

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591388

研究課題名(和文) 基本的転写共役複合体メディエーターによる新しい造血支持機構

研究課題名(英文) Hematopoietic stem cell maintenance by Mediator transcriptional coregulator complex

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) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：基本的転写因子複合体メディエーターのサブユニットMED1を欠損したマウス胎児線維芽細胞(MEF)のFGF7の発現は低下した。骨髄細胞と骨髄間質細胞を抗FGF7抗体存在下で共培養したところ、骨髄細胞数とLTC-1C数が減少した。ニッチ細胞依存性の骨髄芽球性白血病細胞MB-1は骨髄間質細胞との共培養で維持・増殖する。この系に抗FGF7抗体を添加するとMB-1の敷石構造形成が低下し、細胞増殖が抑制された。以上の結果および遺伝子発現や細胞内情報伝達の検討より、FGF7は骨髄間質細胞の発現するFGFR2IIIbを介して間接的に正常造血幹細胞および骨髄芽球性白血病の支持・増殖を担うことが強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：FGF7 expression was attenuated in mouse embryonic fibroblasts (MEFs) deficient for the MED1 subunit of the Mediator transcriptional coregulator complex. When normal mouse bone marrow (BM) cells were cocultured with BM stromal cells in the presence of anti-FGF7 antibody, the growth of BM cells and the number of long-time culture-initiating cells (LTC-1Cs) decreased significantly. Anti-FGF7 antibody also attenuated the proliferation and cobblestone formation of MB1 stromal cell-dependent myeloblastoma cells. The addition of recombinant FGF7 to the coculture of BM cells and Med1<sup>-/-</sup> MEFs increased BM cells and LTC-1Cs. FGF7 and its cognate receptor, FGFR2IIIb, were undetectable in BM cells, but MEFs and BM stromal cells expressed both. FGF7 activated downstream targets of FGFR2IIIb in wild type MEFs, MED1 knockout MEFs, and BM stromal cells. Taken together, we propose that FGF7 supports HSPCs and leukemia-initiating cells indirectly via FGFR2IIIb expressed on stromal cells.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：FGF7 hematopoietic niche stromal cells MED1 Mediator

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 国内・国外の研究動向及び位置づけ

メディエーター研究はラスカー賞受賞者で転写研究の重鎮であるロックフェラー大学 Robert Roeder 教授(本研究の海外協力者)が、主に生化学的研究において先導している。一方、(個体レベルの)生理的研究は私が Roeder 教授とともに、欧米の主要な研究者と連絡を取りながら遂行している。

メディエーターは広範な生理機能を担うことから、血液学、内分泌・代謝学、神経学、腫瘍学など多くの分野の研究者が参集している。私はそれらの多くに関与しているが、メディエーターの造血における機能に注目して研究している研究者は少ない。

### (2) 応募者のこれまでの研究成果

私は約 30 個のサブユニットからなる約 2MDa の基本的転写共役複合体メディエーターをクローニングし、本複合体が RNA ポリメラーゼ II ホルモン複合体の構成成分であり全転写に必須である一方、異なるサブユニットが様々な転写因子と特異的に結合してシグナルを最終的に統合する細胞内シグナル伝達の終点であることを示し、世界的に注目された(*Mol. Cell* 3, 361-370, 1999; *Mol. Cell* 3, 97-108, 1999; *EMBO J.* 21, 3464-3475, 2002 など)。また MED1 などいくつかのサブユニットのノックアウトマウスを作製し、メディエーターの重要な生理的役割を提唱した(*Mol. Cell* 5, 683-693, 2000; *Trends Endocrinol. Metabolism* 12, 127-134, 2001; *Nature* 417, 563-567, 2002 など)。

MED1 サブユニットは核内受容体や GATA ファミリー等の特異的コアクチベーターとして増殖・分化・恒常性維持に決定的な役割を果たす(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 7939-44, 1998)。MED1 を介する細胞分化・増殖の例として、造血以外にも私達は PPAR を介した脂肪分化(*Nature* 417, 563-567, 2002; *Mol. Cell. Biol.* 28, 1081-1091, 2008)やエストロゲン受容体を介する乳腺上皮分化・増殖(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 6765-6770, 2010)について示した。また、ごく最近 MED1 の C 端に転写アダプター PGC1 が結合することがわかった。

血球においても私達は、MED1 が正常造血細胞および白血病細胞のレチノイン酸受容体(RAR やビタミン D 受容体(VDR)を介する顆粒球/単球分化(*Genes Cells* 10, 1127-1137, 2005)、GATA1 を介する赤芽球分化と増殖、T 細胞分化において担う役割とその機序を示し、MED1 が造血細胞全体の分化・増殖を司ることを明らかにした。さらに私達はごく最近、MED1 の造血ニッチにおける役割を示して基本的転写共役因子が特異的にニッチ機能を担うことを始めて提唱し、学際的に大きく注目されている(*Mol. Cell. Biol.* 30, 4818-4827, 2010; 2009 年 ASH 口演や 2010 年 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting 等

で発表)。このように、メディエーターは造血全体の鍵を担う転写共役因子複合体であることが明らかになってきた。

## 2. 研究の目的

### (1) 本研究の着想に至った経緯

私達は造血ニッチで MED1 の造血支持能における役割を解析するモデルとして造血支持能が知られている胎児線維芽細胞(MEF)を用いて検討したところ、MED1 欠損 MEF の造血幹・前駆細胞支持能と造血細胞増殖の低下を発見した。MED1 欠損 MEF で発現が低下する分子を網羅的に調べたところ、2 種類の MEF ペアを用いた 2 回のマイクロアレイで共通して著明に発現が低下する 9 個の分子が分子機序の候補に挙げられた。このうち支持能が既知である Osteopontin (OPN) が MED1 の下流にあり、造血細胞の増殖と造血幹細胞支持のメカニズムの少なくとも一部を担うことを証明したが(*Mol. Cell. Biol.* 30, 4818-4827, 2010)、造血以外のニッチで重要視される FGF7 (*Genes Dev.* 27, 169-181, 2013)も含まれ、造血支持におけるそれらの役割が予想される。メディエーターによる OPN の発現調節機構を詳細に検討する他、FGF7 について OPN と協調して造血細胞支持の役割を持ちうるか、またそれらの MED1 による転写の機序を調べ、ニッチにおけるメディエーターの役割の全容を解明したいと考え、本研究の着想に至った。

### (2) 期間内に明らかにする目標

本研究ではメディエーターサブユニットのうち特に MED1 に注目し、造血ニッチにおける役割を分子レベルで明らかにする。具体的に以下の目標を掲げる。

造血幹細胞や白血病細胞の支持と増殖におけるニッチ細胞での MED1 の役割とその分子機序

MED1 依存性に MEF で発現が見られる分子には既知の造血幹細胞支持分子 OPN 以外に FGF7 のように他組織で前駆細胞の維持に関与する分子 9 個が含まれ、OPN 以外にも細胞増殖ストレスや幹細胞支持に向かうシグナルの存在が予想される。私達はすでに MED1 が OPN の発現を介して造血幹細胞の支持と造血細胞の増殖を司ることを証明しているが(*Mol. Cell. Biol.* 30, 4818-4827, 2010)、OPN とこれらの分子の協調的役割とその発現の MED1 依存性の有無を正常造血細胞と白血病細胞を用いて検討する。

MED1 を介する新規アクチベーターの検索と転写の機序の解明

ニッチで重要な分子が同定されたら、その分子の遺伝子プロモーターが MED1 の直接的標的であるかを明らかにする。直接の標的であれば、さらに MED1 に結合するアクチベーターの同定を試みる。これらの候補を中心に

試験し、アクチベーターが見つければそれらを介する転写のメカニズムを解明する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞培養

間葉系細胞として、同腹由来の *Med1<sup>+/+</sup>p53<sup>-/-</sup>* および *Med1<sup>-/-</sup>p53<sup>-/-</sup>* MEF、OP-9、MS-5、MC-3T3-E1 を用いた。白血病細胞として、急性転化慢性骨髄性白血病患者由来の間質細胞依存性の骨髄芽球性白血病細胞 MB-1 を用いた。

#### (2) 骨髄細胞の培養とコロニー形成

マイトマイシン C で処理した MEF、OP-9 または MS-5 を正常マウス骨髄細胞と 2 週間または 8 週間、また OP-9 または MS-5 と MB-1 白血病細胞を 2 週間、共培養した。2 週間の共培養にて、細胞増殖と DNA 合成を検討し、8 週間の培養後にはコロニー形成能を検討した。これらの共培養にリコンビナント FGF7 または抗 FGF7 抗体を添加してその効果を調べた。

#### (3) FGF7 による細胞内シグナル伝達の解析

ウエスタンブロット法にて FGFR2IIIb の下流の蛋白リン酸化を、定量 RT-PCR にて下流の遺伝子発現を、それぞれ検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) FGF7 による造血幹細胞支持能

基本的転写因子複合体メディエーターのサブユニット MED1 を欠損したマウス胎児線維芽細胞(MEF)において、FGF7 の発現が有意に低下していた。正常マウス大腿骨から得た骨髄細胞と *Med1<sup>+/+</sup>* MEF もしくは骨髄間質細胞を抗 FGF7 抗体存在下で共培養したところ、骨髄細胞数と LTC-IC 数が減少した。逆に *Med1<sup>-/-</sup>* MEF との共培養にリコンビナント FGF7 を添加すると骨髄細胞数、LTC-IC 数はともに増加した。以上から、FGF7 が造血ニッチモデル培養系にて、重要な造血幹細胞の維持・増殖に与ることが強く示唆される。

#### (2) FGF7 による骨髄芽球性白血病細胞の支持能

ニッチ細胞依存性の骨髄芽球性白血病細胞 MB-1 は骨髄間質細胞との共培養で維持・増殖し、白血病幹細胞の Stochastic model を細胞培養系で再現する。MB-1 は造血幹細胞に類似した敷石構造をとるときに維持・増殖し、敷石構造をとらない細胞はアポトーシスをきたして死滅する運命にある。この系に抗 FGF7 抗体を添加すると MB-1 の敷石構造形成が低下し白血病幹細胞としての性質が失われ、同時に DNA 合成と細胞増殖が著明に抑制された。このことから、FGF7 が MB-1 による白血病幹細胞モデルにおいて重要なニッチ分子であることが強く示唆される。

#### (3) FGF7 とその受容体 FGFR2IIIb の発現

定量 RT-PCR とウエスタンブロットを行ったところ、骨髄細胞は FGF7 を発現していなかったが、MEF や骨髄間質細胞株は発現していた。同様に定量 RT-PCR とウエスタンブロットで、骨髄細胞は FGF7 受容体である FGFR2IIIb を発現していなかったが、MEF や骨髄間質細胞株 MS-5 と OP-9 は発現していた。以上のことから、上の共培養系で考えられた FGF7 の造血ニッチとしての性質は間接的であること、すなわちニッチ側である間葉系間質細胞が産生する FGF7 が自らが産生・発現する同受容体 FGFR2IIIb をオートクリン機構により刺激し、間接的に造血幹細胞に働くことが強く示唆された。

#### (4) 骨髄間質細胞の FGF7 によるオートクリン機構

*Med1<sup>+/+</sup>* MEF、*Med1<sup>-/-</sup>* MEF および骨髄間質細胞の培養液中にリコンビナント FGF7 を添加したところ、FGF7 は 5 分以内に FGFR2IIIb の下流シグナルである FRS2 や MAPK カスケードのリン酸化を引き起こし、活性化させた。また、引き続いて、immediate early gene である c-fos や c-jun、引き続いて c-myc の発現を強く誘導した。

以上より、FGF7 は骨髄間質細胞の発現する FGFR2IIIb を介して間接的に正常造血幹/前駆細胞および骨髄芽球性白血病幹細胞の支持・増殖を担うことが強く示唆される。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### [雑誌論文](計9件)

以下すべて査読あり。

Y. Adachi, M. Kosami, N. Mizuta, M. Ito, Y. Matsuoka, M. Kanata, H. Akiyama, T. Muraio, M. Li, R. Ieki, S. Ikehara. Benefits of skin biopsy of senile hemangioma in intravascular large B-cell lymphoma: A case report and review of the literature. *Oncology Letters*, in press.

S. Mizuta, T. Minami, H. Fujita, C. Kaminaga, K. Matsui, R. Ishino, A. Fujita, K. Oda, A. Kawai, N. Hasegawa, N. Urahama, R. G. Roeder, M. Ito. CCAR1/CoCoA pair-mediated recruitment of the Mediator defines a novel pathway for GATA1 function. *Genes Cells* 19, 28-51, 2014. doi: 10.1111/gtc.12104. R. Ishino, K. Minami, S. Tanaka, M. Nagai, K. Matsui, N. Hasegawa, R.G. Roeder, S. Asano, M. Ito. FGF7 supports hematopoietic stem and progenitor cells and niche-dependent myeloblastoma cells via autocrine action on bone marrow stromal cells in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*

440, 125-131, 2013. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.044.  
K. Matsui, K. Oda, S. Mizuta, R. Ishino, N. Urahama, N. Hasegawa, R.G. Roeder, M. Ito. Mediator subunit MED1 is a T3-dependent and T3-independent coactivator on the thyrotropin gene promoter. *Biochem Biophys Res Commun.* 440, 184-189, 2013. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.061.  
Y. Miyazaki, K. Tsumiyama, T. Yamane, M. Ito, S. Shiozawa. Expansion of PD-1-Positive Effector CD4 T Cells in an Experimental Model of SLE: Contribution to the Self-Organized Criticality Theory. *Kobe J. Med. Sci.* 59, 64-71, 2013. <http://www.med.kobe-u.ac.jp/journal/contents/59/E64.pdf>  
Y. Miyazaki, K. Tsumiyama, T. Yamane, M. Ito, S. Shiozawa. Self-Organized Criticality Theory and the Expansion of PD-1-Positive Effector CD4 T Cells: Search for Autoantibody-Inducing CD4 T Cells. *Front. Immunol.* 2013 Apr 10;4:87. doi: 10.3389/fimmu.2013.00087. Print 2013.  
K. Yonezawa, N. Morimoto, K. Matsui, T. Tenjin, M. Yoneda, T. Emoto, T. Sawada, T. Nomura, H. Okamoto, A. Takarada, H. Ikeda, M. Ito. Significance of the neutrophil myeloperoxidase index in patients with atherosclerotic diseases. *Kobe J. Med. Sci.* 58, 128-137, 2012. <http://www.med.kobe-u.ac.jp/journal/contents/58/E128.pdf>  
N. Hasegawa, A. Sumitomo, A. Fujita, N. Aritome, S. Mizuta, K. Matsui, R. Ishino, K. Inoue, N. Urahama, J. Nose, T. Mukohara, S. Kamoshida, R. G. Roeder, M. Ito. Mediator subunits MED1 and MED24 cooperatively contribute to pubertal mammary gland development and growth of breast carcinoma cells. *Mol. Cell. Biol.* 32, 1483-1495, 2012. doi: 10.1128/MCB.05245-11.  
T. Irino, M. Uemura, H. Yamane, S. Uemura, T. Utsumi, N. Kakazu, T. Shirakawa, M. Ito, T. Suzuki, K. Kinoshita. JAK2 V617F-dependent upregulation of PU.1 expression in the peripheral blood of myeloproliferative neoplasm patients. *PLoS ONE* 6, e22148, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0022148.

[学会発表](計32件)

(招待)R. Ishino, S. Tanaka, K. Matsui, K. Minami, Y. Ikeuchi, M. Yano, A.

Imanishi, M. Nagai, N. Hasegawa, S. Asano, M. Ito. FGF7 supports hematopoietic stem and progenitor cells and niche-dependent myeloblastoma cells via autocrine action on bone marrow stromal cells in vitro. Highlights of ASH in Asia, March 29-30, 2014, Singapore, Singapore.

M. Ito, K. Matsui, R. Ishino, N. Hasegawa, R.G. Roeder. Physical interaction between PPAR 2 and Mediator subunit MED1 is crucial for induced adipocyte hypertrophy. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, Mechanism of Eukaryotic Transcription. August 27-31, 2013, Cold Spring Harbor, NY, USA.

(基調講演) R.G. Roeder, S. Iida, W. Chen, K. Matsui, R. Ishino, N. Hasegawa, M. Ito. Role of Mediator subunit MED1 in nuclear receptor functions in adipogenesis. EMBO Conference, Nuclear Receptors. September 6, 2013, Sorrento, Italy.

R. Ishino, K. Minami, Y. Ikeuchi, M. Yano, A. Imanishi, S. Tanaka, K. Yonezawa, K. Matsui, S. Mizuta, S. Asano, M. Ito. FGF7 supports mouse hematopoietic stem and progenitor cells via FGFR2IIIb expressed on stromal cells. 第75回日本血液学会総会、平成25年10月11~13日、札幌。伊藤光宏、シンポジウム：血液疾患と発熱。第66回兵庫県医師会医学会、平成25年10月20日、神戸。

R. Ishino, K. Matsui, S. Tanaka, K. Minami, Y. Ikeuchi, M. Yano, A. Imanishi, M. Nagai, N. Hasegawa, S. Asano, M. Ito. FGF7 supports hematopoietic stem and progenitor cells and niche-dependent myeloblastoma cells via autocrine action on bone marrow stromal cells in vitro. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 7-10, 2013, New Orleans, USA. K. Yonezawa, N. Morimoto, K. Matsui, T. Tenjin, M. Yoneda, T. Emoto, T. Sawada, T. Nomura, H. Okamoto, A. Takarada, H. Ikeda, M. Ito. Significance of the Neutrophil Myeloperoxidase Index in Patients with Ischemic Heart Diseases Complicated by Arteriosclerosis Obliterans. 25th International Symposium on Technological Innovations in Laboratory Hematology, Nice, France 10-12, May, 2012.

A. Fujita, S. Mizuta, K. Matsui, R. Ishino, T. Mukohara, S. Kamoshida, R.G. Roeder, M. Ito. Mediator subunits MED1

and MED24 cooperatively contribute to pubertal mammary gland development and growth of breast carcinoma cells. Keystone Symposium on Nuclear Receptor Matrix: Reloaded, April 15-20, 2012, Whistler, British Columbia, Canada.

S. Mizuta, C. Kaminaga, H. Fujita, K. Matsui, R. Ishino, K. Oda, A. Fujita, N. Kubota, N. Urahama, M. Ito. CCAR1/CoCoA-mediated Mediator recruitment indicates novel pathway for GATA1 action in erythropoiesis. 第 74 回日本血液学会総会、平成 24 年 10 月 19~21 日、京都。

O. Horie, K. Minami, K. Yonezawa, Y. Morimoto, Y. Ikeuchi, H. Gomyo, A. Maeda, I. Mizuno, T. Murayama, M. Ito. Level of Granzyme B expression in leukocytes may predict GVL effect after allogeneic transplantation. 第 74 回日本血液学会総会、平成 24 年 10 月 19~21 日、京都。

K. Yonezawa, N. Morimoto, K. Matsui, T. Tenjin, M. Yoneda, T. Emoto, T. Sawada, T. Nomura, H. Okamoto, A. Takarada, H. Ikeda, M. Ito. Significance of neutrophil myeloperoxidase index in ischemic heart diseases complicated by ASO. 第 74 回日本血液学会総会、平成 24 年 10 月 19~21 日、京都。

藤田陽加、水田駿平、神永千尋、織田華澄、松井啓治、森本由紀、畑ともみ、池端夕莉、浦浜憲永、伊藤光宏。赤芽球分化を誘導するコアクチベーターCCAR1 と CoCoA の造血組織における特異的発現。第 74 回日本血液学会総会、平成 24 年 10 月 19~21 日、京都。

植木一仁、孝橋睦生、金田好弘、南建輔、日野拓耶、家城隆次、足立靖、伊藤光宏。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) が疑われた 1 例。第 198 回日本内科学会近畿地方会例会、平成 24 年 9 月 8 日、京都。

S. Mizuta, H. Fujita, C. Kaminaga, T. Minami, K. Matsui, R. Ishino, A. Fujita, K. Oda, N. Urahama, R.G. Roeder, M. Ito. CCAR1/CoCoA-mediated recruitment of the Mediator indicates a novel pathway for GATA1 action in erythropoiesis. 第 35 回日本分子生物学会年会、平成 24 年 12 月 11~14 日、福岡。

R. Ishino, K. Minami, Y. Ikebata, Y. Ikeuchi, K. Yonezawa, K. Matsui, S. Mizuta, S. Asano, M. Ito. FGF7 is a novel niche factor that supports hematopoietic stem/progenitor cells in the hematopoietic niche model. 第 35 回日本分子生物学会年会、平成 24 年 12 月 11~14 日、福岡。

N. Kubota, K. Matsui, Y. Morimoto, Y.

Hirohata, N. Hasegawa, R. Ishino, S. Mizuta, A. Fujita, N. Urahama, R.G. Roeder, M. Ito. Increased sensitivity to insulin at obese stress in mice with defective MED1 nuclear receptor recognition motifs. 第 35 回日本分子生物学会年会、平成 24 年 12 月 11~14 日、福岡。

Y. Ikeuchi, K. Matsui, Y. Morimoto, N. Kubota, S. Mizuta, A. Fujita, R. Ishino, R.G. Roeder, M. Ito. CCAR1 plays as an adaptor coactivator for PPAR and MED1 function. 第 35 回日本分子生物学会年会、平成 24 年 12 月 11~14 日、福岡。

K. Matsui, K. Oda, T. Hata, Sh. Mizuta, Y. Hirohata, R. Ishino, N. Urahama, R.G. Roeder, M. Ito. Mediator subunit MED1 is a T3-dependent coactivator on nTRE of the TSH promoter. 第 35 回日本分子生物学会年会、平成 24 年 12 月 11~14 日、福岡。

Y. Hirohata, K. Matsui, N. Kubota, Y. Morimoto, R. Ishino, R.G. Roeder, S. Asano, M. Ito. Interaction of MED1 with VDR does not determine NKT cell population. 第 35 回日本分子生物学会年会、平成 24 年 12 月 11~14 日、福岡。

S. Mizuta, T. Minami, C. Kaminaga, K. Oda, H. Fujita, K. Matsui, R. Ishino, A. Sumitomo, M. Ito. CCAR1-mediated recruitment of Mediator complex in GATA1-induced transcriptional activation. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, Mechanism of Eukaryotic Transcription. August 30 - September 3, 2011, Cold Spring Harbor, NY, USA.

21 R. Ishino, K. Matsui, A. Sumitomo, K. Inoue, K. Minami, S. Yamagishi, S. Mizuta, O. Horie, N. Urahama, M. Ito. VDR-mediated osteopontin transcription plays crucial role in hematopoietic niche in concert with FGF7. EMBO Conference, Nuclear Receptors, Barcelona, Spain, September 16-20, 2011.

22 M. Ito, K. Matsui, R. Ishino, S. Mizuta, Y. Morimoto, N. Hasegawa, R. G. Roeder. Physical interaction between PPAR and MED1 is crucial for adipose tissue homeostasis and glucose metabolism. EMBO Conference, Nuclear Receptors, Barcelona, Spain, September 16-20, 2011.

23 (口演) S. Mizuta, T. Minami, C. Kaminaga, K. Oda, H. Fujita, K. Matsui, A. Sumitomo, R. Ishino, M. Ito. The role of MED1 in GATA1-mediated erythroid differentiation of K562 erythroleukemia cells. 第 73 回日本血

- 液学会総会、平成 23 年 10 月 14~16 日、名古屋。
- 24 R. Ishino, A. Sumitomo, K. Minami, K. Yonezawa, K. Matsui, S. Mizuta, O. Horie, M. Ito. FGF7 as growth-promoting niche factor for bone marrow cells. 第 73 回日本血液学会総会、平成 23 年 10 月 14~16 日、名古屋。
- 25 K. Kinoshita, T. Irino, M. Uemura, H. Yamane, S. Umemura, T. Utsumi, N. Kakazu, T. Shirakawa, M. Ito, T. Suzuki. JAK2 V617F-dependent upregulation of PU.1 expression in the peripheral blood of myeloproliferative neoplasm patients. 第 70 回日本癌学会学術総会、平成 23 年 10 月 3~5 日、名古屋。
- 26 R. Ishino, A. Sumitomo, K. Minami, S. Yamagishi, K. Yonezawa, K. Matsui, S. Mizuta, O. Horie, M. Ito. FGF7 promotes growth of bone marrow cells in hematopoietic niche. 第 34 回日本分子生物学会年会、平成 23 年 12 月 13~16 日、横浜。
- 27 松井啓治、森本由紀、池内友紀子、窪田奈々、水田駿平、藤田あずさ、石野瑠璃、Robert G. Roeder、伊藤光宏。CCAR1 は PPAR $\alpha$  とその特異的転写共役因子 MED1 を架橋する。第 34 回日本分子生物学会年会、平成 23 年 12 月 13~16 日、横浜。
- 28 水田駿平、南智也、神永千尋、織田華澄、藤田陽加、松井啓治、石野瑠璃、住友明子、浦浜憲永、伊藤光宏。GATA1 特異的転写共役因子 MED1 を介する赤芽球分化における核内シグナル副経路の存在。第 34 回日本分子生物学会年会、平成 23 年 12 月 13~16 日、横浜。
- 29 織田華澄、松井啓治、水田駿平、神永千尋、R.G. Roeder、伊藤光宏。転写メディエーターサブユニット MED1 は TSH $\beta$  プロモーターでリガンド依存性および非依存性のコアクチベーターとして機能する。第 34 回日本分子生物学会年会、平成 23 年 12 月 13~16 日、横浜。
- 30 藤田あずさ、住友明子、有留奈見、水田駿平、石野瑠璃、松井啓治、向原徹、鴨志田伸吾、伊藤光宏。転写メディエーターサブユニット MED1 と MED24 の乳癌細胞増殖における役割。第 34 回日本分子生物学会年会、平成 23 年 12 月 13~16 日、横浜。
- 31 C. Kaminaga, S. Mizuta, T. Minami, K. Oda, H. Fujita, K. Matsui, R. Ishino, A. Sumitomo, N. Urahama, M. Ito. CoCoA/CCAR1 pair-mediated recruitment of Mediator complex indicates novel pathway for the function of GATA1 in erythroid differentiation. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 10-13, 2011, San Diego, USA.
- 32 O. Horie, K. Minami, K. Yonezawa, H. Gomyo, A. Maeda, I. Mizuno, T. Murayama, M. Ito. The role of proteinase inhibitor 9 (PI-9) and granzyme B in peripheral leukocytes for GVL and GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 10-13, 2011, San Diego, USA.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~itomi/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 光宏 (ITO, Mitsuhiro)

神戸大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：50362794

### (2) 研究分担者

該当なし。

### (3) 連携研究者

該当なし。