

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03693

研究課題名（和文）造血幹細胞制御と造血器腫瘍発症におけるUTXの酵素活性と複合体形成による機能解析

研究課題名（英文）Functional analyses of enzymatic activity- and complex formation-dependent roles of UTX in the regulation of hematopoietic stem cells and development of hematopoietic diseases

研究代表者

本田 浩章（HONDA, HIROAKI）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：40245064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：造血細胞におけるUTXの脱メチル化活性依存性、非依存性の役割を解明する目的で、定常状態では正常UTXを発現し、誘導可能に脱メチル化活性を欠失したUTX変異体（DD）または蛋白質結合部位を欠失したUTX変異体（TPR）を発現するマウス作製を試みた。誘導後の造血細胞のWBでは明らかなDD、TPRの発現は認められず、この結果から1）欠失誘導効率が悪い、または2）DD、TPR発現造血細胞の生存率が悪い可能性が考えられ、今後検討を行う予定である。またUTXはX染色体に存在するので、Y染色体のUTX相補体UTY欠失マウスの作製も試みた。UTY欠失マウスは正常に生まれ、UTY蛋白質の欠失を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒストン修飾因子UTXは白血病を含む悪性腫瘍で変異を認めるが、脱メチル化活性依存性、非依存性のどちらが重要であるかは不明である。この問題を解決する目的で、我々は誘導可能に脱メチル化活性を欠失したUTX変異体（DD）または蛋白質結合部位を欠失したUTX変異体（TPR）を発現するマウスを作製した。しかし、造血細胞を用いた解析ではDD、TPRの発現は認められず、造血細胞機能や造血器腫瘍発症における脱メチル化活性の役割は今後の課題と考えられる。また、UTXはX染色体に存在するためY染色体における相補体UTYの欠失マウスも作製した。このUTY欠損マウスは、UTYの機能解析に有用なモデルと期待される。

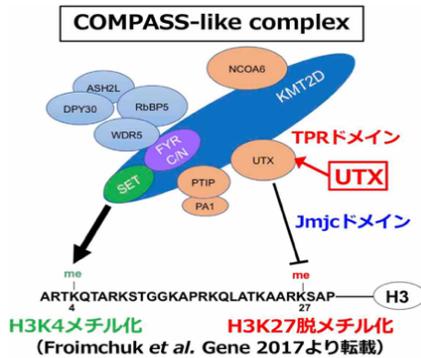
研究成果の概要（英文）：To analyze demethylase-dependent and -independent roles of UTX, a histone modifier, in hematopoiesis, we generated mice which express wild-type UTX at steady-state and inducibly express a UTX mutant lacking its demethylase activity (DD) or a UTX mutant lacking its protein-binding domain (TPR). We analyzed the expression of DD or TPR in hematopoietic cells after induction, but we could not detect obvious expression of both proteins. This suggests the possibilities that 1) induction efficiency is not high enough or 2) hematopoietic cells expressing DD or TPR can hardly survive, and we are currently analyzing both possibilities. In addition, since UTX exists on the X chromosome, we also generated mice lacking UTY, the Y chromosome homologue of UTX. Mice lacking UTY were normally born and we confirmed the absence of UTY protein.

研究分野：血液内科学

キーワード：UTX ヒストン修飾因子 脱メチル化活性 造血幹細胞 造血器腫瘍 UTY

1. 研究開始当初の背景

造血系、特に造血幹細胞の制御や機能維持には DNA メチル化やヒストンの化学修飾など、いわゆるエピジェネティックな調節機構が重要な役割を果たしていることが知られている。造血幹細胞においては、転写促進に働くヒストン H3 の 4 番目のリジン残基のトリメチル化 (H3K4me3) と転写抑制に働くヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のトリメチル化 (H3K27me3) が共存する bivalent な状態にあり、細胞内シグナルに応じてどちらかのトリメチル化が解除され、下流の遺伝子発現が促進または抑制の状態になり、細胞分化が促されると考えられている。造血器腫瘍においてはこれらの調節因子の様々な変異が見出されており、エピジェネシスの脱制御が腫瘍発症に密接に関連していることも報告されている。

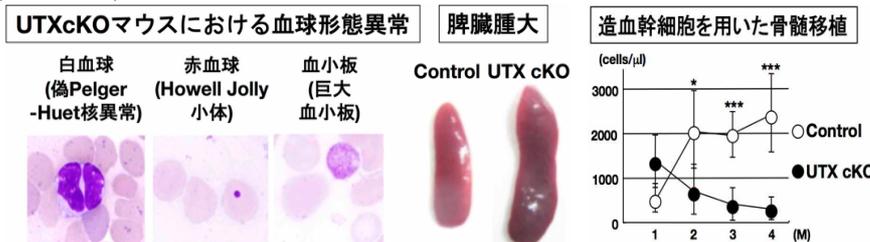


UTX (ubiquitously transcribed tetrapeptide repeat, X chromosome, KDM6A) は、C 末端にある JmjC と呼ばれるドメインを介して、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基 (H3K27) を脱メチル化する酵素として同定された。その後、UTX は TPR (tetrapeptide repeat) と呼ばれる蛋白質相互作用を司るドメインで Compass-like complex や SWI/SNF complex の構成蛋白質としてヒストン H3 の 4 番目のリジン残基 (H3K4) のメチル化等に関与することが明らかとなった。すなわち、UTX は i) 脱メチル化酵素活性依存的に H3K27 を脱メチル化すると共に、ii) 脱メチル化酵素活性非依存的に H3K4 をメチル化する、という複数の機能により、細胞機能を制御していると考えられた (左図)。

2. 研究の目的

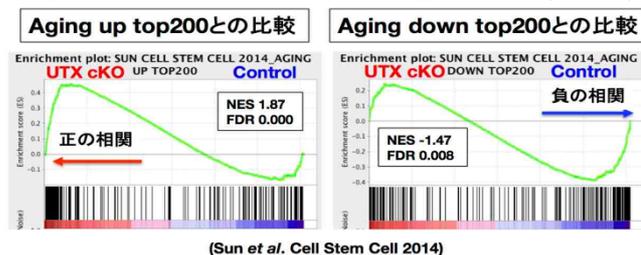
UTX は、骨髄異形成症候群、急性骨髄球性およびリンパ球性白血病、骨髄腫など様々な造血器腫瘍でその機能欠失変異が報告されており (van Haafden *et al. Nat Genet* 2009, Mar *et al. Leukemia* 2012, Ezponda *et al. Cell Rep* 2017)、また慢性骨髄単球性白血病の急性転化にも関与するとされる (Jankowska *et al. Blood* 2011)。

我々は、造血系における UTX の機能を解析する目的で UTX を後天性に欠失するマウス (UTX cKO) を独自に作製し、解析を行なった。その結果、UTX cKO マウスでは、血球形態異常、



脾臓腫大、造血幹細胞を用いた骨髄移植 骨髄外造血による脾臓腫大、造血幹細胞移植での骨髄再構築能低下 (左図) という所見に加えて、白血病発症感受性亢進を認めた。これらは、造血幹細胞老

化に特徴的な所見と考えられる。さらに、UTX 欠失造血幹細胞における遺伝子発現プロファイルを解析し、既に報告された生理的な造血幹細胞老化に伴い発現上昇する上位 200 遺伝子 "Aging up top200" および発現低下する下位 200 遺伝子 "Aging down top200" (Sun *et al. Cell Stem Cell* 2014) と比較したところ、UTX 欠失造血幹細胞で発現が上昇している遺伝子群は "Aging up top200" と



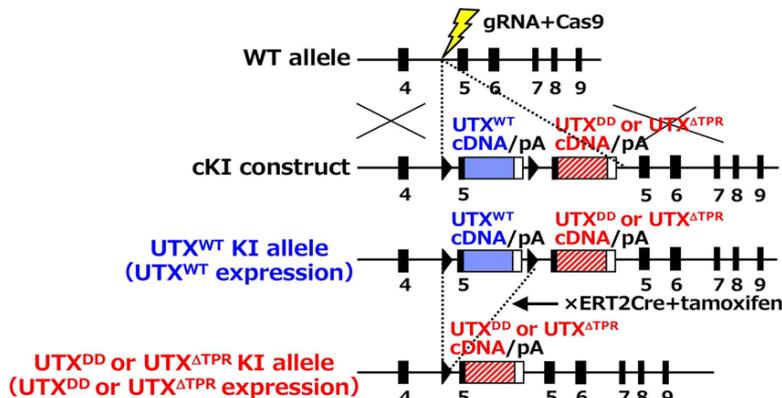
有意な正の相関を (NES=1.87, FDR=0.000) 、"Aging down top200" と有意な負の相関を (NES= -1.47, FDR=0.008) 示した (左図)。これらの結果は、「UTX は造血幹細胞機能に関わる遺伝子を包括的に制御し、その脱制御が造血器腫瘍発症および幹細胞老化に寄与すること」を示している。

しかし、UTX は上記の様に 1) 脱メチル化酵素依存性、2) 脱メチル化酵素非依存性の 2 つの異なる機能を有しており、これらがどの様に造血幹細胞機能を制御しているか、また造血器腫瘍発症に関与しているかについては未だに不明である。この問題を解決することは、造血系のエピジェネティック制御機構やその逸脱による造血器腫瘍発症および老化を解明する上で必須の課題と考えられる。この問題を解決する目的で、定常時には正常 UTX (UTX^{WT}) を発現し、生後誘導可能に脱メチル化活性を失った変異体 UTX (demethylase dead UTX, UTX^{DD}) または MLL と複合体を形成する TPR ドメインを欠失した変異体 UTX (delta TPR UTX, UTX^{ΔTPR}) を発現するマウスを作製し、造血系における UTX の脱メチル化酵素依存的および酵素非依存的な役割を明らかにすることを研究目的とする。

3. 研究の方法

(1) ゲノム編集による UTX^{WT}/UTX^{DD} マウスおよび UTX^{WT}/UTX^{ΔTPR} マウスの作製

定常状態では UTX^{WT} を発現し、誘導可能に UTX^{DD} または $UTX^{\Delta TPR}$ を発現するマウス (UTX^{WT}/UTX^{DD} , $UTX^{WT}/UTX^{\Delta TPR}$) を作製する。この目的で、 UTX^{WT} cDNA を exon 5 と in-frame fusion し pA を付け loxP で挟んだものと、その下流に UTX^{DD} または $UTX^{\Delta TPR}$ cDNA を exon 5 と in-frame fusion し pA を付けたコンストラクトを作製し、マウス UTX 遺伝子座の intron 4 にノックインする。このマウスは定常状態では UTX^{WT} を発現するが、ERT2Cre マウスを掛け合わせ tamoxifen を投与することにより loxP で挟まれた UTX^{WT} 部分が切り出され、その下流の UTX^{DD}

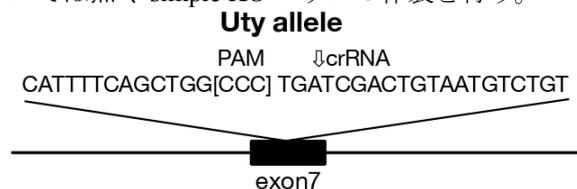


または $UTX^{\Delta TPR}$ を発現する事になる(左図)。この tandem cDNA KI の手法は我々が開発し、慢性骨髄単球性白血病で単離された変異型 CBL を後天性に発現し病態の再現に成功しており、*in vivo* で機能することは確認されている (Nakata *et al. Blood* 2017)。CBL 変異マウス作製では ES 細胞を用いたが、時間を短縮する目的でゲノム編集による CRISPR/Cas9 の系を用い

てゲノムを切断し KI を行う (上図)。Intron 4 に gRNA を設定し、gRNA、Cas9 に UTX^{WT}/UTX^{DD} または $UTX^{WT}/UTX^{\Delta TPR}$ の DNA コンストラクトを加えた mixture を作製し、マイクロインジェクション法によりマウス受精卵前核に注入する。目的マウスが得られたかどうかについては、様々な領域に対する PCR 法により検討する。ERT2Cre マウスと tamoxifen による UTX^{WT} 遺伝子から UTX^{DD} または $UTX^{\Delta TPR}$ 遺伝子の組換えについては、造血細胞を用いた PCR シークエンスおよびウエスタンブロットにより確認する。 UTX^{DD} には酵素活性部位に変異が入っておりまた $UTX^{\Delta TPR}$ は短いので UTX^{WT} と区別可能である。

(2) ゲノム編集による *Uty* KO マウスの作製

Uty は欠失しても対立 allele の *Utx* が発現していれば生存可能と考えられるので、cKO マウスでは無く simple KO マウスの作製を行う。

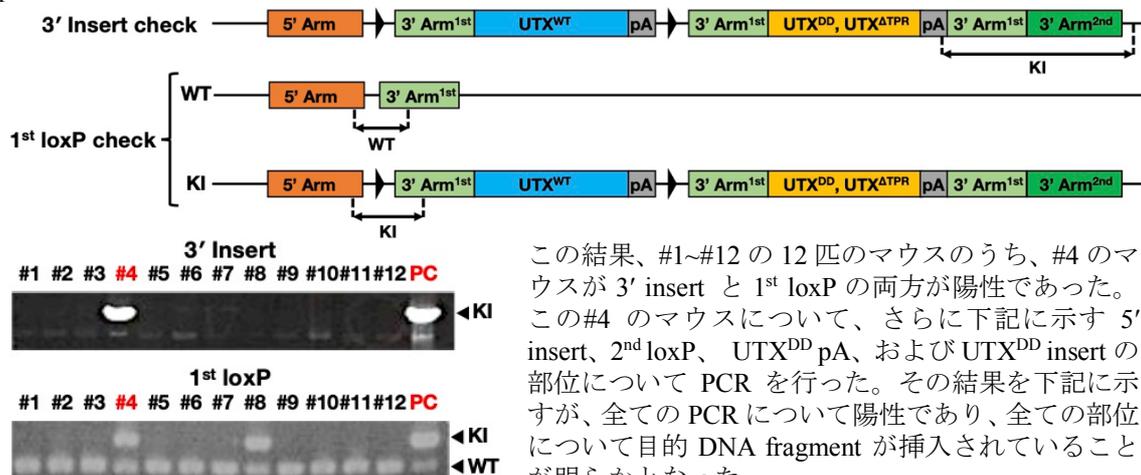


Uty の exon 7 に対する gRNA を設定し、Cas9 と共にマウス受精卵前核に注入する。目的マウスが得られたかどうかについては、exon 9 を挟む領域について PCR とシークエンスを行い、造血細胞を用いた PCR シークエンスおよびウエスタンブロットにより確認する。

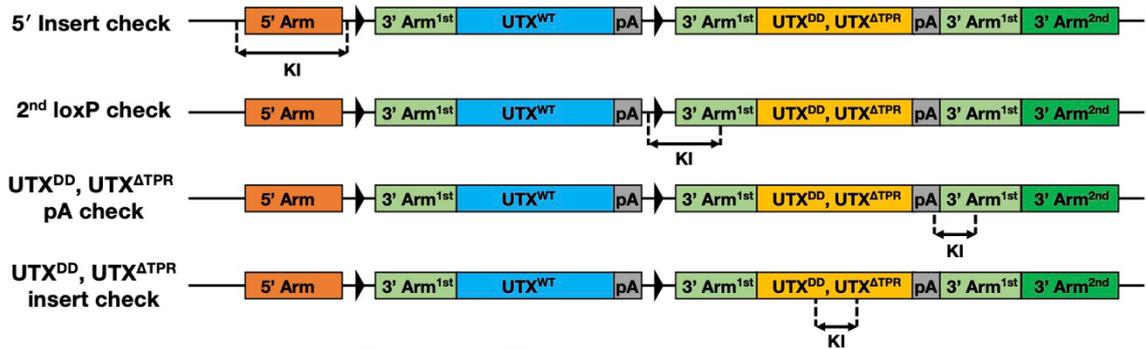
4. 研究成果

(1) UTX^{WT}/UTX^{DD} 、 $UTX^{WT}/UTX^{\Delta TPR}$ マウスラインの樹立と UTX^{DD} 、 $UTX^{\Delta TPR}$ の発現解析

Utx intron 4 に対する gRNA、Cas9 と UTX^{WT}/UTX^{DD} または $UTX^{WT}/UTX^{\Delta TPR}$ の DNA コンストラクトを加えた mixture をマウス受精卵にインジェクションし、 UTX^{WT}/UTX^{DD} 、 $UTX^{WT}/UTX^{\Delta TPR}$ マウスの作製を試みた。マウス産仔の tail cut を行い、まず 3' insert と 1st loxP の PCR による screening を行った。 UTX^{WT}/UTX^{DD} についての PCR screening のプライマー部位と PCR 産物についての例を下記に示す (1st loxP のみ WT と KI が大きさに区別可能となる。PC, positive control)。



この結果、#1~#12 の 12 匹のマウスのうち、#4 のマウスが 3' insert と 1st loxP の両方が陽性であった。この #4 のマウスについて、さらに下記に示す 5' insert、2nd loxP、 UTX^{DD} pA、および UTX^{DD} insert の部位について PCR を行った。その結果を下記に示すが、全ての PCR について陽性であり、全ての部位について目的 DNA fragment が挿入されていることが明らかとなった。



これらのマウスについて、loxP で挟まれた UTX^{WT} 部分を誘導可能に欠失させる目的で、ERT2Cre マウスとの掛け合わせを行い、さらにメスマウスについては目的 KI 部分をホモとするためにヘテロ同士の掛け合わせを行った。

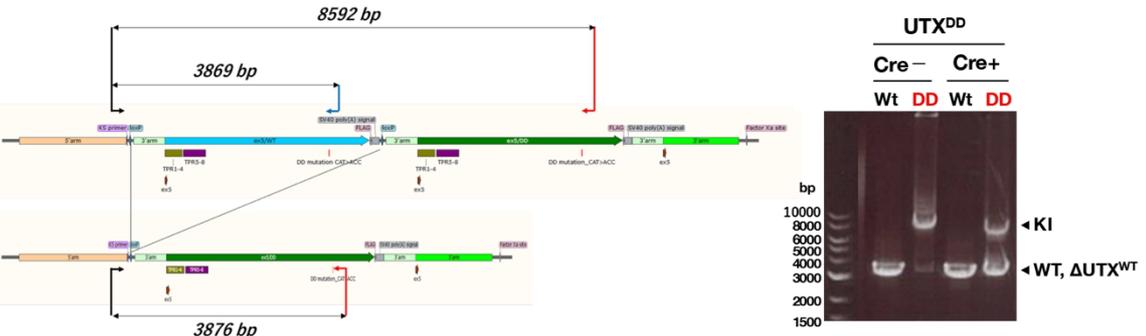
ヘテロ同士の掛け合わせによる産仔の genotyping の結果を下図に示す。KI 部分がホモになっていれば、loxP1 の PCR が KI 単独になると予想される。この結果から #2、#3、#5、#6 が KI 部分がホモになっていると考えられた。これらのマウスについて、5' insert、2nd loxP、UTX^{DD} pA、



UTX^{DD} insert の PCR について陽性を認した。また ERT2Cre の PCR を行ったところ、#2、#3 が ERT2Cre (+) の産仔、#5、#6 が ERT2Cre (-) の産仔であることが判明した。



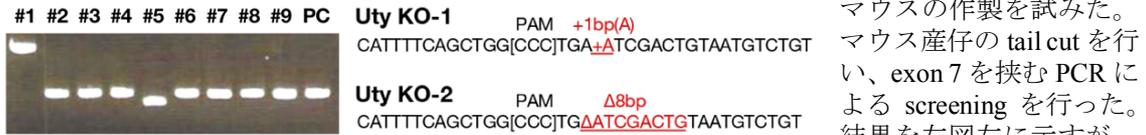
これらのマウスについて、tamoxifen を投与し、造血細胞を単離して genome PCR により loxP で挟まれた UTX^{WT} の欠失の確認を行った。その結果、血液細胞の一部で UTX^{WT} の欠失が確認さ



れたが (上図 ΔUTX^{WT})、欠失の頻度はそれほど高くはないものと考えられた。また、UTX^{WT} の欠失により発現するはずの下流の UTX^{DD} および UTX^{ΔTPR} 蛋白質について造血細胞を用いて Western blot を行なった。UTX^{DD} は UTX^{WT} と同じ大きさなので、Western blot で区別は出来ないが、UTX^{ΔTPR} は UTX^{WT}, UTX^{DD} よりも小さいので、泳動で区別が可能である。泳動結果を示すが、UTX^{ΔTPR} の明らかな発現は認められていない (左図。UTX^{ΔTPR} 蛋白質が発現すれば UTX^{ΔTPR} Cre(+) の場所に矢印頭のバンドが出ると予想される)。これらの結果は、tamoxifen による欠失誘導が不十分な可能性、または UTX^{ΔTPR} を発現する造血細胞が apoptosis 等により存在出来ない可能性を示唆している。現在、これらの可能性について検討を行っている。

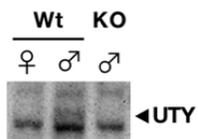
(2) Uty KO マウスラインの樹立と UTY 欠失の確認

マウス受精卵に Uty exon 7 に対する gRNA と Cas9 をマイクロインジェクションし、Uty KO



マウスの作製を試みた。マウス産仔の tail cut を行い、exon 7 を挟む PCR による screening を行った。結果を左図左に示すが、

#1 は非常にバンドサイズが大きく、#5 はバンドサイズが明らかに小さく、大きな insertion および deletion が起こっていると考えられた。それ以外のマウスのバンドについて切り出してシーケンスを行ったところ、上図右に示す様に、KO-1 (1 base insertion) と KO-2 (8 base deletion) の



2つのマウスラインが得られた。これらのマウスの造血細胞を単離し、我々が作製したマウス UTY に対する抗体で Western blot を行なったところ、左図の様に KO マウスで UTY 蛋白質の欠失が確認された。このマウスは、生体での UTY 機能を解明する上で重要なマウスになると考えられ、現在表現型の解析を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujino T, Goyama S, Sugiura Y, Inoue D, Asada S, Yamasaki S, Matsumoto A, Yamaguchi K, Isobe Y, Tsuchiya A, Shikata S, Sato N, Morinaga H, Fukuyama T, Tanaka Y, Fukushima T, Takeda R, Yamamoto K, Honda H, Nishimura E, Furukawa Y, Shibata T, Abdel-Wahab O, Suematsu M, Kitamura T.	4. 巻 23
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 Commun	6. 最初と最後の頁 1826
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 -

1. 著者名 Sera Y, Nakata Y, Takeshi Ueda T, Yamasaki N, Koide S, Kobayashi H, Ikeda Ki, Kobatake K, Iwasaki M, Oda H, Wolff L, Kanai A, Nagamachi A, Inaba T, Sotomaru Y, Ichinohe T, Koizumi M, Miyakawa Y, Honda Zi, Iwama A, Suda T, Takubo K, Honda H.	4. 巻 137
2. 論文標題 UTX maintains functional integrity of murine hematopoietic system by globally regulating aging-associated genes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 908-922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019001044	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 Watanabe A, Miyake K, Nordlund J, Syvanen AC, van der Weyden L, Honda H, Yamazaki N, Nagamachi A, Inaba T, Ikawa T, Urayama KY, Kiyokawa N, Ohara A, Kimura S, Kubota Y, Takita J, Goto H, Sakaguchi K, Minegishi M, Iwamoto S, Shinohara T, Kagami K, Abe M, Akahane K, Goi K, Sugita K, Inukai T.	4. 巻 136
2. 論文標題 Association of aberrant ASNS imprinting with asparaginase sensitivity and chromosomal abnormality in childhood BCP-ALL.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2319-2333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019004090	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 Takeda R, Asada S, Park SJ, Yokoyama A, Becker H, Kanai A, Visconte V, Hershberger C, Hayashi Y, Yonezawa T, Tamura M, Fukushima T, Tanaka Y, Fukuyama T, Matsumoto A, Yamasaki S, Nakai K, Yamazaki S, Inaba T, Shibata T, Inoue D, Honda H, Goyama S, Maciejewski J, Kitamura T.	4. 巻 136
2. 論文標題 HHEX promotes myeloid transformation in cooperation with mutant ASXL1.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1670-1684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019004613	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 Iwagawa T, Honda H, Watanabe S.	4. 巻 61
2. 論文標題 Jmjd3 plays pivotal roles in the proper development of early-born retinal lineages, amacrine, horizontal, and retinal ganglion cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.11.43	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 Harachi M, Masui K, Honda H, Muragaki Y, Kawamata T, Cavenee W, Mischel P, Shibata N.	4. 巻 18
2. 論文標題 Dual Regulation of Histone Methylation by mTOR Complexes Controls Glioblastoma Tumor Cell Growth.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cancer Res	6. 最初と最後の頁 1142-1152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0024	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 Umutoni D, Iwagawa T, Baba Y, Tshako A, Honda H, Aihara M, Watanabe S.	4. 巻 25
2. 論文標題 H3K27me3 demethylase UTX regulates the differentiation of a subset of bipolar cells in the mouse retina.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 402-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12767	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 Islam S, Chuensirikulchai K, Khummuang S, Keratibumrungpong T, Kongtawelert P, Kasinrerker W, Hatano S, Nagamachi A, Honda H, Watanabe H.	4. 巻 87
2. 論文標題 Accumulation of versican facilitates wound healing: implication of its initial ADAMTS-cleavage site.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Matrix Biol	6. 最初と最後の頁 77-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matbio.2019.10.006	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 Kobatake K, Ikeda Ki, Nakata Y, Yamasaki N, Ueda T, Kanai A, Sentani K, Sera Y, Hayashi T, Koizumi M, Miyakawa Y, Inaba T, Sotomaru Y, Kaminuma O, Ichinohe T, Honda Zi, Yasui W, Horie S, Black PC, Matsubara A, Honda H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Kdm6a deficiency activates inflammatory pathways, promotes M2 macrophage polarization, and causes bladder cancer in cooperation with p53 dysfunction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Cancer Res	6. 最初と最後の頁 2065-2079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-19-2230	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 Zhu Z, Yichen W, Ziheng Z, Dighao G, Ming L, Wei L, Enfang S, Gang H, Honda H, Jian Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 The loss of dopaminergic neurons in DEC1 deficient mice potentially involves the decrease of PI3K/Akt/GSK3 signaling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 12733-12753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.102599	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 Fukushima T, Tanaka Y, Hamey FK, Chang CH, Oki T, Asada S, Hayashi Y, Fujino T, Yonezawa T, Takeda R, Kawabata KC, Fukuyama T, Umemoto T, Takubo K, Takizawa H, Goyama S, Ishihama Y, Honda H, Gottgens B, Kitamura T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Discrimination of dormant and active hematopoietic stem cells by G0 markers reveals dormancy regulation by cytoplasmic calcium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 4144-4158.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.11.061	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 He S, Guan Y, Wu Y, Zhu L, Yan B, Honda H, Yang J, Liu W.	4. 巻 118
2. 論文標題 DEC1 deficiency results in accelerated osteopenia through enhanced DKK1 activity and attenuated PI3KCA/Akt/GSK3 signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 154730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2021.154730	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 Matsunaga Y, Hasei S, Yamamotoya T, Honda H, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Ito H, Okabe T, Asano T, Nakatsu Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Pathological role of Pin1 in the development of DSS-induced colitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10051230	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 Inoue T, Omori-Miyake M, Okabe M, Kuwahara M, Honda H, Miura H, Yamashita M.	4. 巻 207
2. 論文標題 The loss of H3K27 histone demethylase Utx in T cells aggravates allergic contact dermatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 2223-2234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2001160	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 Inoue A, Kiyoshima T, Yoshizaki K, Nakatomi C, Nakatomi M, Ohshima H, Shin M, Gao J, Tsuru K, Okabe K, Nakamura I, Honda H, Matsuda M, Takahashi I, Jimi E.	4. 巻 154
2. 論文標題 Deletion of epithelial cell-specific p130Cas impairs the maturation stage of amelogenesis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2021.116210	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 Jimi E, Honda H, Nakamura I.	4. 巻 230
2. 論文標題 The unique function of p130Cas in regulating the bone metabolism.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 107965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2021.107965	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 本田浩章
2. 発表標題 膀胱がん発症におけるヒストン修飾因子KDM6Aの機能解析
3. 学会等名 国立がんセンター鶴岡カンファランス (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 世良康如, 本田浩章
2. 発表標題 2. ヒストン修飾因子UTXは老化関連遺伝子を制御することにより造血形維持に關与する
3. 学会等名 第1回レドックスR&D戦略研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎正幸、本田浩章、大里元美、Michael Cleary
2. 発表標題 MLL遺伝子再構成を伴う急性骨髄性白血病幹細胞における15 - PGDHの役割
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田雄一郎、上田健、金井昭教、世良康如、竹田浩之、神沼修、本田浩章
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素JMJD3が白血病を誘導させるエピゲノム制御および蛋白質相互作用の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小泉美穂、三田村佳勇、世良康如、本田浩章、衛藤光、岸雄介、藤平篤志
2. 発表標題 ヒストンの修飾因子UTXの脳特異的な欠損マウスの解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京女子医科大学 実験動物研究所 http://www.twmu.ac.jp/ILA/

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	世良 康如 (Sera Yasuyuki) (40836532)	東京女子医科大学・医学部・助教 (32653)	

6. 研究組織（つづき）

	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	本田 善一郎 (Honda Zenichiro) (70238814)	お茶の水女子大学・保健管理センター・教授 (12611)	
研究分担者	中田 雄一郎 (Nakata Yuichiro) (90793430)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教 (15401)	削除：2020年3月2日

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