

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04828

研究課題名（和文）スプライシング変異がんの統合的理解と画期的治療法開発

研究課題名（英文）Comprehensive understanding and novel therapeutic approaches for spliceosome mutant cancers

研究代表者

吉見 昭秀（YOSHIMI, AKIHIDE）

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長

研究者番号：80609016

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、最先端のsplicing解析技術をがん横断的に用いることにより、各種のがんにおけるゲノム、遺伝子発現、splicingの多層的な異常をOmics解析で同定した。また、RNA binding protein (RBP)を高精度・高再現性をもってProfiling可能にするhireCLIP-seqを開発し、SR蛋白質の様々なスプライシング制御機構を明らかにした。さらにRBPに着目したスクリーニングにより、Ewing sarcomaの生存に必須のRBPを同定し、同RBPのDriver遺伝子への結合を阻害するASOを開発することにより、Ewing sarcomaの新規治療法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、がん細胞から得られた様々な種類のデータの解析を組み合わせることによって、新たな治療標的や、臨床で薬剤の効果を予測するようなバイオマーカーを同定することに成功した。特に、コロナワクチンで有名になった核酸医薬をがん治療に用いるべく、複数のがん種に対して核酸医薬を開発した。今後は核酸医薬の腫瘍細胞への安定したデリバリーを可能にするシステムを最適化することにより、臨床応用への可能性を模索する。これらの研究が成功すれば、がん全体の3%以上の患者に適応可能な複数の治療法が得られることとなる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we utilized state-of-the-art splicing analysis techniques across various cancers to identify multi-layered abnormalities in the genome, gene expression, and splicing through Omics analysis. Additionally, we developed hireCLIP-seq, which allows high-precision and high-reproducibility profiling of RNA-binding proteins (RBPs), and elucidated various splicing regulatory mechanisms of SR proteins. Furthermore, through screening focused on RBPs, we identified an essential RBP for the survival of Ewing sarcoma and developed a novel treatment for Ewing sarcoma by creating an ASO that inhibits the binding of this RBP to driver genes.

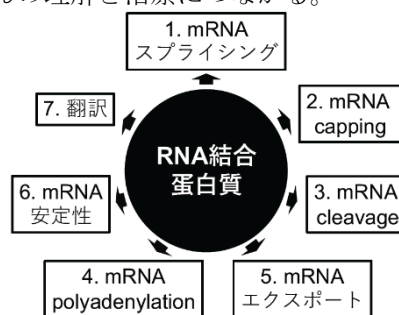
研究分野：RNA biology

キーワード：Splicing Omics analysis Transcriptome Biomarker Cancer

1. 研究開始当初の背景

SF3B1、SRSF2、U2AF1 などの RNA スプライシング因子 (Splicing Factor; SF) をコードする遺伝子群の変異 (以下 SF 変異) が造血器腫瘍に高頻度に認められることが報告された (Yoshida K et al. *Nature* 2011)。SF 変異は常に片アレルに生じて hotspot をもつことから、機能獲得型変異と考えられる。実際にこれらの SF 変異体は野生型とは異なる認識配列を持ち、配列特異的にグローバルな mis-splicing event (以下 MSE) を誘導することが明らかにされている。SF 変異は骨髄異形成症候群 (MDS; 30-75%)、慢性骨髄単球性白血病 (~70%) などの造血器腫瘍だけでなく、乳癌、膀胱癌、肺癌、膵癌、メラノーマなどの固形腫瘍にも高頻度に認められることが明らかになり、発がんにおける splicing 異常の機能的役割の解明とその治療標的化は今後のがん治療において重要な位置を占める。また、SF 変異による splicing 異常は臓器特異的・遺伝子変異アレル特異的に誘導されることから、メカニズムの深い理解のためにはがん種・遺伝子異常ごとに丁寧に解きほぐしていく必要がある。また全がん splicing 解析により、一部の固形腫瘍では SF 変異がないにも関わらず SF 変異を有する造血器腫瘍と同様の非常に強い splicing 異常を生じていることがわかった。これらのがんにおける splicing 異常のもつ発がん機序の解明や薬理的 spliceosome 阻害による治療効果検討は、まったく新しいがんの理解と治療につながる。

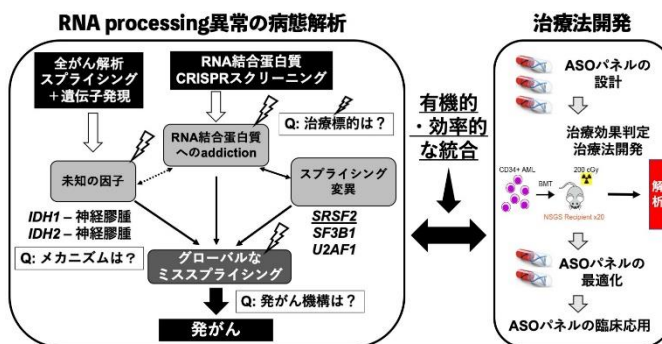
また、RBP は、RNA splicing や RNA 修飾、安定化、翻訳などの RNA processing に重要な役割を果たす (右図)。RBP の”non-oncogenic addiction” (遺伝子変異によらない RBP の発現異常ががんの生存に必須の役割を果たす) の例はごく少数報告されているが、包摂的・網羅的な解析はなされておらず、がんの RNA processing 異常における RBP の役割を各種がん種で解き明かすことは、新しい切り口から特異的な治療法を見出す有用なアプローチとなる。



一方で、SF 変異がんの治療法開発は難航している。申請者は新規臨床グレード spliceosome 阻害剤 H3B-8800 の開発に携わり、SF 変異がん細胞が野生型 spliceosome に依存して生存していることから、薬理的 spliceosome 阻害に感受性が高いことを示した。しかし、進行中の臨床試験では薬理的 spliceosome 阻害は毒性が強くなってしまい、残念ながら十分な臨床的効果が得られていない (未発表)。このことから、SF 変異がんに対する、毒性を抑えた、より選択的な治療法の必要性が浮き彫りとなっている。

2. 研究の目的

本研究では様々ながんを高頻度に認められるスプライシング異常の発生機序や病理学的役割の解明を通して治療標的を探索する正攻法の研究手法と、鍵となる複数のミスプライシングイベントを antisense oligonucleotide (ASO) パネルにより修正して治療法を先に確立し、ASO パネルの最適化を通して病態解明に活用する逆行的・挑戦的研究手法を組み合わせることによって、RNA processing 異常を有するがんの新規治療法開発を包括的に目指すプロジェクトである。本研究の主な研究対象はスプライシング因子の遺伝子変異 (SF 変異) が高頻度に同定される造血器腫瘍であるが、SF 変異の有無に関わらずスプライシング異常がみられる固形腫瘍も研究対象とし、それぞれの研究成果を有機的・効率的に統合することにより、がんにおける RNA processing 異常の包括的理解と治療法開発を目指す。



それぞれの研究成果を有機的・効率的に統合することにより、がんにおける RNA processing 異常の包括的理解と治療法開発を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) SRSF2 変異による発がん機構の解明

変異型 SRSF2 をはじめ、様々な SRSF family protein がスプライシング異常を誘導し、発がんに寄与することが示唆されているが、どのようにしてスプライシング異常を誘導するのかは明らかでない。同機序を明らかにするために、我々は高い正確性・再現性を持って RBP の RNA への結合領域を高解像度で解析する方法が必要とされている。実際に 358 種類の RBP を profiling した ENCODE project においても、SRSF family protein については 11 種類中 3 種類しか CLIP-seq がなされておらず、これは特異性の高い抗体が入手できないことに起因している。そこで、本項目では抗体入手可能性に依らず CLIP-seq を可能にする解析基盤の構築を目指し、11 種類の SRSF protein の RNA への結合プロファイルおよびスプライシングへの影響を多層的に解析する

#### (2) SF 変異がないにも関わらず splicing 異常をもつがん

① IDH1/2 遺伝子変異がグローバルな splicing 異常を誘導するメカニズム: IDH1/2 遺伝子変異による splicing 異常パターンが実際に存在するか、神経膠腫患者サンプルおよび IDH1<sup>R132H</sup> 変異を knock-in した神経膠腫細胞株 U-87 および LN-18 で確認する。IDH1/2 遺伝子変異による splicing 異常パターンが、既存の SF 変異や RBP の欠失によって生じる splicing 異常パターンに類似するかをモチーフ解析により検討する (すでにある RBP “X”によるモチーフを同定した)。また、IDH 変異のない神経膠腫と遺伝子発現プロファイルを比較し、特定の RBP や SF 遺伝子、あるいはその下流 pathway に変化がないかを検討し、候補となる遺伝子の欠失モデルで同様の splicing 変化を生じるかを検討する。

② 薬理的 splicing 阻害が有効か? : 我々は、SF 変異細胞が野生型 spliceosome による splicing に依存しており、SF 変異による mis-splicing に薬理的 splicing 阻害による mis-splicing が加わると、野生型細胞と比較して splicing 阻害剤に優れた感受性を持つことを以前に示した。そこで、上記のがんに対しても splicing 阻害剤が有効であるかを評価する。

#### (3) RNA 結合蛋白質の治療標的化検討

① 各種がんにおける RBP への addiction : 各種のがんに対して 490 種類の RBP に対する sgRNA (2900 sgRNA; ~6-8/gene) を導入して、導入 4 日目と 20 日目の sgRNA read 数を比較することにより、各がん種において依存性の高い RBP を同定する。

② 同定された RBP の阻害がどのように RNA processing 異常をきたすか? : 同定された RBP を欠失させた上で RNA-seq を行い、splicing 解析や遺伝子発現解析を行う。

③ 腫瘍の増殖を *in vivo* および *in vitro* で抑制可能か? : 同定された RBP を標的とした治療法の開発が可能か検討する。

#### (4) SF 変異がんに対する ASO パネル

ASO パネルが SF 変異がんの治療に使用可能か (POC が得られるか) ? : SF 変異は同時に 500-1,500 の MSE を誘導するが、その中で強いスプライシング変化を有する MSE の数は限られている。そこで有望な複数のスプライシング変化に対する ASO をそれぞれ開発し、同時治療による治療の可能性を模索する。

### 4. 研究成果

#### (1) SRSF2 変異による発がん機構の解明

我々は、抗体入手可能性によらず、かつ上記の ENCODE project と比較して  $10^2$ - $10^3$  倍の高い正確性および  $10$ - $10^2$  倍の再現性で SRSF protein 11 種類の RNA への結合部位を高解像度で解析可能な hireCLIP-seq 法の開発に成功した (次ページ図)。同方法を用いて 11 種類の SR protein の RNA への結合プロファイルおよびそれぞれをノックダウンした際のスプライシングへの影響を多層的に解析することが可能となった。一般的に SR protein は ESE (Exonic splicing enhancer) に結合してその Exon をスプライシングする (Exon inclusion を起こす) ことが知られているが、一方で SR protein は時として intron retention を誘導することが知られているが、その機序は不明である。今回の我々の解析により、ある SR protein が 3' splice site に結合する際に Intron retention を誘導することがわかった。上記は一例であるが、今回の Omics 解析により、SR protein によるスプライシング制御機構について、これまでに見ることが不可能であった現象が多く観察され、新

規スプライシング制御機構の解明が大きく進むと考えられる。

(2) SF 変異がないにも関わらず splicing 異常をもつがん

神経膠腫細胞株に IDH1 変異を導入したところ、IDH1 変異を有する神経膠腫患者にみられる mis-splicing event が有意に重複して観察されることを同定した。そこでより詳細に mis-splicing event のモチーフ解析を行ったところ、exon skipping あるいは exon inclusion を生じている領域では、2つのス

プライシング因子 SF-C および SF-D に関連したモチーフが強く enrich されていることがわかった。このうち SF-C は IDH1 変異を有する神経膠腫患者においてその発現が上昇しており、FLNB 遺伝子などいくつかの遺伝子において、SF-C の発現を抑制することによるスプライシング変化の rescue が確認された。そこで SF-C をノックダウンした細胞で RNA-seq を実施してスプライシング解析を実施したところ、120 のイベントが IDH1 変異細胞におけるスプライシング変化とオーバーラップしていた。すなわち、IDH1 変異によるスプライシング異常の少なくとも一部は SF-C の発現上昇によるものであると考えられる。

さらに、IDH1 変異を有する神経膠腫細胞が薬理的 splicing 阻害に感受性を示すか検討するため、isogenic な LN-18 神経膠腫細胞を準備し、両細胞株に RBM39 degrader である Sulfonamide を投与したところ、図のように IDH1 変異を有する細胞株は野生型対照細胞と比較して Sulfonamide に感受性を示した。

### (3) RNA 結合蛋白質の治療標的化検討

各種がん細胞株に対して RBP を標的とした CRISPR gRNA ライブラリーを導入して検討したところ、Ewing sarcoma において、ある m6A reader A に対する依存性が高いことが明らかになった。そこで遺伝子 A を欠失させると、複数の Ewing sarcoma 細胞株の増殖が著明に抑制された。詳細な解析により、A は Ewing sarcoma の driver 遺伝子である EWS-FLI1 の 3'UTR に結合し、その mRNA を安定化させることがわかった。一方で、EWS-FLI1 は遺伝子 A のエンハンサーに結合してその転写活性を高めることがわかった。すなわち、EWS-FLI1 と A の間には positive feedback loop の関係があり、A が EWS-FLI1 に結合する 3'UTR 領域に対する ASO が Ewing sarcoma に対する治療法として利用可能であることが示唆された。実際に ASO を 10 種類検討したところ、そのうちの 2 種類が効率よく EWS-FLI1 の発現を抑制し、アポトーシスを誘導することがわかった。以上より、Ewing sarcoma に対する有望な核酸医薬療法が同定された。今後は ASO に搭載する Drug delivery system を最適化し、安定性や腫瘍の指向性を高めた ASO の条件を同定した上で、PDX モデルを用いた前臨床試験により臨床応用の可能性を模索する。

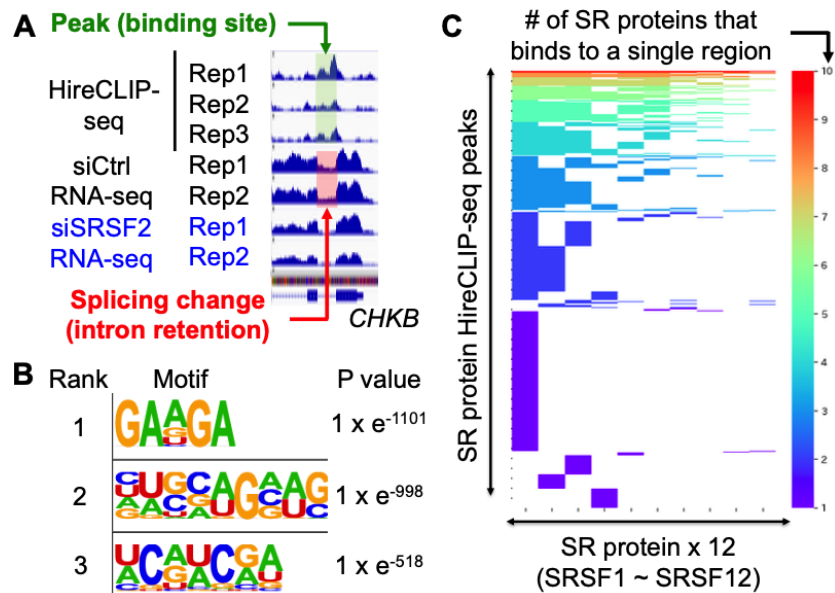
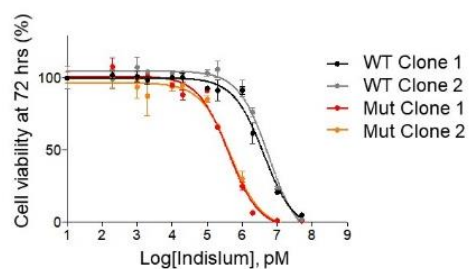


図 (A) SRSF2 の HireCLIP-seq およびノックダウンした際の RNA-seq のデータ。CHKB 遺伝子の intron retention に一致して SRSF2 の結合 Peak が検出されている。このように結合 Peak とスプライシング変化が一致する部位を SF によるスプライシング制御領域と定義する。(B) Motif 解析においても有意な Motif が鋭敏に検出されている。なお、SRSF2 HireCLIP-seq の D-score は  $3.3 \times 10^{-4}$  であった。(C) 単一の SR 蛋白質の結合 Peak 領域 (<~100nt) に何種類の SR 蛋白質が結合しているかを可視化したもの。驚くことに、半分以上の結合 Peak に複数の SR 蛋白質が結合していることが初めて明らかになった。現時点では同様の現象は hnRNAP 蛋白質群には認められない。



#### (4) SF 変異がんに対する ASO パネル

ASO パネルが SF 変異がんの治療に使用可能か (POC が得られるか) ? : SF 変異は同時に 500-1,500 の MSE を誘導するが、その中で強いスプライシング変化を有する MSE の数は限られている。そこで有望な複数のスプライシング変化に対する ASO をそれぞれ開発し、同時治療による治療の可能性を模索する。本研究により、独自の ASO デザインプログラムを開発し、約 50% の確率でデザインした ASO が mis-splicing を効率よく修正効果を示すこと、また効率よく ASO が細胞内に導入され、通常よりも低濃度であっても mis-splicing を修正可能なこと、さらに 4 種類まで混合した ASO パネルを用いても同時に 4 つの mis-splicing を修正可能なことが示された。SRSF2 変異を内因性に発現する K562 細胞に対して 4 種混合 ASO を投与したところ増殖が完全に停止し、アポトーシスが導入されたのに対して、同容量のコントロール ASO では増殖が全く影響を受けなかったことから、ASO パネルの開発に向けた基礎的な検討が予想以上に進捗したと考えられる。

## 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 Shiraishi Yuichi, Okada Ai, Chiba Kenichi, Kawachi Asuka, Omori Ikuko, Mateos Ra?l Nicol?s, Iida Naoko, Yamauchi Hirofumi, Kosaki Kenjiro, Yoshimi Akihide	4. 巻 13
2. 論文標題 Systematic identification of intron retention associated variants from massive publicly available transcriptome sequencing data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5357
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-32887-9	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 -
1. 著者名 Hai Yu, Kawachi Asuka, He Xiaodong, Yoshimi Akihide	4. 巻 14
2. 論文標題 Pathogenic Roles of RNA-Binding Proteins in Sarcomas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3812 ~ 3812
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14153812	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 De Munck Steven, Provost Mathias, Kurikawa Michiko, Omori Ikuko, Mukohyama Junko, Felix Jan, Bloch Yehudi, Abdel-Wahab Omar, Bazan J. Fernando, Yoshimi Akihide, Savvides Savvas N.	4. 巻 600
2. 論文標題 Structural basis of cytokine-mediated activation of ALK family receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 143 ~ 147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-021-03959-5	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 Yamauchi Hirofumi, Nishimura Kazuki, Yoshimi Akihide	4. 巻 113
2. 論文標題 Aberrant RNA splicing and therapeutic opportunities in cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 373 ~ 381
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15213	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 Komura Kazumasa、(省略)、Yoshimi Akihideo、Azuma Haruhito	4. 巻 22
2. 論文標題 The Impact of FGFR3 Alterations on the Tumor Microenvironment and the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Bladder Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Cancer	6. 最初と最後の頁 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12943-023-01897-6	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 Komura Kazumasa、(省略)、Yoshimi Akihideo、Azuma Haruhito	4. 巻 114
2. 論文標題 Tertiary lymphoid structure and neutrophil?lymphocyte ratio coordinately predict outcome of pembrolizumab	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4622 ~ 4631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15976	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27件(うち招待講演 22件/うち国際学会 9件)

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 RNAスプライシング異常からがんを理解する
3. 学会等名 第3回SAMURAI研究会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 がんのスプライシング異常を標的とした治療法探索
3. 学会等名 第47回セルセラピーセミナー(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 がんにおけるRNA生物学の理解と治療法の探索
3. 学会等名 第70回よこはまNMR研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 RNAスプライシング異常を標的としたがん治療法
3. 学会等名 超異分野学会東京大会2023基調講演（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 Targeting Splicing-Associated Variants in Leukemias
3. 学会等名 2023 Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologic Malignancies Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 RNAスプライシング異常からがんを理解する
3. 学会等名 MSD Urology Seminar（招待講演）
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 RNAスプライシング異常を標的にした治療戦略
3. 学会等名 第10回Cancer Stem Cell Symposium (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 がんのRNAスプライシング異常
3. 学会等名 第一三共株式会社オンコロジー研究所セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 遺伝子変異に起因する RNA スプライシング異常から紐解く発がんメカニズム
3. 学会等名 第51回日本環境変異原ゲノム学会年次大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 がんのRNAスプライシング異常
3. 学会等名 愛知県がんセンター研究所招聘セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 Aberrant RNA splicing in hematologic malignancies
3. 学会等名 The 84th Japanese Society of Hematology Annual Meeting Symposium (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 次世代核酸医薬による新規がん治療法の展開
3. 学会等名 BioJapan 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 RNAスプライシング異常から理解するがんの病態と治療法の開発
3. 学会等名 第159回小児血液・腫瘍・免疫懇話会特別講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 Understanding and Targeting Aberrant RNA Splicing in Leukemias
3. 学会等名 The 8th Canadian Conference on Epigenetics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 白血病におけるスプライシング異常による病態理解と治療法開発
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会モーニングレクチャー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 Understanding and Targeting Aberrant RNA Splicing in Leukemias
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会 JCA-Mauveynay Award Seminar（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 Coordinated Alterations in RNA Splicing and Epigenome in Cancers
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会 International session（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 Aberrant RNA Splicing and Alterations in Epigenome Coordinately Drive Tumorigenesis
3. 学会等名 第23回日本RNA学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 造血器腫瘍のRNAスプライシングスプライシング異常を起点にした治療法
3. 学会等名 第17回北関東小児セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 がん横断的解析から理解するスプライシング異常
3. 学会等名 令和3年度国際がん研究シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimi A
2. 発表標題 Understanding and Targeting Aberrant Splicing in Leukemias
3. 学会等名 4.The 1st JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimi A
2. 発表標題 Understanding and Targeting Aberrant Splicing in Cancers
3. 学会等名 5.The 39th Sapporo International Cancer Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshimi A
2. 発表標題 がん横断的解析から理解するスプライシング異常
3. 学会等名 令和3年度国際がん研究シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉見昭秀
2. 発表標題 米国東海岸留学のすすめ
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomislav Mestrovic, Simona Hren, Chirag Raval, Xiaodong He, Akihide Yoshimi
2. 発表標題 Healthcare workers' attitudes toward COVID-19 mRNA vaccine technology: a nation-wide cross-sectional survey from Croatia
3. 学会等名 The 19th International mRNA Health Conference 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirofumi Yamauchi, Zhaoqi Liu, Michiko Kurikawa, Ikuko Omori, Xiaohui Song, Hanako Nakamura, Hana Cho, Lillian Bitner, Bo Liu, Atsuro Oishi, Anthony R. Mato, Peter Ruvolo, Giulia Fabbri, Laura Pasqualucci, Omar Abdel-Wahab, Raul Rabadan, Akihide Yoshimi
2. 発表標題 Mutations in the RNA Splicing Factor SF3B1 Target PPP2R5A to Promote Tumorigenesis through MYC Stabilization
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 Michiko Kuirkawa, Kuan-Ting Lin, Takaki Omura, Ikuko Omori, Hirofumi Yamauchi, Hanako Nakamura, Xiaohui Song, Atsuro Oishi, Adrian R. Krainer, Yoshitaka Narita, Akihide Yoshimi
2. 発表標題 Mutant IDH1 promotes aberrant splicing in gliomas
3. 学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 西野貴大, 網代将彦, 吉見昭秀	4. 発行年 2023年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 411
3. 書名 mRNAの制御機構の解明と治療薬・ワクチンへの活用	

1. 著者名 Michiko Kurikawa, Marimu Sakumoto and Akihide Yoshimi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 24
3. 書名 RNA Therapeutics for Cancers	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>膀胱がんのFGFR3異常が腫瘍免疫微小環境と免疫療法の効果に与える影響を解明  <a href="https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/1208/index.html">https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/1208/index.html</a></p> <p>大規模公共トランスクリプトームデータを活用した疾患関連変異の新規スクリーニング手法の開発  <a href="https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2022/0929/index.html">https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2022/0929/index.html</a></p> <p>吉見昭秀が「ASH Global Research Award 2022」を受賞  <a href="https://www.ncc.go.jp/jp/topics/2022/0804/index.html">https://www.ncc.go.jp/jp/topics/2022/0804/index.html</a></p> <p>国がん吉見氏、創薬応用も視野にがんのスプライシング異常を研究中  <a href="https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/22/05/09/09452/">https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/22/05/09/09452/</a></p> <p>がん細胞の増殖に重要な役割を果たすALK受容体の構造を解明新しい治療法開発に期待  <a href="https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2021/1014/index.html">https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2021/1014/index.html</a></p> <p>Breakthrough Discovery on the Structure of ALK  <a href="https://www.ncc.go.jp/en/information/press_release/20211014/index.html">https://www.ncc.go.jp/en/information/press_release/20211014/index.html</a></p> <p>3D structure of cell receptor with critical role  <a href="https://vib.be/news/revealed-3d-structure-cell-receptor-critical-role-health-and-disease">https://vib.be/news/revealed-3d-structure-cell-receptor-critical-role-health-and-disease</a></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
--	---------------------------	-----------------------	----

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