

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08706

研究課題名(和文) 正常造血と造血器腫瘍における新規Gタンパク質共役受容体の役割の解明

研究課題名(英文) Exploration of the role of a novel G-coupled protein receptor in normal hematopoiesis and hematological malignancy

研究代表者

福山 朋房 (Fukuyama, Tomofusa)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：10300906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：1. 造血器腫瘍における新規GPCRの役割の探求を探索した。本GPCRをマウス骨髄系腫瘍細胞に発現させ、その役割を解析した。また本GPCR発現細胞の増殖・生存における役割を検討した。さらにRNA-seq解析により、本GPCRによる新たなシグナル伝達経路等を推測するデータが得られた。
2. 正常造血細胞における本GPCRの役割を検討した。本GPCRノックアウトマウスにおいて末梢血の解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回新たに見いだした造血器腫瘍特異的に発現しているGPCRは、細胞の様々な機能に関与して腫瘍化に寄与していると考えられた。一方正常造血における本GPCRの役割も検討し、本GPCRを阻害することは新たな造血器腫瘍の標的戦略と考えられた。

研究成果の概要(英文)：1. We explored the role of a novel GPCR in hematopoietic tumors. We expressed this novel GPCR in mouse myeloid tumor cells and analyzed its role. We also examined the role of this novel GPCR in the survival of GPCR-expressing cells. Furthermore, RNA-seq analysis provided data to infer a new signal transduction pathway by this GPCR.
2. We investigated the role of this GPCR in normal hematopoietic cells. Peripheral blood samples from GPCR knockout mice were analyzed.

研究分野：血液内科学

キーワード：造血器腫瘍 Gタンパク質共役受容体 RUNX1 RUNX1T1 選択的スプライシング AML1 MTG8

1. 研究開始当初の背景

私達は以前、RUNX1T1/MTG8 遺伝子において、転写抑制因子と結合する NHR4 ドメインを欠く選択的スプライシングバリエーション MTG8 11a が、正常では testis に発現していることを報告した。この MTG8 11a が RUNX1/AML1 と融合して AML1::MTG8 11a (AM11a)として生成され、t(8;21)AML の患者検体に発現されていることを報告した。今回、先行研究にて私達は AM11a 単独でマウスにおいて AML を来すことを見いだした。私達は NHR3 ドメインが PKA RII α と結合すると報告したが、アメリカのグループから、NHR3 と NHR4 ドメインを欠く選択的スプライシングバリエーション MTG8/ETO 9a と、AML1 が融合した AML1::ETO9a (AE9a)が、単独でマウスモデルで白血病を来すと報告された。しかし AM11a や AE9a の AML を引き起こすメカニズム・標的遺伝子は不明のままであった。

2. 研究の目的

本研究の当初の目的は、AM11a や AE9a の標的遺伝子を探索することで、t(8;21)AML の発症メカニズムを検討することであった。RNA-seq によりこれらの遺伝子群の中から、今までに造血器腫瘍で注目されていなかった新規 G 蛋白質共役型受容体(GPCR)が、AM11a, AE9a で特異的に高発現していることを見出した。ヒトの公共データベースによると、本 GPCR は t(8;21)AML に限らず、幅広い造血器腫瘍で正常造血細胞より高発現していることが判明した。よって本研究の目的は、造血器腫瘍で広く発現する本 GPCR の意義を探求することである。

3. 研究の方法

[I] 造血器腫瘍における本 GPCR の役割の探求

1. AML細胞における本GPCRの運動性、生存への重要度を検討する。
2. 本GPCRの阻害による運動抑制効果を検討する。

[II] 正常造血細胞における本 GPCR の役割の探求

1. 本GPCRを過剰発現した正常造血細胞をマウスに移植し、血球動態や免疫表現系を検討する。
2. 本GPCRノックアウトマウスにおける骨髓や末梢血の表現形を検討する。

4. 研究成果

[I] 造血器腫瘍における本 GPCR の役割の探求

1. 本GPCRを発現した32D細胞は、*in vitro*における運動性が増加した。本GPCR阻害薬にて種々のAML細胞の*in vitro*における運動性が低下した。
2. 本GPCR発現32D細胞は、低栄養下において抗アポトーシス効果が見られた。このことは自身への腫瘍化に寄与すると考えられた。
3. 上記1の実験に用いた32D細胞のRNA-seq解析により、本GPCRによる新たなシグナル伝達経路が推測されるデータが得られた。

[II] 正常造血細胞における本 GPCR の役割の探求

1. 本GPCRを過剰発現させた正常造血細胞をレシピエントマウスに移植したところ、血小板の増加が見られた。
2. 本GPCRノックアウトマウスにおいて末梢血の解析を行ったところ、正常コントロールとの差がなかった。このことは本GPCRの阻害は腫瘍細胞に特異的に効果が認められることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fukuyama Tomofusa, Kitamura Toshio, Kozu Tomoko	4. 巻 -
2. 論文標題 UBC9 inhibits myeloid differentiation in collaboration with AML1-MTG8	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	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） 10.1007/s12185-022-03303-1	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 Takeda Reina, Yokoyama Kazuaki, Fukuyama Tomofusa, Kawamata Toyotaka, Ito Mika, Yusa Nozomi, Kasajima Rika, Shimizu Eigo, Ohno Nobuhiro, Uchimaru Kaoru, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Tojo Arinobu	4. 巻 12
2. 論文標題 Repeated Lineage Switches in an Elderly Case of Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia With MLL Gene Amplification: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	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） 10.3389/fonc.2022.799982	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 Liu Xiaoxiao, Sato Naru, Shimosato Yuko, Wang Teh Wei, Denda Tamami, Chang Yu Hsuan, Yabushita Tomohiro, Fujino Takeshi, Asada Shuhei, Tanaka Yosuke, Fukuyama Tomofusa, Enomoto Yutaka, Ota Yasunori, Sakamoto Takeharu, Kitamura Toshio, Goyama Susumu	4. 巻 -
2. 論文標題 CHIP associated mutant ASXL1 in blood cells promotes solid tumor progression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	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） 10.1111/cas.15294	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, Y., R. Takeda, T. Fukushima, K. Mikami, S. Tsuchiya, M. Tamura, K. Adachi, T. Umamoto, S. Asada, N. Watanabe, S. Morishita, M. Imai, M. Nagata, M. Araki, H. Takizawa, T. Fukuyama, C. Lamagna, E. S. Masuda, R. Ito, S. Goyama, N. Komatsu, T. Takaku & T. Kitamura	4. 巻 13
2. 論文標題 Eliminating chronic myeloid leukemia stem cells by IRAK1/4 inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 271
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-27928-8	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 Yamamoto Keita, Goyama Susumu, Asada Shuhei, Fujino Takeshi, Yonezawa Taishi, Sato Naru, Takeda Reina, Tsuchiya Akiho, Fukuyama Tomofusa, Tanaka Yosuke, Yokoyama Akihiko, Toya Hikaru, Kon Ayana, Nannya Yasuhito, Onoguchi-Mizutani Rena, Nakagawa Shinichi, Hirose Tetsuro, Ogawa Seishi, Akimitsu Nobuyoshi, Kitamura Toshio	4. 巻 36
2. 論文標題 A histone modifier, ASXL1, interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109576 ~ 109576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109576	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 Fujino, T., S. Goyama, Y. Sugiura, D. Inoue, S. Asada, S. Yamasaki, A. Matsumoto, K. Yamaguchi, Y. Isobe, A. Tsuchiya, S. Shikata, N. Sato, H. Morinaga, T. Fukuyama, Y. Tanaka, T. Fukushima, R. Takeda, K. Yamamoto, H. Honda, E. K. Nishimura, Y. Furukawa, T. Shibata, O. Abdel-Wahab, M. Suematsu & T. Kitamura	4. 巻 12
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 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/s41467-021-22053-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 該当する

1. 著者名 Tanaka Yosuke, Fukushima Tsuyoshi, Mikami Keiko, Adachi Keito, Fukuyama Tomofusa, Goyama Susumu, Kitamura Toshio	4. 巻 90
2. 論文標題 Efficacy of tyrosine kinase inhibitors on a mouse chronic myeloid leukemia model and chronic myeloid leukemia stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 46 ~ 51.e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2020.09.186	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 Reina, Asada Shuhei, Park Sung-Joon, Yokoyama Akihiko, Becker Hans Jiro, Kanai Akinori, Visconte Valeria, Hershberger Courtney E, Hayashi Yasutaka, Yonezawa Taishi, Tamura Moe, Fukushima Tsuyoshi, Tanaka Yosuke, Fukuyama Tomofusa, et al	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 Takeda Reina, Ishigaki Tomohiro, Ohno Nobuhiro, Yokoyama Kazuaki, Kawamata Toyotaka, Fukuyama Tomofusa, Araya Natsumi, Yamano Yoshihisa, Uchimaru Kaoru, Tojo Arinobu	4. 巻 111
2. 論文標題 Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 891 ~ 896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02815-7	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Fukuyama T, Kawasaki T, Miyai T, Yamamoto K, Nagamach A, Inaba T, Ikawa T, Hirata T, Kitamura T.
2. 発表標題 Sema6b is required for adequate distribution of mature myeloid cells in vivo.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sugimoto E, Goyama S, Hayashi Y, Asada S, Fukushima T, Kawase T, Saito T, Yoshida T, Yamazaki S, Kaito Y, Imai Y, Fukuyama T, Tanaka Y, Enomoto Y, Kitamura T.
2. 発表標題 Hyperactive NK cells in Rag2-deficient mice suppress the development of acute myeloid leukemia.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yabushita T, Asada S, Yamamoto K, Sato N, Enomoto Y, Tanaka Y, Fukuyama T, Kato K, Saitoh K, Ishikawa T, Soga T, Kitamura T, Goyama S.
2. 発表標題 Mitotic fidelity confers resistance to DNA-hypomethylating agents in myeloid malignancies.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto K, Goyama S, Asada S, Fujino T, Yonezawa T, Sato N, Takeda R, Fukuyama T, Tanaka Y, Yokoyama A, Kon A, Nannya Y, Onoguchi R, Ogawa S, Akimitsu N, Kitamura T.
2. 発表標題 ASXL1 promotes paraspeckle formation through its C-terminal IDR in hematopoietic cells.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本絵美, 合山進, 浅田修平, 海渡裕太, 今井陽一, 福山朋房, 田中洋介, 北村俊雄.
2. 発表標題 Hyperactive NK cells in Rag2-deficient mice suppress the development of 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

1. 発表者名 Hayashi Y, Kawabata CK, Tanaka Y, Uehara Y, Kiryu S, Ota Y, Yoshioka Y, Mabuchi Y, Sugiyama T, Mikami K, Tamura M, Fukushima S, Asada S, Takeda R, Kunisaki Y, Fukuyama T, Goyama S, Yokoyama K, Tojo A, Katayama Y, Arai F, Nagasawa T, Ochiya T, Inoue D, Kitamura T.
2. 発表標題 Impaired osteoblastic differentiation of MSCs suppresses normal hematopoiesis in MDS.
3. 学会等名 62th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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