

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：32653

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22546

研究課題名（和文）ヒストン修飾脱制御による幹細胞老化機構の解明とその機能維持による抗加齢療法の試み

研究課題名（英文）Elucidation of mechanisms underlying stem cell aging induced by deregulation of histone modifications and development of anti-aging therapies by maintaining their functions

研究代表者

本田 浩章（HONDA, HIROAKI）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：40245064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：我々は造血系でヒストンH3K27脱メチル化酵素UTXの欠失マウスを作製し、造血幹細胞老化に特徴的な所見を認めた。この申請では、様々な組織でUTXを欠失させたマウスを作製し、解析を行った。脳特異的UTX欠失マウスでは、H3K27メチル化の亢進によりDNA複製が障害され、神経分化が抑制されることにより胎児期に脳室拡大を呈し生後早期に死亡することを明らかとした。また、皮膚特異的UTX欠失マウスでは、生後脱毛を認めた。その他の組織においてもUTX欠失マウスを作製し、解析中である。また併せて、誘導可能にUtxを高発現するマウス、UtxのY染色体相補遺伝子であるUtyの欠失マウスも作製した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒストン脱メチル化酵素UTXは、幹細胞機能維持に重要と考えられているが、その老化における機能は明らかではなかった。我々は造血系でUTXの欠失マウスを作製し、造血幹細胞老化に特徴的な所見を認めた。この研究では、脳、皮膚、その他の組織特異的なUTX欠失マウスを作製・解析することにより、造血以外の幹細胞機能におけるUTXの役割やその欠失による組織老化のメカニズムが明らかになると考えられる。また、我々は併せて誘導可能にUtxを高発現するマウスおよびUtxのY染色体相補遺伝子であるUtyの欠失マウスも作製した。これらのマウスも、組織幹細胞維持機構やその機能低下による老化機構の解明に役立つと期待される。

研究成果の概要（英文）：We previously generated mice deficient in UTX, a demethylase for histone H3K27, in the hematopoietic system, and found that hematopoietic cells lacking UTX exhibited cardinal features of hematopoietic stem cell aging. In this study, we generated and analyzed mice lacking UTX in various tissues. We found that mice lacking UTX in the brain exhibited enhanced H3K27 methylation which induced impaired DNA replication, suppressive neuronal differentiation, fetal ventriculomegaly, and neonatal death. In addition, we found that mice lacking UTX in the skin exhibited postnatal alopecia. We are currently analyzing mice lacking UTX in other tissues. In addition, we generated mice that inducibly overexpress Utx and mice lacking Uty, the Utx homologue in the Y chromosome.

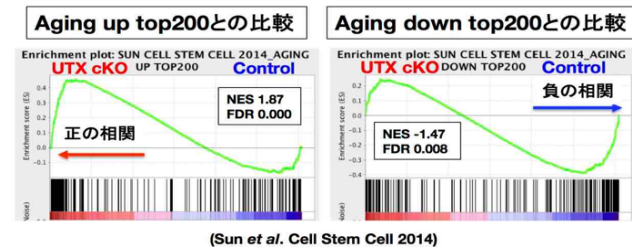
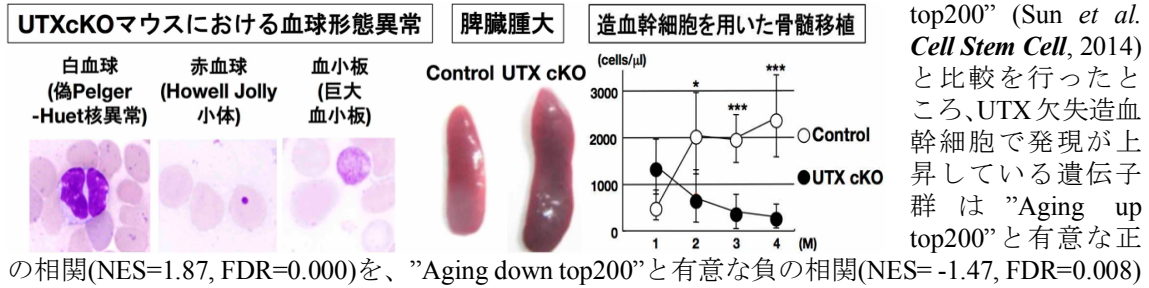
研究分野：エビジェネティクス

キーワード：Utx ヒストン脱メチル化酵素 幹細胞老化 Uty

1. 研究開始当初の背景

幹細胞の機能維持には DNA メチル化やヒストンの化学修飾など、いわゆるエピジェネティックな調節機構が重要な役割を果たしている。加齢と共にこれらのエピジェネティック因子に変異や発現変化が生じ、その結果として幹細胞老化や発がんに至ると想定されているが、その分子機構は不明の点が多い。

ヒストン H3 tail の 27 番目のリジン残基(H3K27)はメチル化修飾を受け、トリメチル化された H3K27 (H3K27me3) は転写抑制に関与する。UTX (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome, KDM6A) は、ヒストン H3K27 を脱メチル化する酵素として同定された。我々は UTX のコンディショナルノックアウト(cKO)マウスを作製し、造血組織を中心に解析を行なった。その結果、UTX cKO マウスで、血球形態異常、髄外造血による脾臓腫大、造血幹細胞移植での骨髄再構築能低下という、造血幹細胞老化に特徴的な所見を認めた (左図)。さらに、UTX 欠失造血幹細胞における遺伝子発現プロファイルを解析し、生理的な造血幹細胞老化に伴い発現上昇する上位 200 遺伝子”Aging up top200”および発現低下する下位 200 遺伝子”Aging down top200” (Sun *et al.*



2. 研究の目的

本研究では、造血系で得られた知見を元に、UTX を新たな幹細胞機能維持・老化制御因子と想定し、この概念を基軸としてヒストンメチル化制御の見地から組織を超えた幹細胞維持機構とその脱制御による老化のメカニズムについて探索する。この目的のために、様々な組織で UTX を欠失させたマウスを作製し「UTX は組織を超えた幹細胞機能維持と老化の主要制御因子であるか」について解析し、この問いに肯定的な答えが得られた場合は「UTX の導入により老化の遅延・回復は可能か」について検討を行う。また、UTX は X 染色体上で lyonization により不活化を受けない稀な遺伝子であり、Y 染色体上には UTX の相補体である UTY (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, Y chromosome, KDM6C) が存在する。そこで、UTX cKO マウスに加えて UTY の欠失マウスも作製し、UTX を 2 対有する女性と、UTX と UTY を 1 対ずつ有する男性における「ヒストン修飾から見た男女における老化感受性の違い」についても探索を試みる。

3. 研究の方法

(1) 様々な組織における UTX 欠失マウスの作製と老化を主眼とした表現型解析

UTX 欠失による老化が造血幹細胞のみの現象か、また各種組織幹細胞で普遍的に認められるかについて、UTX cKO マウスを様々な組織特異的 Cre マウスと掛け合わせ、表現型解析する。

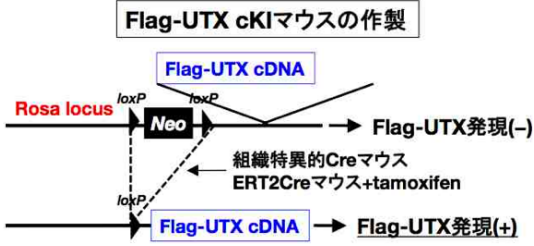
目的組織	使用マウス	解析手法	老化関連ヒト疾患
骨	Dmp1-Cre	X線写真、MRI	骨粗しょう症
血管	Tie2-Cre	病理、X線写真、細胞培養	動脈硬化
筋肉	Pax7-Cre	病理、運動負荷試験	廃用性筋萎縮
脳	Sox1-Cre	病理、行動試験、細胞培養	認知症
皮膚	K5-Cre	病理、細胞培養	脱毛
生殖器	TNAP-Cre Nanos3-Cre	病理、精子運動率、体外受精による受精率	不妊症

目的組織、使用する Cre マウス、解析手法、老化関連ヒト疾患についてまとめたものを左図に示す。Cre マウスが胎生致死となる場合には、tamoxifen 誘導型の Cre-ERT2 マウスを用いる。これらのマウスの表現型を

観察し、老化との関連について検討を行う。

(2) UTX 導入による老化の表現型の回復および遅延の検討

老化が UTX 導入により遅延または回復可能かどうかを検討する目的で、UTX を高発現するコンディショナルライン(cKI)マウスを作製する。全身で目的遺伝子を高発現する Rosa locus に



Rosa/stop カセットに Flag-UTX cDNA を挿入した DNA を作製し、遺伝子改変の手法により UTX cKI マウスを得る。このマウスに組織特異的 Cre マウスと掛け合わせることで、目的組織で UTX を高発現するマウスが得られる(左図)。このマウスに上記 Cre マウスを掛け合わせ老齢マウスの組織を解析し、UTX 発現増強による老化の表現型の回復またはその遅延について検討すると共に、

RNA を抽出しトランスクリプトームによる遺伝子発現変化およびそのパスウェイ解析を行う。

(3) UTY 欠失マウスの作製と UTX・UTY 二重欠失マウスの解析

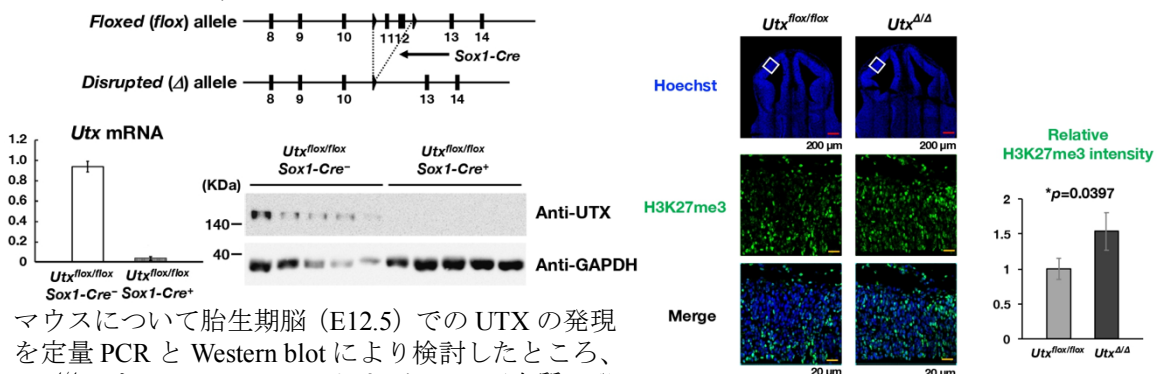
UTX は X 染色体上に存在し、Y 染色体上にその相補体である UTY が存在する。UTY は脱メチル化酵素活性は有しないとされているが(Hong S. *et al. PNAS* 2007)、UTX に対し何らかの代償的機能を有しているという報告がある。UTY KO マウスを作製し、UTX cKO マウスと掛け合わせ UTX・UTY 二重欠失マウスを作製し、上記で記載した老化を対象とした解析を行うことにより、H3K27 メチル化の見地から女性と男性との老化感受性の違いについて検討する。

4. 研究成果

我々は、これまでに Utx cKO マウスと骨特異的に目的遺伝子を欠失する Dmpl1-Cre マウス、血管内皮に目的遺伝子を欠失する Tie2-Cre マウス、脳特異的に目的遺伝子を欠失する Sox1-Cre マウス、および皮膚特異的に目的遺伝子を欠失する K5Cre マウスとの掛け合わせを行なった。この報告書では、最も解析が進んだ Sox1-Cre マウスとの掛け合わせ結果について、主に記載する。

(1) 脳特異的 Utx 欠損マウス

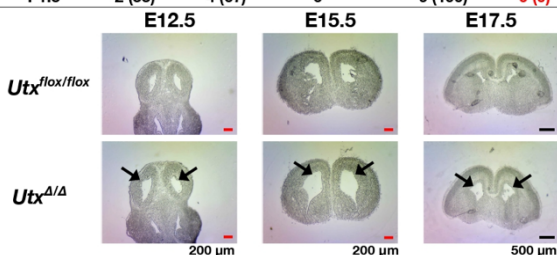
Utx cKO マウスと Sox1-Cre⁺マウスを掛け合わせ、Utx cKO, Sox1-Cre⁺マウス (以下 *Utx*^{Δ/Δ} マウス) と Utx cKO, Sox1-Cre⁻マウス (以下 *Utx*^{flox/flox} マウス) を作製した。*Utx*^{flox/flox} マウスと *Utx*^{Δ/Δ}



マウスについて胎生期脳 (E12.5) での UTX の発現を定量 PCR と Western blot により検討したところ、*Utx*^{Δ/Δ} マウスで Utx mRNA および UTX 蛋白質の発現はほとんど認められず、目的の脳特異的 Utx 欠損マウスが作製された (上図左)。また *Utx*^{Δ/Δ} マウスと、*Utx*^{flox/flox} マウスの胎生期脳 (E12.5) での H3K27me3 レベルを検討したところ、*Utx*^{Δ/Δ} マウスの脳では *Utx*^{flox/flox} マウスの脳に比べて H3K27me3 レベルが有意に高く、胎生期脳で UTX は H3K27 ヒストン脱メチル化酵素として機能していることが示された (上図右)。

生後 4 週目でのマウスの genotyping を行ったところ、*Utx*^{Δ/Δ} マウスはこの時期では生存して

	Males (% of subtotal)			Females (% of subtotal)			Total
	<i>Utx</i> ^{flox/uty}	<i>Utx</i> ^{Δ/uty}	Subtotal	<i>Utx</i> ^{flox/flox}	<i>Utx</i> ^{Δ/Δ}	Subtotal	
E12.5	8 (38)	13 (62)	21	9 (53)	8 (47)	17	38
E15.5	7 (58)	5 (42)	12	3 (50)	3 (50)	12	18
E17.5	4 (31)	9 (69)	13	5 (45)	6 (55)	11	24
E18.5	8 (62)	5 (38)	13	10 (48)	11 (52)	21	34
P0.5	3 (38)	5 (63)	8	9 (56)	7 (44)	16	24
P1.5	2 (33)	4 (67)	6	9 (100)	0 (0)	9	17

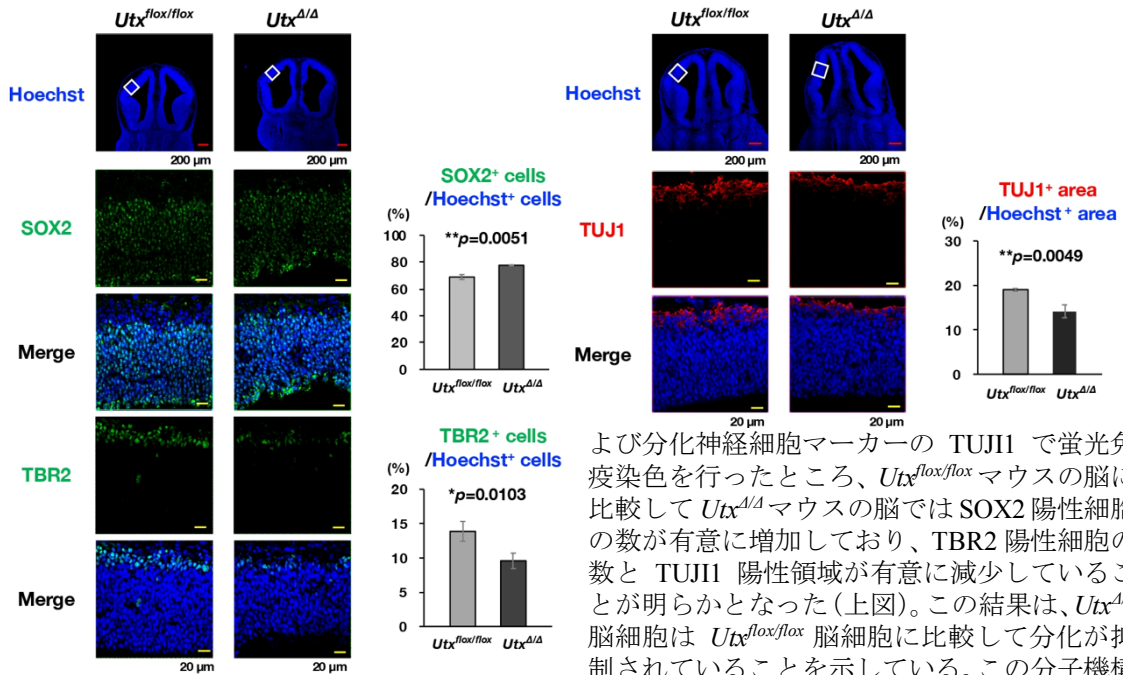


マウスと *Utx*^{flox/flox} マウスの脳を、脳幹細胞マーカーの SOX2、脳前駆細胞マーカーの TBR2、お

いないことが明らかとなった。この結果は、*Utx*^{Δ/Δ} マウスは周産期前後に死亡していることを示唆している。そこで、胎生期の胎児および出産後の産仔の genotyping を行なった結果、*Utx*^{Δ/Δ} マウスは胎生末期までは生存しているが、出生直後に死亡することが示された (左上図赤字)。

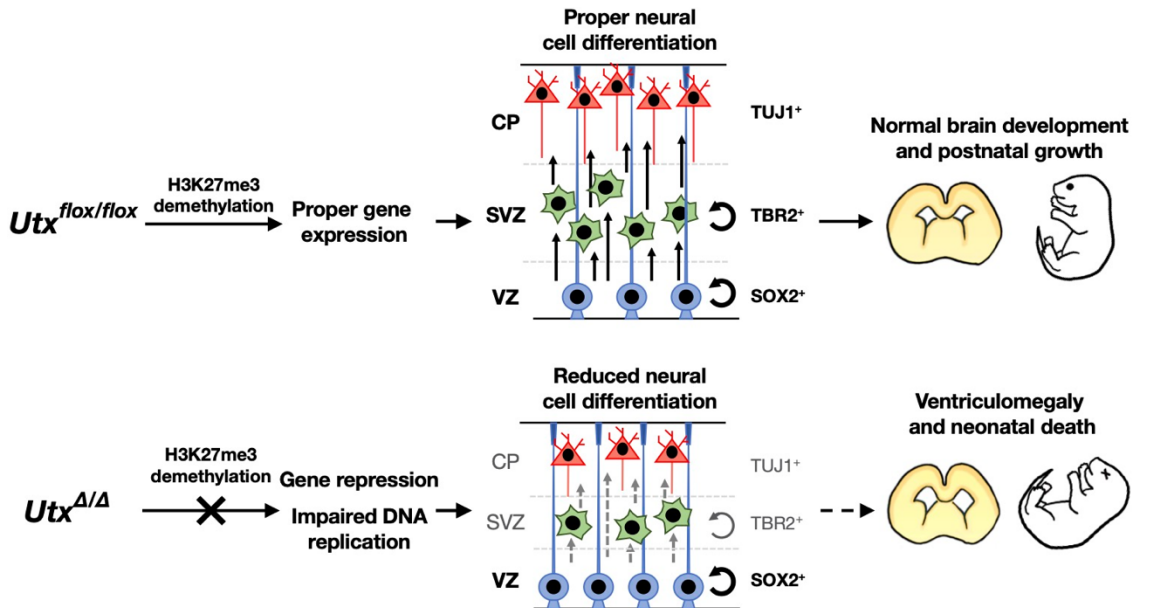
この原因を解析する目的で、我々は *Utx*^{Δ/Δ} マウスと *Utx*^{flox/flox} マウスの脳について、E12.5、E15.5、および E17.5 で計時的な病理解析を行った。その結果、*Utx*^{flox/flox} マウスの脳と比較して、*Utx*^{Δ/Δ} マウスの脳は脳室が拡大していることが明らかとなった (左下図)。

この機序を明らかにする目的で、E12.5 の *Utx*^{Δ/Δ}



よび分化神経細胞マーカーの TUJ1 で蛍光免疫染色を行ったところ、*Utx^{flox/flox}* マウスの脳と比較して *Utx^{Δ/Δ}* マウスの脳では SOX2 陽性細胞の数が有意に増加しており、TBR2 陽性細胞の数と TUJ1 陽性領域が有意に減少していることが明らかとなった(上図)。この結果は、*Utx^{Δ/Δ}* 脳細胞は *Utx^{flox/flox}* 脳細胞に比較して分化が抑制されていることを示している。この分子機構を解析する目的で、E12.5 の *Utx^{Δ/Δ}* マウスと *Utx^{flox/flox}* マウスの脳から CD133⁺ の脳幹細胞分画を単離して RNA sequencing を行い、その結果についてパスウェイ解析を行った。その結果、*Utx^{Δ/Δ}* 神経幹細胞は *Utx^{flox/flox}* 神経幹細胞に比較して、DNA 複製に関する経路が抑制されていることが明らかとなった(左図)。

以上の結果は、通常マウス (*Utx^{flox/flox}* マウス) では、UTX は H3K27me3 脱メチル化を介して遺伝子発現を制御し、その結果神経細胞が神経幹細胞→神経前駆細胞→分化神経細胞と分化して正常な脳発達と生後の成長を司るが、一方 UTX 欠失マウス (*Utx^{Δ/Δ}* マウス) では H3K27me3 脱メチル化が低下しているために、DNA 複製が障害され神経幹細胞→神経前駆細胞→分化神経細胞という経路が抑制され、その結果脳室拡大と生後死亡を誘導すると考えられる(下図)。



(2) 骨特異的 Utx 欠失マウス

Utx cKO マウスと *Dmp1-Cre⁺* マウスを掛け合わせ、*Utx* cKO, *Dmp1-Cre⁺* マウスと *Utx* cKO, *Dmp1-Cre⁻* マウスを作製した。予想では *Utx* cKO, *Dmp1-Cre⁺* マウスは骨粗鬆症を呈すると予想さ

れたが、逆に骨密度が高いマウスが得られており、現在解析中である。

(3)皮膚特異的 Utx 欠失マウス

Utx cKO マウスと K5-Cre マウスを掛け合わせ、Utx cKO, K5-Cre⁺マウスと Utx cKO, K5-Cre⁻マウスを作製した。これらのマウスは正常に生まれたが、Utx cKO, K5-Cre⁺マウスは Utx cKO, K5-Cre⁻マウスと比較して、早期に脱毛を認めている。現在、その原因について解析を行っている。

(3) 血管特異的 Utx 欠失マウス

Utx cKO マウスと Tie2-Cre マウスを掛け合わせ、Utx cKO, Tie2-Cre⁺マウスと Utx cKO, Tie2-Cre⁻マウスを作製した。これらのマウスは正常に生まれており、現在解析を行っている。

(4) Utx 高発現マウス

我々は、Rosa locus に Rosa/stop カセット Flag-UTX cDNA を挿入した DNA をノックインした、UTX cKI マウスを作製した。このマウスで、stop カセットを誘導により除去したマウスを解析したところ、コントロールマウスと比較して UTX cKI マウスでは UTX が数倍に高発現していることが明らかとなった。このマウスは、上記臓器特異的 UTX 欠失マウスによる表現型のレスキューに役立つと考えられる。

(5)Uty KO マウス

我々は、Utx 遺伝子の Y 染色体相補体遺伝子である Uty について CRISPR/Cas9 によるゲノム編集法を用いて、1 塩基を挿入したマウスを作製し、UTY に対する抗体を用いて UTY 蛋白質の欠損を確認した。このマウスは、組織老化における UTY の役割や男女差を解明するのに良いモデルになると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujino T, Goyama S, Sugiura Y, Inoue D, Asada S, Yamasaki S, Matsumoto A, Yamaguchi K, Isobe Y, Tsuchiya A, Shikata S, Sato N, Morinaga H, Fukuyama T, Tanaka Y, Fukushima T, Takeda R, Yamamoto K, Honda H, Nishimura E, Furukawa Y, Shibata T, Abdel-Wahab O, Suematsu M, Kitamura T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Mutant ASXL1 induces age-related expansion of phenotypic hematopoietic stem cells through activation of Akt/mTOR pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 1862
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-22053-y	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 Sera Y, Nakata Y, Takeshi Ueda T, Yamasaki N, Koide S, Kobayashi H, 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 Zi, Iwama A, Suda T, Takubo K, 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 Watanabe A, Miyake K, Nordlund J, Syvanen AC, van der Weyden L, Honda H, Yamazaki N, Nagamachi A, Inaba T, Ikawa T, Urayama KY, Kiyokawa N, Ohara A, Kimura S, Kubota Y, Takita J, Goto H, Sakaguchi K, Minegishi M, Iwamoto S, Shinohara T, Kagami K, Abe M, Akahane K, Goi K, Sugita K, Inukai T.	4. 巻 136
2. 論文標題 Association of aberrant ASNS imprinting with asparaginase sensitivity and chromosomal abnormality in childhood BCP-ALL.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2319-2333
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/blood.2019004090	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 Takeda R, Asada S, Park SJ, Yokoyama A, Becker H, Kanai A, Visconte V, Hershberger C, Hayashi Y, Yonezawa T, Tamura M, Fukushima T, Tanaka Y, Fukuyama T, Matsumoto A, Yamasaki S, Nakai K, Yamazaki S, Inaba T, Shibata T, Inoue D, Honda H, Goyama S, Maciejewski J, Kitamura T.	4. 巻 136
2. 論文標題 HHEX promotes myeloid transformation in cooperation with mutant ASXL1.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1670-1684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019004613	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 Iwagawa T, Honda H, Watanabe S.	4. 巻 61
2. 論文標題 Jmjd3 plays pivotal roles in the proper development of early-born retinal lineages, amacrine, horizontal, and retinal ganglion cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	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) 10.1167/iovs.61.11.43	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 Harachi M, Masui K, Honda H, Muragaki Y, Kawamata T, Cavenee W, Mischel P, Shibata N.	4. 巻 18
2. 論文標題 Dual Regulation of Histone Methylation by mTOR Complexes Controls Glioblastoma Tumor Cell Growth.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cancer Res	6. 最初と最後の頁 1142-1152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0024	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 Umutoni D, Iwagawa T, Baba Y, Tshako A, Honda H, Aihara M, Watanabe S.	4. 巻 25
2. 論文標題 TX regulates the differentiation of a subset of bipolar cells in the mouse retina.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 402-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12767	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 Islam S, Chuensirikulchai K, Khummuang S, Keratibumrungpong T, Kongtawelert P, Kasinrerker W, Hatano S, Nagamachi A, Honda H, *Watanabe H.	4. 巻 87
2. 論文標題 Accumulation of versican facilitates wound healing: implication of its initial ADAMTS-cleavage site.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Matrix Biol	6. 最初と最後の頁 77-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matbio	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 Kobatake K, Ikeda Ki, Nakata Y, Yamasaki N, Ueda T, Kanai A, Sentani K, Sera Y, Hayashi T, Koizumi M, Miyakawa Y, Inaba T, Sotomaru Y, Kaminuma O, Ichinohe T, Honda Zi, Yasui W, Horie S, Black PC, Matsubara A, Honda H	4. 巻 26
2. 論文標題 dm6a deficiency activates inflammatory pathways, promotes M2 macrophage polarization, and causes bladder cancer in cooperation with p53 dysfunction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Cancer Res	6. 最初と最後の頁 2065-2079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-19-2230	査読の有無 無
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 4.Zhu Z, Yichen W, Ziheng Z, Dighao G, Ming L, Wei L, Enfang S, Gang H, Honda H, Jian Y	4. 巻 11
2. 論文標題 The loss of dopaminergic neurons in DEC1 deficient mice potentially involves the decrease of PI3K/Akt/GSK3 signaling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 12733-12753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.102599	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 5.Fukushima T, Tanaka Y, Hamey FK, Chang CH, Oki T, Asada S, Hayashi Y, Fujino T, Yonezawa T, Takeda R, Kawabata KC, Fukuyama T, Umemoto T, Takubo K, Takizawa H, Goyama S, Ishihama Y, Honda H, Gottgens B, Kitamura T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Discrimination of dormant and active hematopoietic stem cells by G0 markers reveals dormancy regulation by cytoplasmic calcium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 4144-4158.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.11.061	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 He S, Guan Y, Wu Y, Zhu L, Yan B, Honda H, Yang J, Liu W.	4. 巻 118
2. 論文標題 DEC1 deficiency results in accelerated osteopenia through enhanced DKK1 activity and attenuated PI3KCA/Akt/GSK3 signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 154730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2021.15473	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 Matsunaga Y, Hasei S, Yamamotoya T, Honda H, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Ito H, Okabe T, Asano T, Nakatsu Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Pathological role of Pin1 in the development of DSS-induced colitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10051230	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 Inoue T, Omori-Miyake M, Okabe M, Kuwahara M, Honda H, Miura H, Yamashita M.	4. 巻 270
2. 論文標題 The loss of H3K27 histone demethylase Utx in T cells aggravates allergic contact dermatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 2223-2234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2001160	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 Inoue A, Kiyoshima T, Yoshizaki K, Nakatomi C, Nakatomi M, Ohshima H, Shin M, Gao J, Tsuru K, Okabe K, Nakamura I, Honda H, Matsuda M, Takahashi I, Jimi E.	4. 巻 154
2. 論文標題 Deletion of epithelial cell-specific p130Cas impairs the maturation stage of amelogenesis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2021.116210	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 Jimi E, Honda H, Nakamura I.	4. 巻 154
2. 論文標題 The unique function of p130Cas in regulating the bone metabolism.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 116210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2021.107965	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 本田浩章
2. 発表標題 1. 膀胱がん発症におけるヒストン修飾因子KDM6Aの機能解析
3. 学会等名 国立がんセンター鶴岡カンファランス (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 世良康如, 本田浩章
2. 発表標題 2. ヒストン修飾因子UTXは老化関連遺伝子を制御することにより造血形維持に關与する
3. 学会等名 第1回レドックスR&D戦略研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎正幸、本田浩章、大里元美、Michael Cleary
2. 発表標題 MLL遺伝子再構成を伴う急性骨髄性白血病幹細胞における15 - PGDHの役割
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 中田雄一郎、上田健、金井昭教、世良康如、竹田浩之、神沼修、本田浩章
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素JMJD3が白血病を誘導させるエピゲノム制御および蛋白質相互作用の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小泉美穂、三田村佳勇、世良康如、本田浩章、衛藤光、岸雄介、藤平篤志
2. 発表標題 ヒストンの修飾因子UTXの脳特異的な欠損マウスの解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京女子医科大学・実験動物研究所 http://www.twmu.ac.jp/ILA/

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	世良 康如 (Sera Yasuyuki) (40836532)	東京女子医科大学・医学部・助教 (32653)	

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	本田 善一郎 (Honda Zenichiro) (70238814)	お茶の水女子大学・保健管理センター・特任教授 (12611)	
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