

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05653

研究課題名(和文)造血幹細胞エイジングを規定するエピジェネティック機構の統合的理解

研究課題名(英文) Deciphering of the epigenetic machinery that determines the hallmarks of hematopoietic stem cell aging

研究代表者

岩間 厚志 (Iwama, Atsishi)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70244126

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 153,800,000円

研究成果の概要(和文)：加齢マウス造血幹細胞のエピジェネティック解析の結果、加齢造血幹細胞にはストレス暴露履歴がクロマチンに記憶されており、再暴露時に強い反応を示すことが確認された。また、Clusterin (Clu) の発現により造血幹細胞が骨髄球系分化指向性を示す加齢型(Cl_u陽性)とバランスの良い分化を示す若齢型(Cl_u陰性)に大別できることが明らかとなり、この2つの集団の解析が造血幹細胞エイジングの諸課題の解決に繋がるものと期待される。MDS患者サンプルの解析では、MDS幹細胞において骨髄球分化が加速されており、Cl_u陽性造血幹細胞との類似性が示唆され、エイジングと疾患発症の観点から重要な知見と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢造血幹細胞にストレス暴露履歴がクロマチンに記憶されている発見は、ストレス反応性の違いが加齢造血幹細胞の特性の一つであることを規定する新規の知見である。Clusterinの発現を指標に加齢造血幹細胞のヘテロジェネイティーを明瞭に示した知見は、この2つの幹細胞集団の詳細な解析の重要性を提示するもので、今後の造血幹細胞エイジング研究の方向性を示す重要な発見である。MDS特異的な転写ネットワークのプロファイリングは、加齢造血幹細胞と疾患発症の関連を解析する研究に新しい指針を与えうる重要な発見である。とくにマウスCl_u陽性造血幹細胞との関連は興味深く、今後の解析の進展に大いに寄与するものである。

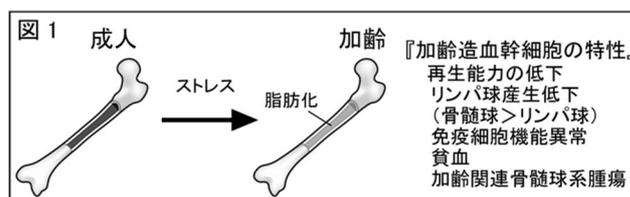
研究成果の概要(英文)：Hematopoietic stem cells (HSCs) show considerable functional alterations with age. In this study, we found that Clu expression faithfully identifies aging-associated dysfunctional HSCs throughout life. Clu-positive HSCs possess an enhanced propensity to myeloid/platelet-biased differentiation, which emerge as a minor population in the fetus but progressively expand during aging. In contrast, Clu-negative HSCs show lineage-balanced differentiation, which dominate the HSC pool upon development but become underrepresented with age. Both HSC subsets retain long-term self-renewal capacity but exhibit differential contribution to hematopoiesis. While predominant expansion of Clu-positive HSCs largely accounts for age-related changes in the HSC pool, Clu-negative HSCs retain young-like functionality and molecular features even during aging. Our results establish Clu as a novel identifier for ageing-associated dysfunctional HSCs that enables lifelong tracking of the HSC aging process.

研究分野：血液学

キーワード：造血幹細胞 加齢 エピジェネティクス

1. 研究開始当初の背景

血液細胞は体を構成する細胞の中で最も数の多い細胞であり、赤血球は全細胞の1/3に相当する。全身を循環しあるいは組織にとどまりながら、酸素供給や止血、免疫などの個体維持に重要な機能を担う。造血幹細胞は骨髄ニッチに存在しながら、様々な状況に応じて血液細胞を供給し続けるが、個体の加齢に伴い内因性・外因性の多様なストレスに曝露されダメージを蓄積しながら、質的・量的な機能低下をきたす。加齢に伴い骨髄では脂肪化が著明に進行する。造血幹細胞の機能低下は、貧血やリンパ球の減少・機能不全による免疫系の減弱など造血システムの破綻をもたらす。さらに、加齢に伴う造血幹細胞の特性変化は、加齢に伴い頻度が増加する造血腫瘍の温床となる(図1)。このように、造血幹細胞の機能低下は個体の機能低下に直結する。したがって、加齢を造血幹細胞の観点から理解することは重要な意義を有する。エイジング研究が注目を集める中、加齢幹細胞の機能低下に関する研究は近年盛んであり、申請者らは新学術領域研究「ステムセルエイジングから解明する疾患原理」(H26~H30)を立ち上げ、研究を推進してきた。特に、骨髄異形成症候群(MDS)や骨髄増殖性疾患(MPN)などの加齢造血幹細胞を母地とする骨髄系腫瘍の発症に、ポリコーム群ヒストン修飾複合体の機能低下がどのように関与するのか、マウスモデルの作成と加齢造血幹細胞とMDS/MPN幹細胞のエピゲノム解析により検証し、造血幹細胞エイジングと加齢関連造血腫瘍の関連を明らかにしてきた(*J Exp Med* 2013; *Nat Commun* 2014; *Blood* 2015; *J Exp Med* 2016; *J Exp Med* 2017; *J Clin Invest* 2018; *Blood* 2018)。この研究の過程において、加齢造血幹細胞のエピゲノム・クロマチン特性の解析を進め、加齢造血幹細胞に特異的なエピゲノム・クロマチン特性が明らかになりつつある。また、近年の技術の進歩により、少ない細胞数でエピジェネティック解析が可能となり、特に、シングルセル解析が可能となった。このような技術の進歩は造血幹細胞の多様性の理解に応用可能であり、加齢に伴う造血幹細胞の機能低下を理解する上で、重要な観点を提示するものである。このような一連の学術的・技術的背景をもとに、本研究を着想するに至った。



造血幹細胞の機能低下は、貧血やリンパ球の減少・機能不全による免疫系の減弱など造血システムの破綻をもたらす。さらに、加齢に伴う造血幹細胞の特性変化は、加齢に伴い頻度が増加する造血腫瘍の温床となる(図1)。このように、造血幹細胞の機能低下は個体の機能低下に直結する。したがって、加齢を造血幹細胞の観点から理解することは重要な意義を有する。エイジング研究が注目を集める中、加齢幹細胞の機能低下に関する研究は近年盛んであり、申請者らは新学術領域研究「ステムセルエイジングから解明する疾患原理」(H26~H30)を立ち上げ、研究を推進してきた。特に、骨髄異形成症候群(MDS)や骨髄増殖性疾患(MPN)などの加齢造血幹細胞を母地とする骨髄系腫瘍の発症に、ポリコーム群ヒストン修飾複合体の機能低下がどのように関与するのか、マウスモデルの作成と加齢造血幹細胞とMDS/MPN幹細胞のエピゲノム解析により検証し、造血幹細胞エイジングと加齢関連造血腫瘍の関連を明らかにしてきた(*J Exp Med* 2013; *Nat Commun* 2014; *Blood* 2015; *J Exp Med* 2016; *J Exp Med* 2017; *J Clin Invest* 2018; *Blood* 2018)。この研究の過程において、加齢造血幹細胞のエピゲノム・クロマチン特性の解析を進め、加齢造血幹細胞に特異的なエピゲノム・クロマチン特性が明らかになりつつある。また、近年の技術の進歩により、少ない細胞数でエピジェネティック解析が可能となり、特に、シングルセル解析が可能となった。このような技術の進歩は造血幹細胞の多様性の理解に応用可能であり、加齢に伴う造血幹細胞の機能低下を理解する上で、重要な観点を提示するものである。このような一連の学術的・技術的背景をもとに、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究においては、(1) 骨髄における造血幹細胞の維持期と機能低下を来す加齢期をマウス造血幹細胞の一連のライフコースとして捉え、その加齢に伴う特性変化をエピジェネティックな観点から明らかにする。特に、外的ストレスが造血幹細胞にどのようなエピジェネティック記憶として蓄積され、その機能低下を引き起こすのかを解明する。また、(2) 加齢とともに拡大する造血幹細胞の機能的な多様性を、シングルセルレベルのエピジェネティック解析を通して明らかにする。さらに、(3) 造血幹細胞の機能低下に関わる加齢ニッチ細胞の変化と、(4) 加齢に伴い著増する骨髄球系腫瘍の発症の基盤となる加齢造血幹細胞のエピゲノム要因を明らかにする。これら一連の解析を通して、造血幹細胞の機能低下を統合的に理解し、加齢造血幹細胞の再活性化や形質転換の回避などの介入法の創出を目指す。

3. 研究の方法

造血幹細胞のクロマチン・エピゲノム解析(岩間・大島):若齢と加齢マウスの骨髄から造血幹細胞、多能性前駆細胞、細胞系譜特異的前駆細胞を純化し、トランスクリプトーム、オープンクロマチン領域、トポロジカル関連ドメイン(TAD)の特性とDNAメチル化プロファイルの情報を組み合わせて、異なるライフステージにおける造血幹細胞のエピゲノム特性・クロマチン特性を明らかにする。

造血幹細胞の多様性を規定するクロマチン・エピゲノム特性のシングルセル解析(岩間・大島):造血幹細胞の加齢に伴う多様性の変化をシングルセル解析にて明らかにする。オープンクロマチン領域・トランスクリプトーム解析などのデータを統合し、加齢に伴う造血幹細胞の多様性の変遷を理解する。

造血幹細胞の機能低下に関わるクロマチン・エピゲノム特性の検証(岩間・大島):加齢に伴い変化する造血幹細胞のオープンクロマチン領域の解析等によって、造血幹細胞で機能する転写ネットワークの加齢変化がどのように造血幹細胞の機能低下につながるのか、詳細な解析を行う。

造血幹細胞の機能低下に関わるストレスシグナルの解明(岩間・山崎): 同定される造血幹細胞の機能低下に関わるクロマチン・エピゲノム特性が、どのようなストレスシグナルによって造血幹細胞に記憶されるのかを検証し、造血幹細胞の加齢に関わるストレスシグナルの実態を明らかにする。

造血幹細胞の機能低下に関わるニッチ異常の解明(岩間・山崎):骨髄ニッチのイメージングとエピジェネティック解析を行い、その加齢変化の実態を解明する。前処置なしの移植系を用いて、加齢造血幹細胞を若齢マウスに移植し、加齢造血幹細胞の特性に対するニッチの影響を検証する。

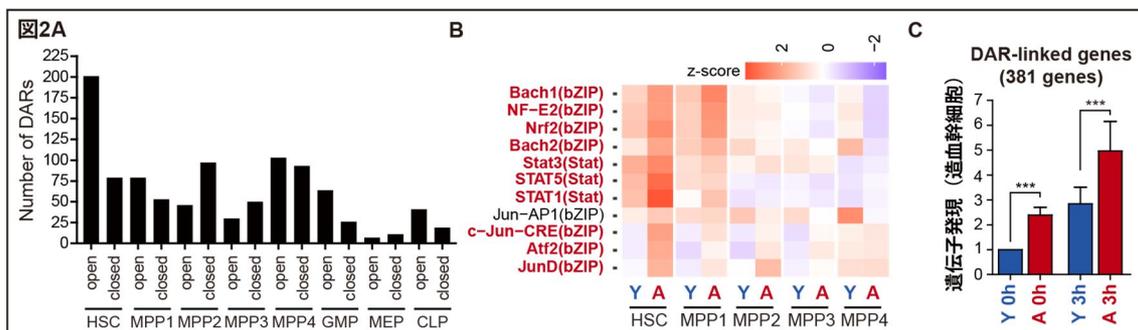
骨髄球系腫瘍発症における加齢造血幹細胞のエピゲノム要因の解明(岩間・大島): 遺伝子変異を獲得した造血幹細胞がクローナルに拡大するには、加齢に伴い造血幹細胞が獲得するエピゲノム特性が関与すると想定され、加齢に伴うエピジェネティック因子の機能変化の関与を検証する。

機能低下造血幹細胞の再活性化・機能増強法の創出(岩間・山崎):本研究で同定される加齢造血幹細胞の機能低下に関わるクロマチン・エピゲノム特性や造血幹細胞・ニッチ細胞の鍵分子への介入による機能回復の可能性について、エピジェネティック阻害剤などを用いて検証する。

4. 研究成果

造血幹細胞のクロマチン・エピゲノム解析(岩間・大島)

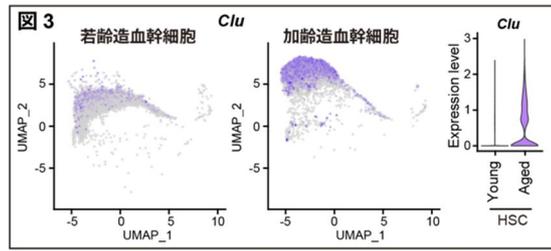
若齢・加齢マウスの造血幹細胞のトランスクリプトーム、オープンクロマチン領域、ヒストン修飾、DNAメチル化プロファイルを取得した。ATAC-seqによるchromatin accessibility解析の結果、若齢・加齢マウスの比較においてchromatin accessibilityが異なるクロマチン領域[Differentially accessible region (DAR)]は前駆細胞(MPP1-4, GMP, MEP, CLP)よりも造血幹細胞(HSC)において多く認められた(図2A)。加齢造血幹細胞で開くDARには、ATF、STAT、CNCファミリー転写因子の結合配列(Atf2, c-Jun-CRE; STAT1/3/5; Nrf2, Bach1/2, NF-E2)が有意に同定された(図2B)。これらの転写因子は、炎症やサイトカイン、酸化ストレスなどのストレスに反応性に活性化する転写因子群である。そこで、造血幹細胞を複数のサイトカインで刺激したところ、DARに一番近い遺伝子の遺伝子発現は基礎発現レベルが若齢と比べて加齢造血幹細胞で有意に高く、サイトカイン刺激後の発現も有意に高いレベルに達することが明らかとなった(図2C)。これらのデータは、造血幹細胞にストレス暴露履歴がクロマチンに記憶されており、ストレス再チャレンジ時により強い反応が起こることを示しており、ストレス反応性の違いが加齢造血幹細胞の特性の一つであることが明らかとなった(*Nature Commun* 2022)。



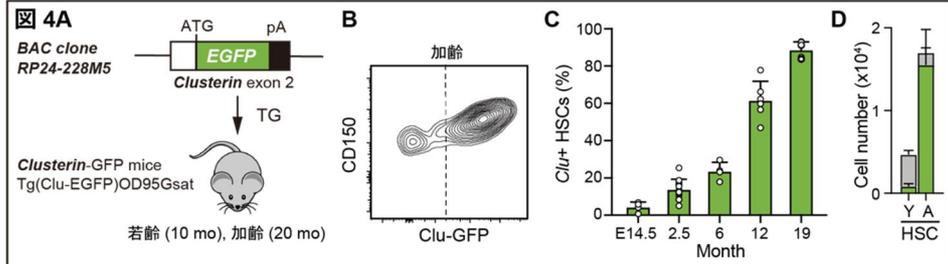
造血幹細胞の多様性を規定するクロマチン・エピゲノム特性のシングルセル解析

造血幹細胞の機能低下に関わるクロマチン・エピゲノム特性の検証(岩間・大島)

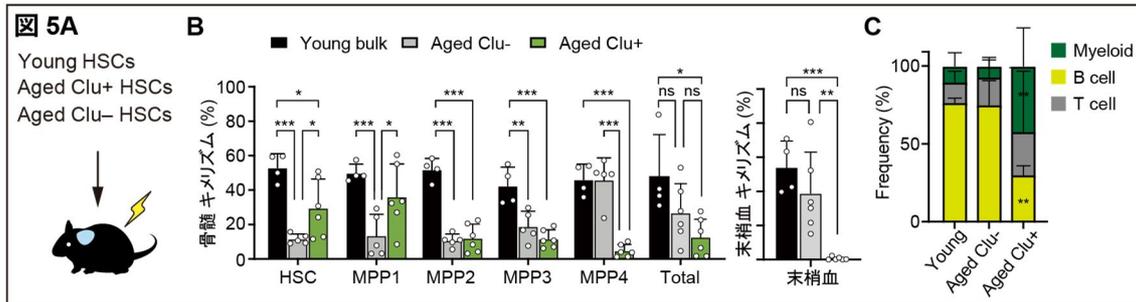
シングルセル RNA-seq 解析を行い、加齢造血幹細胞が若齢とは異なるクラスターを形成すること、そのクラスターにおいて分泌型シャペロンとして知られている *Clusterin* (*Clu*) の発現が特異的に増強することを見出した(図 3)。*Clu* の発現を GFP でマーキング可能なマウスを入手し(図 4A)、加齢における *Clu* の発現を解析したところ、造血幹細胞分画が



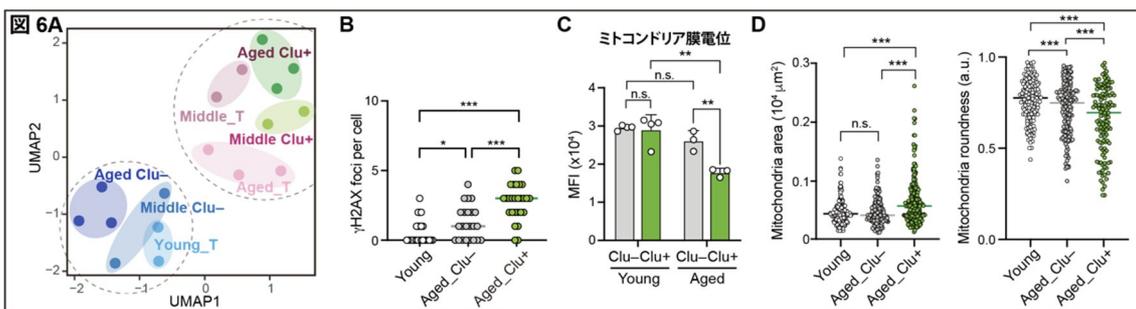
Clu 陽性・陰性に大別できること(図 4B)、その割合が加齢とともに逆転することが明らか



となった(図 4C)。すなわち、若齢マウスでは *Clu* 陰性造血幹細胞が大半を占めるが、加齢とともに *Clu* 陽性造血幹細胞が著増し、約 9 割を占めるようになる(図 4C, D)。骨髄移植実験(図 5A)において *Clu* 陽性加齢造血幹細胞は骨髄に生着するものの末梢血に分化細胞を供給する能力は低く(図 5B)、かつ骨髄球系細胞に偏った分化を示す(図 5C)ことから、分化よりも自己複製に偏った特性を持つことが示唆された。一方で、*Clu* 陰性加齢造血幹細胞は、リンパ球を含めてバランスの良い分化を示し、若齢造血幹細胞に近い表現系を示した(図 5B, C)。



RNA-seq 解析によるトランスクリプトーム解析においても、*Clu* 陰性加齢造血幹細胞は若齢造血幹細胞に近いトランスクリプトームを有していることが確認された(図 6A)。興味深いことに、*Clu* 陽性加齢



造血幹細胞は *Clu* 陰性造血幹細胞より γ H2AX が多く検出され、DNA 障害がより顕著であり(図 6B)、ミトコンドリア膜電位が低下し(図 6C)、ミトコンドリアの機能障害が明らかとなった。

以上の知見は、加齢造血幹細胞のヘテロジェネイティーを明瞭に示す重要な発見であり、2 つの造血幹細胞集団の割合の変化が血液の老化を大きく規定する(論文投稿中)。この 2 つの幹細胞集団の詳細な解析を通して、造血幹細胞エイジングと加齢性造血幹細胞腫瘍の発症との関連などさまざまな課題を明らかにすることが可能と考えられ、さらなる解析を進めている。

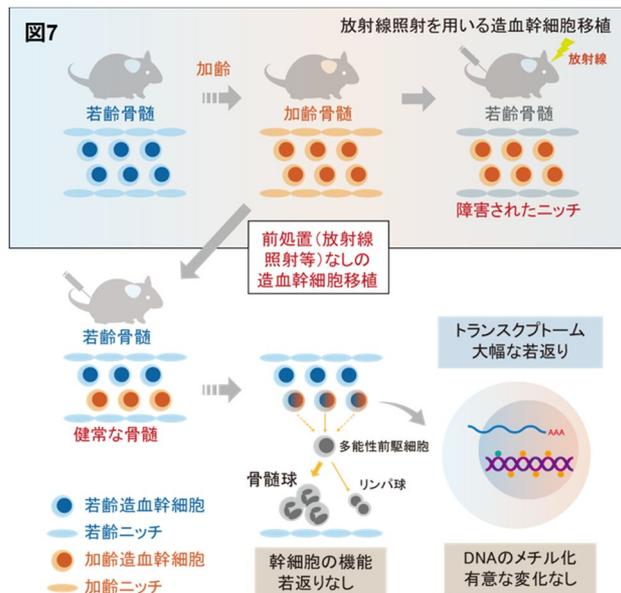
造血幹細胞の機能低下に関わるストレスシグナルの解明(岩間、山崎)

Clu 陽性造血幹細胞の増幅・機能低下にどのようなストレスシグナルが関わるのかについて、感染 (LPS, polyI:C)、炎症などの関与の検証を、とくにインフラマソーム、ネクローシス、cGAS-STING 経路などの

炎症シグナル経路に焦点をあてながら進めている。

造血幹細胞の機能低下に関わるニッチ異常の解明(岩間、山崎)

ニッチの加齢変化の造血幹細胞への影響を検討するため、多数の加齢造血幹細胞を前処置なしの若齢マウスへ移植し、加齢造血幹細胞を若齢マウスの骨髄に生着させることに成功した。しかし、加齢造血幹細胞の機能的な回復は得られなかった(図7)。一方で、加齢造血幹細胞の遺伝子発現プロファイルは若齢型に大幅に戻ることが確認され、そのニッチ依存性が明らかとなったが、加齢に伴うDNAメチル化変化は若齢パターンに戻ることはなかった。これらの知見は、加齢に伴う造血幹細胞の機能低下に、トランスクリプトームよりエピゲノムの変化がより寄与し、後者の変化は骨髄ニッチに依存せず非可逆的である可能性を示している (*J Exp Med* 2021)。



骨髄球系腫瘍発症における加齢造血幹細胞のエピゲノム要因の解明(岩間、大島)

EZH2 はポリコム群複合体 2 (PRC2) の酵素活性を持つ構成因子であり、高齢者で発症する MDS などの血液腫瘍で機能喪失型変異が見られ、がん抑制因子として機能する。Ezh2 ノックアウトマウスを解析したところ、MDS で見られる PRC2 の機能不全が MDS の赤血球系の無効造血に関わることが明らかとなった (*Leukemia* 2020)。また、追加項目課題「MDS 患者サンプルの MDS 幹細胞と前駆細胞分画を用いた ATAC-seq と RNA-seq 解析」を実施し、既に、MDS 症例 34 例の MDS 幹細胞と前駆細胞分画を用いた ATAC-seq と RNA-seq 解析を終了した。その結果、正常造血幹細胞・前駆細胞とは異なる MDS 特異的な転写ネットワークの変化が明らかになった。すなわち、正常の造血幹細胞における骨髄球 (Myeloid) 系分化が MDS 幹細胞において加速されていること、特に CEBP 転写因子群の活性化が幹細胞において早期に生じ、その程度により MDS が層別化されることが明らかとなった。さらに、転写因子群の chromatin accessibility の変化を統合することにより、MDS の進行度や予後スコア化して予測可能であることが確認された(論文投稿中)。同様の骨髄球 (Myeloid) 系分化の早期の活性化は、前述のマウス Clu 陽性造血幹細胞に見られる所見であり、加齢において増加する MDS の発症における Clu 陽性造血幹細胞の関与を示唆するものであるが、今後の解析による検証が必要である。

機能低下造血幹細胞の再活性化・機能増強法の創出(岩間、山崎)

エピジェネティック制御に関わる NAD⁺の前駆体 nicotinamide mononucleotide (NMN) の加齢マウスへの投与など複数の薬剤による介入実験を試みたが、機能回復につながるデータは得られていない。一方でポリコム群遺伝子 Bmi1 の強制発現により、造血幹細胞の加齢に伴う自己複製活性の低下を回避できることを明らかにした (*BBRC* 2019)。造血腫瘍で機能喪失型変異が頻度高く認められているエピジェネティック制御分子(Tet2 など)の機能抑制が加齢造血幹細胞の機能の回復に関与する可能性が想定され、検証を始めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Itokawa N, Oshima M, Koide S, Takayama N, Kuribayashi W, Nakajima-Takagi Y, Aoyama K, Yamazaki S, Yamaguchi K, Furukawa Y, Eto K, Iwama A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Epigenetic memories inscribed in chromatin accessibility in aged hematopoietic stem cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2691
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-30440-2	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 Uemura S, Yamashita M, Aoyama K, Yokomizo T, Oshima M, Nishio M, Masuko M, Takizawa J, Sone H, Yamada Y, Suzuki A, and Iwama A.	4. 巻 619
2. 論文標題 YAP1/TAZ activity maintains vascular integrity and organismal survival.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 117-123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.06.050	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 Kato H, Maezawa Y, Nishijima D, Iwamoto E, Takeda J, Kanamori T, Yamaga M, Mishina T, Takeda Y, Izumi S, Hino Y, Nishi H, Ishiko J, Takeuchi M, Kaneko H, Koshizaka M, Mimura N, Kuzuya M, Sakaida E, Takemoto M, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Iwama A, Sanada M, Yokote K.	4. 巻 109
2. 論文標題 High prevalence of myeloid malignancies in progeria with Werner syndrome is associated with p53 insufficiency.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 11-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.exphem.2022.02.005	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 Isshiki Y, Oshima M, *Mimura N, Kayamori K, Miyamoto-Nagai Y, Seki M, Nakajima-Takagi Y, Kanamori T, Iwamoto E, Muto T, Tsukamoto S, Takeda Y, Ohwada C, Misawa S, Ikeda JI, Sanada M, Kuwabara S, Suzuki Y, Sakaida E, Nakaseko C, Iwama A.	4. 巻 7
2. 論文標題 Unraveling unique features of plasma cell clones in POEMS syndrome by single-cell analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e151482
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.151482	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 Takano J, Ito S, Dong Y, Sharif J, Nakajima-Takagi Y, Umeyama T, Han YW, Isono K, Kondo T, Iizuka Y, Miyai T, Mizutani-Koseki Y, Ikegaya M, Sakihara M, Nakayama M, Ohara O, Hasegawa Y, Hashimoto K, Arner E, Klose RJ, Iwama A, Koseki H, and Ikawa T.	4. 巻 13
2. 論文標題 PCGF1-PRC1 links chromatin repression with DNA replication during hematopoietic cell lineage commitment.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34856-8	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 Shinoda D, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Koide S, Aoyama K, Saraya A, Harada H, Rahmutulla B, Kaneda A, Yamaguchi K, Furukawa Y, Koseki H, Shimoda K, Tanaka T, Sashida G, and Iwama A.	4. 巻 36
2. 論文標題 Insufficiency of non-canonical PRC1 synergizes with JAK2V617F in the development of myelofibrosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 452-463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01402-2	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 Kuribayashi W, Oshima M, Itokawa N, Koide S, Nakajima-Takagi Y, Yamashita M, Yamazaki S, Rahmutulla B, Miura F, Ito T, Kaneda A, and Iwama A.	4. 巻 218
2. 論文標題 Limited rejuvenation of aged hematopoietic stem cells in young bone marrow niche.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Exp Med	6. 最初と最後の頁 e20192283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20192283	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 Sera Y, Nakata Y, Ueda T, Yamasaki N, Koide S, Ikeda KI, Kobatake K, Iwasaki M, Oda H, Wolff L, Kanai A, Nagamachi A, Inaba T, Sotomaru Y, Ichinohe T, Koizumi M, Miyakawa Y, Honda Z, Iwama A, Suda T, Takubo K, and Honda H.	4. 巻 137
2. 論文標題 UTX maintains functional integrity of murine hematopoietic system by globally regulating aging-associated genes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 908-922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019001044	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 Kayamori K, Nagai Y, Zhong C, Kaito S, Shinoda D, Koide S, Kuribayashi W, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Yamashita M, Mimura N, Becker HJ, Izawa K, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Sakaida E, Yokote K, and Iwama A.	4. 巻 5
2. 論文標題 DHODH inhibition synergizes with DNA-demethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 438-450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020001461	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 Aoyama K, Shinoda D, Suzuki E, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Koide S, Rizq O, Si S, Tara S, Sashida G, and Iwama.	4. 巻 35
2. 論文標題 PRC2 insufficiency causes p53-dependent dyserythropoiesis in myelodysplastic syndrome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1156-1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-020-01023-1	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 Zhong C, Kayamori K, Koide S, Shinoda D, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Nagai Y, Mimura N, Sakaida E, Yamazaki S, Iwano S, Miyawaki A, Ito R, Tohyama K, Yamaguchi K, Furukawa Y, Lennox W, Sheedy J, Weetall M, Iwama A.	4. 巻 111
2. 論文標題 Efficacy of the novel tubulin polymerization inhibitor PTC-028 for Mmyelodysplastic syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4336-4347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14684	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 Nitta E, Itokawa N, Yabata S, Koide S, Hou LB, Oshima M, Aoyama K, Saraya A, Iwama A.	4. 巻 521
2. 論文標題 Bmi1 counteracts hematopoietic stem cell aging by repressing target genes and enforcing the stem cell gene signature.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 612-619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.153	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 Rizk M, Rizq O, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Saraya A, Isshiki Y, Chiba T, Yamazaki S, Ma A, Jin J, Iwama A, Mimura N.	4. 巻 110
2. 論文標題 Akt inhibition synergizes with polycomb repressive complex 2 inhibition in the treatment of multiple myeloma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3695-3707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14207	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 Isshiki Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Aoyama K, Rizk M, Kurosawa S, Saraya A, Kondo T, Sakaida E, Nakaseko C, Yokote K, Koseki H, Iwama A.	4. 巻 3
2. 論文標題 KDM2B in polycomb repressive complex 1.1 functions as a tumor suppressor in the initiation of T-cell leukemogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 2537-2549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018028522	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 Miyagi S, Sroczynska P, Kato Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Rizq O, Takayama N, Saraya A, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Matsuzaki Y, Christensen J, Helin K, Iwama A.	4. 巻 133
2. 論文標題 The chromatin-binding protein Phf6 restricts the self-renewal of hematopoietic stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2495-2506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019000468	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 Nakajima-Takagi Yaeko, Oshima Motohiko, Takano Junichiro, Koide Shuhei, Itokawa Naoki, Uemura Shun, Yamashita Masayuki, Andoh Shohei, Aoyama Kazumasa, Isshiki Yusuke, Shinoda Daisuke, Saraya Atsunori, Arai Fumio, Yamaguchi Kiyoshi, Furukawa Yoichi, Koseki Haruhiko, Ikawa Tomokatsu, Iwama Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Polycomb repressive complex 1.1 coordinates homeostatic and emergency myelopoiesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e83004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.83004	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 Rizq Ola, Mimura Naoya, Oshima Motohiko, Momose Shuji, Takayama Naoya, Itokawa Naoki, Koide Shuhei, et al.	4. 巻 37
2. 論文標題 UTX inactivation in germinal center B cells promotes the development of multiple myeloma with extramedullary disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1895 ~ 1907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-023-01928-7	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 Sakurai Masatoshi, Ishitsuka Kantaro, Ito Ryoji, Wilkinson Adam C., Kimura Takaharu, Mizutani Eiji, Nishikii Hidekazu, Sudo Kazuhiro, Becker Hans Jiro, Takemoto Hiroshi, Sano Tsubasa, Kataoka Keisuke, Takahashi Satoshi, Nakamura Yukio, Kent David G., Iwama Atsushi, Chiba Shigeru, et al.	4. 巻 615
2. 論文標題 Chemically defined cytokine-free expansion of human haematopoietic stem cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 127 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-023-05739-9	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

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 Hirotaka, 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 Poplineau Mathilde, Platet Nadine, Mazuel Adrien, H?rault L?onard, N' Guyen Lia, Koide Shuhei, Nakajima-Takagi Yaeko, Kuribayashi Wakako, Carbuccia Nadine, Haboub Loreen, Vernerey Julien, Oshima Motohiko, Birnbaum Daniel, Iwama Atsushi, Duprez Estelle	4. 巻 140
2. 論文標題 Noncanonical EZH2 drives retinoic acid resistance of variant acute promyelocytic leukemias	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2358 ~ 2370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2022015668	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10件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Iwama A
2. 発表標題 Chromatin accessibility in MDS stem and progenitor cells. Symposium “Recent advances in leukemia stem cell research”
3. 学会等名 The 84th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩間厚志
2. 発表標題 「造血幹細胞特性の加齢変化とエピジェネティックメモリー」シンポジウム「100歳を目指した健康寿命延伸医療の実現」
3. 学会等名 日本心血管作動部質学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsushi Iwama
2. 発表標題 Chromatin accessibility in MDS stem and progenitor cells. Hematopoiesis
3. 学会等名 Keystone Symposia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Iwama
2. 発表標題 Non-canonical PRC1 regulates homeostatic and emergency hematopoiesis by restricting myeloid differentiation program
3. 学会等名 The Hematologic Malignancies Conference, FASEB Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Iwama
2. 発表標題 KDM6A inactivation in germinal center B cells promotes the development of plasma cell neoplasms
3. 学会等名 日本がん学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iwama A
2. 発表標題 Epigenetic alterations in aged hematopoietic stem cells and age-associated malignancies
3. 学会等名 第13回日本エピジェネティクス研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩間厚志
2. 発表標題 造血幹細胞の加齢変化を規定するエピゲノム特性
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwama A
2. 発表標題 Epigenetic alterations in aged hematopoietic stem cells and age-associated malignancies
3. 学会等名 第62回日本放射線影響学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩間厚志
2. 発表標題 Epigenetic alterations in aged hematopoietic stem cells and age-associated malignancies
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩間厚志
2. 発表標題 造血幹細胞のエピジェネティックプロファイリング
3. 学会等名 共同利用・共同研究拠点「マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端的医学共同研究拠点」シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>幹細胞分子医学分野ホームページ https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/molmed/</p>

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	山崎 聡 (Yamazaki Satoshi) (50625580)	東京大学・医科学研究所・教授 (12102)	

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	大島 基彦 (Oshima Motohiko) (70506287)	東京大学・医科学研究所・講師 (12601)	

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