

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03518

研究課題名(和文) ヒストンメチル化酵素DOT1L阻害による新たな抗腫瘍メカニズムの解明

研究課題名(英文) Analysis of anti-tumor mechanism underlying inhibition of a histone methyltransferase DOT1L

研究代表者

鈴木 拓 (Suzuki, Hiromu)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：20381254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々はヒストンH3リジン79メチル化酵素DOT1Lの阻害が、多発性骨髄腫細胞においてMYCやIRF4などを抑制することで、抗腫瘍効果を示すことを報告した。DOT1Lは様々な固形がんにおいても高発現し、発がんに関与することが明らかにされつつあるが、その役割については不明な点が多い。本研究ではDOT1L阻害の抗腫瘍メカニズムを明らかにし、臨床応用につなげることを目的とした。各種固形がん細胞に対するDOT1L阻害の抗腫瘍効果を検証した結果、乳がん細胞に対する増殖抑制効果を見出した。さらにDOT1L阻害が、ERやMYCシグナルを抑制し、かつインターフェロンシグナルを活性化することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エピジェネティックな修飾は、その可塑性から有望な治療標的と考えられている。我々はDOT1L阻害が、多発性骨髄腫や乳がんに対し高い抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。DOT1Lの阻害は、MYCやERBB2などのがん遺伝子の転写抑制に働くことから、抗腫瘍効果につながると考えられた。さらに我々は、DOT1L阻害がインターフェロンシグナルや免疫応答関連遺伝子を活性化すること、そして内在性レトロウイルスの活性化がそのメカニズムの一つであることを見出した。本研究から、これまで知られていなかったDOT1L阻害による抗腫瘍効果メカニズムを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：DOT1L is the only known histone methyltransferase that catalyzes mono-, di- and trimethylation at H3K79. We have previously shown that DOT1L is required for multiple myeloma cell survival. In this study, we evaluated the antitumor effect of DOT1Li in various human malignancies. Treatment with DOT1L inhibitors suppressed proliferation of ER+ breast cancer cells as well as HER2+ cells. Transcriptome analysis showed that genes associated with cell cycle and MYC signaling were suppressed while those related to immune system and interferon (IFN) signaling were strongly upregulated by DOT1L inhibition. ChIP-seq analysis revealed that DOT1L inhibition upregulated active histone marks, H3K4me3 and H3K27ac, in a number of genomic regions, including repetitive elements. Our data suggest that DOT1L inhibition exerts anti-tumor effects by activating interferon signaling in breast cancer cells.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：DOT1L ヒストン修飾 エピゲノム 多発性骨髄腫 乳がん

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒストン修飾の異常はがんエピゲノムにおいて重要な意味を持っており、様々なヒストン修飾酵素遺伝子の変異や発現変化が、がんゲノム・トランスクリプトーム解析から明らかにされている。エピゲノムは重要ながん治療標的として期待されており、DNAメチル化酵素(DNMT)阻害剤やヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤が臨床応用されている。

近年、BETプロモドメイン蛋白であるBRD4が重要ながん治療標的であることが明らかにされた。BRD4はアセチル化ヒストンのリーダー蛋白であり、標的遺伝子の転写活性化を促進する。BRD4阻害剤JQ1は、多発性骨髄腫細胞においてMYCの発現を抑制して抗腫瘍効果を現すことで注目を集めた(Dalmore et al. Cell, 2011)。次いでスーパーエンハンサー領域へのBRD4の結合阻害が、MYC抑制のメカニズムであることが明らかにされた(Loven et al. Cell, 2013)。その後、様々ながんにおいてBRD4阻害剤の抗腫瘍効果が報告されている。

我々は多発性骨髄腫においてヒストンメチル化が治療標的となりうるか検証するため、様々なヒストンメチル化修飾酵素阻害剤の増殖抑制効果をスクリーニングし、DOT1L阻害剤の高い抗腫瘍効果を見いだした。DOT1Lは唯一のヒストンH3リジン79(H3K79)メチル化酵素であり、H3K79のモノ、ジ、トリメチル化修飾を促す。H3K79メチル化は転写活性化領域に多く見られ、DOT1Lは転写開始や伸長に関わると考えられている。DOT1LはMLL遺伝子再構成を伴う白血病において有効な治療標的であることが示されており、その分子機構は、MLL融合蛋白がDOT1LをリクルートしてHOXA9やMEIS1など白血病関連遺伝子の転写を活性化することにある(Okada et al. Cell, 2005; Daigle et al. Cancer Cell, 2011)。

我々は、DOT1L阻害剤が骨髄腫細胞においてMYC、IRF4、PRDM1、KLF2など生存に必要な遺伝子のH3K79メチル化を低下させ、それらの発現を抑制することで抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。さらにDOT1L阻害がインターフェロン応答遺伝子の発現を誘導することを見いだした。

2. 研究の目的

本研究は、DOT1L阻害の抗腫瘍効果とその分子機構を明らかにし、臨床応用につなげることを目的とした。本研究の独自性とその意義として、以下の点が挙げられる。

(1) DOT1LはMLL白血病の治療標的として有名だが、我々はDOT1L阻害が骨髄腫細胞においてMLL白血病とは異なるメカニズムで抗腫瘍効果を示すことを見いだした。近年、BRD4阻害剤によるがん遺伝子の抑制効果が明らかにされ、また最近では、DNMT阻害剤とHDAC阻害剤の併用がMYCを抑制することが報告されたが(Topper et al. Cell, 2017)、我々はDOT1L阻害が骨髄腫細胞においてMYCを抑制しうることを見出した。DOT1Lは様々な固形がんにおいても高発現や遺伝子変異が報告されており、DOT1L阻害の抗腫瘍効果は検討すべき課題と考えられる。

(2) DOT1L阻害によるインターフェロン応答メカニズムの解明とその応用

近年、DNMT阻害剤が、がん細胞の内在性レトロウイルスを活性化することでインターフェロン応答を惹起し、それによってがん幹細胞を抑制することや(Roulois et al. Cell, 2015)、免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強することが示された(Chiappinelli et al. Cell, 2015)。我々は、骨髄腫細胞においてDOT1L阻害がMYCなどの発現を抑制するのみならず、多くの免疫関連遺伝子やインターフェロン応答遺伝子の発現を上昇させることを見いだしたが、その理由はいまだ明らかではない。DOT1L阻害によるインターフェロン応答誘導の分子機構を明らかにすることで、さらなる治療応用の可能性が広がることが期待される。

3. 研究の方法

解析対象

多発性骨髄腫、胃がん、大腸がん、肝がん、膵がん、頭頸部扁平上皮がん、乳がん、悪性黒色腫の各種細胞株を解析対象とした。

DOT1L阻害剤およびDOT1Lノックダウン

がん細胞株をEPZ-5676あるいはSGC0946(それぞれ1 μ M、3~14日)で処理した。また標的特異性を確認するため、siRNAによるDOT1Lのノックダウンを行った。

細胞増殖、細胞周期、アポトーシスアッセイ

薬剤処理が細胞増殖に与える影響をMTTアッセイ、コロニー形成アッセイにより評価した。また細胞周期・アポトーシスに与える影響をフローサイトメトリーにより解析した。

マウス xenograft 実験

がん細胞をEPZ-5676あるいはSGC0946(それぞれ1 μ M、24時間)で処理し、ヌードマウス皮下に移植し、腫瘍形成能を評価した。

マイクロアレイ・RNA-seq・定量 RT-PCR

遺伝子発現プロファイルは SurePrint G3 Human GE array (Agilent) および RNA-seq により解析した。マイクロアレイデータは、GeneSpringGX にインポートし、ノーマライズおよび顆粒解析を行った。RNA-seq データは STAR、RSEM によりマッピングと発現定量を行った後、Tximport、DESeq2 によりノーマライズを行い、GeneSpringGX およびその他の下流解析を行った。これらのデータを用いて、Gene Ontology (GO) 解析、Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)、パスウェイ解析を行った。また結果を定量 RT-PCR にて検証した。

ウエスタンブロット

H3K79me1、H3K79m2、H3K79me3、STAT1、リン酸化 STAT1 をウエスタンブロットにより評価した。

クロマチン免疫沈降シーケンス解析

トリメチル化ヒストン H3 リジン 4 (H3K4me3)、アセチル化ヒストン H3 リジン 27 (H3K27ac) をクロマチン免疫沈降(ChIP)し、得られた産物をシーケンス解析した(ChIP-seq)。シーケンスデータを、bowtie2 を用いてヒトゲノム(hg38)にマッピングし、MACS2 によりピークコールを行った。ChIPpeakAnno、HOMER、GREAT などのツールを用いて、アノテーション、モチーフ解析、Gene Ontology 解析などの下流解析を行った。

4. 研究成果

DOT1L 阻害による抗腫瘍効果

各種がん細胞株を用いて DOT1L 阻害剤による抗腫瘍効果を検証した結果、複数の乳がん細胞株に対し、強い増殖抑制効果を見出した。抗腫瘍効果は ER 陽性乳がん細胞株および HER2 陽性乳がん細胞株において顕著に観察されたが、TNBC 細胞株に対する効果は限定的であった。

遺伝子発現プロファイルに与える影響

DOT1L 阻害剤による抗腫瘍効果の発現まで、約 2 週間程度を要することから、薬剤処理開始から 6 日 ~ 12 日の遺伝子発現プロファイルを、マイクロアレイならびに RNA-seq により解析した。GO 解析、GSEA、パスウェイ解析の結果、細胞周期関連遺伝子の抑制、MYC シグナルの抑制、およびインターフェロンシグナル、免疫応答の活性化が示された。また ER 陽性乳がんでは、エストロゲンシグナルの抑制が示された。

インターフェロンシグナルの活性化

マイクロアレイおよび RNA-seq の結果、DOT1L 阻害によるインターフェロンシグナルの活性化が示唆された。この結果を検証するため、各種のインターフェロン応答遺伝子を定量 RT-PCR で解析した結果、DOT1L 阻害による顕著な誘導が確認された。また INF β などインターフェロン遺伝子の発現上昇、ならびに STAT1 のリン酸化の上昇が確認された。

ゲノムワイドなヒストン修飾の変化

DOT1L 阻害ががん細胞のエピゲノムに与える影響をさらに検証するため、H3K4me3、H3K27ac の ChIP-seq 解析を行った。その結果、H3K4me3 ピークの顕著な増加を見出した。増加した H3K4me3 ピークは、イントロンや遺伝子間領域に多いことや、レトロトランスポゾン領域や内在性レトロウイルス領域に多いことがアノテーション解析から示された。またインターフェロン応答配列が有意にエンリッチしていることがモチーフ解析から示された。また、DOT1L 阻害により内在性レトロウイルスの発現が誘導されることが、定量 RT-PCR から示された。さらに MYC や ERBB2 などのがん遺伝子領域において、エンハンサーマーカーである H3K27ac の低下が観察された。これらの結果から、DOT1L 阻害はがん細胞に広範なエピゲノム変化を誘導することで、様々な抗腫瘍効果を表すことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Sugai Tamotsu, Osakabe Mitsumasa, Niinuma Takeshi, Eizuka Makoto, Tanaka Yoshihito, Yamada Shun, Yanagawa Naoki, Otsuka Koki, Sasaki Akira, Matsumoto Takayuki, Suzuki Hiromu	4. 巻 61
2. 論文標題 Comprehensive analyses of microRNA and mRNA expression in colorectal serrated lesions and colorectal cancer with a microsatellite instability phenotype	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 161 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.23016	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 Hatanaka Yui, Niinuma Takeshi, Kitajima Hiroshi, Nishiyama Koyo, Maruyama Reo, Ishiguro Kazuya, Toyota Mutsumi, Yamamoto Eiichiro, Kai Masahiro, Yorozu Akira, Sekiguchi Shohei, Ogi Kazuhiro, Dehari Hironari, Idogawa Masashi, Sasaki Yasushi, Tokino Takashi, Miyazaki Akihiro, Suzuki Hiromu	4. 巻 11
2. 論文標題 DLEU1 promotes oral squamous cell carcinoma progression by activating interferon-stimulated genes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99736-5	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 Sudo Gota, Aoki Hironori, Yamamoto Eiichiro, Takasawa Akira, Niinuma Takeshi, Yoshido Ayano, Kitajima Hiroshi, Yorozu Akira, Kubo Toshiyuki, Harada Taku, Ishiguro Kazuya, Kai Masahiro, Katanuma Aki, Yamano Hiro o, Osanai Makoto, Nakase Hiroshi, Suzuki Hiromu	4. 巻 112
2. 論文標題 Activated macrophages promote invasion by early colorectal cancer via an interleukin 1 serum amyloid A1 axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4151 ~ 4165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15080	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 Sugai Tamotsu, Osakabe Mitsumasa, Habano Wataru, Tanaka Yoshihito, Eizuka Makoto, Sugimoto Ryo, Yanagawa Naoki, Matsumoto Takayuki, Suzuki Hiromu	4. 巻 71
2. 論文標題 A genome wide analysis of the molecular alterations occurring in the adenomatous and carcinomatous components of the same tumor based on the adenoma?carcinoma sequence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 582 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13129	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 Ishiguro Kazuya, Kitajima Hiroshi, Niinuma Takeshi, Maruyama Reo, Nishiyama Naotaka, Ohtani Hitoshi, Sudo Gota, Toyota Mutsumi, Sasaki Hajime, Yamamoto Eiichiro, Kai Masahiro, Nakase Hiroshi, Suzuki Hiromu	4. 巻 7
2. 論文標題 Dual EZH2 and G9a inhibition suppresses multiple myeloma cell proliferation by regulating the interferon signal and IRF4-MYC axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-020-00400-0	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 Sugai Tamotsu, Osakabe Mitsumasa, Sugimoto Ryo, Eizuka Makoto, Tanaka Yoshihito, Yanagawa Naoki, Otsuka Koki, Sasaki Akira, Matsumoto Takayuki, Suzuki Hiromu	4. 巻 60
2. 論文標題 A genome wide study of the relationship between chromosomal abnormalities and gene expression in colorectal tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 250-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22924	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 Tanaka Yoshihito, Eizuka Makoto, Uesugi Noriyuki, Kawasaki Keisuke, Yamano Hiroo, Suzuki Hiromu, Matsumoto Takayuki, Sugai Tamotsu	4. 巻 55
2. 論文標題 Traditional serrated adenoma has two distinct genetic pathways for molecular tumorigenesis with potential neoplastic progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 846-857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01697-5	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 Yorozu Akira, Yamamoto Eiichiro, Niinuma Takeshi, Tsuyada Akihiro, Maruyama Reo, Kitajima Hiroshi, Numata Yuto, Kai Masahiro, Sudo Gota, Kubo Toshiyuki, Nishidate Toshihiko, Okita Kenji, Takemasa Ichiro, Nakase Hiroshi, Sugai Tamotsu, Takano Kenichi, Suzuki Hiromu	4. 巻 111
2. 論文標題 Upregulation of adipocyte enhancer binding protein 1 in endothelial cells promotes tumor angiogenesis in colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1631-1644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14360	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 Niinuma T, Kitajima H, Kai M, Yamamoto E, Yorozu A, Ishiguro K, Sasaki H, Sudo G, Toyota M, Hatahira T, Maruyama R, Tokino T, Nakase H, Sugai T, Suzuki H.	4. 巻 11
2. 論文標題 UHRF1 depletion and HDAC inhibition reactivate epigenetically silenced genes in colorectal cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics.	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-019-0668-3	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 Ishiguro K, Kitajima H, Niinuma T, Ishida T, Maruyama R, Ikeda H, Hayashi T, Sasaki H, Wakasugi H, Nishiyama K, Shindo T, Yamamoto E, Kai M, Sasaki Y, Tokino T, Nakase H, Suzuki H.	4. 巻 104
2. 論文標題 DOT1L inhibition blocks multiple myeloma cell proliferation by suppressing IRF4-MYC signaling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 155-165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2018.191262	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 Suzuki H, Yamamoto E, Yamano H, Nakase H, Sugai T.	4. 巻 99
2. 論文標題 Integrated Analysis of the Endoscopic, Pathological and Molecular Characteristics of Colorectal Tumorigenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 33-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000494410	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 Nakanishi H, Sawada T, Kaizaki Y, Ota R, Suzuki H, Yamamoto E, Aoki H, Eizuka M, Hasatani K, Takahashi N, Inagaki S, Ebi M, Kato H, Kubota E, Kataoka H, Takahashi S, Tokino T, Minamoto T, Sugai T, Sasaki Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Significance of gene mutations in the Wnt signaling pathway in traditional serrated adenomas of the colon and rectum.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0229262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229262	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 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Suzuki H.
2. 発表標題 Screening for long noncoding RNAs associated with oral squamous cell carcinoma reveals the potentially oncogenic actions of DLEU1.
3. 学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木拓, 丸山玲緒, 北嶋洋志, 新沼猛, 石黒一也, 糸川昂平, 吉戸文乃, 佐々木基, 山本英一郎, 甲斐正広, 仲瀬裕志.
2. 発表標題 DOT1L阻害は乳がん細胞のトランスクリプトームおよびエピゲノムシグネチャーを変化させる.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石黒一也, 北嶋洋志, 新沼猛, 丸山玲緒, 山本英一郎, 甲斐正広, 仲瀬裕志, 鈴木拓.
2. 発表標題 多発性骨髄腫における新規エピジェネティック免疫療法の開発.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須藤豪太, 山本英一郎, 青木敬則, 高澤啓, 新沼猛, 久保俊之, 萬頭, 吉戸文乃, 北嶋洋志, 甲斐正広, 小山内誠, 仲瀬裕志, 鈴木拓.
2. 発表標題 活性化マクロファージはIL-1 -SAA1 axisを介して早期大腸がんの浸潤を促進する.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉戸文乃, 須藤豪太, 北嶋洋志, 新沼猛, 甲斐正広, 原田拓, 佐々木基, 久保俊之, 仲瀬裕志, 菅井有, 鈴木拓.
2. 発表標題 エピジェネティック阻害剤のGIST細胞におけるエピゲノム修飾, 遺伝子発現への影響の統合解析.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新沼猛, 北嶋洋志, 畠中袖衣, 関口翔平, 萬頭, 久保俊之, 佐々木基, 原田拓, 甲斐正広, 仲瀬裕志, 鈴木拓.
2. 発表標題 新規頭頸部癌関連long non-coding RNAの同定と機能解析.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 畠中袖衣, 新沼猛, 西山廣陽, 北嶋洋志, 山本英一郎, 甲斐正広, 萬頭, 関口翔平, 荻和弘, 宮崎晃亘, 鈴木拓.
2. 発表標題 DLEU1はインターフェロン関連遺伝子の発現とヒストン修飾を制御し口腔扁平上皮癌の進行を促進する.
3. 学会等名 DLEU1はインターフェロン関連遺伝子の発現とヒストン修飾を制御し口腔扁平上皮癌の進行を促進する.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北嶋洋志, 丸山玲緒, 高澤啓, 新沼猛, 山本英一郎, 石黒一也, 吉戸文乃, 甲斐正広, 小山内誠, 時野隆至, 仲瀬裕志, 鈴木拓.
2. 発表標題 胃炎胃がん関連lncRNAはストレス顆粒形成を促進し, アポトーシスを抑制する.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石黒一也, 北嶋洋志, 新沼猛, 丸山玲緒, 山本英一郎, 甲斐正広, 仲瀬裕志, 鈴木拓
2. 発表標題 多発性骨髄腫における新規エピジェネティック併用療法の開発
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 萬頭, 関口翔平, 山本英一郎, 新沼猛, 高澤啓, 須藤豪太, 畠中柚衣, 北嶋洋志, 甲斐正広, 小山内誠, 宮崎晃亘, 高野賢一, 鈴木拓.
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮がんの微小環境におけるAEBP1の解析.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 畠中柚衣, 新沼猛, 西山廣陽, 北嶋洋志, 山本英一郎, 甲斐正広, 関口翔平, 荻和弘, 宮崎晃亘, 鈴木拓.
2. 発表標題 口腔扁平上皮がんにおける長鎖非コードRNA DLEU1のがん遺伝子的機能の解析.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤豪太, 山本英一郎, 青木敬則, 高澤啓, 新沼猛, 久保俊之, 萬頭, 北嶋洋志, 甲斐正広, 小山内誠, 仲瀬裕志, 鈴木拓.
2. 発表標題 早期大腸がん浸潤先進部の分子解析.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北嶋洋志, 丸山玲緒, 高澤啓, 新沼猛, 山本英一郎, 甲斐正広, 時野隆至, 小山内誠, 仲瀬裕志, 鈴木拓.
2. 発表標題 慢性胃炎および胃がんに関連する長鎖non-coding RNAの同定.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石黒一也, 北嶋洋志, 新沼猛, 丸山玲緒, 山本英一郎, 甲斐正広, 仲瀬裕志, 鈴木拓
2. 発表標題 EZH2とG9aの共阻害はインターフェロンシグナルの活性化とIRF-4-MYCaxisの抑制により多発性骨髄腫細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第122回北海道癌談話会例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木拓, 石黒一也, 北嶋洋志, 新沼猛, 丸山玲緒, 山本英一郎, 甲斐正広
2. 発表標題 DOT1Lの阻害はIRF4-MYCシグナルを抑制することで多発性骨髄腫細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木拓, 石黒一也, 北嶋洋志, 新沼猛, 丸山玲緒, 山本英一郎, 甲斐正広
2. 発表標題 DOT1Lの阻害はIRF4-MYCシグナルを抑制することで多発性骨髄腫細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第13回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石黒一也, 北嶋洋志, 新沼猛, 石田禎夫, 丸山玲緒, 池田博, 山本英一郎, 甲斐正広, 佐々木泰史, 時野隆至, 仲瀬裕志, 鈴木拓
2. 発表標題 多発性骨髄腫における新規エピジェネティック併用療法の開発.
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 新沼猛, 北嶋洋志, 山本英一郎, 甲斐正広, 時野隆至, 鈴木拓.
2. 発表標題 UHRF1とHDACの阻害は大腸がん細胞においてエピジェネティックに抑制された遺伝子を再活性化させる.
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 山本英一郎, 須藤豪太, 久保俊之, 萬頭, 原田拓, 青木敬則, 北嶋洋志, 新沼猛, 甲斐正広, 菅井有, 仲瀬裕志, 鈴木拓.
2. 発表標題 正常大腸粘膜のヒストン修飾異常とCIMP大腸腫瘍の発がんリスクの関連.
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 石黒一也, 北嶋洋志, 新沼猛, 丸山玲緒, 池田博, 石田禎夫, 山本英一郎, 甲斐正広, 佐々木泰史, 時野隆至, 仲瀬裕志, 鈴木拓
2. 発表標題 多発性骨髄腫に対するDOT1L阻害の抗腫瘍効果の解析
3. 学会等名 第120回北海道癌談話会例会
4. 発表年 2019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
研究 分担者	仲瀬 裕志 (Nakase Hiroshi) (60362498)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	
研究 分担者	高澤 啓 (Takasawa Akira) (00593021)	札幌医科大学・医学部・准教授 (20101)	

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
---------	---------