi Yamasaki、Akiko Matsumoto、Kiyoshi Yamaguchi、土屋秋穂、四方紫織、佐藤成、Hironobu Morinaga、福山朋房、田中洋介、福島剛、竹田玲奈、山本圭太、本田浩章、Emi K. Nishimura、古川洋一、Tatsuhiko Shibata、Omar Abdel-Wahab、末松誠、北村俊雄
2. 発表標題	Mutant ASXL1 induces expansion of hematopoietic stem cells through activation of Akt/mTOR pathway
3. 学会等名	ISEH 2020 Virtual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	佐藤成、合山進、浅田修平、藤野起至、劉瀟瀟、竹田玲奈、山本圭太、米澤大志、北村俊雄
2. 発表標題	Clonal Hematopoiesis Associated with Mutant ASXL1 Accelerates Atherosclerosis in Mice
3. 学会等名	第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	米澤大志、北村俊雄、合山進
2. 発表標題	DTX2はRUNX1のコピキチン化および脱アセチル化を促進し、白血病細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名	第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	合山進
2. 発表標題	AML幹細胞 -ゲノム学および免疫学との融合-
3. 学会等名	第82回日本血液学会学術集会(招待講演)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 藤野尅至、越智陽太郎、昆彩奈、合山進、小川誠司、北村俊雄
2. 発表標題 Combination of ASXL1 mutation and Stag2 loss lead to development of myelodysplastic syndromes
3. 学会等名 第 8 2 回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 劉瀟瀟、北村俊雄、合山進
2. 発表標題 ASXL1変異を伴う血液細胞が固形腫瘍の発症、進展に及ぼす影響
3. 学会等名 第25回造血器腫瘍研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤野尅至、越智陽太郎、昆彩奈、合山進、小川誠司、北村俊雄
2. 発表標題 Asxl1 と Stag2 の変異は協調して遺伝子発現を変化させ骨髄異形成症候群の発症を誘導する
3. 学会等名 第25回造血器腫瘍研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本圭太、合山進、浅田修平、藤野尅至、米澤太志、佐藤成、竹田玲奈、福山朋房、田中洋介、横山明彦、昆彩奈、南谷泰仁、小川誠司、北村俊雄
2. 発表標題 造血幹・前駆細胞におけるASXL1変異による核内構造体形成異常の解析
3. 学会等名 第25回造血器腫瘍研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 合山進
2. 発表標題 タンパク質工学を活用した転写因子標的療法の開発
3. 学会等名 先端医療シーズ開発フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米澤大志、高橋弘隆、澤崎達也、北村俊雄、合山進
2. 発表標題 Development of RUNX1 inhibitor
3. 学会等名 第三回 乳癌転移若手研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米澤大志、高橋弘隆、澤崎達也、北村俊雄、合山進
2. 発表標題 Development of RUNX1-CBFB interaction inhibitor for RUNX1-dependent leukemias
3. 学会等名 プロテインアイランド松山
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米澤大志、高橋弘隆、澤崎達也、北村俊雄、合山進
2. 発表標題 Development of RUNX1-CBFB interaction inhibitor for RUNX1-dependent leukemias
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米澤大志、高橋弘隆、澤崎達也、北村俊雄、合山進
2. 発表標題 The ubiquitin ligase DTX2 promotes nuclear export of RUNX1 and inhibits RUNX1-dependent leukemogenesis
3. 学会等名 The 61st American Society of Hematology annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 「物質送達キャリア及び組成物」	発明者 合山進、菅野美津子、川田滋久	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-146112	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

https://webpark2162.sakura.ne.jp/

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
研究分担者	長門石 暁 (Nagatoishi Satoru) (30550248)	東京大学・医科学研究所・特任准教授 (12601)	
研究分担者	高橋 宏隆 (Takahashi Hiroataka) (70432804)	愛媛大学・プロテオサイエンスセンター・講師 (16301)	

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			
米国	Cincinnati Children's Hospital			