

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08397

研究課題名(和文) 脂質代謝の適応獲得による白血病クローン生存機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of leukemia clone survival mechanism via lipid metabolic adaptation

研究代表者

森嶋 達也 (Morishima, Tatsuya)

熊本大学・国際先端医学研究機構・特任講師

研究者番号：40421375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：Isocitrate dehydrogenase (IDH)遺伝子変異をもつ白血病において、脂肪酸代謝適応による生存・増殖機構の存在が示唆されているが、その詳細は明らかでなかった。本研究によりIDH2変異細胞においてホスホリパーゼC遺伝子プロモーター領域のメチル化によってその発現が低下し、これにより細胞内アラキドン酸濃度の低下およびアポトーシス耐性を獲得していることが明らかとなった。これに対しアラキドン酸代謝酵素阻害剤を変異型IDH2特異的阻害剤と併用することによりIDH2変異白血病細胞に細胞死が誘導できることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により脂肪酸代謝適応による生存・増殖機構というIDH2変異白血病における新たな病態生理が明らかとなり、これに対し抗炎症薬として使われるアラキドン酸代謝酵素COX-2/5-LOXの阻害剤を変異型IDH2特異的阻害剤と併用することでIDH2変異白血病に細胞死を誘導できることが明らかとなった。これにより従来の変異型IDH2阻害剤に耐性を示す症例について抗炎症薬を併用することにより予後を改善できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Although cell survival/proliferation mechanism via lipid metabolic adaptation in leukemia cells with isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation has been suggested, the precise molecular mechanism remained unclear. In this study, we identified that phospholipase C (PLC) gene expression was downregulated by methylation of PLC gene promoter regions, which downregulated intracellular arachidonic acid level and resulted in resistance to apoptosis in IDH2 mutant cells. To overcome this apoptosis resistance, we revealed that specific inhibitors of arachidonic acid metabolism in combination with specific inhibitor of mutant IDH2 could induce apoptosis in IDH2 mutant leukemia cells.

研究分野：血液学

キーワード：急性骨髄性白血病 IDH遺伝子変異 薬剤耐性 脂肪酸代謝 ドラッグ・リポジショニング 抗炎症薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Isocitrate dehydrogenase (IDH)変異は急性骨髄性白血病(AML)の原因遺伝子の一つであり、全 AML 患者の 15-20%に認められる(Medinger et al, Br J Haematol. 2017)。野生型 IDH はイソクエン酸を ケトグルタル酸(α KG)に変換する酵素であるが、変異型 IDH は α KG から D-2-ヒドロキシグルタル酸(D2HG)をオンコメタボライトとして産生する。この D2HG が α -KG 依存性リジン脱メチル化酵素を競合的に阻害することによりエピジェネティックな変化を誘導し、これが細胞分化を抑制し異常な自己複製能を賦与することが腫瘍化の主なメカニズムとされている (Waitkus et al, Cancer Cell. 2018)。

変異型 IDH 阻害剤は既に臨床応用が始まっているが、その単剤による有効性は約 40%にとどまるなど他の分子標的薬と同様に**不応例や耐性獲得例**も報告されている (Intlekofer et al, Nature. 2018)。このことは**オンコメタボライト非依存性の腫瘍細胞の代謝適応による生存・増殖機構**の存在を示唆している。また、変異型 IDH 阻害剤治療後の残存 IDH 変異クローンの割合は治療抵抗例で有意に高いことが報告されており(Stein et al, Blood. 2019)、本疾患の根治には IDH 変異クローンを根絶させる治療法の併用が必要であることが示唆される。このように IDH 変異腫瘍細胞における代謝適応の分子メカニズムの解明はその根治を目指すうえで極めて重要であると考えられるが、その研究はほとんど進んでいない。

2. 研究の目的

我々はこれまで IDH2 変異 AML 細胞株 TF-1 を用いた研究により IDH2 変異 AML 細胞株の増殖は変異型 IDH2 特異的阻害剤により抑えられるが IDH 野生型細胞と比較すると依然高い増殖能を示すこと、IDH2 変異 AML 細胞では細胞内アラキドン酸濃度が有意に低下しており、それに伴いアポトーシス耐性が認められること、ドラッグスクリーニングの結果からアラキドン酸の生成に関与する酵素であるホスホリパーゼ C(PLC)の特異的阻害剤により IDH2 変異 AML 細胞の増殖が亢進すること、アラキドン酸代謝酵素である COX-2 および 5-LOX の阻害剤を変異型 IDH2 特異的阻害剤と併用したところ、IDH2 変異 AML 細胞の増殖が IDH 野生型の細胞と同レベルまで抑制され、アポトーシス耐性も解消されることなどを明らかにしてきた。

本研究ではこの**アラキドン酸代謝経路異常を介した薬剤耐性メカニズム**の全容を明らかにし、脂肪酸代謝を標的とする**抗炎症薬の併用による IDH 変異腫瘍細胞根絶の可能性**をマウスモデルや臨床サンプルを用いて検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) IDH2 変異 AML 細胞の薬剤耐性メカニズムの解析

IDH2 変異 AML 細胞株における代謝変化を解析するため、変異型 IDH2 特異的阻害剤投与有無の条件下で培養した IDH2 野生型・変異型 TF-1 細胞を回収し CE-MS を用いたメタボローム解析を行った。同様の条件下で培養した細胞を用いて RNA シークエンス解析を行い、PLC 遺伝子の発現を比較した。また、ここで差がみられた遺伝子に関してタンパク質発現をウエスタンブロットを用いて比較した。IDH2 遺伝子変異により PLC 遺伝子発現が変化するメカニズム解析としては、変異型 IDH2 特異的阻害剤処理有無の条件下で培養した野生型および変異型 IDH2 遺伝子を強制発現させた TF-1 細胞を解析したパブリックデータセット(GSE51352)を用いた PLC 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析を行った。

(2) 異なる条件下での抗炎症薬併用による IDH2 変異 AML 細胞に対する抗腫瘍効果の評価

脂肪酸代謝を標的とする抗炎症薬の併用による IDH2 変異腫瘍細胞根絶の可能性について、IDH2 変異 TF-1 細胞で得られた結果を一般化するため、エリスロポエチン(EPO)投与による赤血球分化条件下で IDH2 変異 TF-1 細胞に対する抗炎症薬の抗腫瘍効果を検討した。さらに、急性単球性白血病細胞株 THP-1 に変異型 IDH2 を過剰発現させた細胞を用いて同様の実験を行った。

(3) xenograft マウスモデルを用いた抗炎症薬併用による抗腫瘍効果の評価

変異型 IDH2 特異的阻害剤と抗炎症薬の併用による IDH2 変異 AML 細胞に対する抗腫瘍効果を in vivo で解析するため、IDH2 変異 TF-1 細胞の免疫不全マウス(MSTRG マウス)への移植実験を行った。大腿骨内へ細胞株を直接移植し、腫瘍の生着を得たマウスに薬剤を経口投与した。3 週間の治療終了後にマウス骨髄細胞をフローサイトメトリーで解析し、ヒト CD45 陽性細胞のキメリズムとアポトーシスの解析を行った。

4. 研究成果

(1) IDH2 変異 AML 細胞の変異型 IDH2 特異的阻害剤に対する薬剤耐性メカニズム

IDH2 遺伝子変異に伴う代謝変化を解析するため、IDH2 変異 TF-1 細胞を用いてメタボローム解析を行った。主成分分析(PCA)では変異型 IDH2 特異的阻害剤で処理した IDH2 変異細胞はコントロール IDH2 変異細胞および IDH2 野生型細胞とは異なる分布を示した。また、変異型 IDH2 特異的阻害剤で処理した IDH2 変異細胞を同じ処理をした IDH2 野生型細胞と Metabolite Sets Enrichment Analysis (MSEA)を用いて比較したところ、**グリセロリン脂質関連の Term で高い有意差がみられる**ことが明らかとなった(図 1A)。この結果は PLC の特異的阻害剤により IDH2 変異 TF-1 細胞の増殖が亢進するというドラッグスクリーニングの結果を支持している。

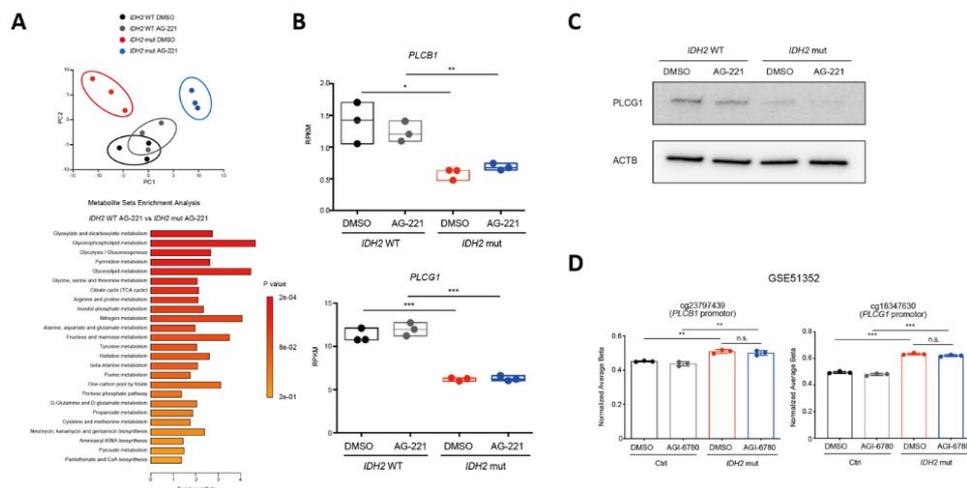


図1 IDH2変異AML細胞のアラキドン酸代謝経路異常を介した薬剤耐性メカニズム解析

次に RNA シークエンス解析データを用いて PLC 遺伝子の mRNA 発現量の比較を行った。その結果、**PLCB1 および PLCG1 遺伝子において IDH2 変異細胞でその発現が低下**し、その発現低下は変異型 IDH2 特異的阻害剤処理による影響を受けないという発現パターンを示すことが明らかとなった(図 1B)。さらにこのうち PLCG1 遺伝子についてはタンパク質レベルでも同様の発現パターンを示すことをウエスタンブロットを用いて確認した(図 1C)。PLC はリン脂質からのアラキドン酸生成に関与する酵素であるため、これらの結果から IDH2 変異細胞では PLCB1, PLCG1 遺伝子の発現低下により細胞内アラキドン酸濃度が低下し、アポトーシス耐性となっていると考えられた。

次に IDH2 遺伝子変異により PLC 遺伝子発現が低下するメカニズム解析として、変異型 IDH2 がオンコメタボライト産生を介して DNA 脱メチル化酵素を阻害することから、IDH2 変異 AML 細胞では PLC 遺伝子プロモーター領域のメチル化が起こっているのではと考え、パブリックデータセット(GSE51352)を用いて PLC 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析を行った。その結果、**PLCB1 および PLCG1 遺伝子のプロモーター領域において変異型 IDH2 遺伝子を強制発現させた TF-1 細胞において有意にメチル化が亢進していること**、そのメチル化は短期間(7 日間)の変異型 IDH2 特異的阻害剤による処理では元に戻らないことが明らかとなった(図 1D)。これらの結果は IDH2 遺伝子変異により不可逆的な PLC 遺伝子プロモーター領域のメチル化が起こり、PLC 遺伝子発現低下をきたしていることを示している。

(2) 様々な条件下での抗炎症薬併用による IDH2 変異 AML 細胞に対する抗腫瘍効果

変異型 IDH 特異的阻害剤投与により腫瘍細胞の分化が促進され、大量の成熟血球細胞が作られることにより全身に様々な合併症を引き起こす IDH 分化症候群は、変異型 IDH 特異的阻害剤の致命的合併症として臨床的に問題になっている。これに対し本研究で提唱する脂肪酸代謝を標的とする抗炎症薬の併用療法が分化条件下での IDH2 変異 AML 細胞に対しても抗腫瘍効果を発揮するか検討するため、エリスロポエチン(EPO)投与による赤血球分化条件下で IDH2 変異 TF-1 細胞に対する抗炎症薬の抗腫瘍効果を検討した。その結果**分化条件下においても変異型 IDH2 特異的阻害剤単独と比較して抗炎症薬併用によりアポトーシス誘導により有意に細胞増殖が抑えられる**ことが明らかとなった(図 2A,B)。

また、IDH2 変異ヒト AML 細胞株 TF-1 で得られた結果を一般化するため、急性単球性白血病細胞株 THP-1 に変異型 IDH2 を過剰発現させた細胞モデルを作成し、これを用いて抗炎症薬併用による抗腫瘍効果を検討した。その結果、**THP-1 細胞モデルにおいても TF-1 細胞モデルと同様抗炎症薬併用による抗腫瘍効果が認められる**ことが明らかとなった(図 2C,D)。

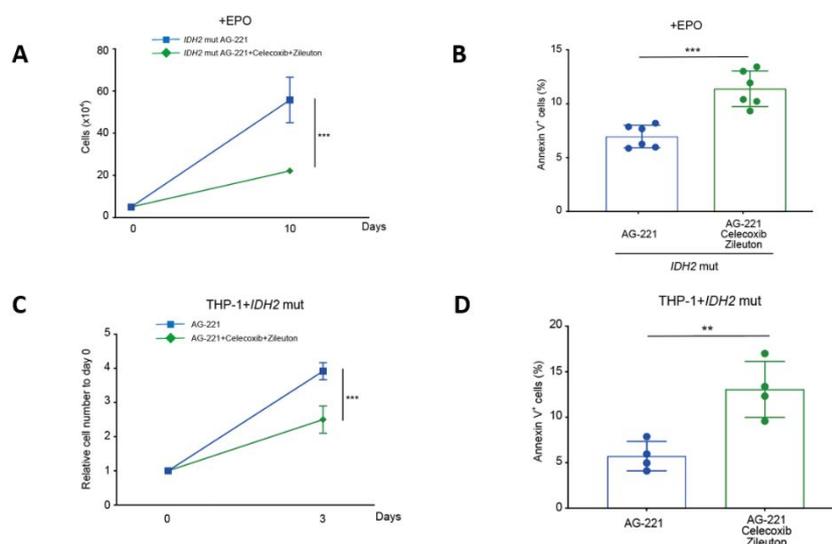


図2 分化条件下・異なる細胞株を用いた抗炎症薬併用による抗腫瘍効果の評価

(3) xenograft マウスモデルを用いた抗炎症薬併用による抗腫瘍効果の評価

変異型 IDH2 特異的阻害剤と抗炎症薬の併用療法について、臨床応用を見据え in vivo での抗腫瘍効果の解析を行った。IDH2 変異 TF-1 細胞を免疫不全マウス(MSTRG マウス)の大腿骨内へ直接移植し、7 週間後に腫瘍の生着を得たマウスに対し薬剤を 3 週間経口投与した。治療終了後にマウス骨髄細胞を回収、フローサイトメトリーで解析しヒト CD45 陽性細胞のキメリズム

とアポトーシスの解析を行った(図 3A)。その結果、変異型 IDH2 特異的阻害剤単独では CD45 陽性細胞のキメリズムおよびアポトーシスに有意差は認められなかったが、これに**抗炎症薬を併用することでいずれも有意差をもってキメリズムの低下およびアポトーシスの増加を認めた**(図 3B,C)。また、薬剤投与マウスの末梢血解析においては抗炎症薬を併用したマウスにおいて貧血や血小板減少などの血液毒性は認められなかった。これらの結果は変異型 IDH2 特異的阻害剤と抗炎症薬の併用療法の IDH2 変異 AML 細胞に対する有効性を示している。

なお、さらに臨床サンプルを用いた治療有効性評価のために複数の IDH2 変異 AML 患者細胞の MSTRG マウスへの移植を試みたが、いずれもマウスへの生着を得ることができなかった。

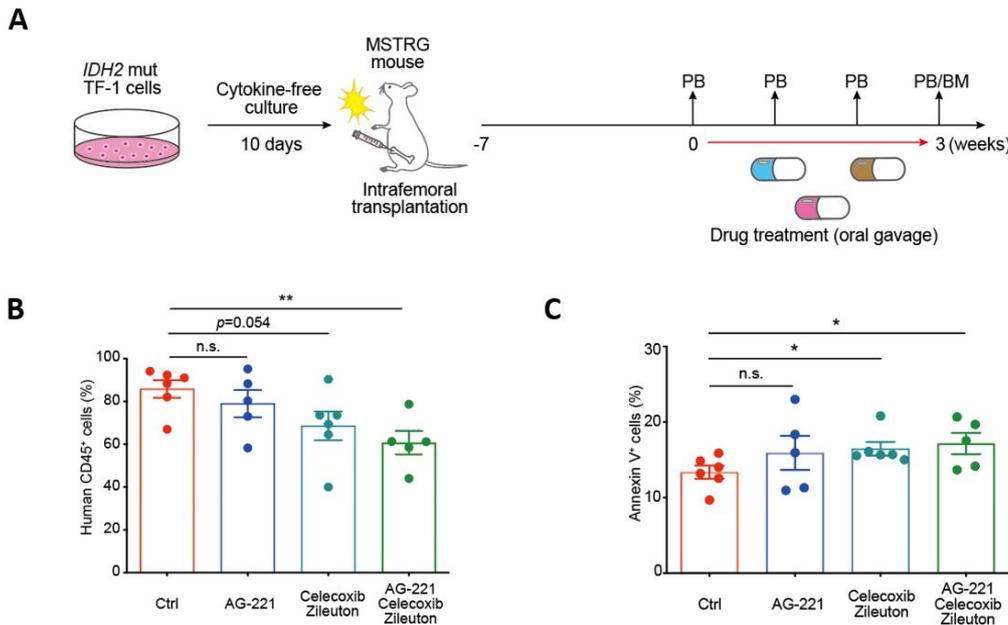


図3 xenograft マウスモデルを用いた抗炎症薬併用による抗腫瘍効果の評価

(4) まとめ

本研究により IDH2 変異 AML 細胞においては短期間の変異型 IDH2 特異的阻害剤投与によっては改善を認めない PLC 遺伝子プロモーター領域のメチル化によって PLCB1, PLCG1 遺伝子の発現低下が起こり、これにより細胞内アラキドン酸濃度の低下およびアポトーシス耐性を獲得していることが明らかとなった。これに対しアラキドン酸代謝酵素である COX-2 および 5-LOX の阻害剤を変異型 IDH2 特異的阻害剤と併用することで細胞内アラキドン酸濃度を上昇させアポトーシスを誘導する併用療法が有効であることが in vitro, in vivo で示された。今後は本併用療法の臨床応用を見据え、患者サンプルを移植した xenograft モデル等を用いた前臨床試験での有効性の検証が望まれる。

< 引用文献 >

Morishima T, Takahashi K, Chin DWL, Wang Y, Tokunaga K, Arima Y, Matsuoka M, Suda T, Takizawa H. Phospholipid metabolic adaptation promotes survival of IDH2 mutant AML cells. *Cancer Sci.* 2024 115(1):197-210.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Morishima Tatsuya, Takahashi Koichi, Chin Desmond Wai Loon, Wang Yuxin, Tokunaga Kenji, Arima Yuichiro, Matsuoka Masao, Suda Toshio, Takizawa Hitoshi	4. 巻 115
2. 論文標題 Phospholipid metabolic adaptation promotes survival of IDH2 mutant acute myeloid leukemia cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 197 ~ 210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15994	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 Wang Yuxin, Morishima Tatsuya, Sezaki Maiko, Sato Ryo, Nakato Gaku, Fukuda Shinji, Kobiyama Kouji, Ishii Ken J, Li Yuhua, Takizawa Hitoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Akkermansia muciniphila induces slow extramedullary hematopoiesis via cooperative IL 1R/TLR signals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 EMBO reports	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） 10.15252/embr.202357485	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 Zhang YW, ... , Morishima T, ... , Cabezas-Wallscheid N.	4. 巻 7
2. 論文標題 GPRC5C drives branched-chain amino acid metabolism in leukemogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 7525 ~ 7538
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/bloodadvances.2023010460	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 Flahou Charlotte, Morishima Tatsuya, Higashi Natsumi, Hayashi Yoshikazu, Xu Huaigeng, Wang Bo, Zhang Chaoqi, Ninomiya Atsushi, Qiu Wei-Yin, Yuzuriha Akinori, Suzuki Daisuke, Nakamura Sou, Manz Markus, Kaneko Shin, Hotta Akitsu, Takizawa Hitoshi, Eto Koji, Sugimoto Naoshi	4. 巻 662
2. 論文標題 Humanized mouse models with endogenously developed human natural killer cells for in vivo immunogenicity testing of HLA class I-edited iPSC-derived cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 76 ~ 83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2023.04.067	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 Sezaki Maiko, Hayashi Yoshikazu, Nakato Gaku, Wang Yuxin, Nakata Sayuri, Biswas Subinoy, Morishima Tatsuya, Fakruddin Md, Moon Jieun, Ahn Soyeon, Kim Pilhan, Miyamoto Yuji, Baba Hideo, Fukuda Shinji, Takizawa Hitoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Hematopoietic stem and progenitor cells integrate microbial signals to promote post inflammation gut tissue repair	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	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) 10.15252/embj.2022110712	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 Mende N, Bastos HP., Santoro A, Mahbubani KT., Ciaurro V, Calderbank EF., Quiroga Londono M, Sham K, Mantica G, Morishima T, Mitchell E, Lidonnici MR, Meier-AF, Hayler D, Jardine L, Curd A, Haniffa M, Ferrari G, Takizawa H, Wilson NK., Goettgens B, Saeb-Parsy K, Frontini M, Laurenti E	4. 巻 139
2. 論文標題 Unique molecular and functional features of extramedullary hematopoietic stem and progenitor cell reservoirs in humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 3387 ~ 3401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2021013450	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 Flahou C, Morishima T, Takizawa H, Sugimoto N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Fit-For-All iPSC-Derived Cell Therapies and Their Evaluation in Humanized Mice With NK Cell Immunity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 662360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.662360.	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 Dannenmann B, Klimiankou M, Oswald B, Solovyeva A, Mardan J, Nasri M, Ritter M, Zahabi A, Arreba-Tutusaus P, Mir P, Stein F, Kandabarau S, Lachmann N, Moritz T, Morishima T, Konantz M, Lengerke C, Ripperger T, Steinemann D, Erlacher M, Niemeyer CM, Zeidler C, Welte K, Skokowa J.	4. 巻 28(5)
2. 論文標題 iPSC modeling of stage-specific leukemogenesis reveals BAALC as a key oncogene in severe congenital neutropenia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 906-922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.03.023	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14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Morishima T, Fakruddin M, Masuda T, Wang Y, Schoonenberg VAC, Butter F, Arima Y, Akaike T, Tomizawa K, Wei FY, Suda T, Takizawa H.
2. 発表標題 Mitochondrial translation regulates fetal erythropoiesis through regulation of iron homeostasis.
3. 学会等名 The Keystone Hematopoiesis (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Wang Y, Morishima T, Khalilnezhad A, Suda T, Takizawa H.
2. 発表標題 Establishing a novel culture system for lymphoid-biased human HSC induction.
3. 学会等名 The Keystone Hematopoiesis (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 森嶋 達也
2. 発表標題 tRNA 修飾による造血制御
3. 学会等名 遺伝研研究会「エピトランスクリプトーム制御の分子機構と生理機能」(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 森嶋 達也
2. 発表標題 ミトコンドリアtRNA修飾による赤血球分化制御
3. 学会等名 赤血球研究シンポジウム-基礎から応用へ- (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tatsuya Morishima, Md. Fakruddin, Takeshi Masuda, Yuxin Wang, Vivien A. C. Schoonenberg, Falk Butter, Yuichiro Arima, Kazuhito Tomizawa, Fan-Yan Wei, Toshio Suda, Hitoshi Takizawa
2. 発表標題 Terminal erythroid differentiation is mediated by mitochondrial translation through regulation of iron homeostasis
3. 学会等名 第20回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Morishima T, Fakruddin M, Masuda T, Wang Y, Schoonenberg VAC, Butter F, Arima Y, Tomizawa K, Wei FY, Suda T, Takizawa H.
2. 発表標題 Erythroid differentiation is mediated by mitochondrial translation and its regulation of iron homeostasis.
3. 学会等名 Lund Stem Cell Center 20th Anniversary Conference. (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tatsuya Morishima, Koichi Takahashi, Desmond Wai Loon Chin, Kenji Tokunaga, Yuichiro Arima, Masao Matsuoka, Toshio Suda, Hitoshi Takizawa
2. 発表標題 Oncometabolite-independent anti-apoptotic feature via phospholipid metabolic adaptation in IDH2 mutant AML cells
3. 学会等名 The 64th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsuya Morishima, Md. Fakruddin, Takeshi Masuda, Yuxin Wang, Vivien A. C. Schoonenberg, Falk Butter, Yuichiro Arima, Kazuhito Tomizawa, Fan-Yan Wei, Toshio Suda, Hitoshi Takizawa
2. 発表標題 Terminal erythroid differentiation is regulated by mitochondrial translation via maintenance of iron homeostasis
3. 学会等名 The 64th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsuya Morishima
2. 発表標題 Mitochondrial tRNA modification regulates terminal erythroid differentiation
3. 学会等名 The 5th KU-KAIST Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsuya Morishima, Md. Fakruddin, Takeshi Masuda, Yuxin Wang, Vivien A. C. Schoonenberg, Falk Butter, Yuichiro Arima, Kazuhito Tomizawa, Fan-Yan Wei, Toshio Suda, Hitoshi Takizawa
2. 発表標題 Mitochondrial tRNA modification regulates erythroid differentiation via maintenance of intracellular iron homeostasis
3. 学会等名 The 51st Annual Scientific Meeting of International Society for Experimental Hematology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森嶋 達也、Md. Fakruddin、増田 豪、Yuxin Wang、Vivien A. C. Schoonenberg、Falk Butter、有馬 勇一郎、富澤 一仁、Fan-Yan Wei、須田 年生、滝澤 仁
2. 発表標題 ミトコンドリアtRNA修飾による細胞内鉄動態を介した赤血球分化制御
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsuya Morishima, Md. Fakruddin, Takeshi Masuda, Vivien Schoonenberg, Falk Butter, Yuichiro Arima, Kenichi Tsujita, Fan-Yan Wei, Hitoshi Takizawa
2. 発表標題 Taurine modification of mitochondrial tRNAs regulates fetal erythropoiesis via ER stress response
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森嶋 達也, 高橋 康一, Desmond Chin, 徳永 賢治, 松岡 雅雄, 須田 年生, 滝澤 仁
2. 発表標題 脂肪酸代謝適応を介したIDH2変異AML細胞のアポトーシス耐性獲得
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 Tatsuya Morishima, Koichi Takahashi, Desmond Chin, Kenji Tokunaga, Masao Matsuoka, Toshio Suda, Hitoshi Takizawa
2. 発表標題 Phospholipid metabolism adaptation induces drug resistance in IDH mutant AML cells
3. 学会等名 第18回幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 清田 純、山本 拓也	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 320
3. 書名 新世代フローサイトメトリー活用スタンダード	

〔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
---------	---------

米国	MDアンダーソン癌センター			
----	---------------	--	--	--