

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03690

研究課題名(和文) 染色体分配因子によるエピゲノム制御機構の解明と新規白血病治療標的の同定

研究課題名(英文) Elucidation of epigenomic regulation by chromosome segregation factor and identification of novel therapeutic target for leukemia

研究代表者

星居 孝之 (Hoshii, Takayuki)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：20464042

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：H3K4メチル化酵素ファミリー分子の一つであるSETD1Aは酵素活性とは異なる転写制御機能を持ち、白血病を含むいくつかのがん種の細胞増殖に必須の役割を持つことが明らかとなっている。本研究では白血病細胞増殖に必須となる新規SETD1A結合因子としてBuGZの役割を報告する。BuGZは染色体分配因子として報告されているが、BuGZの抑制は染色体異常を示すことなく、アポトーシスを誘導した。この時DNA修復機構に必要となる遺伝子群の発現低下が観察され、SETD1A抑制と類似した遺伝子発現変動を示した。BuGZはエンハンサーにも局在しており、SETD1Aの新規上流制御因子であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では白血病細胞の治療標的となりうる新規機能性タンパク質の解析を実施し、これまでに既に報告されていた機能とは全く異なる役割を見出した。染色体分配機構はがん細胞の継続的な細胞増殖に必須であるが、その際に働くタンパク質は細胞分裂以外でも重要な役割を担っていることが明らかとなった。このようなタンパク質を治療標的とすることは、増殖期のがんだけでなく、休止状態のがんの根絶にも効果を発揮することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The H3K4 methyltransferase SETD1A is one of MLL family members in vertebrate, but our study indicated the essential role of non-catalytic function for cell survival and cell proliferation in leukemia as well as other cancer cells. Here we demonstrated the possible roles of BuGZ as a transcriptional regulator for the SETD1A-dependent gene expression. BuGZ is known as an essential factor for chromosomal segregation but the knockdown of BuGZ induced apoptosis without showing the abnormality in chromosomal segregation in leukemia cells. We also observed the significant downregulation of DNA repair pathway-associated genes, which are known to be regulated by SETD1A, in BuGZ knockdown cells. BuGZ are localized at both TSS and enhancer region. These results suggested that BuGZ is a potential upstream regulator of SETD1A and a new therapeutic target for leukemia.

研究分野：血液腫瘍学

キーワード：転写制御 エピゲノム 白血病

1. 研究開始当初の背景

ヒストン H3K4 のトリメチル化を介したエピゲノム制御は、がん細胞や幹細胞の特徴的な遺伝子発現制御に関わる。H3K4 トリメチル化は、RNA 合成酵素結合部位の 90% で認められ、転写開始複合体を制御する。修飾領域の幅は遺伝子発現の安定性に関わるとされ、転写を正に制御する修飾である。また、H3K27 トリメチル化領域との重複は Bivalent domain として知られており、胚性幹細胞 (ES 細胞) の分化抑制に重要とされる。急性骨髄性白血病 (AML) 細胞では、全体的な H3K4 トリメチルの増加が未分化性維持に重要とされる。未分化 AML 細胞は、ES 細胞と共通した遺伝子発現プロファイルを有し、Kit 遺伝子や Myb 遺伝子において高い H3K4 トリメチル化が観察されている。哺乳類の H3K4 メチル化酵素としては、MLL/SET ファミリー因子 (MLL1-4, SETD1A/B) が同定されている。各メチル化酵素は様々な蛋白複合体を構成して、特異的な遺伝子発現制御に関わる。試験管内では SETD1A/B が H3K4 トリメチル化酵素として主に機能するとされる。SETD1A は ES 細胞や神経幹細胞の維持に必須であり、近年では統合失調症の原因遺伝子として同定されるなど、薬剤標的としても非常に注目されている。

我々は白血病細胞や肉腫細胞を用いた研究から、SETD1A がメチル化酵素活性非依存的に、Cyclin K と結合して DNA 修復経路を制御する事を見出した¹。SETD1A はメチル化依存的 / 非依存的作用を通じて、多段階的に細胞機能に必要である事が推測される。さらに申請者は、新たな SETD1A 複合体サブユニットとして染色体分配因子を見出した。申請者らが新たに同定した H3K4 メチル化修飾酵素複合体が、H3K4 トリメチル化修飾や未分化性の維持に関わるかは依然として不明である。学術的な問いとして、細胞周期と H3K4 メチル化の相関は盛んに解析されているが、染色体分配機構との関係は明らかではない。本研究の成果は、新しい転写制御機構を提唱し、新規薬剤標的の同定に貢献すると期待された。

2. 研究の目的

本研究では染色体分配因子 BuGZ/BUB3 と H3K4 メチル化酵素 SETD1A の結合に着目し、染色体分配因子によるエピゲノム修飾酵素制御の分子メカニズムの解明を目的とする。BuGZ/BUB3 は細胞周期上の M 期での機能解析が盛んに行われているが、SETD1A 依存的な遺伝子発現が亢進する S 期での働きは全く不明であり、染色体分配因子による新しい遺伝子発現制御作用を提唱する点が独創的である。また AML 細胞の増殖や H3K4 メチル化状態への影響を解析することにより、AML 細胞集団に含まれる幹細胞集団への影響についても解析することが可能である。さらに BuGZ は、細胞分裂過程において、近年注目される液液相分離を誘導する分子として知られていることから、液液相分離を介した転写制御についても解析する点が極めて新しい。以上の研究成果から、新しい転写制御機構を標的とした幹細胞制御やがん治療の開発に重要な知見を創出できると期待される。

3. 研究の方法

Doxycyclin 誘導型の shRNA 発現システムを利用して、in vitro 及び in vivo での白血病発症における BuGZ の役割を解析する。BuGZ に制御される遺伝子群を、RNA-seq 法により同定する。SETD1A 欠損細胞より得た遺伝子発現解析結果と比較することにより、新規 H3K4 メチル化酵素複合体によって制御される遺伝子群を同定する。また、BuGZ は Zinc finger protein であり、DNA に直接的に結合する可能性も示唆されることから、ChIP-seq 法を用いてクロマチン上への結合能を評価する。細胞周期の各段階で SETD1A/BuGZ/BUB3 複合体の核内局在を解析し、細胞周期と複合体形成の関係を明らかにする。各種 SETD1A/BuGZ/BUB3 変異体を樹立し、SETD1A からの分離に伴う H3K4 メチル化への影響、SETD1A 依存的な遺伝子発現への影響、染色体分配への関与を明らかにする。BuGZ の液液相分離形成不全変異体 (BuGZ-13S) を用いて、AML 細胞のエピゲノム制御や細胞増殖への影響について解析する。以上の解析から、染色体分配因子によるエピゲノム修飾酵素制御の機能を明らかにする。

4. 研究成果

我々はこれまでの SETD1A に関する研究において、ドキシサイクリン誘導型の Cas9 発現白血病細胞株を樹立していることから、BuGZ 特異的な sgRNA を用いてヒト白血病細胞における機能解析を実施した。急性骨髄性白血病細胞株である MOLM-13 と U937 に加え、慢性骨髄性白血病細胞株である K562 について、sgRNA を用いた解析を行った。二つの異なる BuGZ を標的とする sgRNA を用い、競合的細胞増殖試験を実施した。その結果、3 種類の全ての白血病細胞株について、著しい細胞増殖の減少効果が観察された (図 1A-B)。BuGZ sgRNA 発現細胞株を単離し、ウェスタンブロット法にて BuGZ タンパク質の発現量を解析した結果からも BuGZ 特異的なタンパク質の減少が観察された。この際に SETD1A のタンパク量に影響は認められなかった。次にマウス白血病モデルを活用した in vivo での機能検証を実施することを目的として、マウス BuGZ 遺伝子を標的とする shRNA 発現ベクターを構築し、マウス MLL-AF9 急性骨髄性白血病モデルに導入した。

BuGZ と共役して働くタンパク質として BUB3 が報告されており、BuGZ の機能が BUB3 を介したものである可能性が考えられるため、Bub3 についても shRNA 発現ベクターを構築した。それぞれの shRNA をマウス白血病細胞（マウス造血幹 / 前駆細胞にがん融合遺伝子 MLL-AF9 を導入し、マウス生体内で白血病化した細胞）に導入した後に、細胞増殖や白血病発症能を評価した。まず shRNA 発現ベクターを導入した細胞では標的とする遺伝子の発現低下が認められ、ヒト白血病細胞株で観察された時と同様に、著しい細胞増殖の低下が観察された。そこで BuGZ shRNA 発現細胞について、致死量の放射線照射を行った同種の宿主マウスを用意し、尾静脈より移植を行った。移植後の宿主マウスにドキシサイクリンを投与し、shRNA の発現を誘導したところ、骨髄中の白血病細胞の著しい減少効果を観察した。同時に白血病細胞では著しいアポトーシスの亢進が検出され、細胞死の誘導により増殖が抑制されていることが明らかとなった（図 1C）。BuGZ shRNA 導入白血病細胞を移植したマウスを長期的に観察すると、生存期間の有意な延長効果が認められたことから、BuGZ を標的とする治療が白血病患者の生存延長に有用であることが強く示唆された（図 1D）。BuGZ と BUB3 は共に細胞周期の中でも特に染色体分配に必須の分子であることが報告されているが、白血病細胞における役割は明らかではない。白血病細胞におけるアポトーシスの誘導が染色体分配異常である可能性を検証するため、shRNA 発現細胞の核型分析を行った。増殖する細胞の分裂中期にて試料を採取し、顕微鏡下で核型を解析した結果、BuGZ 抑制下では明らかな異常は観察されなかった。一方で、BUB3 抑制下では染色体分配異常や染色体異数性が観察された。この結果から、BuGZ は BUB3 とは異なり、染色体分配作用とは異なる機能によって白血病細胞の増殖を支持していることが強く示唆された。

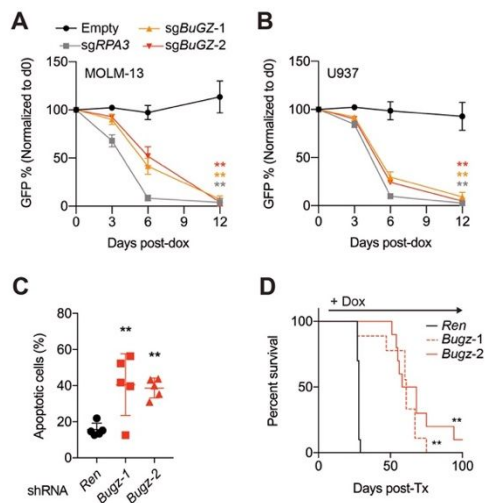


図 1 .BuGZ 抑制による白血病抑制効果

上述の解析結果から、BUB3 よりも BuGZ が遺伝子発現制御に必須の役割を持つことが示唆された。次にドキシサイクリン誘導型 Cas9 を導入したヒト白血病細胞株 MOLM-13 にて BuGZ と SETD1A のそれぞれで sgRNA を用いた遺伝子破壊を実施し、BuGZ 欠損細胞 (sgBuGZ) と SETD1A 欠損細胞 (sgSETD1A) のそれぞれについて、RNA-seq を用いた網羅的な遺伝子発現解析を実施した。コントロール sgRNA 発現ベクター (sgEmp) を導入した細胞と比較した際に、Log₂ fold change にて ± 0.5 以上の変動を示し、かつ P < 0.01 の遺伝子を抽出した結果、発現減少する遺伝子として sgBuGZ では 3221 遺伝子、sgSETD1A では 1835 遺伝子が同定された（図 2A-B）。その中で両者に共通する遺伝子は 930 遺伝子であり、SETD1A で標的となる遺伝子の半数が BuGZ によっても制御されることが明らかとなった（図 2C）。BuGZ の欠損により発現が低下した遺伝子群の関わる経路を探索するため、遺伝子リストを用いたパスウェイ解析を行った結果、細胞周期や DNA 複製といった細胞増殖に直接的に必須となる遺伝子群に加えて、各種 DNA 修復機構に関連する遺伝子群の低下が観察された（図 2D）。一方で BuGZ の発現低下によって発現が増加する遺伝子群からは、RNA 輸送やスプライソソームなど、転写後の RNA の調節に関わる遺伝子が多く発現増加していることを見出した。DNA 修復機構については SETD1A の欠損下でも共通して関連遺伝子群の発現低下が観察されていることから、SETD1A/BuGZ 複合体は DNA 修復機構の調節に必須であることが強く示唆された。

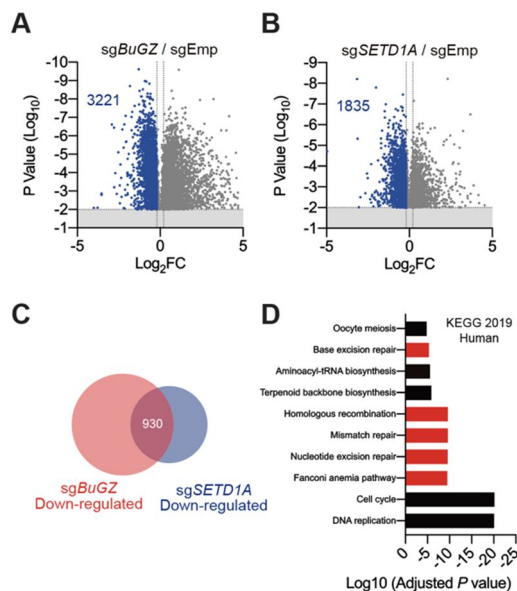


図 2 . BuGZ 抑制後の遺伝子発現変動

我々の SETD1A 欠損細胞を用いた解析から、DNA 修復機構の発現調節は細胞周期上の G1/S 期で特に重要であることが明らかとなっている。一方で BuGZ は細胞分裂段階である M 期にて染色体分配における重要性が示唆されており、G1/S 期での役割は明らかには無い。M 期以外での細胞内挙動を明らかにするため、白血病細胞の免疫蛍光染色を実施した。まず SETD1A については免疫細胞染色に利用可能な抗体が樹立されていないため、SETD1A-GFP 融合蛋白発現ベクターを構築

我々の SETD1A 欠損細胞を用いた解析から、DNA 修復機構の発現調節は細胞周期上の G1/S 期で特に重要であることが明らかとなっている。一方で BuGZ は細胞分裂段階である M 期にて染色体分配における重要性が示唆されており、G1/S 期での役割は明らかには無い。M 期以外での細胞内挙動を明らかにするため、白血病細胞の免疫蛍光染色を実施した。まず SETD1A については免疫細胞染色に利用可能な抗体が樹立されていないため、SETD1A-GFP 融合蛋白発現ベクターを構築

し、核内の SETD1A の挙動を解析できるようにした。次に SETD1A の機能が保たれていることをマウス SETD1A 欠損白血球細胞に対する機能回復実験で検証すると同時に、SETD1A-GFP 融合蛋白を発現する白血球細胞を樹立した。白血球細胞をサイトスピンにてスライド上に

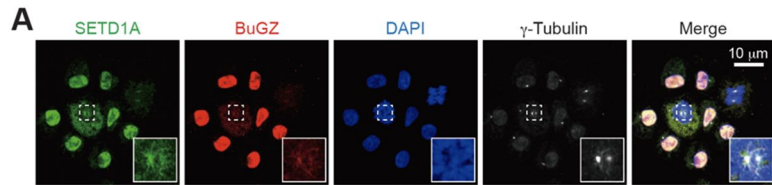


図 3 . 白血球細胞内の SETD1A/BuGZ/BUB3 の核局在

接着させた後に、抗 BuGZ 抗体を用いて染色を行った。染色された細胞を観察した結果、BuGZ は G1/S 期の細胞において、SETD1A と共局在しており、M 期と比べても非常に強い染色強度を核内にて示すことが明らかとなった。このことは BuGZ が M 期よりも G1/S 期の核内にて安定的に存在し、SETD1A と転写において重要な役割を担うことを支持する結果であった。また一方で SETD1A の M 期における挙動を観察したところ、BuGZ が存在するとされる Tubulin 上にも SETD1A の局在が観察された。SETD1A シグナルの強度は間期に比べると弱いことから、役割は不明であるが細胞周期の全ての過程において BuGZ と共局在していることが示唆された。また、同様に BUB3 の局在についても解析を行った。BUB3 特異的な抗体にて染色すると、BuGZ の結果と同様に間期の核内にて強い染色像が観察され、その局在は SETD1A と一致が認められた。一方で M 期の細胞を観察すると、BUB3 はセントロメアへのドット状の局在を観察されたのに対し、SETD1A との共局在は観察されなかった。このことから SETD1A は間期の核では BuGZ/BUB3 と複合体を形成するが、分裂期には BUB3 とは解離していることから、染色体分配とは異なる役割を担っていることが示唆された。

我々の免疫蛍光染色結果は核内における共局在を示したが、転写制御に共役して働くことを示す上ではクロマチン上の共局在について明らかにする必要がある。次にクロマチン上の結合部位を明らかにすることを目的として、クロマチン免疫沈降 (ChIP) 実験を実施した。ヒト SETD1A では ChIP に利用可能なヒト SETD1A 特異的な抗体 (マウスタンパク質への特異性は無し) が作成されていることから、本研究ではヒト白血球細胞株 MOLM-13 にて実験を行った。ChIP にて精製した DNA はライブラリー調整後に次世代シーケンサーで配列を決定し、網羅的に SETD1A/BuGZ/BUB3 のそれぞれのタンパク質について結合場所を同定した。BuGZ と BUB3 については SETD1A と比べて広範囲な領域で結合が観察されたことから、まず SETD1A の有無で層別化を行った。この時、8810 箇所が SETD1A 陽性の領域であり、6123 箇所が SETD1A 陰性の領域であった。8810 箇所では SETD1A/BuGZ/BUB3 が共局在しており、SETD1A の基質とされる H3K4me3 と共局在していた。H3K4me3 は活性化している遺伝子の転写開始点 (TSS) にて強く標識されるヒストン修飾である。SETD1A と BuGZ の共局在する領域に関して、GREAT ツールを用いた解析により転写開始点からの距離を算出すると、ほぼ全てが TSS 近傍に位置することが確認された。一方で SETD1A 陰性の領域で同様の解析を実施すると、H3K4me3 も未標識の領域に BuGZ/BUB3 が局在していることが明らかとなった。このとき SETD1A の制御下にある遺伝子領域周辺を観察すると、近傍に BuGZ/BUB3 のシグナルが存在することを見出した。H3K4me3 以外のヒストン修飾との関連を探索した結果、H3K4me3 が未標識の領域はエンハンサー領域に修飾の認められる H3K4me1 (H3K4 モノメチル化) と相関していることが明らかとなった。以上の結果から、BuGZ/BUB3 はエンハンサーと TSS の両者と結合し、SETD1A を介した転写制御に必須の役割を持つことが強く示唆された。

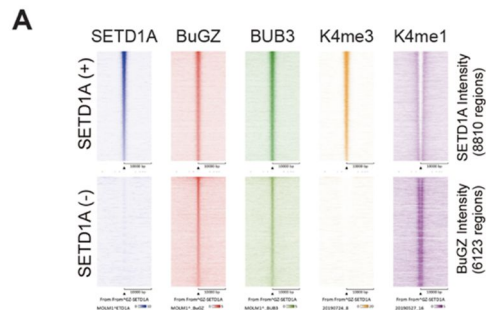


図 4 . SETD1A/BuGZ/BUB3 の局在

BuGZ は Zinc finger タンパク質であることから、転写因子として機能する因子であるが、どのようにして SETD1A に結合しているのかは明らかではない。SETD1A とのより直接的な相互作用を証明するため、BuGZ のドメイン変異体を作製した。発現ベクター上の BuGZ cDNA には FLAG タグを付加し、FLAG 抗体ビーズにて免疫沈降実験を行った結果、C 末端側の GLEBS ドメインに変異を加えたもので明らかな SETD1A との結合減弱が観察された。GLEBS ドメイン内にて連続する二つのグルタミン酸をアラニンに置換した変異体も GLEBS ドメイン欠損と同程度の影響を示したことから、本ドメインの役割が必須であることが確認された。また

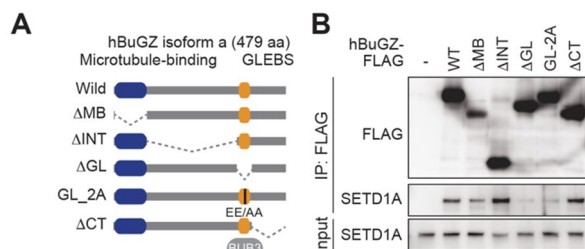


図 5 . BuGZ 上の SETD1A 結合部位の同定

Zinc finger ドメインとして知られている Microtubule-binding ドメインを欠損した変異体では SETD1A との結合に影響が認められなかったことから、SETD1A との結合は DNA の結合を介した二次的なものではないことが示唆された。GLEBS ドメインは他の核内タンパク質にも認められるタンパク質間相互作用に必須のドメインとして知られており、BuGZ の GLEBS ドメインは過去の報告から BUB3 との結合に必須であることが報告されている。次に BUB3 側に変異を加えることにより、BuGZ や SETD1A との結合にどのような影響があるかを評価した。まず BuGZ と同様に BUB3 発現ベクターを用意し、本研究ではこれまでに報告されている BUB3 の機能解析結果から、4 種類の変異体 (S18/S19, R202, Y207, F221/K222) を用いて免疫沈降実験を行った。その結果 F221A/K222A のみで SETD1A との結合不全が観察された。F221A/K222A 変異体は同時に BuGZ との結合能力も失っており、SETD1A との結合には BuGZ が必須であることが確認された。同定した BuGZ GLEBS ドメインの白血病細胞増殖における役割を評価するため、マウス *Bugz* 遺伝子特異的な sgRNA とヒト BuGZ 発現ベクターを用いた機能回復実験系を構築し、BuGZ GLEBS ドメイン変異体 (GL-2A) の機能を評価したところ、部分的な回復は認められたものの、明らかな増殖能力の低下が観察された。この時 BuGZ 下流標的候補遺伝子の発現も低下が観察されたことから、BuGZ による遺伝子発現制御には GLEBS ドメインが必須であり、SETD1A との相互作用に重要であると考えられた。

BuGZ の GLEBS ドメインの存在する C 末端側は天然変性領域として知られており、相分離の誘導に必須の役割を担うとされる²。この働きは染色体分配におけるチューブリンの重合に必須の役割を持つことが報告されているが、転写制御や白血病細胞増殖における役割は不明である。特に本研究では白血病細胞の増殖過程において染色体分配とは異なる役割が示唆されており、代わりに SETD1A との相互作用を介した転写制御の関与が示唆されている。近年転写制御においても相分離の役割が注目を集めており、エンハンサー領域が

相分離状態を介して転写の活性化に関わることが報告されている。BuGZ が TSS とエンハンサーの両方に局在することは、BuGZ を介した相分離による遺伝子発現制御機構の存在を示唆する。本研究では BuGZ の相分離形成機能の役割を解明するため、相分離に必要とされるアミノ酸に変異を加えた BuGZ 変異体 (FY>S) を作製した。この変異体は試験管内での droplet 形成が生じないことが報告されている。白血病細胞にて機能回復実験を行った結果、FY>S 変異体では白血病細胞の増殖能力の低下が確認された (図 6)。FY>S 変異体の SETD1A 結合能力を評価するために免疫沈降実験を行うと、SETD1A の結合が著しく減少していることが明らかとなった。以上の結果より、BuGZ の相分離能は白血病細胞増殖と SETD1A との結合の両者に必須の機能であることが明らかとなり、遺伝子発現制御機構の新規創薬標的になりうることを示唆された。

本研究の進展によりエピゲノム修飾酵素 SETD1A と染色体分配因子 BuGZ の相互作用の存在と、染色体分配における役割とは独立した BuGZ の転写制御を介した機能が明らかとなった。BuGZ は SETD1A の局在する TSS だけでなく、エンハンサー領域にも跨って存在することや、相分離形成能との関連から、転写制御において SETD1A の上流因子として作用することが示唆される。我々の白血病細胞株を用いた解析において、BuGZ 欠損細胞は SETD1A 欠損細胞と比べて明らかに急激なアポトーシスを提示することから、SETD1A よりも広範囲な生命現象の制御に関わっていることが示唆される。BuGZ は脳腫瘍でも治療標的として同定されており、他の腫瘍や正常細胞での役割については不明な点も多く残されているが、我々の解析結果からも重要ながんの創薬標的と言える。SETD1A は統合失調症の原因遺伝子であり、神経細胞の軸索末端の分岐に重要な役割を持つことが報告されているが、BuGZ が神経細胞で同じような働きを持つかは明らかではない。本研究の解析結果は白血病のみならず、BuGZ の相分離能が神経細胞の機能においても重要な役割を持つことも示唆し、今後の解析が期待される。

引用文献

- 1 Hoshii, T. *et al.* A Non-catalytic Function of SETD1A Regulates Cyclin K and the DNA Damage Response. *Cell* **172**, 1007-1021 e1017, doi:10.1016/j.cell.2018.01.032 (2018).
- 2 Jiang, H. *et al.* Phase Transition of Spindle-Associated Protein Regulate Spindle Apparatus Assembly. *Cell* **163**, 108-122, doi:10.1016/j.cell.2015.08.010 (2015).

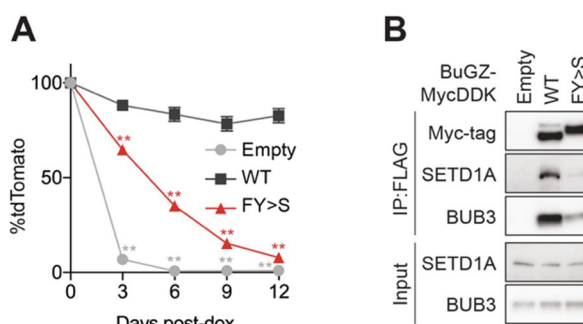


図 6 . BuGZ の天然変性領域を介した SETD1A との相互作用の検証

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hirasaki Yoshiro, Okabe Atsushi, Fukuyo Masaki, Rahmutulla Bahityar, Mano Yasunobu, Seki Motoaki, Hoshii Takayuki, Namiki Takao, Kaneda Atsushi	4. 巻 360
2. 論文標題 Cinobufagin inhibits proliferation of acute myeloid leukaemia cells by repressing c-Myc pathway-associated genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemico-Biological Interactions	6. 最初と最後の頁 109936 ~ 109936
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cbi.2022.109936	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 Yang Lu, Chan Anthony K. N., Miyashita Kazuya, Delaney Christopher D., Wang Xi, Li Hongzhi, Pokharel Sheela Pangen, Li Sandra, Li Mingli, Xu Xiaobao, Lu Wei, Liu Qiao, Mattson Nicole, Chen Kevin Yining, Wang Jinhui,	4. 巻 12
2. 論文標題 High-resolution characterization of gene function using single-cell CRISPR tiling screen	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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） 10.1038/s41467-021-24324-0	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 Li Wenzhe, Okabe Atsushi, Usui Genki, Fukuyo Masaki, Matsusaka Keisuke, Rahmutulla Bahityar, Mano Yasunobu, Hoshii Takayuki, Funata Sayaka, Hiura Nobuhiro, Fukayama Masashi, Tan Patrick, Ushiku Tetsuo, Kaneda Atsushi	4. 巻 112
2. 論文標題 Activation of EHF via STAT3 phosphorylation by LMP2A in Epstein Barr virus?positive gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3349 ~ 3362
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14978	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 Okabe Atsushi, Huang Kie Kyon, Matsusaka Keisuke, Fukuyo Masaki, Xing Manjie, Ong Xuewen, Hoshii Takayuki, Usui Genki, Seki Motoaki, Mano Yasunobu, Rahmutulla Bahityar, Kanda Teru, Suzuki Takayoshi, Rha Sun Young, Ushiku Tetsuo, Fukayama Masashi, Tan Patrick, Kaneda Atsushi	4. 巻 52
2. 論文標題 Cross-species chromatin interactions drive transcriptional rewiring in Epstein?Barr virus?positive gastric adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 919 ~ 930
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41588-020-0665-7	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 該当する

1. 著者名 Naka Kazuhito, Ochiai Ryosuke, Matsubara Eriko, Kondo Chie, Yang Kyung-Min, Hoshii Takayuki, Araki Masatake, Araki Kimi, Sotomaru Yusuke, Sasaki Ko, Mitani Kinuko, Kim Dong-Wook, Ooshima Akira, Kim Seong-Jin	4. 巻 11
2. 論文標題 The lysophospholipase D enzyme Gdp3 is required to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18491-9	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 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 星居孝之
2. 発表標題 新規H3K4メチル化複合体による細胞周期に伴うDNA損傷応答機構の制御
3. 学会等名 第14回日本エピジェネティクス研究会 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星居孝之
2. 発表標題 Roles of non-canonical H3K4 methyltransferase complex in leukemia
3. 学会等名 The 7th Cancer Epigenomics Symposium
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星居孝之
2. 発表標題 H3K4メチル基転移酵素の触媒作用非依存的な転写制御
3. 学会等名 第13回日本エピジェネティクス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星居孝之
2. 発表標題 Targeting of a non-catalytic function of H3K4 methyltransferase SETD1A in leukemia
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星居孝之
2. 発表標題 H3K4メチル化酵素の触媒活性非依存的な転写調節による白血病細胞の増殖制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星居孝之
2. 発表標題 H3K4 methyltransferase SETD1A regulates the mitochondrial respiration in acute myeloid leukemia.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021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	金田 篤志 (Kaneda Atsushi) (10313024)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	荒木 喜美 (Araki Kimi) (90211705)	熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授 (17401)	

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	Dana-Farber Cancer Institute	MSKCC	Rockefeller University