

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19539

研究課題名（和文）膜のない構造体パラスペックルの生体内での役割と生物学的意義の解明を目指して

研究課題名（英文）Analyses of biological roles and significance of nuclear paraspeckles, formed by LLPS, liquid-liquid phase separation

研究代表者

北村 俊雄（KITAMURA, TOSHIO）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・名誉教授

研究者番号：20282527

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）：エピジェネティクス因子ASXL1は感染などのストレスによってC末部分が欠失する。C末を欠失したASXL1は核内転写プログラムの変更、細胞質内シグナル伝達経路の活性化を介して細胞のストレス応答を統合的に調節する役割を担う。一方、様々な疾患のリスク因子であるクローン性造血や造血器腫瘍に認められるASXL1変異は同様のC末欠失型分子を発現する。このことは炎症の遷延化が様々な疾患のリスク因子となることが示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会の日本では、2025年に65歳以上の人口が30%を超える。約10年前に65歳以上の高齢者の10%においてDNMT3A、TET2、ASXL1などに白血病関連遺伝子変異を一つ有するクローン性造血（CHIP）が存在することが報告された。CHIPを有する人では、造血器腫瘍だけではなく心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病、固形癌、骨粗鬆症、慢性関節リウマチなど多くの疾患のリスクが高まることが注目されている。変異型ASXL1を有するクローン性造血マウスモデルを研究する本研究はCHから疾患の発症原因を明らかにするという点で学術的にも重要であるが同時に超高齢社会である我が国において社会的にも極めて重要である。

研究成果の概要（英文）：The epigenetics factor ASXL1, whose C-terminal portion is deleted by cellular stresses such as infection, plays an integral role in regulating cellular stress responses through alteration of the nuclear transcriptional program and activation of cytoplasmic signaling pathways. In contrast, similar C-terminal deleted molecules are expressed by ASXL1 mutations identified in clonal hematopoiesis, a cause of a variety of diseases, and hematopoietic tumors. This indicates that prolonged inflammation may be a risk factor for various diseases.

研究分野：細胞生物学

キーワード：エピジェネティクス ASXL1 炎症 蛋白質分解 シグナル伝達

## 1. 研究開始当初の背景

ASXL1 は MLL、EZH2 と協力してヒストン H3K4 および H3K27 をトリメチル化することによって遺伝子発現を制御するエピジェネティクス因子であることが我々のグループおよび米国スローンケタリング記念がんセンターの研究グループを含むいくつかのグループの研究によって判明していた (Abdel-Wahab et al. *Cancer Cell*, 2012; Inoue et al. *J Clin Invest*, 2013; Nagase et al. *J Exp Med*, 2018)。我々は変異型 ASXL1 (C 末結失型) が BAP1 と協調してヒストン H2AK119ub を脱ユビキチン化することによって下流の HoxA9 などの発現を脱抑制し (Asada et al. *Nat Commun*, 2018)、細胞質ではリン酸化 Akt を脱ユビキチン化して安定化させることによって細胞の腫瘍化を誘導することを報告していた (Fujino et al. *Nat Commun*, 2021) エピジェネティクス因子 ASXL1 が核パラスペックル形成に重要な役割を担っていること、造血器腫瘍で認められる遺伝子変異によって生ずる C 末欠失 ASXL1 (ASXL1-MT) が存在すると核パラスペックル消失による遺伝子発現変化を介して造血幹細胞機能が低下することを報告していた (Yamamoto et al. *Cell Rep*, 2021)。ASXL1 はそれ自身は酵素活性を有しないが、さまざまな蛋白質をリクルートする足場蛋白質 (Scaffold 蛋白質) であると認識されていたが、細胞質における non-epigenetic な機能に関しては不明の部分が多かった。

## 2. 研究の目的

我々はこれまでの実験結果に基づいて、『ASXL1 は細胞に感染などのストレスがかかった時に限定分解によって C 末を欠く欠失フォームになり、転写やシグナル伝達を調節することによってストレス応答する』という仮説を立てた。本研究の目的はこの仮説を証明することである。また、これらの研究を通じて ASXL1 の限定分解を担当する蛋白質分解酵素を解析・同定し、細胞のストレス対応における ASXL1 の働きを統合的に理解することも本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

細胞にオーバークロース、炎症などのストレスを加えて、ASXL1 が限定分解されるかを調べる。限定分解される場合、責任酵素を同定するために種々の蛋白質分解酵素阻害剤で ASXL1 の限定分解が阻害できるかを調べる。また、質量分析を行うことによって ASXL1 の切断点を同定する。ASXL1 の免疫沈降物の質量分析を行うことによって分解酵素の同定を試みる。

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) やクローン性造血 (clonal hematopoiesis with indeterminate potential: CHIP) において認められる C 末欠失変異型 ASXL1 を発現させた血液細胞が炎症や動脈硬化を惹起するか検証する。

ASXL1-MT-KI マウスは最初から造血系細胞全部に変異型 ASXL1 を発現しているが、疾患は発症しない。そこで MDS や急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) で ASXL1 変異と遺伝子変異が共存しやすい STAG2 のノックアウトマウスと ASXL1-MT-KI マウス交配することによって MDS や AML が発症するか、また発症する場合はその分子機構を RNAseq、CHIPseq、ATACseq、HiC などの方法を駆使して明らかにする。

ASXL1-MT-KI マウスにおいて生後 pIpC で ASXL1-MT の発現を全体の 10%程度に誘導する系を作成し、誘導後の経過を追うことによって CHIP クローンの増幅のメカニズムを検討する。

#### 4. 研究成果

本研究で、炎症などのストレスで、ASXL1 の C 末部位が欠失することを明らかにした。同様の ASXL1 限定分解は細胞がオーバークロスするなどして細胞の状態が悪くなった時にも観察された。C 末が欠失した ASXL1-MT を発現させた骨髓細胞は LDL レセプターノックアウトマウスの動脈硬化を増悪させることが判明した。その分子機構としてシグナル伝達系が活性化され炎症が惹起されることが動脈硬化の原因であることを明らかにした (Sato et al. 論文リバイス中)。この結果は感染などのストレス下で ASXL1 の C 末が限定分解され遺伝子変異による C 末欠失型と同様の形になり、転写プログラムを変更することによって細胞外からのストレスに応答することを示唆している。MDS や CHIP で認められる ASXL1 変異は C 末欠失型分子を発現するが、これはストレス下で生じる C 末欠失 ASXL1 と同様に C 末の IDR ドメイン (構造をとらない部分であり、核パラスペックルの核となる) を欠失している。MDS や CHIP ではこの C 末欠失 ASXL1 が常時発現していることが炎症遷延化に繋がると考えている。

ASXL1 の限定分解は各種の蛋白質分解酵素の阻害剤で抑制できなかった。また質量分析や遺伝子改変で同定した 2 箇所の分解候補部位は既知の蛋白質分解酵素の認識サイトと合致しなかった。これらの結果は ASXL1 の限定分解が未知の蛋白質分解酵素によって司られることを示唆している (未発表データ)。

一方、核パラスペックルの機能を調べる目的で新しい方法論の開発も行っている。例えば特異的な RNA に結合する性質を持つ Cas13 を用いて、パラスペックルを可視化したり、発光させたりする実験系を開発した (未発表データ)

ASXL1-MT-KI マウスと STAG2-KO マウスを交配した ASXL1-MT-KI/STAG2-KO マウスは 6 ヶ月~18 ヶ月で MDS、MDS/AML、ALL を発症した。その分子機構の一端を RNAseq、CHIPseq、ATACseq、HiC などの方法を駆使して明らかにした (論文投稿準備中)。一方、ヒストン H3K4me3 の低下により発現が低下した遺伝子の中に c-Myc が存在し、cMyc の標的遺伝子である Rps、Rpl 遺伝子群の発現が軒並み低下していた。この結果は cMyc 発現の低下が MDS や CHIP における貧血に寄与している可能性を強く示唆した (未発表データ)。

生後、pIpC で刺激することによって造血細胞の 10~20%に変異型 ASXL1 を発現する Mx-Cre 系を利用したマウスを作成した。このマウスで pIpC で造血細胞の 10~20% に ASXL1-MT を発現させると数ヶ月は ASXL1-MT を発現した細胞が減少するが、その後は増幅してくることが判明した。つまり ASXL1-MT を発現する造血クローンが fitness advantage を有するクローン性造血の状態を再現したことになる。このマウスを高脂肪の高栄養 (High Fat Diet) で飼育すると早く増幅してくることも確認した。この結果は ASXL1 変異を有するクローン性造血は過食によって増幅することを示唆している (Sato et al. 論文リバイス中)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 15件）

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 113
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 1182 ~ 1194
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hayashi Yasutaka, Kawabata Kimihito C, Tanaka Yosuke, et al. Kunisaki Yuya, Fukuyama Tomofusa, Yokoyama Kazuaki, Uchida Tomoyuki, Hagihara Masao, Ohno Nobuhiro, Usuki Kensuke, Tojo Arinobu, Katayama Yoshio, Goyama Susumu, Arai Fumio, Tamura Tomohiko, Nagasawa Takashi, Ochiya Takahiro, Inoue Daichi, Kitamura Toshio	4. 巻 39
2. 論文標題 MDS cells impair osteolineage differentiation of MSCs via extracellular vesicles to suppress normal hematopoiesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110805 ~ 110805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110805	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 Isobe Tomoya, Takagi Masatoshi, Sato-Otsubo Aiko, Nishimura Akira, Nagae Genta, Yamagishi Chika, Tamura Moe, Tanaka Yosuke, Asada Shuhei, Takeda Reina, Tsuchiya Akiho, Wang Xiaonan, et al. Miyano Satoru, Kitamura Toshio, Goyama Susumu, Yokoyama Akihiko, Aburatani Hiroyuki, Ogawa Seishi, Takita Junko	4. 巻 13
2. 論文標題 Multi-omics analysis defines highly refractory RAS burdened immature subgroup of infant acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-32266-4	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 -
1. 著者名 Fujino Takeshi, Asada Shuhei, Goyama Susumu, Kitamura Toshio	4. 巻 79
2. 論文標題 Mechanisms involved in hematopoietic stem cell aging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences	6. 最初と最後の頁 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-022-04356-5	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 Fukuyama Tomofusa, Kitamura Toshio, Kozu Tomoko	4. 巻 115
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 686 ~ 693
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iida Kohei, Tsuchiya Akiho, Tamura Moe, Yamamoto Keita, Kawata Shigehisa, Ishihara-Sugano Mitsuko, Kato Motohiro, Kitamura Toshio, Goyama Susumu	4. 巻 112-113
2. 論文標題 RUNX1 Inhibition Using Lipid Nanoparticle-Mediated Silencing RNA Delivery as an Effective Treatment for Acute Leukemias	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2022.05.001	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, Yabushita Tomohiro, Li Jingmei, Jia Yuhan, Tamura Moe, Asada Shuhei, Fujino Takeshi, Fukushima Tsuyoshi, Yonezawa Taishi, Tanaka Yosuke, et al. O'Brien Eric, Mizukawa Benjamin, Mulloy James C, Sugiura Yuki, Takizawa Hitoshi, Shibata Takuma, Miyake Kensuke, Kitamura Toshio, Goyama Susumu	4. 巻 15
2. 論文標題 IMPDH inhibition activates TLR VCAM1 pathway and suppresses the development of MLL fusion leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e15631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.202115631	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 Tanaka Yosuke, Takeda Reina, Fukushima Tsuyoshi, Mikami Keiko, et al. Morishita Soji, Imai Misa, Nagata Masayoshi, Araki Marito, Takizawa Hitoshi, Fukuyama Tomofusa, Lamagna Chrystelle, Masuda Esteban S., Ito Ryoji, Goyama Susumu, Komatsu Norio, Takaku Tomoiku, Kitamura Toshio	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 Sugimoto, E., Li, J., Hayashi, Y., Iida, K., Asada, S., Fukushima, T., Tamura, M., Shikata, S., 6 Zhang, W., Yamamoto, K., Kawabata, K.C., Kawase, T., Saito, T., Yoshida, T., Yamazaki, S., Kaito, Y., Imai, Y., Denda, T., Ota, Y., Fukuyama, T., Tanaka, Y., Enomoto, Y., Kitamura, T., and Goyama, S.	4. 巻 6
2. 論文標題 Hyperactive Natural Killer cells in Rag2 knockout mice inhibit the development of acute myeloid leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yonezawa Taishi, Takahashi Hirotsuka, Hao Yangying, Furukawa Chie, Tsuchiya Akiho, Zhang Wenyu, Fukushima Tsuyoshi, Fukuyama Tomofusa, Sawasaki Tatsuya, Kitamura Toshio, Goyama Susumu	4. 巻 290
2. 論文標題 The E3 ligase DTX2 inhibits RUNX1 function by binding its C terminus and prevents the growth of RUNX1 dependent leukemia cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 5141-5157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Xiao, M., Kondo, S., Nomura, M., Kato, S., etc., Tanaka, A., Hayashi, Y., Koike, Y., Aoyama, Y., Ito, H., Nishikawa, H., Kitamura, T., Kanai, A., Yokoyama, A., Fujiwara, T., Goyama, S., Noguchi, H., Lee, S.C., Toyoda, A., Hinohara, K., Abdel-Wahab, O., and Inoue, D.	4. 巻 14
2. 論文標題 BRD9 determines the cell fate of hematopoietic stem cells by regulating chromatin state	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 8372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Miyashita, K., Yagi, T., Kagaya, N., Takechi, A., Nakata, C., Kanda, R., Nuriya, H., Tanegashima, K., Hoyano, S., Seki, F., Yoshida, C., Hachiro, Y., Higashi, T., Kitada, N., Toya, T., Kobayashi, T., Najima, Y., Goyama, S., Maki, S., Kitamura, T., Doki, N., Shin-ya, K., and Hara, T.	4. 巻 114
2. 論文標題 Identification of compounds that preferentially suppress the growth of T cell acute lymphoblastic leukemia derived cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4032-4040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yabushita, T., Chinen, T., Nishiyama, A., Asada, S., Shimura, R., Isobe, T., Yamamoto, K., Sato, N., Enomoto, Y., Tanaka, Y., Fukuyama, T., Satoh, H., Kato, K., Saitoh, K., Ishikawa, T., Soga, T., Nannya, Y., Fukagawa, T., Nakanishi, M., Kitagawa, D., Kitamura, T., and Goyama, S.	4. 巻 42
2. 論文標題 Mitotic perturbation is a key mechanism of action of decitabine in myeloid tumor treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 113098-113098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shibata, T., Sato, R., Taoka, M., Saitoh, S., Komine, M., Yamaguchi, K., Goyama, S., etc., Kitamura, T., Takai, T., Tojo, A., Ohtsuki, M., Ohto, U., Shimizu, T., Ozawa, M., Yoshida, N., Isobe, T., Latz, E., Mukai, K., Taguchi, T., Hemmi, H., Akira, S., and Miyake, K.	4. 巻 220
2. 論文標題 TLR7/8 stress response drives histiocytosis in SLC29A3 disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Tanaka, A., Nishimura, K., Saika, W., Kon, A., Koike, Y., Tatsumi, H., Takeda, J., Nomura, M., Zang, W., Nakayama, M., Matsuda, M., Yamazaki, H., Fukumoto, M., Ito, H., Hayashi, Y., Kitamura, T., Kawamoto, H., Takaori-Kondo, A., Koseki, H., Ogawa S. and Inoue, D	4. 巻 37
2. 論文標題 SETBP1 is dispensable for normal and malignant hematopoiesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1802-1811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 北村 俊雄
2. 発表標題 骨髄異形成症候群(MDS)細胞は miRNA を骨髄ニッチに送り込むことによって正常造血を抑制する:MDS における正常造血抑制機序の一例
3. 学会等名 第7回日本骨免疫学会冬季学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toshio Kitamura
2. 発表標題 A novel G0 marker identifies leukemic stem cells of CML which could be targeted by PD1/PDL1 antibodies or an IRAK
3. 学会等名 24th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshio Kitamura
2. 発表標題 Clonal hematopoiesis, inflammation and cardiovascular diseases
3. 学会等名 2023 Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologic Malignancies Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北村 俊雄
2. 発表標題 クローン性造血と造血器腫瘍
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北村 俊雄
2. 発表標題 クローン性造血と動脈硬化の関係性
3. 学会等名 第70回日本心臓病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本圭太、合山進、北村俊雄
2. 発表標題 ASXL1によるパラスペックル制御と白血病
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 志村瑠香、北村俊雄、合山進
2. 発表標題 In vivo CRISPR/Cas9ライブラリスクリーニングにより明らかとなった 急性骨髄性白血病におけるAtp2a2の腫瘍抑制因子としての役割
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiro Yabushita, Shuhei Asada, Keita Yamamoto, Naru Sato, Yutaka Enomoto, Yosuke Tanaka, Tomofusa Fukuyama, Atsuya Nishiyama, Makoto Nakanishi, Toshio Kitamura, Susumu Goyama
2. 発表標題 Decitabine induces excessive DNA-DNMT1 crosslinks and perturbs faithful mitosis of myeloid tumors
3. 学会等名 The 84rd Annual Meeting of JSH (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯田孝平、山本圭太、浅田修平、北村俊雄、合山進
2. 発表標題 MECOM症候群で認められる変異は、MECOMの転写活性化能及び造腫瘍性を喪失させる
3. 学会等名 第84回日本血液学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Tomohiro Yabushita, Takumi Chinen, Atsuya Nishiyama, Shuhei Asada, Keita Yamamoto, Naru Sato, Yutaka Enomoto, osuke Tanaka, Keiko Katoh, Kaori Saitoh, Takamasa Ishikawa, Hitoshi Sato, Tomoyoshi Soga, Yasuhito Nannya, Makoto Nakanishi, Daiju Kitagawa, Toshio Kitamura, Susumu Goyama
2. 発表標題	Mitotic Perturbation Is a Key Mechanism of Action of Decitabine in Myeloid Tumor Treatment
3. 学会等名	64th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	飯田孝平、山本圭太、浅田修平、北村俊雄、合山進
2. 発表標題	MECOM 症候群で認められる変異は、MECOM の転写活性化能及び造腫瘍性を喪失させる
3. 学会等名	第27回造血器腫瘍研究会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Yu-Hsuan Chang, Takeshi Fujino, Toshio Kitamura, Susumu Goyama
2. 発表標題	Identification of tumor regulators in myeloid neoplasms using in vivo CRISPR-Cas9 screening
3. 学会等名	第27回造血器腫瘍研究会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	藪下 知宏、知念 拓実、西山 敦哉、南谷 泰仁、中西 真、北川 大樹、北村 俊雄、合山 進
2. 発表標題	CRISPR-dCas9 activation全ゲノムスクリーニング法による骨髓系腫瘍に対するDecitabineの作用機序の解明
3. 学会等名	第40 回染色体ワークショップ、第21回核ダイナミクス研究会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 北村俊雄
2. 発表標題 循環器内科臨床医として知らないわけにはいかないクローン性造血
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 北村 俊雄、宮脇 正次
2. 発表標題 クローン性造血と動脈硬化・Ca 沈着の関係性の解析
3. 学会等名 第8回日本骨免疫学会ウインタースクール
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 北村 俊雄
2. 発表標題 造血器腫瘍・自己免疫疾患・心筋梗塞・骨粗鬆症などの発症に関わるクローン性造血の研究
3. 学会等名 第1回東京理科大学血液がん・免疫・数理融合研究シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北村俊雄
2. 発表標題 様々な疾患のリスク因子となるクローン性造血の話
3. 学会等名 第83回佐賀ブルートアーベント
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jingmei Li, Emi Sugimoto, Keita Yamamoto, Toshio Kitamura, Susumu Goyama
2. 発表標題 Dual targeting of mTOR and p53 shows potent activity against aggressive acute myeloid leukemia
3. 学会等名 85th Congress of the Japanese Society of Hematology
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toshio Kitamura
2. 発表標題 Non-epigenetic functions of an epigenetic factor ASXL1 leukemogenesis and atherosclerosis
3. 学会等名 Tsuruoka Conference 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Susumu Goyama
2. 発表標題 SETDB1 As a Therapeutic Target in Monocytic Acute Myeloid Leukemia
3. 学会等名 65th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 合山 進
2. 発表標題 AML治療新時代：NK細胞の役割とDecitabineの作用機序を考える
3. 学会等名 第82回佐賀ブルーアートアーベント
4. 発表年 2023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	合山 進  (GOYAMA SUSUMU)  (80431849)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授    (12601)	

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