

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07668

研究課題名(和文) 白血病に対する新規抗体医薬の開発とその薬理作用機序の解明

研究課題名(英文) Development of novel antibodies against leukemia and elucidation of their blocking mechanisms

研究代表者

大里 元美 (Osato, Motomi)

熊本大学・国際先端医学研究機構・特定研究員

研究者番号：90314286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：白血病(成人)の治療成績は化学療法および造血幹細胞移植により改善されたものの、また5年生存率は50%以下であり副作用も多く新規治療法の開発が必要である。本研究では、RUNX転写因子異常に起因する白血病(RUNX白血病)においてITGA9過発現が新規の有望な分子標的となりうる可能性を検討した。白血病幹細胞細胞はITGA9過発現により、本来なら骨髓微小環境(ニッチ)からしか受け取れないシグナルを、ニッチから離れた状態でも可溶性遊離リガンドと十分結合することで受け取れるようになっていた。抗ITGA9抗体によるこの白血病幹細胞維持機構の遮断は新たな治療戦略として期待されることが本研究により示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白血病に対する治療成績は依然として満足できるものではなく、大量の抗癌剤使用による副作用も大きな問題である。一方で、白血病発症分子機序に基づく分子標的治療[慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ、前骨髄球性白血病に対するレチノイン酸(ATRA)など]は、ほぼ100%に迫るかのような劇的な奏効率と、化学療法のそれと比べるとほとんど問題にならない程度の副作用で治療現場を大きく変えた。今回、本研究で同定されたインテグリンアルファ9(ITGA9)高発現は白血病幹細胞の維持に極めて重要であり、抗ITGA9抗体によるその維持機構の遮断は残存白血病細胞の駆逐排除に有用な新規分子標的治療法として期待される。

研究成果の概要(英文)：Leukemia stem cells (LSCs), being largely dormant at steady state, are widely believed to reside in the bone marrow niches; however, the capacity of the BM niches for LSCs is limited, and most LSCs are being maintained outside the BM, namely the extramedullary spaces. The molecular basis for this paradox remains elusive. Here, we show that integrin a9 overexpression (ITGA9 OE) plays a pivotal role in the extramedullary maintenance of LSCs by molecularly mimicking the niche-interacting status, through the binding with its soluble-form ligand, osteopontin (Opn). The binding of ITGA9 with soluble Opn, a known negative regulator against HSC activation, induced LSC dormancy, while the disruption of ITGA9-soluble Opn interaction caused rapid cell propagation. ITGA9 OE leads to both active leukemia cell proliferation and increase of dormant LSCs in a well-balanced manner, thereby maintaining LSCs extramedullary. The ITGA9-Opn axis would serve as a novel therapeutic target in AML.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：白血病 トランスレーショナルリサーチ 分子標的治療 ITGA9 抗体医薬 がん幹細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

血液のがん-白血病に対する治療成績は化学療法および造血幹細胞移植（骨髄移植）によりかなり改善されたものの、依然として5年生存率は50%以下（成人急性白血病の場合）であり、大量の抗癌剤使用による副作用も大きな問題である。一方で、白血病発症分子機序に基づく分子標的治療[慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ、前骨髄球性白血病に対するレチノイン酸(ATRA)など]は、ほぼ100%に迫るかのような劇的な奏効率と、化学療法のそれと比べるとほとんど問題にならない程度の副作用で治療現場を大きく変えた。これらの分子標的療法は、白血病の分子機序の解明またその結果に基づく分子標的の同定が大事であることを改めて示してくれた。しかし、多くの白血病の分子機序は未だ解明されていない。本研究では、RUNX 転写因子異常に起因する白血病(RUNX 白血病)においては、インテグリン A9 (ITGA9)過発現により、本来なら骨髄微少環境（ニッチ）に存在する時にしか細胞が受け取れないシグナル、特に self renew 自己複製を制御するシグナルを、ニッチから細胞（白血病幹細胞）が離れているに状態でも可溶性遊離リガンドと結合することにより十分受け取ることが可能となり、白血病幹細胞細胞の増殖維持に貢献するという作業仮説を検証し、その過程を遮断することが新たな治療戦略となることを立証することを目指し研究を開始した。

### 2. 研究の目的

本研究は、RUNX 転写因子異常に起因する白血病(RUNX 白血病)の分子機序の解明に基づき同定された新規分子標的の治療法の開発を目指した。特に下記2点を本研究の目的とした。

(1) 新規分子標的 ITGA9 に対する抗体の薬効評価: RUNX 異常と協調して白血病を惹起する ITGA9 の過剰発現を、独自に見いだした抗体が阻害し細胞増殖を抑制することをマウス異種移植モデルなどの方法で検証する。

(2) 抗 ITGA9 抗体による薬理作用機序の解明: ITGA9 過発現の白血病細胞、特に白血病幹細胞における機能、および抗 ITGA9 抗体の作用機序の解明を目指した。

### 3. 研究の方法

計画(1) ITGA9 に対する抗体の薬効評価

(1a) *in vitro* 薬効評価

新規分子標的 ITGA9 に対する入手可能な抗体を全て集めその白血病細胞増殖やコロニー形成能などに対する効果を *in vitro* 培養系において行った。

1b) マウスモデルを用いた *in vivo* 薬効評価

計画(2) 抗 ITGA9 ブロッキング抗体による薬理作用機序の解明

(2a) ITGA9 が白血病幹細胞の機能因子としても重要であることの検討またその機序の解明

ITGA9 を siRNA 法によりノックダウンあるいは逆に過発現させた場合の血液細胞の挙動やマイクロアレイによる遺伝子発現パターンの変化を検討した。

(2b) 抗 ITGA9 抗体による白血病細胞増殖阻止の分子機序の解明

抗体存在下での下流シグナル伝達因子の挙動をウエスタン法で解析した。

### 4. 研究成果

計画(1) ITGA9 に対する抗体の薬効評価

(1a) *in vitro* 薬効評価

新規分子標的 ITGA9 に対する入手可能な抗体を10種集めその白血病細胞増殖やコロニー形成能などに対する効果を検討したところ、この中の1種の抗体 A が非常に強力な増殖抑制活性を示した。この *in vitro* 抑制効果は付加した毒素などによるものではなく抗体単独で示したので、ITGA9 が仲介する白血病細胞増殖機構を直接抑制すると考えられた。また逆に別の抗体 B は増殖促進効果を示した。これらの増殖阻害および促進活性は ITGA9 を発現する異なる2種の RUNX 白血病細胞株 Kasumi-1、SKNO-1 に於いて再現性よく観察された。

(1b) マウスモデルを用いた *in vivo* 薬効評価

*in vivo* 薬効評価に先立ち、RUNX 白血病マウスモデルを新たに作製し論文として発表した (Abdallah et al., 2021)。RUNX 異常としては、染色体転座 t(8;21)を持つ白血病細胞で形成される RUNX1-ETO 融合遺伝子を選び、小児期の造血幹細胞特異的に RUNX1-ETO を発現させることで3-6ヶ月以内に全例に白血病を惹起させることに成功した。このマウス (eR1-CreERT2; RUNX1ETO-EGFP マウス) に見られた白血病は、実際のヒト t(8;21)白血病患者に見られる臨床像を極めてよく再現しており、非常に有用なマウスモデルとしてがん・白血病分野において高評価を受けた。ヒトでもマウスでも RUNX1-ETO による白血病発症は年齢依存的であったため、その現象および分子機序を総説としてまとめ発表した (Abdallah et al., 2023)。また、異種移植患者腫瘍組織移植 patient derived xenograft (PDX) AML モデルも15ラインを自ら、35ラインを共同研究により作製した。これらの新規マウス白血病モデルを用いた抗 ITGA9 抗体の

*in vivo* 薬効評価については、個々のモデルにおいて ITGA9 の発現確認を終了しておらず本研究期間内には十分検討することができなかった。従って、RUNX1-ETO 融合遺伝子をもつ白血病細胞株 Kasumi-1 の免疫不全 NSG マウスへの皮下接種系を用いて検討したところ、その強い腫瘍増殖抑制効果を観察した。また抗体投与による明らかな副作用がないことも確認できている。

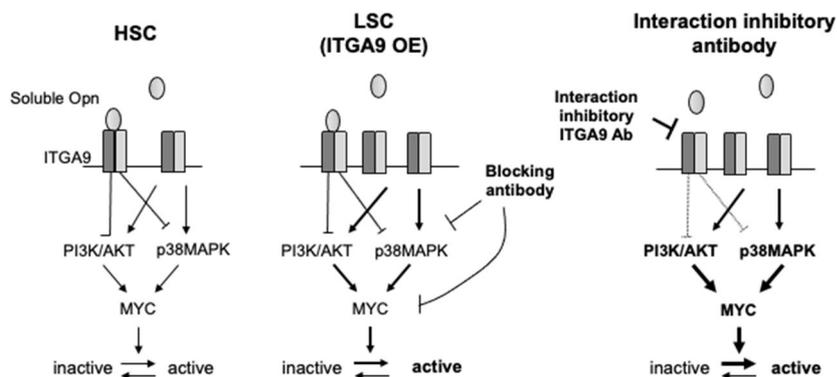
## 計画(2) 抗 ITGA9 ブロッキング抗体による薬理作用機序の解明

(2a) ITGA9 が白血病幹細胞の機能因子としても重要であることの検討またその機序の解明  
ITGA9 過発現はマウス RUNX 白血病モデルにおいて RUNX 異常と強調して働く遺伝子異常として同定され、ヒト RUNX 白血病臨床検体でも ITGA9 の発現量が高いことが確認された。さらに、RUNX 白血病以外の病型も含む全急性骨髄性白血病症例において ITGA9 を高発現する群は予後が悪いことも示された。検討した範囲内では、約 80% の急性骨髄性白血病症例に於いてフローサイトメトリーで検出可能な細胞表面に ITGA9 を発現している症例がみられ、広く白血病において癌抗原となっている可能性が示唆された。同様の方法でヒト末梢血や臍帯血などの正常血液細胞を検討したところ、その発現は全く見られなかった。さらに、白血病幹細胞と正常造血幹細胞を CD34 陽性で分画採取して ITGA9 発現量を RNA レベルで比べた場合、CD34+ 白血病幹細胞で有意に発現が高く、CD34+ 正常造血幹細胞では殆ど発現が見られなかった。従って、ITGA9 は極めて特異性の高い白血病幹細胞マーカーと考えられた。また、ITGA9 高発現白血病細胞と低発現細胞をセルソーターで分画採取しコロニー形成能を検討したところ、ITGA9 高発現白血病細胞にはコロニー形成能がみられたものの低発現細胞には全くみられなかった。ITGA9 を RUNX 異常を持つ血液細胞に過発現させると白血病発症が促進され、逆に siRNA 法によりノックダウンすると白血病細胞の増殖・コロニー系性能が阻害されることも複数の細胞・実験系で確認できた。従って、ITGA9 は単に白血病幹細胞マーカーであるだけでなく、その機能にも重要であると考えられた。

## (2b) 抗 ITGA9 抗体による白血病細胞増殖阻止の分子機序の解明

ITGA9 を過発現させた c-Kit+Lin- 未分化血液細胞を用いて、マイクロアレイにより遺伝子発現パターンの変化及びウエスタンブロットングによりシグナル因子の活性化状態を検討したところ、PI3K/AKT、p38MAPK シグナル経路が ITGA9 過発現により活性化されており、さらにその下流で c-MYC がん遺伝子が活性化されていることが観察された。これらの下流シグナル伝達因子の挙動を抗体やリガンド存在下で検討したところ、下記の可能性が示唆された。

正常の造血幹細胞(下図左端 HSC の場合)は、骨髄ニッチに存在しその構成細胞・成分と結合することで多くのシグナル、特に self renew 自己複製を制御するシグナルを受け取っている。これに対し白血病(とくに RUNX 異常を持つ白血病)においてはニッチから白血病幹細胞(下図中央 LSC の場合)が離れている状態が多いと考えられるが、それにも関わらず、高発現した ITGA9 が遊離リガンドと結合することにより自己複製シグナルを受け取ることが可能となり白血病幹細胞の維持増殖を担っていると考えられる。ITGA9 は正常造血幹細胞では殆ど発現はみられないが、代わりにアミノ酸配列相同性の高い ITGA4 が発現し機能していると考えられる。ITGA4 や ITGA9 など  $\alpha$  インテグリンは  $\beta$  インテグリンとヘテロ 2 量体を形成し細胞外マトリックスなどと結合し種々の情報伝達を行い生物学的機能を担っている。インテグリンのリガンドは通常固相(非遊離型)のものが多く、興味深いことに、ITGA4 や ITGA9 は、オステオポンチン(OPN)やテナシン C(TN-C)などの可溶型(遊離型)リガンドと結合する場合も多いことが知られている。RUNX 白血病細胞に OPN や TN-C を作用させると増殖が強く抑制されるが、本研究で同定した上記 2 種の抗 ITGA9 抗体のうち、白血病細胞増殖抑制抗体 A はこの OPN や TN-C と同じ機序で細胞増殖を抑制していると考えられた。逆に、増殖刺激抗体 B は、OPN や TN-C と ITGA9 との結合をブロックすることで可溶型遊離リガンドによる抑制作用を解除し結果的に増殖促進作用をもたらしていると考えられた(下図右端の場合)。本研究で解明されたこの骨髄外スペースにおける白血病幹細胞の維持機構は全く新しいメカニズムあり、その詳細な分子機序の解明は新たな治療戦略につながる可能性が期待された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 35件 / うち国際共著 34件 / うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Tanaka Miwa, Homme Mizuki, Teramura Yasuyo, Kumegawa Kohei, Yamazaki Yukari, Yamashita Kyoko, Osato Motomi, Maruyama Reo, Nakamura Takuro	4. 巻 8
2. 論文標題 HEY1-NCOA2 expression modulates chondrogenic differentiation and induces mesenchymal chondrosarcoma in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e160279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.160279	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 Abdallah Mohamed Gaber, Teoh Vania Swee Imm, Dutta Bibek, Yokomizo Tomomasa, Osato Motomi	4. 巻 117
2. 論文標題 Childhood hematopoietic stem cells constitute the permissive window for RUNX1-ETO leukemogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 830-838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-023-03605-y	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 Guo M, Chan HMT, Zhou QL, An O, Li Y, Song Y, Tan ZH, Ng HEV, Peramangalam PS, Tan ZQ, Cao X, Iwanaga E, Matsuoka M, Ooi MG, Jen WY, Koh LP, Chan E, Tan LK, Goh Y, Wang W, Koh BTH, Chan MC, Fullwood MJ, Chng WJ, Osato M, Pulikkan JA, Yang H, Chen L, Tenen DG.	4. 巻 -
2. 論文標題 Core binding factor fusion downregulation of ADAR2 RNA editing contributes to AML leukemogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood	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) 10.1182/blood.2022015830	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 Dutta Bibek, Osato Motomi	4. 巻 12
2. 論文標題 The RUNX Family, a Novel Multifaceted Guardian of the Genome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 255-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells12020255	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 Tham Cheng-Yong, Poon LaiFong, Yan TingDong, Koh Javier Yu Peng, Ramlee Muhammad Khairul, Teoh Vania Swee Imm, Zhang Suihan, Cai Yi, Hong Zebin, Lee Gina S., Liu Jin, Song Hai Wei, Hwang William Ying Khee, Teh Bin Tean, Tan Patrick, Xu Lifeng, Koh Angela S., Osato Motomi, Li Shang	4. 巻 14
2. 論文標題 High-throughput telomere length measurement at nucleotide resolution using the PacBio high fidelity sequencing platform	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-35823-7	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 Bae Ki Hyun, Lai Fritz, Oruc Betul, Osato Motomi, Chen Qingfeng, Kurisawa Motoichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Self-Assembled Daunorubicin/Epigallocatechin Gallate Nanocomplex for Synergistic Reversal of Chemoresistance in Leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 381-381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24010381	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 Matsumura Takayoshi, Totani Haruhito, Gunji Yoshitaka, Fukuda Masahiro, Yokomori Rui, Deng Jianwen, Rethnam Malini, Yang Chong, Tan Tze King, Karasawa Tadayoshi, Kario Kazuomi, Takahashi Masafumi, Osato Motomi, Sanda Takaomi, Suda Toshio	4. 巻 13
2. 論文標題 A Myb enhancer-guided analysis of basophil and mast cell differentiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34906-1	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 Bae Ki Hyun, Lai Fritz, Mong Jamie, Niibori-Nambu Akiko, Chan Kiat Hwa, Her Zhisheng, Osato Motomi, Tan Min-Han, Chen Qingfeng, Kurisawa Motoichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Bone marrow-targetable Green Tea Catechin-Based Micellar Nanocomplex for synergistic therapy of Acute myeloid leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nanobiotechnology	6. 最初と最後の頁 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12951-022-01683-4	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 Koh CP, Bahirvani AG, Wang CQ, Yokomizo T, Ng CEL, Du L, Tergaonkar V, Voon DC, Kitamura H, Hosoi H, Sonoki T, Michelle MMH, Tan LJ, Niibori-Nambu A, Zhang Y, Perkins AS, Hossain Z, Tenen DG, Ito Y, Venkatesh B, Osato M.	4. 巻 851
2. 論文標題 Highly efficient Runx1 enhancer eR1-mediated genetic engineering for fetal, child and adult hematopoietic stem cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 147049-147049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2022.147049	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 Myint Khine, Chuang Linda Shyue Huey, Teh Yu Xuan, Mawan Nur Astiana, Shi Edward Jizhong, Mok Michelle Meng Huang, Nuttonmanit Napat, Matsuo Junichi, Li Ying, Yang Henry, Okabe Atsushi, Kaneda Atsushi, Osato Motomi, So Jimmy Bok-Yan, Yong Wei Peng, Tan Patrick, Yeoh Khay Guan, Ito Yoshiaki	4. 巻 25
2. 論文標題 Oncofetal protein IGF2BP1 regulates IQGAP3 expression to maintain stem cell potential in cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105194-105194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105194	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 Yokomizo Tomomasa, Ideue Takako, Morino-Koga Saori, Tham Cheng Yong, Sato Tomohiko, Takeda Naoki, Kubota Yoshiaki, Kurokawa Mineo, Komatsu Norio, Ogawa Minetaro, Araki Kimi, Osato Motomi, Suda Toshio	4. 巻 609
2. 論文標題 Independent origins of fetal liver haematopoietic stem and progenitor cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 779-784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-05203-0	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 Kouji Yuta, Ideue Takako, Boylan Michael, Anderson Matthew J., Osato Motomi, Suda Toshio, Yokomizo Tomomasa, Mukouyama Yoh-suke	4. 巻 11
2. 論文標題 Hepatic leukemia factor-expressing paraxial mesoderm cells contribute to the developing brain vasculature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 bio059510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.059510	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 Hamaguchi Yo, Kondoh Tatsuro, Fukuda Masafumi, Yamasaki Kazumi, Yoshiura Koh-ichiro, Moriuchi Hiroyuki, Morii Mariko, Muramatsu Masashi, Minami Takashi, Osato Motomi	4. 巻 835
2. 論文標題 Leukopenia, macrocytosis, and thrombocytopenia occur in young adults with Down syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 146663-146663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2022.146663	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 Matsuo Junichi, Mon Naing Naing, Douchi Daisuke, Yamamura Akihiro, Kulkarni Madhura, Heng Dede Liana, Chen Sabirah, Nuttonmanit Napat, Li Ying, Yang Henry, Lee May Yin, Tam Wai Leong, Osato Motomi, Chuang Linda Shyue Huey, Ito Yoshiaki	4. 巻 40
2. 論文標題 A Runx1-enhancer Element eR1 Identified Lineage Restricted Mammary Luminal Stem Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells	6. 最初と最後の頁 112-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stmcls/sxab009	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 Douchi D, Yamamura A, Matsuo J, Lee JW, Nuttonmanit N, Melissa Lim YH, Suda K, Shimura M, Chen S, Pang S, Kohu K, Kaneko M, Kiyonari H, Kaneda A, Yoshida H, Taniuchi I, Osato M, Yang H, Unno M, Bok-Yan So J, Yeoh KG, Huey Chuang LS, Bae SC, Ito Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 A Point Mutation R122C in RUNX3 Promotes the Expansion of Isthmus Stem Cells and Inhibits Their Differentiation in the Stomach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1317-1345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2022.01.010	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 Sun Yuqi, Kubota Sho, Iimori Mihoko, Hamashima Ai, Murakami Haruka, Bai Jie, Morii Mariko, Yokomizo-Nakano Takako, Osato Motomi, Araki Kimi, Sashida Goro	4. 巻 115
2. 論文標題 The acidic domain of Hmga2 and the domain's linker region are critical for driving self-renewal of hematopoietic stem cell	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 553-562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03274-9	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 Tan Zhaohong, Mok Michelle Meng Huang, Mar Soe Win, Thamboo Thomas Paulraj, Goh Jessamine Geraldine, Sam Qi Hui, Osato Motomi, Ravikumar Sharada, Chai Louis Yi Ann	4. 巻 7
2. 論文標題 Tocilizumab Induces IL-10-Mediated Immune Tolerance in Invasive Candidiasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Fungi	6. 最初と最後の頁 656-656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jof7080656	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 Yoshino Seiko, Tanaka Miwa, Sunami Yoshitaka, Takahara Tomoko, Yamazaki Yukari, Homme Mizuki, Niibori-Nambu Akiko, Osato Motomi, Minami Takashi, Ishihara Keiichi, Nakamura Takuro	4. 巻 36
2. 論文標題 Trib1 promotes the development of acute myeloid leukemia in a Ts1Cje mouse model of Down syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 558-561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01384-1	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 該当する

1. 著者名 Abdallah MG, Niibori-Nambu A, Morii M, Yokomizo T, Yokomizo T, Ideue T, Kubota S, Teoh VSI, Mok MMH, Wang CQ, Omar AA, Tokunaga K, Iwanaga E, Matsuoka M, Asou N, Nakagata N, Araki K, AboElenin M, Madboly SH, Sashida G, Osato M.	4. 巻 35
2. 論文標題 RUNX1-ETO (RUNX1-RUNX1T1) induces myeloid leukemia in mice in an age-dependent manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2983-2988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01268-4	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 Hosoi H, Niibori-Nambu A, Nah GSS, Bahirvani AG, Mok MMH, Sanda T, Kumar AP, Tenen DG, Ito Y, Sonoki T, Osato M.	4. 巻 774
2. 論文標題 Super-enhancers for RUNX3 are required for cell proliferation in EBV-infected B cell lines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 145421-145421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2021.145421	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 Zhou Q, Yu M, Tirado-Magallanes R, Li B, Kong L, Guo M, Tan ZH, Lee S, Chai L, Numata A, Benoukraf T, Fullwood MJ, Osato M, Ren B, Tenen DG.	4. 巻 12
2. 論文標題 ZNF143 mediates CTCF-bound promoter?enhancer loops required for murine hematopoietic stem and progenitor cell function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20282-1	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 Jianbiao Zhou, Jessie Yiyang Quah, Yvonne Ng, Jing-Yuan Chooi, Sabrina Hui-Min Toh, Baohong Lin, Tuan Zea Tan, Hiroki Hosoi, Motomi Osato, Qihui Seet, A.G. Lisa Ooi, Bertil Lindmark, Mark McHale, Wee-Joo Chng	4. 巻 105
2. 論文標題 ASLAN003, a potent dihydroorotate dehydrogenase inhibitor for differentiation of acute myeloid leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 2286-2297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.230482	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 大里 元美、南部 晶子	4. 巻 61
2. 論文標題 RUNX1変異による家族性白血病研究20年の成果と今後の課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 687 ~ 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.687	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 Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Muddineni SSNA, Tan DQ, Wang CQ, Tokunaga K, Tirado-Magallanes R, Sian S, Benoukraf T, Okuda T, Asou N, Matsuoka M, Osato M, Suda T.	4. 巻 136
2. 論文標題 Hematopoietic stem cells acquire survival advantage by loss of RUNX1 methylation identified in familial leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1919-1932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019004292	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 Numata A, Kwok HS, Zhou QL, Li J, Tirado-Magallanes R, Angarica Vladimir VE, Hannah R, Park J, Wang CQ, Krishnan V, Rajagopalan D, Zhang Y, Zhou S, Welner RS., Osato M, Jha S, Bohlander SK., Goettgens B, Yang H, Benoukraf T, Lough JW., Bararia D, Tenen DG.	4. 巻 136
2. 論文標題 Lysine acetyltransferase Tip60 is required for hematopoietic stem cell maintenance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1735-1747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019001279	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 Yokomizo-Nakano Takako, Kubota Sho, Bai Jie, Hamashima Ai, Morii Mariko, Sun Yuqi, Katagiri Seiichiro, Imori Mihoko, Kanai Akinori, Tanaka Daiki, Oshima Motohiko, Harada Yuka, Ohyashiki Kazuma, Iwama Atsushi, Harada Hironori, Osato Motomi, Sashida Goro	4. 巻 80
2. 論文標題 Overexpression of RUNX3 Represses RUNX1 to Drive Transformation of Myelodysplastic Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2523-2536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-3167	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 Chuang LSH, Osato M, Ito Y.	4. 巻 43
2. 論文標題 The RUNX1 Enhancer Element eR1: A Versatile Marker for Adult Stem Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cells	6. 最初と最後の頁 121-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14348/molcells.2019.0250	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 Khattar E, Maung KZY, Chew CL, Ghosh A, Mok MMH, Lee P, Zhang J, Chor WHJ, Cildir G, Wang CQ, Mohd-Ismaail NK, Chin DWL, Lee SC, Yang H, Shin YJ, Nam DH, Chen L, Kumar AP, Deng LW, Ikawa M, Gunaratne J, Osato M, Tergaonkar V.	4. 巻 10
2. 論文標題 Rap1 regulates hematopoietic stem cell survival and affects oncogenesis and response to chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13082-9	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 Liang Kun, Bae Ki Hyun, Nambu Akiko, Dutta Bibek, Chung Joo Eun, Osato Motomi, Kurisawa Motoichi	4. 巻 8
2. 論文標題 A two-pronged anti-leukemic agent based on a hyaluronic acid?green tea catechin conjugate for inducing targeted cell death and terminal differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 497-505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9bm01146c	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 Kuan Jew Win, Su Anselm Ting, Tay Siow Phing, Fong Isabel Lim, Kubota Sho, Su 'ut Lela, Osato Motomi, Sashida Goro	4. 巻 111
2. 論文標題 Low prevalence of the BCR-ABL1 fusion gene in a normal population in southern Sarawak	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 217-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02768-x	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 Saito Yusuke, Sawa Daisuke, Kinoshita Mariko, Yamada Ai, Kamimura Sachiyo, Suekane Akira, Ogoh Honami, Matsuo Hidemasa, Adachi Souichi, Taga Takashi, Tomizawa Daisuke, Osato Motomi, Soga Tomoyoshi, Morishita Kazuhiro, Moritake Hiroshi	4. 巻 105
2. 論文標題 EV11 triggers metabolic reprogramming associated with leukemogenesis and increases sensitivity to L-asparaginase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 2118 ~ 2129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.225953	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 Kuan Jew Win, Su Anselm?Ting, Leong Chooi?Fun, Osato Motomi, Sashida Goro	4. 巻 143
2. 論文標題 Systematic Review of Normal Subjects Harboring BCR-ABL1 Fusion Gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Haematologica	6. 最初と最後の頁 96-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501146	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 Tomomasa, Watanabe Naoki, Umemoto Terumasa, Matsuo Junichi, Harai Ryota, Kihara Yoshihiko, Nakamura Eri, Tada Norihiro, Sato Tomohiko, Takaku Tomoiku, Shimono Akihiko, Takizawa Hitoshi, Nakagata Naomi, Mori Seiichi, Kurokawa Mineo, Tenen Daniel G., Osato Motomi, Suda Toshio, Komatsu Norio	4. 巻 216
2. 論文標題 Hlf marks the developmental pathway for hematopoietic stem cells but not for erythro-myeloid progenitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Exp Med	6. 最初と最後の頁 1599-1614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20181399	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 Kubota Sho, Tokunaga Kenji, Umezu Tomohiro, Yokomizo-Nakano Takako, Sun Yuqi, Oshima Motohiko, Tan Kar Tong, Yang Henry, Kanai Akinori, Iwanaga Eisaku, Asou Norio, Maeda Takahiro, Nakagata Naomi, Iwama Atsushi, Ohyashiki Kazuma, Osato Motomi, Sashida Goro	4. 巻 10
2. 論文標題 Lineage-specific RUNX2 super-enhancer activates MYC and promotes the development of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09710-z	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 Matsumura Takayoshi, Nakamura Ishizu Ayako, Takaoka Kensuke, Maki Hiroaki, Muddineni Siva S. N. A., Wang Chelsia Q., Suzushima Hitoshi, Kawakita Makoto, Asou Norio, Matsuoka Masao, Kurokawa Mineo, Osato Motomi, Suda Toshio	4. 巻 185
2. 論文標題 TUBB dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 888 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15835	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

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Osato M
2. 発表標題 Familial leukemia due to germline RUNX1 mutations: Lessons from two decades of research, and unsolved questions.
3. 学会等名 Cancer Genomics Haematol Disord Conf, Newcastle Univ Med Malaysia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Osato M
2. 発表標題 RUNX1-ETO induces myeloid leukemia in mice in an age-dependent manner.
3. 学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大里元美
2. 発表標題 t(8;21)白血病研究の新展開：マウスモデルの確立と新規治療戦略の構築
3. 学会等名 第25回造血器腫瘍研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Motomi Osato
2. 発表標題 Hematological abnormalities in Down syndrome: segmental aging in blood
3. 学会等名 第42 回日本分子生物学会年会、福岡
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motomi Osato
2. 発表標題 Lessons from two decades of research on germ line RUNX1 mutations
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会、東京 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motomi Osato
2. 発表標題 Activation of Notch signaling impedes cell proliferation and survival in acute megakaryoblastic leukemia
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会、京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motomi Osato
2. 発表標題 Integrin a9 overexpression synergizes with RUNX alteration in leukemogenesis
3. 学会等名 22nd International RUNX Conference 2019, Seoul, Korea (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motomi Osato
2. 発表標題 ダウン症関連急性巨核芽球性白血病に対する新規治療・予防法
3. 学会等名 第1回 ダウン症基礎研究会、大阪
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	指田 吾郎  (Sashida Goro)  (70349447)	熊本大学・国際先端医学研究機構・特別招聘教授    (17401)	

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	岩崎 正幸  (Iwasaki Masayuki)  (70790913)	東京女子医科大学・医学部・講師    (32653)	

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			
シンガポール	National University of Singapore	Institute of Molecular and Cell Biology	Inst. Bioengineering Nanotechnology	
米国	Harvard Medical School			