

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04855

研究課題名(和文) 骨髄異形成性症候群(MDS)病態の統合的解明に向けて

研究課題名(英文) Comprehensive elucidation of MDS (myelodysplastic syndromes) pathogenesis

研究代表者

北村 俊雄 (Kitamura, Toshio)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：20282527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：MDSは不均一な疾患群であり、遺伝子変異も多様である。本研究では、エピジェネティック分子であるEZH2とASXL1変異に焦点を絞り、MDS病態の解明を目指した。ASXL1変異はH3K4me3抑制を介して、造血幹細胞の機能低下、赤芽球細胞の分化抑制を誘導する。

EZH2変異はマウスBMTモデルでMDSを発症したが、この際にH3K27me3抑制によるABC-G2の脱抑制が重要な役割を果たしていた。ABC-G2は造血器腫瘍においてはMDSに特異的に高かった。またABC-G2過剰発現のみでMDS様症状が発症した。これらの結果はABC-G2がMDS病態に深く関わっていることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：Myelodysplastic syndromes are a group of heterogeneous diseases, associated with a variety of gene mutations. In this work, we attempted to elucidate the molecular basis of MDS pathogenesis, by focusing on the mutations of epigenetic factors. ASXL1 mutations (ASXL1-MT) globally reduced histone H3K4me3, leading to reduced functions of hematopoietic stem cells, and differentiation block of erythroid cells. Our knock-in mouse of ASXL1-MT can be a good model for pre-MDS or clonal hematopoiesis.

An EZH2 mutant lacking its SET domain induced an MDS-like disease in mouse MDS model, via derepression of ABC-G2 induced by reduction of H3K27me3. We found that ABC-G2, known as a hematopoietic stem cells, is specifically expressed at higher levels in MDS among hematological malignancies. Interestingly, overexpression of ABC-G2 alone induced an MDS-like disease in mouse BMT model. These results suggest that ABC-G2 expression plays pivotal roles in MDS pathogenesis.

研究分野：血液腫瘍学

キーワード：エピジェネティクス MDS ASXL1 EZH2 白血病 ABC-G2 骨髄ストローマ細胞 クローン性造血

1. 研究開始当初の背景

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) は造血幹細胞に異常が生ずる疾患である。MDS は様々な遺伝子異常や染色体異常を有する不均一な造血器疾患であるが、汎血球減少、形態異常、無効造血などの共通の特徴を有し、しばしば急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) に移行する。また DNA メチル化阻害剤が半数近くの MDS 患者で効果を示すことが注目されている。

MDS の遺伝子異常としては様々な染色体異常と転写因子 Runx1、p53、C/EBP やオンコジーン N-Ras などの遺伝子変異が知られていた。近年の高速シーケンシング技術の革新的進歩に伴い、MDS 患者サンプルにおいて 100 以上の新たな遺伝子変異が同定された。従来知られていた転写因子やシグナル伝達分子以外にスプライシング関連分子、エピジェネティクス関連分子、コヒーシオン複合体分子に遺伝子変異が見つかり (図 1)、MDS 病態との関係が注目されています。

現在、各遺伝子のノックアウトマウスや変異遺伝子のノックインやトランスジェニックマウス及び骨髄移植 (BMT) モデルによって各遺伝子変異と病態との関連が部分的にはあるが明らかになってきた。一方で、MDS 患者サンプルを利用して、遺伝子変異の組み合わせや、出現順序、病態との関連に関して

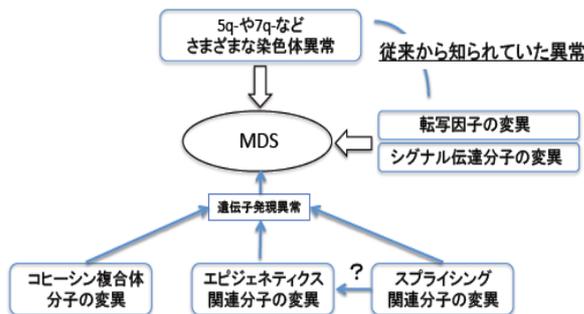


図1 MDS発症の原因: 新たな異常が同定された

研究が進み、MDS では最初にスプライシング関連分子や TET 2 などの変異が入り、その後 ASXL 1 や EZH 2 などエピジェネティクス関連分子に変異が入ること、さらに Ras や SETBP 1 などシグナル関連分子に変異が加わると病気が RAEB や MDS/AML へ進展することが示唆されている。U2AF1 変異が特定の遺伝子のスプライシング異常を誘導すること、変異型 SRSF 2 が EZH 2 の異常なスプライシングを特異的に誘導することを考えると、スプライシング分子の異常は特定の遺伝子の発現を抑制することを介して病態に寄与する可能性がある。コヒーシオン複合体異常も DNA の高次構造も異常を介して遺伝子発現異常を誘導することによって MDS 病態に寄与すると考えられる。このように MDS の遺伝子変異の全容がほぼ明らかとなり、遺伝子変異と病態との関連の研究が進みつつある。

2. 研究の目的

申請者のグループはさまざまな MDS モデルマウスを樹立し、解析してきた。本研究の目的はこれらの MDS モデルを利用して、MDS の発症機構や各種遺伝子変異の協調機構の解明、白血病移行の分子機構の解明、DNA メチル化阻害剤の作用機構の解明、MDS 肝

細胞の同定・解析などを通じて MDS 病態の統合的解明を目指すことである。

3. 研究の方法

1. ASXL1 変異体 (ASXL1-MT) による MDS の白血病移行の機序の解明: ASXL1-MT を発現した骨髄細胞を移植したマウスが 1 年~2 年で MDS 様病態を発症すること、この際に EZH2/PRC2 抑制を介して HoxA9/10 や miR125a の発現を立つ抑制することが MDS 発症の原因となりうることを以前示した (Inoue et al. J Clin Invest, 2013)。本研究では ASXL1-MT と Runx1 変異を発現した細胞を移植して発症する MDS/AML (Harada et al. Blood, 2013)、や ASXL1-MT と SETBP1 変異体の組み合わせで AML が発症するかを調べることによって MDS から AML に移行する分子機構を明らかにする。

2. 変異型 EZH2 による MDS の発症機序の解析: マウス骨髄移植 (BMT) モデルにおいて、SET ドメインを欠失させた変異型 EZH2 (EZH2-dSET) を過剰発現した骨髄細胞を移植すると 1-2 年で MDS 様疾患が発症する。このマウスにおける MDS 発症機序を解析する。

3. MDS と骨髄ニッチの関係性の解析: 変異型 EZH2 過剰発現で発症したマウス MDS において骨が柔らかくなることが観察された。ヒト MDS 患者においても骨が柔らかくなる症例があるので、骨形成不全あるいは骨破壊亢進が起こっている可能性がある。MDS 発症と骨形成の関係、造血に与える影響を調べる。

4. MDS の治療モデル: 複数の MDS モデルにおいて DNA メチル化阻害剤、MDM2 阻害剤、TERT 阻害剤、IRAK 阻害剤などを投与する。

5. ASXL1-MT ノックインマウスの解析: MDS や AML 患者の ASXL1 変異は多くの場合、ラストエクソンの 5' 側のナンセンス変異あるいは早期終結を伴うフレームシフト変異であることが知られている。また、患者における変異は常に片側アリのみに認められるため、優性抑制型あるいは機能獲得型変異であることが疑われるが、機能欠失型変異と考える科学者も多く、決着していない。我々は患者由来の代表的な変異型 ASXL1 (ASXL1-MT) にストップカセットを付加したコンストラクトを Rosa26 に組込んだ ASXL1-MT ノックイン (KI) マウスを樹立した。このマウスを Vav-Cre マウスと組み合わせることにより、造血系細胞のみで ASXL1-MT を発現することを確認した。このマウスでは 1 年観察しても貧血や血球減少などは認められず、クローン性造血の良いモデルとなると考えている。このマウスは同時に、前白血病状態であると考えられるので、Runx1 変異体の導入、MOL4070 ウイルスの感染を行い白血病発症が誘導されるかを検証し、白血病移行の分子機構を調べる。

4. 研究成果

1. ASXL1 変異体 (ASXL1-MT) は他の遺伝子変異と協調して MDS/AML を発症する: MDS/AML 患者において ASXL1 変異と高率に並存する SETBP1 変異体を ASXL1-MT-KI マウス骨髄細胞に発現させた骨髄細胞を移植したマウスは数ヶ月で MDS/AML を発症した。ウエスタンブロット、RNAseq で調べたところ、PP2A のリン酸化/Akt 活性化と TGFβ 経路の抑制が認められこれらが白血病発症の一端を担っていることが予想された (Inoue et al. Leukemia, 2005b)。また発症した白血病においてはヒストンのアセチル化が抑制されていることが認められた。HDAC 阻害剤を投与したところ白血病細胞の増殖は抑制された (Saika et al.

論文 revise 中)

2. 変異型 EZH2 によるマウス MDS 発症には ABC-G2 の過剰発現が関与している: マウス BMT モデルで EZH2-dSET を過剰発現して発症した MDS で RNAseq を行った。興味深いことに、既知の EZH2 標的 HoxA9/10 や miR125a は発現が脱抑制しておらず、ABC ファミリー分子の高発現が認められた。高発現が認められた ABC-C1、F1、G2、G4 の発現を public data base の Blood-spot において造血器腫瘍患者で調べたところ、ABC-G2 のみ MDS 患者で有意にその発現が上昇していることが判明した。ABC-G2 は幹細胞マーカーであり、幹細胞の SP (side population) phenotype の責任分子であることが報告されている。我々は ABC-G2 の発現が EZH2 抑制による H3K27me3 低下によって脱抑制していることを確認した。驚いたことに BMT モデルにおいて ABC-G2 の過剰発現のみで MDS 発症が誘導されることも判明した。この結果は EZH2 変異による MDS 発症には ABC-G2 が関与していることを示唆している (Kawabata et al. *Leukemia*, 2018)。このことを確認するために ABC-G2 ノックアウトマウスを樹立した。

3. MDS 細胞は骨髄 MSC の骨細胞への分化抑制を介して正常造血を抑制する: EZH2-dSET および ABC-G2 発現で発症した MDS マウスでは骨が菲薄化していることが観察された。MDS 細胞を移植したマウスでは骨が軟らかくなっていた。カルセインアッセイで調べたところ、MDS 細胞を移植したマウスではコントロール骨髄を移植したマウス比べて、骨形成が著しく阻害されていることが判明した。移植 2 週間後にはマイクロ CT で骨が菲薄化していることが明らかになった。そこで骨細胞の前駆細胞である間葉系幹細胞の MSC の遺伝子発現をフリータイムで解析したところ、骨分化関連遺伝子の発現が低下していた。MDS モデルにおいて骨が薄くなることと関係している可能性がある。マウス MDS 由来の MSC 細胞は正常造血細胞のコロニー系性能を支持できないこと、正常マウス由来の MSC に MDS マウス由来のエクソソームをかけると正常造血支持能を失うことから、エクソソーム内のマイクロ RNA が MSC に導入され、遺伝子発現異常を引き起こしていることが予想される。現在、マイクロ RNA の同定を試みている (未発表)。

4. マウス MDS モデルの一部で、IRAK 阻害剤の治療効果が認められた: 複数の MDS/AML モデルに対して、DNA メチル化阻害剤、デシタピン、Tert 阻害剤、IRAK 阻害剤を試した。デシタピンは ASXL1-MT マウスには効果を示し、生存が延長した。このマウスモデルでは CpG アイランドに高メチル化が認められるので、MDS 治療モデルとして適している。

一方、Tert 阻害剤は臨床試験において、おそらくオフターゲット効果で効果があると思われる MDS 患者は全員 ASXL1 変異を有していることから、製薬会社と共同研究で我々の MDS モデルマウスに投与したが、効果が認められなかった。マウスとヒトでクロスしない可能性や、モデルが適切でなかった可能性が考えられる。

IRAK 阻害剤は慢性炎症との関係が言われている MDS には効果を示す可能性があり試してみた。薬剤は米国のベンチャー企業が開発した薬である。複数の MDS モデルに効果を認めたが、中でも SETBP1-MT/ASXL1-MT のモデルに効果が顕著であった。現在、詳しく解析している (未発表)。

5. クローン性造血のモデル ASXL1-MT-KI マ

ウスにおいては DNA damage が亢進していた: ASXL1-MT-KI マウスは一見健康であるが、生後数ヶ月で赤芽球系細胞の分化ブロックが認められ、コロニーの形成が抑制された。1年以上経った Aged マウスでは軽度貧血、ミエロイド skew、血小板増多に加えて、ごく軽度の形態以上が存在し、軽度の形態異常が認められた。変異型 Runx1 と組み合わせても、複製可能なマウス白血病ウイルスを感染させても何もコントロールに比べ早めに白血病を発症した。これらの結果から、ASXL1-MT-KI マウスはクローン性造血の良いモデルであることが判明した (Nagase et al. *J Exp Med*, 2018)。

このマウスの骨髄を調べたところ、若年期には減少していた造血幹細胞 (LT-HSCs) が、老年期になると逆に増加すること、増加した HSCs のコロニー系性能や移植能は低下していることが判明した。また造血幹/前駆細胞では、ミトコンドリアの活性化、ROS の上昇、DNA ダメージの亢進が認められた。これらの結果は、ASXL1-MT-KI マウスの造血幹/前駆細胞は前白血病状態であり、2 次性の遺伝子変異が入りやすい状況になっていることを示している (Fujino et al. 論文準備中)。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 12 件)

1. Asada, S., Goyama, S., Inoue, D., Shikata, S., Takeda, R., Fukushima, T., Yonezawa, T., Fujino, T., Hayashi, Y., Kawabata, K.C., Fukuyama, T., Tanaka, Y., Yokoyama, A., Yamazaki, S., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Kojima, S., Kawazu, M., Mano, H., and Kitamura, T. (2018) Mutant ASXL1 cooperates with BAP1 to promote myeloid leukemogenesis **Nat Commun.** in press.
2. Kitamura, T. (2018) ASXL1 mutations gain a function. **Blood**:131:274-275.
3. Nagase, R.*, Inoue, D.*, Pastre, A., Fujino, T., Hou, H-A, Yamasaki, N., Goyama, S., Saika, M., Kanai, A., Sera, Y., Horikawa, S., Ota, Y., Asada, S., Hayashi, Y., Kawabata, K.C., Takeda, R., Tien, H.F., Honda, H., *Abdel-Wahab, O. and *Kitamura T. (2018) Expression of mutant Asxl1 perturbs hematopoiesis and promotes susceptibility to leukemic transformation. **J Exp Med.** in press.
4. Inoue, D., Fujino, T., Sheridan, P., Zhang, Y-Z., Nagase, R., Horikawa, S., Li, Z., Matsui, H., Kanai, A., Saika, M., Yamaguchi, R., Kozuka-Hata, H., Kawabata, K.C., Yokoyama, A., Goyama, S., Inaba, T., Imoto, S., Miyano, S., Xu, M., Yang, F-C., Oyama, M., and Kitamura, T. (2018) A novel ASXL1-OGT axis plays roles in H3K4 methylation and tumor suppression in myeloid malignancies. **Leukemia** in press.
5. Kawabata, K.C., Hayashi, Y., Inoue, D., Meguro, H., Sakurai, H., Fukuyama, T., Tanaka, Y., Asada, S., Fukushima, T., Nagase, R., Takeda, R., Harada, Y., Kitaura, J., Goyama, S., Harada, H., Aburatani, H. and Kitamura, T. (2018) High expression of ABC-G2 induced by EZH2 disruption plays pivotal roles in MDS pathogenesis. **Leukemia**

- 32:419-428.
6. Yonezawa, T., Takahashi, H., Shikata, S., Liu, X., Tamura, M., Asada, S., Fukushima, T., Fukuyama, T., Tanaka, Y., Sawasaki, T., Kitamura, T., and Goyama, S. (2017) The ubiquitin ligase STUB1 regulates stability and activity of RUNX1 and RUNX1-RUNX1T1. **J. Biol. Chem.** 292:12528-12541.
 7. *Goyama, S., and Kitamura, T. (2017) Epigenetics in Normal and Malignant Hematopoiesis: An Overview and Update 2017 **Cancer Science** 108:553-562.
 8. Inoue, D., Nishimura, K., Matsumoto, M., Nagase, R., Saika, M., Fujino, T., Nakayama, K-I. and Kitamura, T. (2016) Truncation mutants of ASXL1 observed in myeloid malignancies are expressed at detectable protein levels. **Exp. Hematol.** 44:172-176.
 9. Kitamura, T., Watanabe-Okochi, N., Enomoto, Y., Nakahara, F., Oki, T., Komeno, Y., Kato, N., Doki, N., Uchida, T., Kagiyama, Y., Togami, K., Kawabata, K.C., Nishimura, K., Hayashi, Y., Nagase, R., Saika, M., Fukushima, T., Asada, S., Fujino, T., Izawa, Y., Horikawa, S., Fukuyama, T., Tanaka, Y., Ono, R., Goyama, S., Nosaka, T., Kitaura, J., and Inoue, D. (2016) Novel working hypothesis for pathogenesis of hematological malignancies: combination of mutations-induced cellular phenotypes determines the disease (cMIP-DD). **J. Biochem.** 159:17-25.
 10. Inoue, D., Nishimura, K., Kozuka-Hata, H., Oyama, M. and Kitamura, T. (2015a) The stability of epigenetic factor ASXL1 is regulated through ubiquitination and USP7-mediated deubiquitination. **Leukemia** 29:2257-2260.
 11. Togami, K., Kitaura, J., Uchida, T., Inoue, D., Nishimura, K., Kawabata, K.C., Nagase, R., Horikawa, S., Izawa, K., Fukuyama, T., Nakahara, F., Oki, T., Harada, Y., Harada, H., Aburatani, H. and Kitamura, T. (2015) C-terminal mutant of C/EBP α (C/EBP α -C^m) down-regulates M-CSF receptor which is a potent accelerator in the progression of AML with C/EBP α -C^m. **Exp. Hematol.** 43:300-308.
 12. Inoue, D., Kitaura, J., Matsui, H., Hou, H-A, Chou, W-C, Nagamachi, A., Kawabata, K.C., Togami, K., Nagase, R., Horikawa, S., Saika, M., Micol, J-P., Hayashi, Y., Harada, Y., Harada, H., Inaba, T., Tien, H-F., Abdel-Wahab, O., and Kitamura, T. (2015b) SETBP1 mutations drive leukemic transformation in ASXL1-mutated MDS. **Leukemia** 29:847-857.
- [学会発表](計31件)
1. 北村俊雄、『造血器腫瘍発症の分子機構』、第16回 Pharmaco-Hematology シンポジウム、2015年6月13日(日本薬学会 長井記念館 長井記念ホール・東京)招待講演
 2. 井上大地、堀川小百合、松井啓隆、永瀬玲奈、斎賀真言、川畑公人、合山進、北村俊雄、『Novel roles of ASXL1 in epigenetic regulation』、THE ISEH 44th Annual Scientific Meeting、2015年9月18日(国立京都国際会館・京都)ポスター発表
 3. 田中洋介、Vicki Moignard、Adam Wilkinson、Bertie Gottgens、『Identification of Runx1-direct targets important for definitive hematopoiesis』、THE ISEH 44th Annual Scientific Meeting、2015年9月18日(国立京都国際会館・京都)ポスター発表
 4. 北村俊雄、『Molecular roles of ASXL1 mutations in inducing myelodysplastic syndromes (MDS)』、第74回日本癌学会、2015年10月9日(名古屋国際会議場・愛知)シンポジウム企画・講演
 5. 田中洋介、Vicki Moignard、Sarah Kinston、Adam Wilkinson、Rebecca Hanna、Toshio Kitamura、Bertie Gottgens、『Identification of Runx1-direct targets important for definitive hematopoiesis』、第77回日本血液学会、2015年10月17日(ホテル金沢・石川)口頭発表
 6. 永瀬玲奈、井上大地、斎賀真言、Hsin-An Hou、Wen-Chien Chou、川畑公人、原田浩徳、合山進、Hwei-Fang Tien、北村俊雄、『Analysis of MDS mice model induced by ASXL1 and RUNX1 mutations』、第77回日本血液学会、2015年10月17日(ホテル金沢・石川)口頭発表
 7. 合山進、北村俊雄、Josef S. Palumbo、James C. Mulloy、『Thrombin receptor Par-1 enhances leukemia stem cell activity in MLL-fusion leukemia』、第77回日本血液学会、2015年10月18日(ホテル金沢・石川)口頭発表
 8. Reina Nagase, Daichi Inoue, Makoto Saika, Hsin-An Hou, Wen-Chien Chou, Kimihito Cojin Kawabata, Hironori Harada, Akinori Kanai, Susumu Goyama, Hiroaki Honda, Hwei-Fang Tien, Toshio Kitamura 『Combination of ASXL1 and RUNX1 Mutants Induced MDS/AML in Mice with Shorter Latencies』 The 5th JCA-AACR Special Joint Conference、2016年7月14日~7月15日(千葉・浦安)ポスター発表
 9. 北村俊雄 『The ASXL1 mutation and the EZH2 mutation induced myelodysplastic syndromes in mice via distinct mechanisms.』 The 5th JCA-AACR Special Joint Conference、2016年7月14日(千葉・浦安)招待講演
 10. Kimihito C Kawabata, Yasutaka Hayashi, Daichi Inoue, Hiroko Sakurai, Jiro Kitaura, Susumu Goyama, Yuka Harada, Hironori Harada, Hiroyuki Aburatani, Toshio Kitamura 『Higher Expression of ATP-binding Cassette Transporter G2 (ABCG2) Is Specific to Advanced Myelodysplastic Syndrome and Promotes Inefficient Hematopoiesis via Conversions of Tumor Microenvironments in Mouse Bone Marrow Transplantation Model.』 45th Annual Meeting of International Society for Experimental Hematology、2016年8月25日~8月28日(アメリカ

- ・サンディエゴ)ポスター発表
11. Reina Nagase, Daichi Inoue, Makoto Saika, Hsin-An Hou, Wen-Chien Chou, Kimihito Cojin Kawabata, Hironori Harada, Akinori Kanai, Susumu Goyama, Hiroaki Honda, Hwei-Fang Tien, Toshio Kitamura 『Analysis of MDS mice model induced by ASXL1 and RUNX1 mutants』 45th Annual Meeting of International Society for Experimental Hematology, 2016年8月25日~8月28日(アメリカ・サンディエゴ)ポスター発表
 12. 北村俊雄 『A truncated for of EZH2 mutation promotes myeloid tumorigenesis in mouse BMT model via upregulation of tumor stem cell genes』 第75回日本癌学会学術総会, 2016年10月7日(パシフィコ横浜)招待講演
 13. 川畑公人, 林康貴, 井上大地, 北浦次郎, 合山進, 原田結花, 原田浩徳, 油谷浩幸, 北村俊雄 『ABCG2 High Expression Is Specific to Advanced MDS and Promotes Cytopenia in Mouse BMT Model.』 第75回日本癌学会学術総会, 2016年10月7日(パシフィコ横浜)口頭発表
 14. 福島剛, 田中洋介, 沖俊彦, 北村俊雄 『G0 phase analysis of hematopoietic stem cell in mVenus-p27K- mice』 第78回日本血液学会学術集会, 2016年10月13日(パシフィコ横浜)ポスター発表
 15. 林康貴, 合山進, 四方紫織, 北村俊雄 『Potent antitumor activity of a p53-MDM2 interaction inhibitor, DS-5272, against MLL-fusion leukemia』 第78回日本血液学会学術集会, 2016年10月13日(パシフィコ横浜)口頭発表
 16. Reina Nagase, Daichi Inoue, Akinori Kanai, Makoto Saika, Takeshi Fujino, Kimihito C. Kawabata, Yosuke Tanaka, Tomofusa Fukuyama, Hironori Harada, Susumu Goyama, Hiroaki Honda, Toshio Kitamura 『Analysis of Asxl1-MT conditional knock-in mice』 第78回日本血液学会学術集会, 2016年10月13日(パシフィコ横浜)口頭発表
 17. 合山進 『白血病幹細胞の本態』 第78回日本血液学会学術集会, 2016年10月13日(パシフィコ横浜)口頭発表
 18. 川畑公人 『Expression of ABCG2 is upregulated in EZH2-related MDS and is associated with its pathogenesis』 第78回日本血液学会学術集会, 2016年10月13日(パシフィコ横浜)口頭発表
 19. 斎賀真言, 井上大地, 永瀬玲奈, 田中洋介, 福山朋房, 川畑公人, 林康貴, 浅田修平, 福島剛, 合山進, 落谷孝広, 北村俊雄 『Down regulation of TGFb pathway is the crux of leukemogenesis by SETBP1 mutation in ASXL1-mutated MDS』 第78回日本血液学会学術集会, 2016年10月13日(パシフィコ横浜)口頭発表
 20. 合山進, 四方紫織, 林康貴, 井澤佑斗, Janet Schibler, 小藤智史, 壽美田一貴, 岩村浩幸, 齊藤基輝, 佐々木敦朗, James C. Mulloy, 北村俊雄 『Inhibition of IMPDH as an effective treatment for MLL-fusion leukemia』 第78回日本血液学会学術集会, 2016年10月14日(パシフィコ横浜)口頭発表
 21. 合山進, Mahesh Shrestha, Janet Schibler, Leah Rosenfeldt, Whitney Miller, Eric O'Brien, Benjamin Mizukawa, 北村俊雄, Joseph S. Palumbo, James C. Mulloy 『Stem Cell Activity in Acute Myeloid Leukemia』 The 55th American Society of Hematology annual meeting, 2016年12月4日(アメリカ・サンディエゴ)ポスター発表
 22. 合山進, 四方紫織, 林康貴, 井澤佑斗, Janet Schibler, 小藤智史, 壽美田一貴, 岩村浩幸, 齊藤基輝, 佐々木敦朗, James C. Mulloy, 北村俊雄 『Inhibition of IMPDH as an effective treatment for MLL-fusion leukemia』 The 55th American Society of Hematology annual meeting, 2016年12月5日(アメリカ・サンディエゴ)口頭発表
 23. 北村俊雄 『Disruption of EZH2 Induces Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Mice via Derepression of ABC-G2』 Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, 2017年2月4日(アメリカ・キーストン)プレナリー
 24. 北村俊雄 『エピジェネティクス異常と造血器腫瘍発祥の関係性』 第27回日本サイトメトリー学会学術集会シンポジウム, 2017年6月10~12日(神戸)招待講演
 25. 北村俊雄 『クローナル造血から造血器腫瘍発症に到る分子機構の解析』 第76回日本癌学会学術集会シンポジウム, 2017年9月28日~30日(横浜)招待講演
 26. 北村俊雄 『骨髄異形性症候群の分子生物学』 第76回日本癌学会学術集会モーニングレクチャー, 2017年9月28日~30日(横浜)招待講演
 27. 米澤大志, 高橋宏隆, 四方紫織, 劉瀟瀟, 浅田修平, 福島剛, 福山朋房, 田中洋介, 澤崎達也, 北村俊雄, 合山進 『The ubiquitin ligases STUB1 regulates stability and activity of RUNX1 and RUNX1-RUNX1T1』 第79回日本血液学会学術集会, 2017年10月22日(東京)口頭発表
 28. 劉瀟瀟, 合山進, 四方紫織, 林康貴, 岩村浩幸, 齊藤基輝, 杉浦悠毅, 滝澤仁, 小藤智史, 壽美田一貴, 佐々木敦朗, Janet Schibler, James C. Mulloy, 北村俊雄 『IMPDH阻害剤による新規白血病治療法の開発』 第40回日本分子生物学会, 2017年12月6日(兵庫・神戸国際展示場)ポスター発表
 29. 福島剛, 沖俊彦, 北村俊雄 『Characterization of hematopoietic stem cells and progenitors using a novel mouse expressing a G0 marker』 The 56th American Society of Hematology annual meeting, 2017年12月9-12日(アメリカ・アトランタ)口頭発表
 30. 合山進, 林康貴, 劉瀟瀟, 四方紫織, 田中洋介, 福山朋房, 山崎智, 松本明子, 柴田龍弘, 北村俊雄 『A p53-MDM2

Interaction Inhibitor, DS-5272, Inhibits the Development of MLL-Fusion Leukemia with the Assistance of Tumor Immunity』The 59th American Society of Hematology annual meeting、2017年12月11日(アメリカ・アトランタ)口頭発表

31. 浅田修平、合山進、井上大地、竹田玲奈、河津正人、間野博行、北村俊雄『Mutant ASXL1 Cooperates with BAP1 to Promote Myeloid Leukemogenesis』The 59th American Society of Hematology annual meeting、2017年12月11日(アメリカ・アトランタ)口頭発表

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：変異型 ASXL1 のノックインマウス
発明者：北村俊雄、井上大地、永瀬玲菜
権利者：国立大学法人 東京大学
種類：特許
番号：特願 2017-063168
出願年月日：2017年
国内外の別：国内

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 俊雄 (Kitamura Toshio)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：20282527

(2) 研究分担者

北浦 次郎 (Kitaura Jiro)
順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・
先任准教授
研究者番号：30282651

(2) 研究分担者

井上 大地 (Inoue Daichi)
東京大学・医科学研究所・特任助教
研究者番号：80735746

(3) 連携研究者

福山 朋房 (Fukuyama Tomofusa)
東京大学・医科学研究所・助教
研究者番号：10300906