

令和 7 年 5 月 14 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2024

課題番号：21H02391・23K21285

研究課題名（和文）マイクロRNA miR-142の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Mechanism of leukaemia pathogenesis by gain-of-function mutations in microRNA miR-142.

研究代表者

荒木 喜美 (Araki, Kimi)

熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授

研究者番号：90211705

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：マイクロRNA (miRNA) は、ターゲットのmRNAと結合しその発現を制御する小RNA分子である。発がん過程において、発現が変化するmiRNAの報告は多いが、その変異が直接発癌に関わるという報告はない。miR-142は、主に造血系で発現しているmiRNAで、マウスとヒトでその配列は100%一致している。我々は、急性骨髄性白血病患者において報告されたmiRNA-142-3pのシード領域の変異(A55G)を持つマウスを作出し、その血液細胞がT細胞白血病を引き起こすことを発見した。さらに、Ihh2変異も同時に導入することで、よりヒトの病態に近い、骨髄性白血病になることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに様々ながん細胞においてmiRNAの一塩基変異の発現が報告されているが、それらではmiRNAの発現変動のみを解析しており、現在までに直接がん化を誘導するmiRNAの遺伝子変異については報告がない。我々の作製したmiR-142点変異マウスでは、野生型miR-142が減少したことによる従来の標的遺伝子の発現上昇と、変異型miR-142によって新たに標的となった遺伝子の発現抑制の両方が起こることで、血球の分化異常をきたし白血病を発症することが明らかになった。本研究は、miRNAにはseed配列の一塩基変異のみでがんが誘導される機能獲得型変異が存在することを証明する世界初の報告である。

研究成果の概要（英文）：MicroRNAs (miRNAs) are small RNA molecules that bind to target mRNAs and regulate their expression. Although there have been many reports of miRNAs showing altered expression during carcinogenic processes, there are no reports of miRNA mutations directly causing carcinogenesis. miR-142 is a miRNA expressed mainly in the haematopoietic system and its sequence is 100% identical in mice and humans. We generated mice with a point mutation (A55G) in the seed region of miRNA-142-3p, reported in patients with acute myeloid leukaemia, and found that the mutated blood cells cause T-cell leukaemia. We also found that simultaneous introduction of an Ihh2 mutation resulted in myeloid leukaemia, which is more similar to the human condition.

研究分野：実験動物学

キーワード：マイクロRNA 機能獲得型遺伝子変異 白血病

1. 研究開始当初の背景

マイクロ RNA(miRNA)は遺伝子の発現調節に重要な役割を果たしている低分子 RNA であるが、悪性腫瘍において miRNA の広範な発現量減少が報告されるなど、発がんや悪性化における miRNA の関与が注目されている。一方で、発現上昇する miRNA も報告されており、発がん遺伝子としても働くのではないかと考えられているが、タンパクをコードする遺伝子に多く検出される、無限の細胞増殖へ導くような miRNA の変異は報告されていない。我々は、他の癌腫に比較して極めて少数の遺伝子変異の蓄積で発症することが知られている急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia:AML)に着目した。2013年、AML 患者 200 人中7人から miRNA の変異が報告され、その中で miRNA-142 の変異が最も高頻度であり、4人から5個の1塩基置換が生じていた。miR-142 KO マウスは、すでに報告されており(PLOS ONE 10: e0136913, 2015)、ホモ接合体において各種免疫系細胞の分化異常や遺伝子の発現異常が観察されているが、AML は全く発症しておらず、ヘテロ接合体の表現型に関する記述は皆無であることから表現型はなかったと推測される。しかしながら、AML 患者で検出される miRNA 遺伝子の異常は、そのほとんどが1塩基置換であり、ヘテロ接合体の状態である。以上のような状況から、我々は、miR-142 の1塩基変異は単純な機能不全ではなく、ヘテロ接合体でも血液腫瘍を引き起こすような機能獲得型の変異になっているのではと考え、最も報告例の多い miRNA142 の A55G 変異を持つマウスを CRISPR-Cas9 を用いて作出した。A55G 変異ヘテロ接合体の骨髄細胞を移植されたレシピエントマウスは全て白血病を発症し、この変異は血液腫瘍を引き起こす機能を獲得していると確信するに至った。

2. 研究の目的

1つの miRNA は 100 以上の遺伝子発現制御に関わると推測されており、この変異も多くの遺伝子発現に影響を与えている可能性が高い。造血系細胞において、miRNA142 の A55G 変異によって発現に影響をうける遺伝子群とそのネットワークは何か、miR142-A55G 変異マウスと miR142-KO マウスの表現型の比較解析により、一塩基変異が引き起こす表現型の違いを検証し、miR142-A55G の機能獲得変異の作用機序を明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

miR142-KO ホモ接合体 およびヘテロ接合体と、miR142-A55G [これ以降、miR142-A55G を miR142-mutant-Knock in (Ki)マウスとして表記する。] ホモ接合体およびヘテロ接合体のマウス個体の血液細胞に焦点を当て、表現型の比較解析を行う。また、これらの変異マウスの骨髄をレシピエントマウスに移植を行い、一ヶ月ごとに末梢血での血球成分を比較した。白血球の増加が見られたマウスについて、どのような遺伝子発現変化が起こり白血病化を誘導するのかを明らかにするため、造血幹前駆細胞(HSPC)及び CD8+T 細胞 (T-cell) の RNA-sequence により発現の網羅的解析を行った。

4. 研究成果

(1) 変異マウスの表現型解析

miR142-KO, miR142-Ki マウスの生存曲線を確認したところ、miR142-KO ホモ接合体と比べ miR142-Ki ホモ接合体の方が早めに死亡し、生後 150 日目までに半数が死亡することが観察された。また、miR142-Ki ヘテロ接合体は miR142-KO ヘテロ接合体と異な

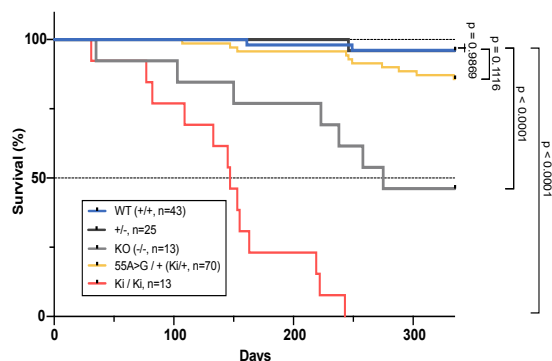


図1 miR142 変異マウスの生存曲線

り、生後 150 日目あたりから死亡する個体も複数みられた (図 1)。KO よりも Ki の方が重篤な表現型を示すということは、この変異が機能獲得型であることを強く示唆する。

組織学的解析を行ったところ miR142-Ki ヘテロ接合体では脾臓の白脾髄が増加経向にあり、miR142-Ki ホモ接合体では組織崩壊していた。また、ホモ接合体では異常な細胞が肝臓において浸潤していることが観察された (図2)。

末梢血の Flow cytometry 解析を行ったところ、miR142-Ki/+ では顆粒球が増加傾向にあり、リンパ球系では CD4⁺T 細胞が減少し、CD8⁺T 細胞が増加傾向にあった。これらから、A55G 変異によりヘテロ接合体においても末梢血の T 細胞分化に影響を及ぼしていることが示唆された。

(2) 骨髄移植実験による miRNA-142 KO, Ki の表現型

血球細胞内において miR-142-A55G 変異が白血病発症を促進させるのかを解明するため、WT (+/+), KO ホモ (-/-)、

miR142-Ki ヘテロ (Ki/+), miR142Ki ホモ (Ki/Ki) マウスから採取した骨髄細胞を致死量の放射線照射した Ly5.1+マウスに移植した。(図3a)

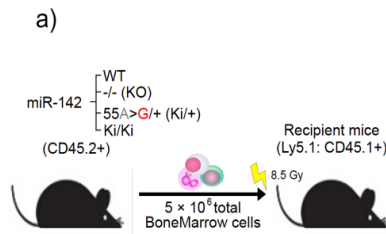


図 3 a)骨髄移植実験と b)移植後の生存曲線

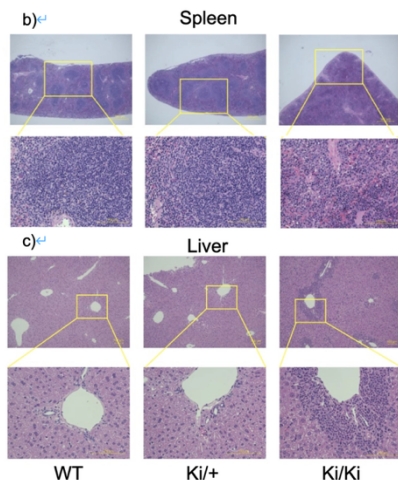
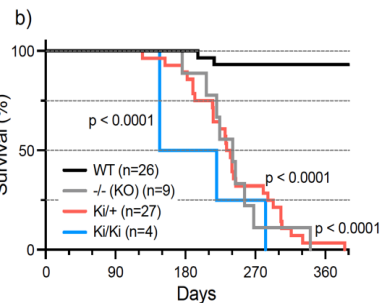


図 2 miR142 変異マウスの組織解析。上は脾臓、下は肝臓。左が野生型、中ヘテロ接合体、右ホモ接合体



移植2ヶ月後ではどれも白血球数 (WBC) の低下を示し、以前の報告にあった miR142-KO と同様の表現型である造血障害を示した。その後さらに観察を続けると全て移植後 1 年以内に死亡することがわかった。生存期間中央値は KO: 241 日, Ki/+ : 238 日, Ki/Ki: 147 日であり、ここでも Ki の方が重篤な表現型を示した(図 3b)。KO では死亡直前に白血球の増加が見られたものは2匹のみであったが、Ki/+ では半数以上の15匹において白血球の増加が確認された。これは、AML の患者で見つかった miR142 の変異は全てヘテロ接合体であったことと合致し、この変異が機能獲得型変異であると考えられた。

(3) miR142 A55G ヘテロ変異による白血病化の証明とそのメカニズム解明を目指した解析

miR142-Ki ヘテロ (Ki/+)の骨髄移植レシピエントマウスで白血病発症後の骨髄を分取し他のレシピエントマウスに再度移植する 2 次移植実験を行い、白血病細胞の自己複製能を評価した。(以降、移植後 2ヶ月の発症前マウス骨髄細胞を Pre、発症後の細胞を Leu と区別して表記する。)2 匹のマウスから 5 匹ずつに 2 次移植を行い、全てのマウスが移植後 2 ヶ月程度で死亡した (図4b)。Flow cytometry 解析により、2 次移植マウスでは T 細胞性白血病細胞へ血球分化が偏ることが観察された (図4c)。組織学的な解析においても、非リンパ器官に白血病細胞が大きく浸潤しており、miR142-A55G を持つ白血病細胞は持続した自己増殖能をもち、2 次移植先でも自己複製を繰り返すことが証明された。

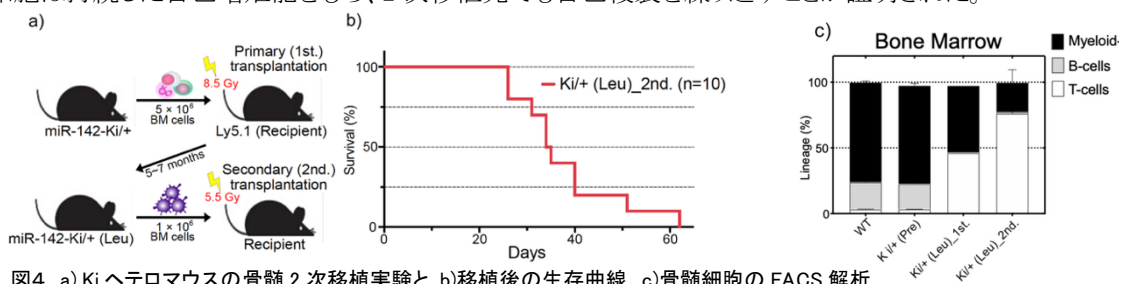


図4 a) Ki ヘテロマウスの骨髄 2 次移植実験と b)移植後の生存曲線、c)骨髄細胞の FACS 解析

白血病がクローナル増殖によるものかどうか調べるため、T 細胞受容体 (TCR) の構成成分の発現状況を比較する、TCRレパトア解析を行った。3 匹の miR142-Ki/+ (Leu) の白血病化 T 細胞全てにおいて、TCR の構成遺伝子が単一的に増殖していることがわかった。このことから、miR142-A55G Ki マウスではクローナル増殖による白血病を発症することが証明された。

次に、miR142 A55G 変異が血病化を誘導する機序解明のため、WT、移植後 2 ヶ月目発症前の Ki/+ (Pre)、白血病発症後の Ki/+ (Leu) の HSPC と CD8+T 細胞 (T-cell) について RNA-sequencing を行った。

発現が変動した遺伝子の遺伝子オントロジー (GO) 解析の結果、白血病化した T-cell で発現が上昇した遺伝子群は細胞周期や代謝プロセスと関わる GO タームが濃縮されていた (図5c)。一方で Ki/+ (Leu) の HSPC、T-cell の両方で発現が低下した遺伝子群は、白血球の分化や正常な T 細胞としての免疫機能に関わる GO タームが濃縮されていた (図5d)。miR142-A55G Ki マウスでは骨髄の HSPC において T 細胞としての分化に関わる転写プログラムが抑制され、白血病細胞の増殖を促進する遺伝子群の発現が活性化することが示唆された。

miR142 の一塩基変異が miRNA の機能にどのように関与するのか、白血病細胞においてどの遺伝子を制御しているのかを明らかにするため、miRNA の結合予測を行う miRDB オンラインデータベースを用いて標的遺伝子を予測した。miR-142-A55G の予測標的遺伝子は 298 個、miR142-WT の予測標的遺伝子は 374 個あったが、共通の遺伝子は 21 個しかなく、機能が大きく異なることがわかった。(図5a)

miR142-WT の標的遺伝子 374 個について発現量を各 WT, Ki/+ (Pre), Ki/+ (Leu) の HSPC, T-cell で比較したところ、多くの遺伝子が HSPC 上で高発現していたが、興味深いことに白血病発症後の miR142-A55G Ki/+ では HSPC, T-cell 上で共に同じ遺伝子が発現上昇していた (図5b)。それらの遺伝子群の GO 解析

を行ったところ、代謝のプロセスや低分子 GTPase シグナルの GO タームが濃縮されていた (図5c)。すなわち、miR-142-A55G Ki/+ の白血病細胞では、野生型 miR142 の発現減少により標的遺伝子抑制の機能が減弱した結果、標的遺伝子と予測される *Rheb* や *Rras* など細胞増殖シグナル伝達を活性化させる遺伝子の発現が増加していた (図5d)。実際に qRT-PCR により、Ki/+(Leu) HSPC では *Rheb* や *Rras*

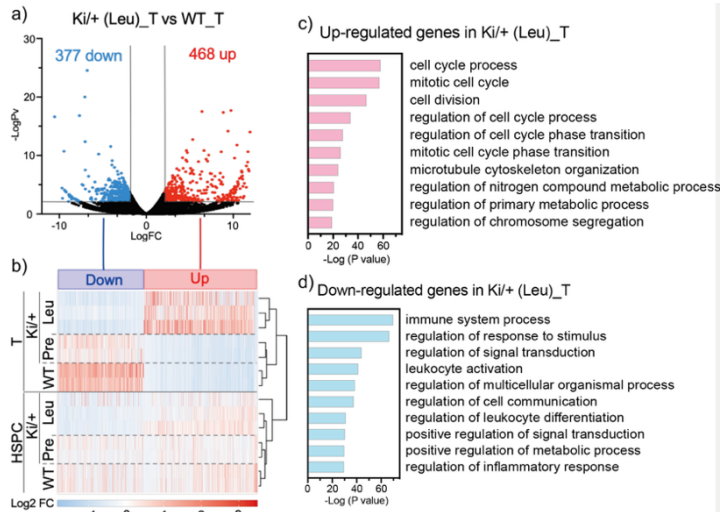


図 5 a) Volcano plot b) Heatmap、c)は発現上昇した遺伝子群の GO analysis、d)は発現低下した遺伝子群骨髄細胞の GO analysis

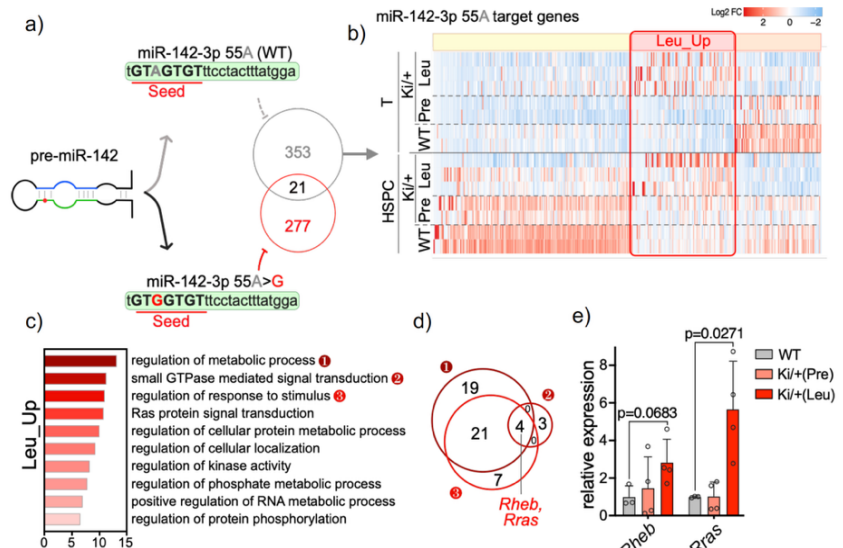


図5 野生型 miR142 の標的遺伝子の発現解析結果

の発現レベルが増加したことが確認された (図 5e)。

次に、変異 miR142-A55G の予測標的遺伝子を比較したところ、WT の HSPC や T-cell で高発現していた遺伝子群が Ki/+ (Leu) で発現が減少し、2つのクラスターを形成することが確認された (図 6 b)。GO 解析の結果、クラスター#1は主に Ki/+ T-cell で発現が低下しており、アポトーシスや T 細胞としての分化や機能を多く含んでいた (図 6 c)。一方、クラスター#2の遺

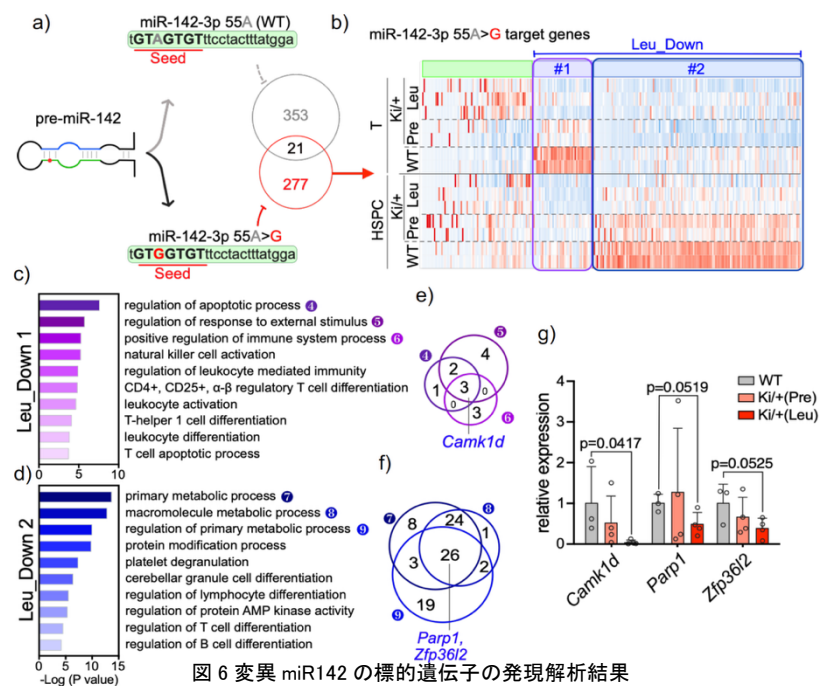


図 6 変異 miR142 の標的遺伝子の発現解析結果

伝子は主に Ki/+ HSPC で発現が低下しており、血球の分化や代謝プロセスと多く関わることが判明した (図6d)。各タームの上位遺伝子群を解析したところ、変異 miR142-A55G によって、Akt-mTOR 経路を阻害する遺伝子である *Camk1d* や *Parp1*, *Zfp36l2* が直接発現阻害を受けており、その結果、血球分化やアポトーシスの誘導が起こらず T 細胞性の白血病発症を誘導することがわかった (図6e-g)。

以上の結果をまとめると、miR142 A55G 変異が入ることで、元々の miR142 の標的遺伝子群については抑制が緩和される機能損失効果と、seed 配列が変わったことにより新たに獲得した標的遺伝子を抑制する機能獲得効果の2つの現象が相乗的に働き、白血病を発症させると考えられた。

miRNA の異常発現はがんを含む多くの疾患で観察されており、また、変異も報告されている。しかし、miRNA の一塩基変異は機能損失型変異であるという報告が多く、ヒトの疾患に関係する機能獲得型の変異に関しては、骨系統疾患で認められた miR-140 の seed 配列の一塩基変異のみである。最近では、抑制対象である癌促進因子の miRNA と結合する領域に変異が入ることで発現の抑制を逃れ、がん発症が促進される報告もあるため、miRNA の変異ががん化を起こす可能性は十分にあったものの、報告はなかった。今回、我々は、miRNA-142 の一塩基変異によって、本来の抑制機能の減弱と新たな抑制機能獲得の両方により、白血病が発症するという結果を初めて示すことができた。

今回の研究目的は、AML 患者でみつかった遺伝子変異を持つマウスモデルの作製と解析であったが、マウスにおいては、AML ではなく CD8+T 細胞性白血病を発症した。AML を含む白血病においては、多段階の遺伝子異常が蓄積することで発症することが知られており、miR142 に変異を持つ 4 人の患者のうち 3 人は IDH2 遺伝子の R140Q 変異も併せ持っていることが報告された。そこで、miR142-A55G と同時に Idh2-R140Q 変異の挿入も行った。この変異を持つだけで、マウスの生存率は低下し、二重変異を持つマウスを得ることは稀であった。そこで、miR142-A55G と Idh2-R140Q の二重変異 ES 細胞を樹立した。キメラマウスにすることで生存率が上がり、安定供給ができるようになった。二重変異マウスの骨髄移植を行ったところミエロイド系の細胞増殖が観察され、AML モデルになると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Tresky Roland, Miyamoto Yuta, Nagayoshi Yu, Yabuki Yasushi, Araki Kimi, Takahashi Yukie, Komohara Yoshihiro, Ge Huicong, Nishiguchi Kayo, Fukuda Takaichi, Kaneko Hitomi, Maeda Nobuko, Matsuura Jin, Iwasaki Shintaro, Sakakida Kourin, Shioda Norifumi, Wei Fan-Yan, Tomizawa Kazuhito, Chujo Takeshi	4. 巻 52
2. 論文標題 TRMT10A dysfunction perturbs codon translation of initiator methionine and glutamine and impairs brain functions in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 9230 ~ 9246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkae520	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 Kubota Sho, Sun Yuqi, Morii Mariko, Bai Jie, Ideue Takako, Hirayama Mayumi, Sorin Supannika, Eerdunduleng, Yokomizo-Nakano Takako, Osato Motomi, Hamashima Ai, Iimori Mihoko, Araki Kimi, Umemoto Terumasa, Sashida Goro	4. 巻 43
2. 論文標題 Chromatin modifier Hmga2 promotes adult hematopoietic stem cell function and blood regeneration in stress conditions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 2661 ~ 2684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s44318-024-00122-4	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 Morii Mariko, Kubota Sho, Iimori Mihoko, Yokomizo-Nakano Takako, Hamashima Ai, Bai Jie, Nishimura Akiho, Tasaki Masayoshi, Ando Yukio, Araki Kimi, Sashida Goro	4. 巻 38
2. 論文標題 TIF1 activates leukemic transcriptional program in HSCs and promotes BCR::ABL1-induced myeloid leukemia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1275 ~ 1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-024-02276-w	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 Uneme Yuta, Maeda Ryu, Nakayama Gen, Narita Haruka, Takeda Naoki, Hiramatsu Ryuji, Nishihara Hidenori, Nakato Ryuichiro, Kanai Yoshiakira, Araki Kimi, Siomi Mikiko C., Yamanaka Soichiro	4. 巻 121
2. 論文標題 Morc1 reestablishes H3K9me3 heterochromatin on piRNA-targeted transposons in gonocytes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2317095121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2317095121	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 Okumura Kazuhiro, Morinaga Takao, Saito Megumi, Tokunaga Yurika, Otoyama Keisuke, Tanaka Sora, Isogai Eriko, Kawazu Masahito, Togashi Yosuke, Araki Kimi, Wakabayashi Yuichi	4. 巻 144
2. 論文標題 Deletion of Pak1 in CD11c-Positive Cells Confers Resistance to Mouse Skin Carcinogenesis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1890 ~ 1893.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2024.01.021	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 Nagai Takuya, Sekimoto Tomohisa, Kurogi Syuji, Ohta Tomomi, Miyazaki Shihoko, Yamaguchi Yoichiro, Tajima Takuya, Chosa Etsuo, Imasaka Mai, Yoshinobu Kumiko, Araki Kimi, Araki Masatake, Choijookhuu Narantsog, Sato Katsuaki, Hishikawa Yoshitaka, Funamoto Taro	4. 巻 13
2. 論文標題 Tmem161a regulates bone formation and bone strength through the P38 MAPK pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-41837-4	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 Shimada Ryuki, Kato Yuzuru, Takeda Naoki, Fujimura Sayoko, Yasunaga Kei-ichiro, Usuki Shingo, Niwa Hitoshi, Araki Kimi, Ishiguro Kei-ichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 STRA8-RB interaction is required for timely entry of meiosis in mouse female germ cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-42259-6	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 Yoshimoto Rei, Nakayama Yuta, Nomura Ikuko, Yamamoto Ikuko, Nakagawa Yumeka, Tanaka Shigeyuki, Kurihara Misuzu, Suzuki Yu, Kobayashi Takehiko, Kozuka-Hata Hiroko, Oyama Masaaki, Mito Mari, Iwasaki Shintaro, Yamazaki Tomohiro, Hirose Tetsuro, Araki Kimi, Nakagawa Shinichi	4. 巻 83
2. 論文標題 4.5SH RNA counteracts deleterious exonization of SINE B1 in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 4479 ~ 4493.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2023.11.019	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 Kawano Shingo, Araki Kimi, Bai Jie, Furukawa Imari, Tateishi Keigo, Yoshinobu Kumiko, Usuki Shingo, Nimmo Rachael A., Kaname Tadashi, Yoshihara Masaharu, Takahashi Satoru, Sashida Goro, Araki Masatake	4. 巻 -
2. 論文標題 A gain of function mutation in microRNA-42 is sufficient to cause the development of T cell leukemia in mice	5. 発行年 2023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.15794	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 Yokomizo Tomomasa, Ideue Takako, Morino-Koga Saori, Tham Cheng Yong, Sato Tomohiko, Takeda Naoki, Kubota Yoshiaki, Kurokawa Mineo, Komatsu Norio, Ogawa Minetaro, Araki Kimi, Osato Motomi, Suda Toshio	4. 巻 609
2. 論文標題 Independent origins of fetal liver haematopoietic stem and progenitor cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 779 ~ 784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-05203-0	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 Sano Hiroko, Nakamura Akira, Yamane Mariko, Niwa Hitoshi, Nishimura Takashi, Araki Kimi, Takemoto Kazumasa, Ishiguro Kei-ichiro, Aoki Hiroki, Kato Yuzuru, Kojima Masayasu	4. 巻 20
2. 論文標題 The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 e3001678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3001678	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 Miyazaki Shihoko, Funamoto Taro, Sekimoto Tomohisa, Kurogi Syuji, Ohta Tomomi, Nagai Takuya, Tajima Takuya, Imasaka Mai, Yoshinobu Kumiko, Araki Kimi, Araki Masatake, Chojjookhuu Narantsog, Hishikawa Yoshitaka, Chosa Etsuo	4. 巻 55
2. 論文標題 EPLIN Is Involved in the Assembly of Cadherin-catenin Complexes in Osteoblasts and Affects Bone Formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA	6. 最初と最後の頁 99 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.22-00027	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 Sato Haruka, Hatakeyama Jun, Iwasato Takuji, Araki Kimi, Yamamoto Nobuhiko, Shimamura Kenji	4. 巻 11
2. 論文標題 Thalamocortical axons control the cytoarchitecture of neocortical layers by area-specific supply of VGF	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e67549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.67549	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 Oka, K., Fujioka, S., Kawamura, Y., Komohara, Y., Chujo, T., Sekiguchi, K., Yamamura, Y., Oiwa, Y., Omamiuda-Ishikawa, N., Komaki, S., Sutoh, Y., Sakurai, S., Tomizawa, K., Bono, H., Shimizu, A., Araki, K., Yamamoto, T., Yamada, Y., Oshiumi, H., Miura, K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03241-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 Tanno Nobuhiro, Takemoto Kazumasa, Takada-Horisawa Yuki, Shimada Ryuki, Fujimura Sayoko, Tani Naoki, Takeda Naoki, Araki Kimi, Ishiguro Kei-ichiro	4. 巻 25
2. 論文標題 FBX047 is essential for preventing the synaptonemal complex from premature disassembly in mouse male meiosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104008 ~ 104008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104008	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 Okumura Kazuhiro, Saito Megumi, Isogai Eriko, Tokunaga Yurika, Hasegawa Yoshinori, Araki Kimi, Wakabayashi Yuichi	4. 巻 142
2. 論文標題 Functional Polymorphism in Pak1-3 Untranslated Region Alters Skin Tumor Susceptibility by Alternative Polyadenylation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 2323 ~ 2333.e12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2022.02.009	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 Roberts Luke B., Jowett Geraldine M., Read Emily, Zabinski Tomas, Berkachy Rita, Selkirk Murray E., Jackson Ian, Niazi Umar, Anandagoda Nelomi, Araki Masatake, Araki Kimi, Kasturiarachchi Jagath, James Chela, Enver Tariq, Nimmo Rachael, Reis Rita, Howard Jane K., Neves Joana F., Lord Graham M.	4. 巻 206
2. 論文標題 MicroRNA-142 Critically Regulates Group 2 Innate Lymphoid Cell Homeostasis and Function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2725 ~ 2739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000647	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 Abdallah, M. G., Niibori-Nambu, A., Morii, M., Yokomizo, T., Yokomizo, T., Ideue, T., Kubota, S., Teoh, V. S. I., Mok, M. M. H., Wang, C. Q., Omar, A. A., Tokunaga, K., Iwanaga, E., Matsuoka, M., Asou, N., Nakagata, N., Araki, K., AboElenin, M., Madboly, S. H., Sashida, G. and Osato, M.	4. 巻 35
2. 論文標題 RUNX1-ETO (RUNX1-RUNX1T1) induces myeloid leukemia in mice in an age-dependent manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2983 ~ 2988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01268-4	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 該当する

1. 著者名 Takeda Iyo, Araki Masatake, Ishiguro Kei ichiro, Ohga Toshinori, Takada Kouki, Yamaguchi Yusuke, Hashimoto Koichi, Kai Takuma, Nakagata Naomi, Imasaka Mai, Yoshinobu Kumiko, Araki Kimi	4. 巻 26
2. 論文標題 Gene trapping reveals a new transcriptionally active genome element: The chromosome specific clustered trap region	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 874 ~ 890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12890	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 Furuhata Riki, Imasaka Mai, Sugimoto Michihiko, Yoshinobu Kumiko, Araki Masatake, Araki Kimi	4. 巻 27
2. 論文標題 LincRNA p21 exon 1 expression correlates with Cdkn1a expression in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 14 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12906	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 Sun Yuqi, Kubota Sho, Iimori Mihoko, Hamashima Ai, Murakami Haruka, Bai Jie, Morii Mariko, Yokomizo-Nakano Takako, Osato Motomi, Araki Kimi, Sashida Goro	4. 巻 115
2. 論文標題 The acidic domain of Hmga2 and the domain's linker region are critical for driving self-renewal of hematopoietic stem cell	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 553 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03274-9	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16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 徳安碧, 松羅由香, 杉本道彦, 荒木正健, 荒木喜美
2. 発表標題 Danforth's short tail マウスにおいて異所性発現を誘導するエンハンサー領域の解析
3. 学会等名 日本遺伝学会第96回大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 篠原涼介, 上戸佳那, 大平恵里花, 立石圭冴, 吉信公美子, 松本志郎, 荒木喜美, 荒木正健
2. 発表標題 グルタル酸血症 2 型モデルマウスの作製および薬剤投与による病態改善の試み
3. 学会等名 日本遺伝学会第96回大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 徳安 碧、古畑 理樹、吉信 公美子、荒木 正健、荒木 喜美
2. 発表標題 マウスゲノムにおいて外来遺伝子発現に適した新たなSafe harborの探索と置換システムの構築
3. 学会等名 第71回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 荒木正健 河野慎吾 吉信公美子 要 匡 吉原雅大 高橋智 白潔 指田吾郎 荒木喜美
2. 発表標題 miRNA-142の機能獲得型点変異による白血病発症について
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 河野慎吾、荒木正健、荒木喜美、指田吾郎
2. 発表標題 microRNA-142の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解析
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 荒木正健、池田琉那、齋藤桂花、久場兼裕、北元優梨、吉信公美子、山根万里子、丹羽仁史、荒木喜美
2. 発表標題 マウスゲノムにおいて遺伝子は無いのに遺伝子トラップクローンが集積している領域（TCAA）の機能解析
3. 学会等名 日本遺伝学会第94回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野慎吾、白潔、指田吾郎、古河いまり、吉信公美子、北元優梨、高橋智、要匡、荒木喜美、荒木正健
2. 発表標題 miR-142の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解析
3. 学会等名 第69回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masatake Araki, Keika Saitou, Runa Ikeda, Kumiko Yoshinobu, Mariko Yamane, Hitoshi Niwa, Kimi Araki
2. 発表標題 Trap clone accumulated area (TCAA) may be involved in the maintenance of pluripotency of mouse ES cells.
3. 学会等名 36th International Mammalian Genome Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Midori Tokuyasu, Airi Hirayama, Takumi Yonemori, Michihiko Sugimoto, Masatake Araki, Kimi Araki
2. 発表標題 Dysregulation of the autoregulatory enhancer region cause ectopic expression of Ptf1a in Danforth's short tail (Sd) mice.
3. 学会等名 36th International Mammalian Genome Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒木喜美、吉信公美子、荒木正健
2. 発表標題 ゲノム編集を用いた2-3MbにもわたるKRAB-ZFPクラスター領域の欠損アレルの作製
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古畑理樹、今坂舞、荒木正健、吉信公美子、荒木喜美
2. 発表標題 LincRNA-p21遺伝子領域における転写は隣接するCdkn1aの転写活性化に重要である。
3. 学会等名 日本遺伝学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

熊本大学 生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野
<http://irda-genetics.kuma-u.jp/index.html>

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	吉信 公美子 (Yoshinobu Kumiko) (20274730)	熊本大学・生命資源研究・支援センター・助教 (17401)	
研究分担者	要 匡 (Kaname Tadashi) (40264288)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部・部長 (82612)	
研究分担者	高橋 智 (Takahashi Satoru) (50271896)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	指田 吾郎 (Sashida Goro) (70349447)	熊本大学・国際先端医学研究機構・特定事業教員(教授) (17401)	
研究分担者	荒木 正健 (Araki Masatake) (80271609)	熊本大学・生命資源研究・支援センター・特任准教授 (17401)	

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