

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08419

研究課題名(和文) RNAヘリケース変異がR-loopの蓄積を招き造血器腫瘍を発症させる機序の解明

研究課題名(英文) Myeloid leukemogenesis via R-loop accumulation caused by RNA helicase mutations

研究代表者

松井 啓隆 (Matsui, Hirotaka)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長

研究者番号：60379849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群を始めとする血液腫瘍には、一定の頻度で遺伝的背景が存在することが明らかとなり、その原因として最も頻度が高いのがDDX41遺伝子変異である。本研究は、DDX41が転写と複製と呼ばれる、細胞制御に必須な機能を相互に連携する役割を持つことを明らかにした。DDX41が適切に機能しないとDNAの複製障害が起こるが、その際の複製障害は軽微であり、細胞は複製障害を抱えたまま細胞分裂に至る。その結果分裂後の細胞においてDNA不安定性が徐々に増加する。これがDDX41に機能異常を持つ血液細胞が腫瘍の発症を導くことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

固形腫瘍と同じく、血液腫瘍においても遺伝子パネル検査が医療実装され、検査結果が治療方針の決定や予後予測、疾患分類などに用いられようとしている。一方で、血液腫瘍の治療法をさらに充実させるうえで、遺伝子の異常が疾患を発症させる機序を理解することが重要である。

本研究では、遺伝的背景を伴う血液腫瘍に特に関与するDDX41に焦点を当て、DDX41の発現量の低下や機能障害がどのように血液細胞を変化させるか解析した。その結果、DDX41がDNAの複製と転写とを連携させる機能を有し、DDX41の機能障害が細胞分裂を起こしたあとの細胞にDNA不安定性をもたらすことを明らかにし、疾患の発症機序解明に寄与した。

研究成果の概要(英文)：It has been revealed that the development of myeloid neoplasms, including acute myeloid leukemia and myelodysplastic neoplasms, is associated with genetic background to a certain degree, in which the DDX41 gene variant is most frequently observed in such neoplasms. This study showed that DDX41 plays a role in coordinating transcription and DNA replication, both of which are fundamental in cellular regulation. A defect in DDX41 function or decreased expression causes DNA replication stress. However, since the stress is mild enough for cells to overlook during S phase, cells enter mitosis without complete resolution of the replication stress. As a result, DNA instability is increased in the postmitotic cells, which ultimately leads to the transformation of hematopoietic cells.

研究分野：血液腫瘍学

キーワード：RNAヘリケース R-loop RNAスプライシング 骨髄異形成症候群 急性骨髄性白血病 DDX41

1. 研究開始当初の背景

急性骨髄性白血病(AML)や骨髄異形成症候群(MDS)を始めとする骨髄性造血器腫瘍はこれまで、一部を例外としてほとんどが体細胞遺伝子バリエーションの獲得によって発症する疾患であると想定されてきた。しかしながらこの10年ほどの間に、遺伝的背景を持つ骨髄性造血器腫瘍が決してまれではないことが明らかになり、最近の報告では、高齢者AMLの10%以上において何らかの遺伝的背景の存在が疑われることが示された。なかでも特に病的遺伝子バリエーションの検出頻度の高いのが *DDX41* 遺伝子である。この遺伝子のバリエーションを原因とする骨髄性造血器腫瘍は、発症年齢が一般に60歳代以降と、遺伝的背景を持つものにしては高齢の傾向にあること、骨髄が低形成を示すことが多いこと、共存する他のドライバー遺伝子変異が少ないことなどを特徴とする。おそらく、発症年齢が高い傾向にあるため、骨髄性造血器腫瘍における本遺伝子バリエーションの存在がこれまで見逃されてきたものと想定される。

一般に骨髄性造血器腫瘍は、クラス I 変異と呼ばれる細胞の増殖を促すタイプの遺伝子異常とクラス II に相当する細胞分化の異常を引き起こすタイプの遺伝子異常の組み合わせによって発症すると想定されてきた(現在では、さらにその背景に、加齢依存的な DNA メチル化やヒストン修飾などのエピゲノム制御の調節異常があることも明らかにされている)。しかしながら、*DDX41* バリエーションの場合には、これら既存のクラスのどれに該当し骨髄性造血器腫瘍をもたらすのか不明確である。これは、*DDX41* 遺伝子から翻訳され合成される *DDX41* タンパク質が、ヒトに70種類以上存在する RNA ヘリケースのひとつであること、また、RNA ヘリケースは転写、RNA スプライシング、翻訳、RNA 輸送、リボソーム RNA 合成など、RNA 代謝を伴う細胞内のおよそあらゆるプロセスに関与し、これまで血液細胞における *DDX41* の主たる役割が示されてこなかったことに起因する。

当初 *DDX41* は、細胞質において核酸センサーとして機能することが報告された。これは *DDX41* が細胞内に侵入したウイルスや一部の微生物に由来する外来核酸を認識し、cGAS-STING 経路を介して自然免疫応答の活性化をもたらすという実験結果によるものである。しかしながら、*DDX41* は特定の状況下で細胞質に移行することが報告されているものの、その大半が安定的に核内に存在することから、この機能が直接的に造血器腫瘍の発症に関与する可能性は低いように思われる。

一方、核内における *DDX41* の機能として注目すべきなのは RNA スプライシングへの関与である。スプライシング段階特異的にスプライシング複合体に組み込まれる因子を網羅的に検出した複数の研究から作成されたデータベースからは、*DDX41* がスプライシング C 複合体に特異的に組み込まれることが示唆されている。また、最初に本遺伝子バリエーションが造血器腫瘍の責任遺伝子であることを報告した論文も、RNA スプライシング異常が重要な疾患発症機序であることを示している。

2. 研究の目的

DDX41 の発現や機能の低下が RNA スプライシング異常を主たる要因として造血器腫瘍を発症させるとすれば、*DDX41* バリエーションの獲得は、*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1* を始めとする、既知の MDS 関連スプライシング遺伝子異常によるものと同様のスプライシング変化をもたらす造血器腫瘍を発症させることが考えられる。しかしながら実際には、*DDX41* 異常による造血器腫瘍は、MDS だけでなく de novo AML を発症させるなど、既知のスプライシング因子異常によるものとは疾患表現型が異なる。また前述の通り、*DDX41* はスプライシング C 複合体に特異的に組み込まれることが示唆されているが、実際そうであるとするならば、スプライシングプロセスのより早い段階で3'スプライスサイトの制御に関わる MDS 関連スプライシング因子とは、同じ RNA スプライシングであっても作用するタイミングが異なる。そこで本研究では、*DDX41* の RNA スプライシングにおける役割を詳細に解析すること、さらに *DDX41* 異常による RNA スプライシング変化が造血細胞に及ぼす影響を解明することを目的として、以下の実験を行った。

3. 研究の方法

(1) RNA スプライシングにおける *DDX41* の役割の解析

DDX41 が RNA に結合する部位を明らかにするため、CLIP-seq 解析を行った。野生型および R525H 変異型(造血器腫瘍で最も典型的な体細胞バリエーション)の *DDX41* を発現する K562 細胞を作成し、UV クロスリンク後に *DDX41* で免疫沈降を行い、*DDX41* に結合する RNA を抽出した。この RNA からシーケン斯拉イブラリーを作成し、先進ゲノム支援プログラムの協力を受け、*DDX41* が結合する RNA を網羅的に解析した。

また、*DDX41* の発現を抑制した細胞を作成し、RNA-seq で取得されたデータを用いて RNA スプライシング解析を行った。

さらに、免疫沈降法により、*DDX41* と相互作用する RNA スプライシング関連因子を同定した。

(2) DDX41 の DNA 複製における役割の解析

DDX41 の発現を抑制した複数の細胞株を作成し、DNA ファイバーアッセイにより DNA 複製状態の変化を調べた。また、免疫蛍光染色法により、細胞分裂像の異常や γ H2AX に代表される DNA 損傷シグナルの活性化を評価した。

特に HeLa 細胞では、siRNA によるノックダウンに加え、DDX41 の機能を抑制する阻害剤の添加とダブルチミジン処理による細胞周期のシンクロナイズを組み合わせ、DDX41 機能の阻害が各細胞周期段階に及ぼす影響を詳細に検討した。

(3) DDX41 と R-loop の関係に関する解析

RNA ヘリケースが適切に機能しない場合、特に *SRSF2* バリエントや *SF3B1* バリエントの獲得に起因する MDS において R-loop の蓄積を招くこと、そしてこれが DNA 複製障害を増長させることが報告されている。これらを踏まえ、DDX41 の発現・機能低下が R-loop を増加させる可能性を検証した。

R-loop は S9.6 抗体(DNA:RNA ハイブリッドを認識する抗体)を用いた免疫蛍光染色法で検出し、核内の R-loop シグナルを定量解析した。

(4) DDX41 の転写伸長に及ぼす影響の解析

転写伸長と RNA スプライシングは密接に関連する細胞内プロセスであることを踏まえ、RNA ポリメラーゼ II(Pol II)抗体でクロマチン免疫沈降(ChIP)したサンプルからライブラリーを作成し、シーケンス解析(ChIP-seq)を行った。

(5) *Ddx41* 遺伝子解析マウスの造血解析

Ddx41 遺伝子ノックアウトマウス、およびヒト R525H に相当するバリエントをタモキシフェン誘導性に発現するノックインマウスを作成し、これらのマウスを交配させ *Ddx41* ヘテロ/R525H ノックインマウスを得た。既報通りホモのノックアウトマウスは致死的であり、ここでは主に、*Ddx41* ヘテロ/R525H ノックインマウスを用い、(*DDX41* バリエントによる)ヒト造血器腫瘍が比較的高齢発症であることを踏まえ、一定程度の加齢を経たマウスを解析対象とした。タモキシフェンにより野生型 *Ddx41* を R525H 変異型に置き換え、その後の造血細胞の変化を検討した。

(6) その他

我々のグループではこれまでに、DDX41 がリボソーム RNA 生合成プロセスにおいて、リボソーム RNA 前駆体をトリミング/切断する機能を有することを報告した。ここでは本成果を発展させるための研究として、リボソームフットプリント法により、DDX41 が翻訳レベルにどのような影響を及ぼすか検討した。

4. 研究成果

(1) RNA スプライシングにおける DDX41 の役割

CLIP-seq 法により、DDX41 が主に、pre-mRNA の 5'スプライスサイトに結合することが明らかとなった(図 1)。また、スプライス段階特異的にスプライソゾームに取り込まれるタンパク質との免疫沈降実験から、DDX41 はある程度 RNA スプライシングが進行した C 複合体の段階でスプライソゾームに組み込まれることが判明し、これは既存のデータベースの情報と矛盾しない結果であった。既知の MDS 関連 RNA スプライシング因子の多くは 3'スプライスサイトの認識に関与することが知られており、かつ、より早い段階でスプライソゾームに組み込まれること、加えて、背景で述べたように *DDX41* バリエントによる造血器腫瘍の表現型は RNA スプライシング因子のバリエントによる MDS とは必ずしも重複しないことを踏まえると、DDX41 の RNA スプライシングにおける役割は、活性化スプライソゾームにおいて RNA スプライシングの進行を制御している可能性が高いと考えられた。

実際、DDX41 の発現低下による RNA スプライシング部位への影響は、*SRSF2* バリエントを発現する細胞と比較して軽度であった(図 2)。ただし、RNA FISH 法などの解析結果から、mRNA を合成するプロセスにおいて重要な役割を担うことが示された。

(2) DDX41 の DNA 複製における役割

DDX41 の発現を抑制した細胞は、細胞株の種類にかかわらず顕著な増殖障害をきたした。細胞周期の詳細な解析により、DDX41 の発現が低下すると細胞周期が G2 期で停止することが明らかとなった。また、G2 期を経て分裂期に到達した細胞では染色体配列の乱れや微小核形成な

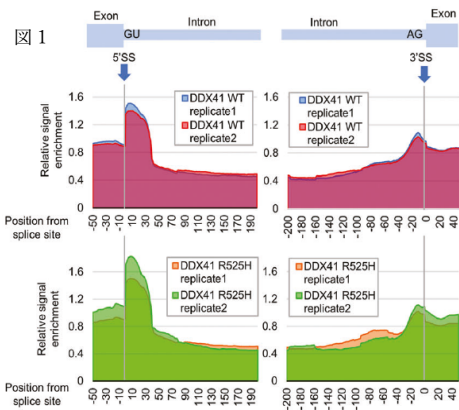
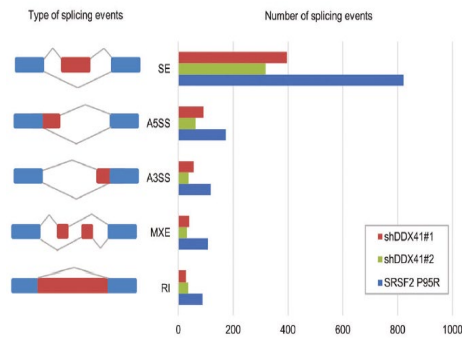


図 1

図 2



分裂期を経た細胞においてのみ顕著に認められた。

以上の検討から、DDX41 は DNA 複製に必要なタンパク質であるが、DDX41 の機能低下が招く複製ストレスは直ちに細胞死を誘導するほど強力なものでは無いことが示された。またこのことから、軽微な複製ストレスが細胞分裂後にも徐々に蓄積することが腫瘍発症に寄与するものと考えられた。

(3) DDX41 による R-loop の制御

DDX41 が RNA ヘリケースでありながら、その機能障害が DNA 複製に影響を及ぼすという上記の観察結果は、間接的な細胞機能への影響を見ているものと想定し、次に我々は、DDX41 が直接的に関与するプロセスの特定に着手した。これを検討するうえで我々は、R-loop に着目した。MDS では、変異するスプライシング因子の種類にかかわらず R-loop が増加することが示されており、これが複製ストレスの増強を招くと考えられている。そこで、細胞周期を同調した細胞で DDX41 の機能を阻害し、S 期における DDX41 の機能障害と R-loop との関係性を検証した。

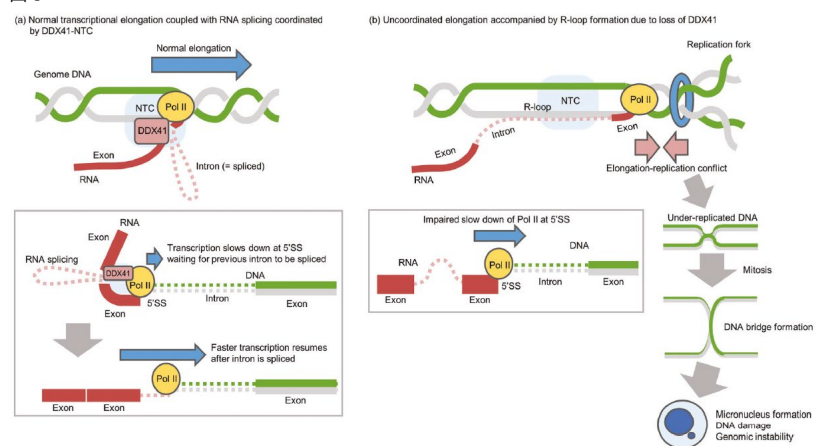
DDX41 を S 期特異的に阻害すると、R-loop を反映する核内の S9.6 シグナル増強が認められた。一方で、転写を抑制した場合にはこの現象は著しく減弱したことから、DDX41 は転写依存的な R-loop の蓄積を防ぐことが示唆された。

(4) DDX41 が転写伸長に及ぼす影響

これらの観察結果を統合的に説明できる DDX41 の機能として、DDX41 が転写伸長と RNA スプライシングの連携を行うという作業仮説を立てた。この仮説を立証するため、Pol II 抗体による ChIP-seq 解析を行い、転写と RNA スプライシングとの関係性を調べた。その結果、DDX41 が適切に機能する細胞では、Pol II が 5'スプライスサイト近傍で一時的に速度を低下させるのに対し、DDX41 を発現抑制した細胞ではその現象が認められなくなることが分かった。また、免疫沈降実験により、DDX41 が Pol II とも相互作用することが確認された。

以上より、DDX41 は転写伸長に連動した RNA スプライシングを正に制御することで、転写伸長に対して促進的に機能すると考えられた。DDX41 の発現や機能が不十分な場合には転写伸長と DNA 複製機構との衝突の頻度が生じ、DNA 複製ストレスの増強と分裂後の細胞における DNA 損傷の段階的な蓄積を引き起こすものと想定された(図 3)¹。

図 3



(5) マウス造血細胞を用いた検証

Ddx41 ヘテロ/R525H ノックインマウスは、R525H バリエントを発現させると急速に造血不全に陥る。マウス造血幹細胞・前駆細胞を用いて R-loop を観察した結果、R525H 発現細胞特異的に R-loop が増加することが判明し、これが造血不全の表現型形成に関与するものと考えられた。

(6) その他の研究成果

・DDX41 の翻訳機構への関与：リボソームフットプリント法による解析から、DDX41 がリボ

どの異常分裂像を示し、分裂後の細胞に著しい DNA 損傷シグナルの増強を認めた。

一方で、この細胞周期進行の障害はおそらく G2 期自体の問題ではなく、DDX41 が機能しないことによって DNA 複製期(S 期)に複製ストレスが出現するためであると考えられた。これは、特異的阻害剤によって S 期の開始時点から DDX41 の機能を抑制した際に G2 期の蓄積が観察されること、これに対して G2 期から DDX41 を阻害した場合には分裂期への進行に影響がみられないことなどから結論付けられた。

ただし、DDX41 を阻害した場合の S 期の DNA 複製障害は軽微な範疇に収まるものであり、Chk1 のリン酸化は起こるものの、 γ H2AX シグナルの増加は

ソームタンパク質を中心とする、発現量が多く mRNA 長の短い特定のトランスクリプトの翻訳を正に制御することを明らかにした²。

・ *DDX41* バリエントの部位による疾患表現型の相違：カナダのグループとの共同研究として実施した。複数の *DDX41* バリエントを有する MDS 症例はそうでない例と疾患表現型が異なることを示した³。

・ *DDX41* の細胞質における役割の解明：カナダのグループとの共同研究として実施した。*DDX41* は一部が核から細胞質に移行することが知られている。R525H 変異体は核酸をほどく活性が減弱しているもののアニーリングする活性は保持しているため、R525H を発現する細胞では細胞質に二重鎖 DNA の蓄積がみられる。これが自然免疫応答を増強させる原因であることを示した⁴。

・ *DDX41* バリエントの解釈方法：今後国内で造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査が医療実装される見込みである。このため、*DDX41* を始めとして、生殖細胞系列バリエントが疾患発症に関わる遺伝子のバリエントが検出される頻度が大きく増加することが想定される。これを踏まえ、*DDX41* を例にとりバリエントの病原性の解釈方法を解説した⁵。

・ 総説論文：*DDX41* の機能や造血器腫瘍との関連性、および R-loop との関連性に関する総説を出版した⁶⁻⁸。

<引用文献>

1. Shinriki S, Hirayama M, Nagamachi A et al. *DDX41* coordinates RNA splicing and transcriptional elongation to prevent DNA replication stress in hematopoietic cells. *Leukemia* 2022; 36: 2605-2620.
2. Tungalag S, Shinriki S, Hirayama M et al. Ribosome profiling analysis reveals the roles of *DDX41* in translational regulation. *Int J Hematol* 2023; 117: 876-888.
3. Tierens A, Kagotho E, Shinriki S et al. Biallelic disruption of *DDX41* activity is associated with distinct genomic and immunophenotypic hallmarks in acute leukemia. *Front Oncol* 2023; 13: 1153082.
4. Singh RS, Vidhyasagar V, Yang S et al. *DDX41* is required for cGAS-STING activation against DNA virus infection. *Cell reports* 2022; 39: 110856.
5. Matsui H, Hirata M. Evaluation of the pathogenic potential of germline *DDX41* variants in hematopoietic neoplasms using the ACMG/AMP guidelines. *Int J Hematol* 2024.
6. Arai H, Matsui H, Chi S et al. Germline Variants and Characteristic Features of Hereditary Hematological Malignancy Syndrome. *International journal of molecular sciences* 2024; 25.
7. Shinriki S, Matsui H. Unique role of *DDX41*, a DEAD-box type RNA helicase, in hematopoiesis and leukemogenesis. *Front Oncol* 2022; 12: 992340.
8. Hirayama MS, S.; Matsui, H. R-loops in normal and malignant hematopoiesis. *Front Hematol* 2023; 2: 1297657.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Yokomizo-Nakano Takako, Hamashima Ai, Kubota Sho, Bai Jie, Sorin Supannika, Sun Yuqi, Kikuchi Kenta, Iimori Mihoko, Morii Mariko, Kanai Akinori, Iwama Atsushi, Huang Gang, Kurotaki Daisuke, Takizawa Hitoshi, Matsui Hiroataka, Sashida Goro	4. 巻 220
2. 論文標題 Exposure to microbial products followed by loss of Tet2 promotes myelodysplastic syndrome via remodeling HSCs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20220962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20220962	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 Tungalag Saruul, Shinriki Satoru, Hirayama Mayumi, Nagamachi Akiko, Kanai Akinori, Inaba Toshiya, Matsui Hiroataka	4. 巻 117
2. 論文標題 Ribosome profiling analysis reveals the roles of DDX41 in translational regulation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 876 ~ 888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-023-03558-2	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 -
1. 著者名 Shinriki S, Hirayama M, Nagamachi A, Yokoyama A, Kawamura T, Kanai A, Kawai H, Iwakiri J, Liu R, Maeshiro M, Tungalag S, Tasaki M, Ueda Mi, Tomizawa K, Kataoka N, Ideue T, Suzuki Y, Asai K, Tani T, Inaba T, Matsui H	4. 巻 36
2. 論文標題 DDX41 coordinates RNA splicing and transcriptional elongation to prevent DNA replication stress in hematopoietic cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2605 ~ 2620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-022-01708-9	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 Singh RS, Vidhyasagar V, Yang S, Arna AB, Yadav M, Aggarwal A, Aguilera AN., Shinriki S, Bhanumathy KK, Pandey K, Xu A, Rapin N, Bosch M, DeCoteau J, Xiang J, Vizeacoumar FJ., Zhou Y, Misra V, Matsui H, Ross SR., Wu Y	4. 巻 39
2. 論文標題 DDX41 is required for cGAS-STING activation against DNA virus infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110856 ~ 110856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110856	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 Usuku Hiroki, Yamamoto Eiichiro, Sueta Daisuke, Noguchi Momoko, Fujisaki Tomohiro, Egashira Koichi, Morioka Mami, Komorita Takashi, Oike Fumi, Fujisue Koichiro, Hanatani Shinsuke, Arima Yuichiro, Takashio Seiji, Oda Seitaro, Kawano Hiroaki, Matsushita Kenichi, Ueda Mitsuharu, Matsui Hirotaka, Tsujita Kenichi	4. 巻 43
2. 論文標題 Time-dependent change of relative apical longitudinal strain index in patients with wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IJC Heart and Vasculature	6. 最初と最後の頁 101146 ~ 101146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2022.101146	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 Usuku H, Oike F, Yamamoto E, Kai N, Egashira K, Komorita T, Hirakawa K, Kaneko S, Tabata N, Ishii M, Yamanaga K, Fujisue K, Hanatani S, Hoshiyama T, Kanazawa H, Sueta D, Arima Y, Takashio S, Kawano H, Matsushita K, Fukui T, Matsui H, Tsujita K	4. 巻 17
2. 論文標題 The usefulness of C-reactive protein to predict improving left ventricular function after aortic valve replacement in patients with aortic regurgitation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice	6. 最初と最後の頁 100169 ~ 100169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ahjo.2022.100169	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 Ueda Akihiko, Nakajima Makoto, Misumi Yohei, Nakahara Keiichi, Shinriki Satoru, Tasaki Masayoshi, Matsui Hirotaka, Ueda Mitsuharu	4. 巻 13
2. 論文標題 Detection of Vascular Notch3 Deposits in Unfixed Frozen Skin Biopsy Sample in CADASIL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 881528 ~ 881528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.881528	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 Usuku H, Takashio S, Yamamoto E, Yamada T, Egashira K, Morioka M, Nishi M, Komorita T, Oike F, Tabata N, Ishii M, Yamanaga K, Fujisue K, Sueta D, Arima Y, Araki S, Oda S, Misumi Y, Kawano H, Matsushita K, Ueda M, Matsui H, Tsujita K	4. 巻 80
2. 論文標題 Prognostic value of right ventricular global longitudinal strain in transthyretin amyloid cardiomyopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 56 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.02.010	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 Shinriki Satoru, Matsui Hirotaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Unique role of DDX41, a DEAD-box type RNA helicase, in hematopoiesis and leukemogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 992340 ~ 992340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2022.992340	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 Kuriyama Haruka, Kimura Toshihiro, Mizuhashi Satoru, Nishimura Yuki, Kanemaru Hisashi, Kajihara Ikko, Makino Katsunari, Aoi Jun, Matsui Hirotaka, Fukushima Satoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 A Japanese case of melanoma of unknown origin with a rare BRAF(V600R) mutation was successfully treated with BRAF/MEK inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Discoveries and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 256 ~ 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2022.01072	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 Hideaki Miyamoto, Fumi Kawakami, Sakiko Abe, Hiroki Sugita, Hirotaka Matsui	4. 巻 -
2. 論文標題 Comprehensive cancer genomic profiling of liver metastasis led to the unexpected identification of colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 in press
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Anne Tierens, Elizabeth Kagotho, Satoru Shinriki, Andrew Seto, Adam Smith, Melanie Care, Dawn Maze, Hassan Sibai, Karen Yee, Andre Schuh, Dennis Dong Hwan Kim, Vikas Gupta, Mark David Minden, Hirotaka Matsui, Capo-Chichi Jose-Mario	4. 巻 -
2. 論文標題 Biallelic disruption of DDX41 activity is associated with distinct genomic and immunophenotypic hallmarks in acute leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1153082	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 Liu Rin, Shinriki Satoru, Maeshiro Manabu, Hirayama Mayumi, Jono Hirofumi, Yoshida Ryoji, Nakayama Hideki, Matsui Hirotaka	4. 巻 14
2. 論文標題 The Tumour Suppressor CYLD Is Required for Clathrin-Mediated Endocytosis of EGFR and Cetuximab-Induced Apoptosis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 173 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14010173	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 Oike F, Usuku H, Yamamoto E, Yamada T, Egashira K, Morioka M, Nishi M, Komorita T, Hirakawa K, Tabata N, Yamanaga K, Fujisue K, Hanatani S, Sueta D, Arima Y, Araki S, Takashio S, Oda S, Misumi Y, Kawano H, Matsushita K, Ueda M, Matsui H, Tsujita K	4. 巻 8
2. 論文標題 Prognostic value of left atrial strain in patients with wild type transthyretin amyloid cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 5316 ~ 5326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13621	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 Takahashi Satoshi, Kanai Akinori, Okuda Hiroshi, Miyamoto Ryo, Komata Yosuke, Kawamura Takeshi, Matsui Hirotaka, Inaba Toshiya, Takaori-Kondo Akifumi, Yokoyama Akihiko	4. 巻 10
2. 論文標題 HBO1-MLL interaction promotes AF4/ENL/P-TEFb-mediated leukemogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e65872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.65872	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 Akter Shahinur, Migiyama Yohei, Tsutsuki Hiroyasu, Ono Katsuhiko, Hamasaki Chika, Zhang Tianli, Miyao Kenki, Toyomoto Touya, Yamamoto Keiichi, Islam Waliul, Sakagami Takuro, Matsui Hirotaka, Yamaguchi Yoshihiro, Sawa Tomohiro	4. 巻 65
2. 論文標題 Development of potent antipseudomonal lactams by means of polycarboxylation of aminopenicillins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 449 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12930	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 Miyamoto Ryo, Kanai Akinori, Okuda Hiroshi, Komata Yosuke, Takahashi Satoshi, Matsui Hirotaka, Inaba Toshiya, Yokoyama Akihiko	4. 巻 10
2. 論文標題 HOXA9 promotes MYC-mediated leukemogenesis by maintaining gene expression for multiple anti-apoptotic pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e64148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.64148	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 Usuku H, Yamamoto E, Oike F, Yoshinouchi T, Imamura K, Yoshida K, Kanesaki D, Toma Y, Tomita A, Ogata Y, Matsumoto S, Iwayama Y, Sassa T, Tanaka S, Fukuyoshi Y, Matsumoto T, Tanaka E, Misumi I, Shono H, Nishigami K, Tsujita K, Matsui H	4. 巻 3
2. 論文標題 Current Awareness and Status of Venous Ultrasonography in Kumamoto Prefecture A Report of the Kumamoto Cardiovascular Echocardiography Standardization Project	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 449 ~ 456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0028	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, Najima Yuhō, Iizuka Hiroko, Harada Yuka, Sadato Daichi, Kanai Akinori, Matsui Hirotaka, Inamoto Kyoko, Mukae Junichi, Shingai Naoki, Toya Takashi, Igarashi Aiko, Shimizu Hiroaki, Kobayashi Takeshi, Kakihana Kazuhiko, Sakamaki Hisashi, Ohashi Kazuteru, Harada Hironori, Doki Noriko	4. 巻 144
2. 論文標題 Successful Cord Blood Transplantation for Idiopathic CD4+ Lymphocytopenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Haematologica	6. 最初と最後の頁 698 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000516347	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 Ishihara Ayako, Yamauchi Tsuyuko, Ikeda Katsuyoshi, Fukuyoshi Yoko, Yokoyama Toshiro, Yonemura Yuji, Uchiba Mitsuhiro, Matsui Hirotaka	4. 巻 113
2. 論文標題 Glycosylated ferritin as an improved marker for post-transfusion iron overload	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 537 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03056-9	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 Usuku H, Yamamoto E, Noguchi M, Komorita T, Takae M, Oike F, Yamanaga K, Ito M, Fujisue K, Sueta D, Kanazawa H, Araki S, Arima Y, Takashio S, Nakamura T, Suzuki S, Kawano H, Soejima H, Kaikita K, Matsushita K, Fukui T, Matsui H, Tsujita K	4. 巻 328
2. 論文標題 Elevated C-reactive protein is significantly associated with left ventricular dysfunction in patients with aortic regurgitation and concomitant collagen disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 152 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.12.053	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 Usuku H, Takashio S, Yamamoto E, Yamada T, Egashira K, Morioka M, Nishi M, Komorita T, Oike F, Tabata N, Ishii M, Yamanaga K, Fujisue K, Sueta D, Arima Y, Araki S, Oda S, Misumi Y, Kawano H, Matsushita K, Ueda M, Matsui H, Tsujita K	4. 巻 in press
2. 論文標題 Prognostic value of right ventricular global longitudinal strain in transthyretin amyloid cardiomyopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.02.010	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 Hirayama Mayumi, Shinriki Satoru, Matsui Hirotaka	4. 巻 2
2. 論文標題 R-loops in normal and malignant hematopoiesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Hematology	6. 最初と最後の頁 1297657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/frhem.2023.1297657	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 Matsui Hirotaka, Hirata Makoto	4. 巻 119
2. 論文標題 Evaluation of the pathogenic potential of germline DDX41 variants in hematopoietic neoplasms using the ACMG/AMP guidelines	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 552 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-024-03728-w	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 Arai Hironori, Matsui Hirotaka, Chi SungGi, Utsu Yoshikazu, Masuda Shinichi, Aotsuka Nobuyuki, Minami Yosuke	4. 巻 25
2. 論文標題 Germline Variants and Characteristic Features of Hereditary Hematological Malignancy Syndrome	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 652 ~ 652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25010652	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 Nishimura Akira, Yokoyama Kazuaki, Hirotaka Matsui, Takagi Masatoshi et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia as a distinct leukemia type	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadj4407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adj4407	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 Tierens Anne, Kagotho Elizabeth, Shinriki Satoru, Seto Andrew, Smith Adam C., Care Melanie, Maze Dawn, Sibai Hassan, Yee Karen W., Schuh Andre C., Kim Dennis Dong Hwan, Gupta Vikas, Minden Mark D., Matsui Hirotaka, Capo-Chichi Jos?-Mario	4. 巻 13
2. 論文標題 Biallelic disruption of DDX41 activity is associated with distinct genomic and immunophenotypic hallmarks in acute leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1153082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1153082	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20件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 がん遺伝子パネル検査の現在と未来
3. 学会等名 第69回日本臨床検査医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 がんゲノム医療の現状と展望
3. 学会等名 第23回日本検査血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神力悟、松井啓隆
2. 発表標題 DDX41の機能障害による細胞増殖障害とゲノム不安定性の獲得
3. 学会等名 第69回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神力悟、平山真弓、Saruul Tungalag、長町安希子、金井昭教、片岡直行、河合秀彦、横山明彦、稲葉俊哉、松井啓隆
2. 発表標題 Impaired cell proliferation caused by DDX41 mutation via the increase of R-loops
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神力悟、松井啓隆
2. 発表標題 DDX41の機能障害はR-loop増加を介して細胞増殖障害とゲノム不安定性の獲得を招く
3. 学会等名 第62回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神力悟、平山真弓、長町安希子、片岡直行、横山明彦、稲葉俊哉、松井啓隆
2. 発表標題 DDX41 mutation leads to an impaired cell proliferation and genomic instability via the increased R-loops
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 骨髓異形成症候群の遺伝子異常と疾患発症メカニズム
3. 学会等名 第22回日本検査血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 骨髓性造血器腫瘍の分子機構
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 九州から日本へつないだ西洋医学の濫觴
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 ゲノム医療の推進
3. 学会等名 第39回 日本染色体遺伝子検査学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神力悟 平山真弓 長町安希子 稲葉俊哉 松井啓隆
2. 発表標題 Loss of DDX41 function induces translational alteration and accumulation of R-loop.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神力悟 平山真弓 Saruul Tungalag 田中美優 金井昭教 長町安希子 稲葉俊哉 松井啓隆
2. 発表標題 Loss of DDX41 function induces translational alteration and R-loop-associated DNA damage.
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 神力悟 松井啓隆
2. 発表標題 循環腫瘍細胞クラスターのメカノセレクション機構の解析
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神力悟 松井啓隆
2. 発表標題 循環腫瘍細胞クラスターのメカノセレクションに関する基礎的検討
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 がん遺伝子パネル検査のこれまでとこれから
3. 学会等名 第57回 日臨技九州支部医学検査学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 造血器腫瘍に対するゲノム医療：バリエーションの評価と治療開発
3. 学会等名 第1回 東京理科大学 血液がん・免疫・数理融合研究シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 がん遺伝子パネル検査の実施状況と課題・展望
3. 学会等名 第70回 日本臨床検査医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 骨髄性造血器腫瘍におけるDDX41パリアントの意義
3. 学会等名 第70回 日本臨床検査医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 DDX41 coordinates transcriptional elongation and RNA splicing
3. 学会等名 Tsuruoka Conference 2023（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松井啓隆
2. 発表標題 造血器腫瘍を対象とする遺伝子パネル検査
3. 学会等名 第24回 日本検査血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究成果報告
https://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/Mol_Lab_Med/news/news_202210.html
 研究成果報告
https://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/Mol_Lab_Med/news/news_202209.html

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			
カナダ	University Health Network			
カナダ	University of Saskatchewan			