

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07782

研究課題名(和文) 基本的転写共役因子MED1による2型自然免疫制御機構と代謝調節

研究課題名(英文) Transcriptional coactivator MED1, type 2 innate immunity and metabolism

研究代表者

伊藤 光宏 (Ito, Mitsuhiro)

神戸大学・保健学研究科・教授

研究者番号：50362794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：メディエーターは動物細胞の遺伝子活性化を開始させるにあたって中心的役割を果たす大きな蛋白複合体である。メディエーターを構成する蛋白の1つMED1は女性ホルモンなど脂溶性ホルモンの受容体の機能を司る。MED1と脂溶性ホルモン受容体の連関を断ち切ったマウスを作成したところ、同マウスは正常に発育したが、高エネルギー食で飼育すると太りにくい性質であった。本研究はそのメカニズムが哺乳類が持つ自然免疫機構にある可能性を示すものである。すなわち、本変異マウスでは脂肪組織においてある種の自然免疫を担当する細胞群が賦活して太りにくくなることから、MED1の脂肪代謝における重要性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

厚生省「国民健康・栄養調査」によれば、日本国民の成人男性33.0%、女性22.3%が肥満であり、その数は年々増加している。飽食の現代、高エネルギー食に伴う肥満をいかに解消するかは公衆衛生上非常に重要な課題になっている。本研究はこの課題に、基本的な遺伝子活性化のメカニズムからユニークに取り組む点で学術的意義がある。本研究の重要で都合いい点は、MED1と脂溶性ホルモン受容体との連関を断絶しても通常の生活に影響を与えず、過食時に限って肥満や代謝悪化を抑制することであり、将来ヒトに適用できれば肥満の治療や予防に有効な可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：Mediator, composed of multiple proteins, is crucial for gene activations in animal cells. One of the Mediator components MED1 employs the activation of the functions of receptors for lipophilic hormones such as female hormone. When we generated mutant mice, where the interactions between lipophilic hormone receptors and MED1 were impaired, these mice grew normally. However, these mice did not get as obese as normal mice when they were fed with high-calory diet. The present study provides a possibility that the mechanism relies on the so-called natural immunity system that mammals have. Namely, in the fat tissues of these mutant mice, a variety of cells that employs the natural immunity were induced and activated, and these mice showed resistance to obesity. Hence, the importance of MED1 in the fat metabolism has been proposed.

研究分野：内科学一般、臨床検査医学、血液内科学、分子生物学

キーワード：転写メディエーター MED1 核内受容体 2型自然免疫

1. 研究開始当初の背景

脂肪組織には熱量を貯留する白色脂肪組織(WAT)と熱量を放散する褐色脂肪組織(BAT)がある。最近、BATとは別に、WATに褐色脂肪細胞様の細胞(ベージュ細胞)が出現し(ベージュ化、褐色化)、熱量放散を担う現象が注目され、またWATでも皮下WATと内臓WATは発生学的にも形態的にも異なる別組織であることがわかってきた(*Cell Metab* 27:226, 2018)。内臓白色脂肪細胞の肥大化は代謝を著しく悪化させる(*Cell Metab* 23:591, 2016)。そこで、肥満の治療はメタボリックシンドロームの治療の要の1つではあるが、特に内臓WATを効率的に燃焼させることができれば、すなわち内臓WATに特異的にベージュ化を誘導することができれば、代謝改善に大きく寄与するだろう。

2型自然免疫を司る2型自然リンパ球(ILC2)は内臓WATから発見され(*Nature* 463:540, 2010)、WATに好酸球や2型マクロファージを動員して褐色化を誘導することから注目されている(*Cell* 174:1054, 2018; *Cell Metab* 27:954, 2018)。この褐色化は内臓WATで特に顕著であることが特徴なので、2型自然免疫の賦活化は内臓WATベージュ化を介して肥満に伴う代謝異常を効率的に改善させる可能性がある。

私達が発見した基本的転写共役複合体メディエーターはRNAポリメラーゼIIホロ酵素のサブ複合体を構成し約31個のサブユニットから成る。メディエーターのMED1サブユニットは核内受容体特異的コアクチベーターとして働き、リガンド依存性に核内受容体とメディエーターとを架橋することによって基本転写因子からなる機能的な転写開始前複合体の形成を誘導する(*Mol Cell* 3:301, 1999等)。

MED1はPPAR γ 依存性の脂肪分化に必須でありMED1を欠くと脂肪が形成されなかった(*Nature* 417:563, 2002)。しかし、MED1のPPAR γ 結合能を破壊した変異MED1 cDNAをMED1遺伝子座にノックインしたマウス(MED1(LX)KIマウス)を作製したところ、正常に脂肪組織が形成され正常に発育した(*PNAS* 107:6765, 2010)。一方、同MED1変異KIマウスは食事性肥満誘導に抵抗して白色脂肪細胞肥大化や非脂肪組織への脂肪沈着が抑制され、耐糖能が保持された(EMBO会議基調講演、CSHL会議等で言及)。そのメカニズムを検討する過程で、私達は最近、本マウスは肥満負荷時に限って体温が上昇し、その際に皮下WATにベージュ化が出現すること、交感神経トーンが亢進し代謝改善の薬理作用を持つFGF21が増加することを見出した(未発表)。さらに、2型自然免疫の状態を検討する上で各脂肪組織のILC2数を調べたところ、平常時は野生型と変わらないが、IL-33でILC2動員を賦活すると、MED1(LX)KIマウスは内臓WATで野生型よりも顕著にILC2が動員された。

これらから私は、肥満負荷MED1(LX)KIマウスの代謝改善は、FGF21を介する効果の他に、2型自然免疫機構の賦活化を介するメカニズムがあるとの仮説を立てた。また、PPAR γ -MED1結合の阻害に2型自然免疫賦活を加えることで、耐糖能をはじめ代謝の改善効果が増強するとの仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究は上の仮説を検証するため、主に以下の2点を明らかにし、将来、高エネルギー食・過食に伴う肥満の解消方法の考案に資することを目的とする。

MED1(LX)KIマウスの2型自然免疫誘導に伴う内臓WATベージュ化の促進

本MED1変異KIマウスはIL-33誘導性に内臓WATで特にILC2動員が促進する。このとき、本MED1変異KIマウスでは野生型よりも2型自然免疫が強く惹起されること、またこれらの結果、特に内臓WATで強くベージュ化が誘導されることが予想される。これらを実証することにより、本MED1変異KIマウスでは内臓WATベージュ化が効率的に誘導できることを明らかにする。

肥満負荷MED1(LX)KIマウスにおける2型自然免疫の惹起

本MED1変異KIマウスでIL-33誘導性ILC2動員が亢進することから、本MED1変異KIマウスは定常状態でもILC2が賦活化されやすい閾値にセットされている可能性がある。その場合、通常は肥満負荷でマクロファージの極性が1型に傾き炎症が惹起するのに対し、本MED1変異KIマウスでは肥満負荷に伴う代謝ストレスに応じてILC2が動員され、マクロファージ極性が炎症性の1型から抗炎症性の2型に傾くこと、その結果代謝が改善すると予想され、これを実証する。

以上から、MED1を標的に内臓WATの2型自然免疫を賦活し、内臓脂肪を効率的に燃焼させ代謝改善させる方法を提案する。さらに、その過程から肥満ないしその回避のための新しい検査マーカーを探す。

3. 研究の方法

私達はこれまでの解析で、本MED1変異KIマウスはIL-33誘導性のILC2動員が内臓WATで顕著に出現し、野生型より倍増することを見出している(未発表)。そこで、ILC2動員の増強による効果を以下のようにして同定した。

まず、内臓 WAT に特異的な 2 型自然免疫の賦活化を証明するため、1 週間の IL-33 投与後の組織の好酸球やマクロファージを定量し、またマクロファージの極性を調べた。また、その結果としてのベージュ化の促進を証明するため、HE 染色と電子伝達の脱共役により熱産生を担う UCP1 の免疫染色を行った。またベージュ化関連遺伝子(*Pgc1a*, *Prdm16*, *Dio2*, *Cidea*, *Cox8b*, *Ebf2*)の発現を定量した。

次に、本 MED1 変異 KI マウスを高脂肪食で飼育した後、BAT、皮下 WAT および内臓 WAT の 2 型自然免疫賦活化の有無を、特にマクロファージのマーカー遺伝子発現(総マクロファージ: *F40/80*, *Mcp1*; 1 型極性マクロファージ: *Tnfa*, *Il-6*; 2 型極性マクロファージ: *Ym1*, *Ang1*)に注目し、これらを定量して野生型と比較・検討した。

4. 研究成果

まず、本 MED1 変異 KI マウスの 2 型自然免疫賦活の閾値低下ないし抑制低下を 2 型自然免疫担当細胞の脂肪組織への動員の観点から検討した。本変異 KI マウスに IL-33 を 1 週間投与したのちに HE 染色で各脂肪組織の形態的变化を調べたところ、特に内臓 WAT において、野生型に比べて脂肪細胞とは異なる多数の好酸性の血球の有意な浸潤を認め、核の形態から好酸球がその主体を成すことが考えられた。しかし、皮下 WAT や BAT ではこれらの遺伝型の間には明らかな違いを認めなかった。一方、IL-33 の溶媒のみを投与したマウスでは、MED1 変異 KI マウスも野生型マウスも、内臓 WAT、皮下 WAT、BAT いずれの脂肪組織でも、好酸性血液細胞の浸潤増強を認めず、遺伝型の間で差を認めなかった。

次に、IL-33 を 1 週間投与したのちにこれらの脂肪組織から RNA を抽出して、マクロファージの上記マーカーの発現を調べた。その結果、内臓 WAT では、本 MED1 変異 KI マウスにおいて野生型に比べ、マクロファージの総数ははっきりした差を認めないものの、有意に 1 型極性から 2 型極性にマクロファージの極性が傾き、2 型マクロファージのマーカーの強い発現を認めた。一方、皮下 WAT や BAT では本 MED1 変異 KI マウスと野生型の間で明らかな差を認めなかった。また、IL-33 の溶媒のみを投与したマウスでは、これらのいずれの脂肪組織でも、本 MED1 変異 KI マウスと野生型の間で差を認めなかった。

以上のことから、特に内臓 WAT において、本 MED1 変異 KI マウスでは IL-33 投与による 2 型自然リンパ球の動員に続いて好酸球の動員と 2 型極性マクロファージ動員とが出現すること、また本 MED1 変異 KI マウスの内臓 WAT で 2 型自然免疫賦活化の閾値低下ないし抑制解除が存在することが強く示唆される。

次に、これらの結果、脂肪組織にいわゆるベージュ化が誘導されるか組織学的および免疫組織化学的に検討した。IL-33 を 1 週間投与した内臓 WAT では泡沫様脂肪細胞の出現を認めたが、これら泡沫様脂肪細胞は MED1 変異 KI マウスで野生型よりも有意に多かった。また、UCP1 で免疫染色を行ったところ、UCP1 陽性細胞がいずれのマウスの内臓 WAT でも観察されたが、MED1 変異 KI マウスにおいて野生型よりも有意に多く観察された。一方、皮下 WAT や BAT では組織学的にも UCP1 免疫染色でも明らかな差を認めなかった。また、IL33 の溶媒のみを投与したマウスでは、MED1 変異 KI マウスでも野生型マウスでも、内臓 WAT と皮下 WAT のいずれでもベージュ化は観察されず、UCP1 陽性細胞数も少数であり、これらの遺伝型の間には差を認めなかった。

以上のことから、特に内臓 WAT において、本 MED1 変異 KI マウスでは 2 型自然免疫の賦活化誘導に伴い有意にベージュ化が促進することが強く示唆される。

続いて、高脂肪食負荷後に 2 型自然免疫の賦活化があるかを検討した。高脂肪食で飼育した MED1 変異 KI マウスの皮下 WAT でマクロファージの極性を上と同様に検討したところ、野生型マウスと比較して有意に 1 型から 2 型に極性が傾いていた。今後本結果に再現性があるかを確認するとともに、皮下 WAT 以外に内臓 WAT や BAT でも検討したい。またマクロファージ以外にも 2 型自然免疫の変化があるかを検討する必要があり、今後の課題である。

以上のように、本研究より、MED1 変異 KI マウスで 2 型自然免疫賦活化の閾値低下ないし抑制解除が存在し、何等かのきっかけで 2 型自然免疫が強く誘導される可能性があることが初めて示された。

先行する成果を合わせると、MED1 の核内受容体結合能は、PPAR γ を介して熱量を蓄積し、ベージュ化を抑制して熱量を逃がさない、哺乳類の「熱量の鍵」であるとの仮説が立てられる。本仮説は野生動物にとって生命維持に必須であり生命の本質であることを提唱することから学術的意義が甚大である。のみならず、その「鍵」を緩めることができればメタボリックシンドロームに悩む多くの現代人の悩みを解決する可能性を秘めることから臨床的意義が非常に大きい。

本 MED1 変異 KI マウスは「高エネルギー食誘導性ベージュ化」をみる初めての動物モデルであり、その意味で新しい学問領域を開拓するポテンシャルを秘めるものと考えられる。基本転写の仕組が肥満に特異的に関与することを示す点でも学問的に新規性が高いものである。これらの仕組に、PPAR γ を介する脂肪細胞肥大化の抑制だけの単純なメカニズムではなく、いまだ不明な機序による 2 型自然免疫の賦活化誘導がベースにあって、これらが相補的に作用して肥満抵抗性の表現型になっている可能性がある。あるいは、FGF21 経路のように、PPAR γ 機構と自然免疫機構以外にも関与する経路があって、複数の経路が総合的に代謝改善の表現型をもたらすのであろうと思われる。

本成果は、今後、本 MED1 変異マウスの肥満抵抗性のメカニズムを詳細に詰めることにより、

ヒトの過食に伴うメタボリックシンドロームへの介入のためのヒントが得られる可能性を持つと思料される。また、本成果から、逆に癌末期などで見られるるい瘦・病的瘦せに介入する方法のヒントが得られるかもしれない。また、ヒトの疾患・病態の理解や治療にとどまらず、脂肪蓄積のメカニズムの理解とそこへの介入法の方法が確立したら、例えば霜降り和牛の育成や寒ブリの養殖のような畜産業・漁業への波及効果が得られるかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Funakoshi Y, Yakushijin K, Ohji G, Hojo W, Sakai H, Watanabe M, Kitao A, Miyata Y, Saito Y, Kawamoto S, Yamamoto K, Ito M, Koyama T, Imamura Y, Kiyota N, Matsuoka H, Mori Y, Minami H	4. 巻 10
2. 論文標題 Promising Efficacy of a Third Dose of mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Patients Treated with Anti-CD20 Antibody Who Failed 2-Dose Vaccination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 965
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/vaccines10060965	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 Watanabe M, Yakushijin K, Funakoshi Y, Ohji G, Ichikawa H, Sakai H, Hojo W, Saeki M, Hirakawa Y, Matsumoto S, Sakai R, Nagao S, Kitao A, Miyata Y, Koyama T, Saito Y, Kawamoto S, Yamamoto K, Ito M, Murayama T, Matsuoka H, Minami H	4. 巻 10
2. 論文標題 A Third Dose COVID-19 Vaccination in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 1830
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/vaccines10111830	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 Watanabe M, Yakushijin K, Tanaka H, Chijiki R, Saeki M, Hirakawa Y, Takakura H, Usui Y, Ichikawa H, Sakai R, Matsumoto S, Nagao S, Mizutani Y, Kurata K, Kitao A, Miyata Y, Saito Y, Kawamoto S, Yamamoto K, Ito M, Matsuoka H, Minami H	4. 巻 4
2. 論文標題 Global longitudinal strain is superior to ejection fraction for long-term follow-up after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EJHaem	6. 最初と最後の頁 192-198
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jha2.586	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 Funakoshi Y, Yakushijin K, Ohji G, Hojo W, Sakai H, Watanabe M, Saeki M, Hirakawa Y, Sakai R, Matsumoto S, Mizutani Y, Kitao A, Miyata Y, Saito Y, Kawamoto S, Yamamoto K, Ito M, Nishimura M, Imamura Y, Kiyota N, Matsuoka H, Mori Y, Minami H.	4. 巻 115
2. 論文標題 Limited increase in antibody titers following mRNA SARS-CoV-2 vaccination for more than 3 years after final dose of anti-CD20 antibody	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 7-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-021-03247-y	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 M, Yakushijin K, Funakoshi Y, Ohji G, Hojo W, Sakai H, Saeki M, Hirakawa Y, Matsumoto S, Sakai R, Nagao S, Kitao A, Miyata Y, Koyama T, Saito Y, Kawamoto S, Ito M, Murayama T, Matsuoka H, Minami H.	4. 巻 10
2. 論文標題 The Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Japanese Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines10020158	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 Kuronuma K, Yokoi A, Fukuoka T, Miyata M, Maekawa A, Tanaka S, Matsubara L, Goto C, Matsuo M, Han HW, Tsuruta M, Murata H, Okamoto H, Hasegawa N, Asano S, Ito M	4. 巻 6
2. 論文標題 Matrix Gla protein maintains normal and malignant hematopoietic progenitor cells by interacting with bone morphogenetic protein-4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	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) 10.1016/j.heliyon.2020.e03743	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 Matsubara L, Fukuoka T, Sudo K, Fukunaga T, Imanishi A, Kuronuma K, Matsuo M, Kamoshida S, Hasegawa N, Asano S, Ito M	4. 巻 532
2. 論文標題 Translin restricts the growth of pubertal mammary epithelial cells estrogen-independently in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 562-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.176	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 Kurata K, Yamamoto K, Okazaki Y, Noguchi Y, Matsui K, Matsumoto H, Inui Y, Yakushijin K, Ito M, Nakamachi Y, Matsuoka H, Saegusa J, Minami	4. 巻 241
2. 論文標題 Detection of a novel CFBF-MYH11 fusion transcript in acute myeloid leukemia M1 with inv(16)(p13q22)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Genet	6. 最初と最後の頁 72-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cancergen.2019.07.005	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 Yamamoto K, Yakushijin K, Ito M, Goto H, Higashime A, Kajimoto K, Hayashi Y, Matsuoka H, Minami H	4. 巻 242
2. 論文標題 MYC amplification on double minute chromosomes in plasma cell leukemia with double IGH/CCND1 fusion genes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Genet	6. 最初と最後の頁 35-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cancergen.2020.01.049	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 Kurata K, Nishimura S, Higashime A, Kawaguchi K, Nagao S, Kozuki Y, Sai S, Yakushijin K, Yamamoto K, Ito M, Matsuoka H, Minami H	4. 巻 26
2. 論文標題 Disseminated cryptococcosis resembling miliary tuberculosis in a patient with acute myeloid leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 1216-1219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.07.004	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 Kurata K, Matsumoto H, Jimbo N, Yakushijin K, Yamamoto K, Ito M, Nakamachi Y, Matsuoka H, Saegusa J, Seyama K, Itoh T, Minami H	4. 巻 112
2. 論文標題 Lymphoplasmacytic lymphoma in a patient with Birt-Hogg-Dube syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 864-870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02970-2	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19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Watanabe M, Yakushijin K, Funakoshi Y, Ohji G, Sakai H, Hojo W, Saeki M, Hirakawa Y, Matsumoto S, Ichikawa H, Sakai R, Nagao S, Kitao A, Miyata Y, Koyama T, Saito Y, Kawamoto S, Ito M, Murayama T, Matsuoka H, Minami H
2. 発表標題 A third dose COVID-19 vaccination in allogeneic stem cell transplantation patients
3. 学会等名 27th Annual Meeting of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大橋侑加、隅田結衣、村中杏優、田邊匠、Roeder RG、長谷川菜摘、伊藤光宏
2. 発表標題 MED1 nuclear receptor recognition motifs decides breast carcinoma cell growth
3. 学会等名 第45 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部まりか、薬師神公和、船越洋平、大路剛、市川大哉、酒井博則、北條涉、佐伯美紀、平川結梨、松本咲耶、坂井里奈、長尾茂輝、北尾章人、宮田吉晴、伊藤光宏、松岡広、南博信
2. 発表標題 造血幹細胞移植患者における3回目のCOVID-19mRNAワクチンの有効性
3. 学会等名 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Funakoshi Y, Yakushijin K, Ohji G, Hojo W, Sakai H, Watanabe M, Kitao A, Miyata Y, Saito Y, Kawamoto S, Yamamoto K, Ito M, Koyama T, Imamura Y, Kiyota N, Matsuoka H, Mori Y, Minami H
2. 発表標題 Promising Efficacy of a Third Dose of mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Patients Treated with Anti-CD20 Antibody Who Failed 2-Dose Vaccination
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mizuha Anamoto, Ayaka Fujiwara, Fumi Tatsuno, Moeki Onishi, Mai Tsuruta, Haruka Murata, Takumi Tanabe, Rino Kishida, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 Mediator subunit MED1 restricts type 2 innate immunity in adipose tissue
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 Mana Morikawa, Kafu Yasui, Naoya Kanada, Hikari Okamoto, Yuuka Ohashi, Takumi Kajitani, Yui Sumida, Tomoya Fukuoka, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 A model for multifaceted interaction of GATA1 with Mediator transcriptional coregulatory complex
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 Ayaka Fujiwara, Mizuha Anamoto, Moeki Onishi, Fumi Tatsuno, Hikari Okamoto, Mai Tsuruta, Haruka Murata, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 Mediator subunit MED1 restricts type 2 innate immunity in visceral adipose tissue
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kafu Yasui, Mana Morikawa, Mizuha Anamoto, Naoya Kanada, Hikari Okamoto, Takumi Kajitani, Yuuka Ohashi, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 Multifaceted interaction of GATA1 with Mediator: a novel model for GATA1-induced transcriptional activation
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部 まりか, 薬師神 公和, 田中 秀和, 千々木 瑠里, 佐伯 美紀, 平川 結梨, 高倉 嗣丈, 白井 佑太郎, 坂井 里奈, 松本 咲耶, 水谷 優, 北尾 章人, 長尾 茂輝, 宮田 吉晴, 斎藤 泰之, 川本 晋一郎, 山本 克也, 伊藤 光宏, 松岡 広, 南 博信
2. 発表標題 同種造血幹細胞移植前後のGlobal Longitudinal Strain (GLS) による長期的な心機能評価と心機能改善への可能性
3. 学会等名 第4回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金田直也、大橋侑加、隅田結衣、森川真名、鶴田真衣、村田晴佳、田邊匠、Robert G. Roeder、長谷川菜摘、伊藤光宏
2. 発表標題 転写メディエーターのサブユニットMED1によるエストロゲン受容体 の乳癌細胞核への局在
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yohei Funakoshi, Kimikazu Yakushijin, Goh Ohji, Wataru Hojo, Hironori Sakai, Marika Watanabe, Miki Saeki, Yuri Hirakawa, Rina Sakai, Sakuya Matsumoto, Yu Mizutani, Akihito Kitao, Yoshiharu Miyata, Yasuyuki Saito, Shinichiro Kawamoto, Katsuya Yamamoto, Mitsuhiro Ito, et al
2. 発表標題 Increase in antibody titers following SARS-CoV-2 vaccination remains limited for more than 3 years after final dose of anti-CD20 antibody
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Marika Watanabe, Kimikazu Yakushijin, Hidekazu Tanaka, Ruri Chijiki, Miki Saeki, Yuri Hirakawa, Hidetomo Takakura, Yutaro Usui, Rina Sakai, Sakuya Matsumoto, Yu Mizutani, Akihito Kitao, Shigeki Nagao, Yoshiharu Miyata, Yasuyuki Saito, Shinichiro Kawamoto, Katsuya Yamamoto, Mitsuhiro Ito, et al
2. 発表標題 Global longitudinal strain is superior to the ejection fraction for long-term follow-up after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yohei Funakoshi, Kimikazu Yakushijin, Goh Ohji, Wataru Hojo, Hironori Sakai, Marika Watanabe, Miki Saeki, Yuri Hirakawa, Rina Sakai, Sakuya Matsumoto, Yu Mizutani, Akihito Kitao, Yoshiharu Miyata, Yasuyuki Saito, Shinichiro Kawamoto, Katsuya Yamamoto, Mitsuhiro Ito, et al
2. 発表標題 Limited Increase in Antibody Titers following mRNA SARS-CoV-2 Vaccination for More than 3 Years after Final Dose of Anti-CD20 Antibody
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名	Marika Watanabe, Kimikazu Yakushijin, Yohei Funakoshi, Goh Ohji, Hironori Sakai, Wataru Hojo, Miki Saeki, Yuri Hirakawa, Sakuya Matsumoto, Rina Sakai, Shigeki Nagao, Akihito Kitao, Yoshiharu Miyata, Taiji Koyama, Yasuyuki Saito, Shinichiro Kawamoto, Mitsuhiro Ito, Tohru Murayama, Hiroshi Matsuoka, Hironobu Minami
2 . 発表標題	Safety and immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Japanese patients after allogeneic stem cell transplantation
3 . 学会等名	48th EBMT Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年	2022年

1 . 発表者名	Hikari Okamoto, Mai Tsuruta, Haruka Murata, Tomoya Fukuoka, Mana Morikawa, Takumi Kajitani, Kafu Yasui, Ayano Isshiki, Natsumi Hasegawa, Shigetaka Asano, Mitsuhiro Ito
2 . 発表標題	MGP maintains myeloid leukemic stem/progenitor cells by modulating BMP type I receptors ALK2/ALK3
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	Rino Kishida, Tomoya Fukuoka, Kyo Saiki, Mizuha Anamoto, Hikaru Tsutsumi, Manami Tsuji, Naoya Kanada, Ayaka Fujiwara, Yuuka Ohashi, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2 . 発表標題	Nuclear receptor binding of MED1 is critical for type 2 innate immunity in visceral adipose tissue
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	Yoshiharu Miyata, Kimikazu Yakushijin, Marika Watanabe, Rina Sakai, Hideaki Goto, Yu Mizutani, Yasuyuki Saito, Shinichiro Kawamoto, Mitsuhiro Ito, Hiroshi Matsuoka, Hironobu Minami
2 . 発表標題	Relative dose intensity of CHOP regimen for aggressive lymphoma patients: A retrospective study at Kobe University Hospital
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 Kyo Saiki, Rino Kishida, Tomoya Fukuoka, Mizuha Anamoto, Ayaka Fujiwara, Manami Tsuji, Hikaru Tsutsumi, Naoya Kanada, Yuuka Ohashi, Robert G. Roeder, Natsumi Hasegawa, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 MED1 restricts type 2 innate immunity in visceral adipose tissue through its LxxLL nuclear receptor binding motifs
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hikari Okamoto, Mai Tsuruta, Haruka Murata, Takumi Kajitani, Tomoya Fukuoka, Mana Morikawa, Kafu Yasui, Ayano Isshiki, Natsumi Hasegawa, Shigetaka Asano, Mitsuhiro Ito
2. 発表標題 MGP maintains myeloid leukemia initiating cells through BMP type I receptors ALK2/ALK3
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020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		
米国	ロックフェラー大学		