

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790964

研究課題名(和文)急性骨髄性白血病からの人工多能性幹細胞樹立に基づく白血病幹細胞特異的治療法の開発

研究課題名(英文)Development of leukemia stem cell-specific therapy based on establishment of induced pluripotent stem cells derived from acute myeloid leukemia.

研究代表者

吉見 昭秀 (Yoshimi, Akihide)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：80609016

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：急性骨髄性白血病からのiPS細胞樹立については、細胞集団を純化した上でのiPS細胞化や、p53のノックダウンなどiPS細胞化を効率化する試み、分化誘導修飾物質の添加、エピジェネティック制御因子の阻害物質の添加、造血細胞分化のマスターレギュレーターの抑制などを試行したが、樹立に至らなかった。一方、同様の手法を用いて慢性骨髄単球性白血病(CMMoL)からのiPS細胞(CMMoL-iPS)樹立に世界で初めて成功し、CMMoL-iPSおよび血球に分化させた細胞が正常由来細胞と比較して増殖能が亢進していることを示した。またエピゲノム・トランスクリプトム解析により、CMMoLの標的遺伝子候補を同定した。

研究成果の概要(英文)：We tried various strategies using cell sorting, knockdown of p53, administration of some regulators on cell differentiation, and inhibitors of epigenetic regulators to establish acute myeloid leukemia-derived induced pluripotent stem (iPS) cells. However, these trials resulted in failure. On the other hand, we succeeded in establishing chronic myelomonocytic leukemia (CMMoL)-patients derived iPS (CMMoL-iPS) cells. These CMMoL-iPS cells and hematopoietic cells which were differentiated from CMMoL-iPS cells showed higher proliferation rate compared with normal control cells. In addition, we identified some target genes of CMMoL by analyzing epigenetic and transcriptional profiles of these cells.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学(血液腫瘍学)

キーワード：iPS細胞 急性骨髄性白血病 慢性骨髄単球性白血病 標的遺伝子 発現解析 エピゲノム解析

## 1. 研究開始当初の背景

白血病の治療率を格段に向上するには、現在の治療では治らない難治性白血病を克服することが必要である。慢性骨髄性白血病 (CML) に対するイマチニブや急性前骨髄球性白血病に対するレチノイン酸等の病態の鍵分子を標的とした治療は劇的な臨床効果を生かし、治療法を一変させることが示されたが、こうした成功例はごく少数に過ぎず、より多くの白血病患者で同様な治療が実現することが望まれる。実際に他の多くの白血病患者においては既存の治療法による治療率が頭打ちとなっており、白血病患者の治療率を格段に向上するには、既存の治療法に反応しない再発・難治性例を克服することが必要である。すなわち難治性を生み出すメカニズムを解明して、それらを標的とすることにより、難治性白血病に対する新たな治療法を生み出すことが重要となる。

一方、白血病患者においては、自己複製をしながら、より分化した白血病患者細胞を生み出す白血病患者幹細胞が近年注目されている。このような白血病患者幹細胞は抗がん剤が効きにくく、難治性の鍵を握ると考えられるが、その実態には不明な点が多い。血球分化には、造血幹細胞を頂点としたヒエラルキーがあり、各血球への分化過程が明らかにされていることから、白血病患者をはじめとする造血器腫瘍はがん幹細胞を解析する上で非常に適している。白血病患者発症には、種々のがん化誘導性遺伝子異常が蓄積されることが必要であり、その点で、自己複製能を有しかつ寿命が長い白血病患者幹細胞は、非常に有力な治療標的である。白血病患者幹細胞の生成機構を解明し、それらの制御法を確立することは、難治性白血病の克服に大きく貢献すると考えられる。

しかし、患者検体由来の DNA・RNA・蛋白質さらには白血病患者細胞の生体内での動態を総合的に解析するような網羅的研究は、大量の細胞数の確保やそのための細胞継代が困難であることにより大きく制限されている。また上記白血病患者幹細胞も患者検体からはごく少数しか採取されず、白血病患者幹細胞の分子レベルでの研究は困難である。

このような状況を克服するために、われわれは Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4 の 4 因子を同時に導入することで患者由来疾患細胞のリプログラミングを試みた (Takahashi et al. Cell 2006)。その結果、特定の細胞集団を純化するなどの工夫を行った末に、世界で初めて白血病患者 (CML) から人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を樹立することに成功した。また、骨髄線維症症例の JAK2 変異陽性血液細胞からも iPS 細胞を樹立した。ところが、造血器腫瘍の代表的疾患である急性骨髄性白血病 (AML) に関しては、Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4 の 4 因子を導入するのみでは iPS 細胞化が誘導できなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では造血器腫瘍の代表的疾患である急性骨髄性白血病 (AML) を主たる対象として、様々な工夫を凝らすことで疾患由来白血病患者細胞を iPS 細胞化することを第一の目標とする。これまでの我々の試みでは、CML 由来血液細胞の iPS 細胞化と同様の方法では AML 由来血液細胞の iPS 化が不可能であったことから、下記のアイデアを実践する。AML 由来血液細胞の iPS 化に成功した後に、白血病患者 iPS 細胞を血球系に分化させること、分化誘導した血液細胞を免疫不全マウスへ骨髄移植することにより白血病患者を再構築させること、同動物モデルを用いて白

血病患者幹細胞活性の高い細胞集団を同定することを通じて、白血病患者幹細胞を増幅することを目指す。白血病患者幹細胞が大量に確保できれば、これまで細胞数の問題で技術的に困難であったゲノム・エピゲノム異常の解析、プロテオーム解析、シグナル伝達異常の解析、薬剤スクリーニング等を行うことができる。これらの研究により、白血病患者幹細胞特異的なシグナル伝達機構や細胞表面分子を同定し、それらを標的とした白血病患者幹細胞特異的な治療法の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

本研究の鍵となる AML 患者由来白血病患者の iPS 細胞化のため、Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4 の 4 因子導入に加えて下記に述べるいくつかの方法を併用して多方面から試みる。

1) 白血病患者鍵分子の一時的ノックダウン; CML の発症は染色体転座 t(9;22) により産生される BCR/ABL キメラ遺伝子に起因する。CML はこの一つの遺伝子異常、いわば 1 hit で発症すると言われ、実際にマウスでも BCR/ABL 遺伝子を骨髄細胞に導入して骨髄移植を行うと比較的早期に CML を発症する。一方、AML は一般的に分化ブロックおよび増殖異常の 2 つの分子異常により発症すると考えられており (2 hit theory)、実際に代表的な染色体転座産物である AML1/ETO キメラ遺伝子を単独でマウスの骨髄細胞に導入して移植を行っても AML を発症しない。我々は既に CML からの iPS 細胞の誘導に成功しているが、一方で AML 細胞の iPS 化ができない理由として、2 hit の遺伝子異常が AML に存在することが候補に挙がる。そこで、白血病患者鍵分子の一時的ノックダウンを行うことで遺伝子異常を 1 hit リセットした上で iPS 細胞化を試みる。白血病患者細胞をリプログラミングするに当たり、分化した白血病患者細胞より、未分化な分画 (例えば CD34 陽性細胞) をスタートに置くほうがことが一見有利なように思えるが、その点に関しては現時点では全く不明である。当初、iPS 細胞の作製は CD34 陽性造血前駆細胞からの誘導方法が開発されたが、近年、ヒト末梢血中のリンパ球や単球からも同様の技術で iPS 細胞が作製されている (Seki et al. Cell Stem Cell 2010, Loh et al. Cell Stem Cell 2010, Staerk et al. Cell Stem Cell 2010)。これらのことから、例えば分化ブロックを解除し、1 hit リセットした状態、いわば AML らしさを損なって正常細胞に近い血液細胞をリプログラミングするような戦略も有望である。具体的には、代表的な白血病患者キメラ遺伝子である AML1/ETO や CBF/MYH11、PML/RAR、MLL/ENL などを標的とする。また、AML は heterogenous な疾患だが、よりユニバーサルな標的として、造血細胞分化のマスターレギュレーターである PU.1 や CEBP、AML1 などの分子や、PI3K/AKT、Ras/Raf/MEK/ERK、JAK/STAT シグナル伝達系などの構成因子のノックダウンを組み合わせる。これらのノックダウンはテトラサイクリン存在下で ON となるように設計した上でレンチウィルスで AML 細胞に導入し、リプログラミングの過程の様々な時期で ON/OFF を自在に制御することで iPS 細胞化を図り、また iPS 細胞化に成功した後は OFF とすることで、その後の解析に影響を及ぼさないよう、すなわち iPS 細胞から血液細胞に分化させた際に白血病患者細胞本来の機能を損なわないようにする。同様の観点から、レチノイン酸を添加して分化誘導を行いながらリプログラミングを試みる。

2) リプログラミングの効率化; 細胞数の少ない臨床

検体を用いたリプログラミングを効率よく行うために、有効と報告されている方法を試みる。まず、Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4 の 4 因子の導入には、導入効率が高く、なおかつ末梢血 T リンパ球からの iPS 細胞作製にも実績がある (Seki et al. Cell Stem Cell 2010) Sendai virus (Yonemitsu et al. Nature 2000) を用いる (DNAVEC 社の房木ノエミ氏を研究協力者とする; 契約済み)。また、リプログラミングの効率を高めると最近報告された Glis1 (Maekawa et al. Nature 2011) や Lin28 の遺伝子導入 (Yu et al. Science 2007) あるいは p53、その下流の p16 のノックダウンなどを組み合わせる (Hong et al. Nature 2010)。iPS 細胞の樹立を促進することが知られている小分子化合物 (ブチレートやバルプロ酸など) の添加を組み合わせる (Mali et al. Stem Cells 2010, Huangfu et al. Nat Biotechnol 2008)。3) エピジェネティクスからのアプローチ; Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4 の 4 因子の体細胞への導入はエピゲノムを ES 細胞と類似したものに交換するグローバルな作用を持つことが報告されている (Maherali et al. Cell Stem Cell 2007)。このことから、グローバルなエピジェネティクスの変換をきたすような操作は iPS 細胞への誘導を促進する可能性がある。この観点から、DNA メチル化酵素や DNA の脱メチル化に関わる TET ファミリー遺伝子の導入・発現抑制や、ヒストン修飾に関する様々なメチル化酵素・脱メチル化酵素を活性化・不活化することで、iPS 細胞化を試みる。また、Azacitidine (DNA メチル化阻害剤) や DZNep (ポリコム阻害剤) 前述のバルプロ酸 (ヒストン脱メチル化酵素阻害剤) 等の薬剤添加の効果を検討する。

研究が計画通り進まないことを考慮し、AML マウスモデルの白血病細胞 (MLL 白血病、AML1/ETO 陽性白血病、MOZ/TIF2 陽性白血病等) を用いた iPS 細胞化や、これまでに iPS 細胞樹立の報告がない他の白血病からの iPS 細胞樹立についても同様の工夫をして条件検討を行う。複雑で heterogenous なヒトの AML と比較して遺伝子異常がコントロールされ、単純化されたマウスモデルを用いて条件検討を行うことは、本課題の遂行のために重要であると考えられる。

白血病 iPS 細胞が得られた場合は血球系に分化誘導することが可能かどうか検討する。すでに血球分化誘導の条件は、CML 由来 iPS 細胞を用いた研究により樹立している。さらに、分化誘導した血液細胞を免疫不全マウスへ骨髄移植し、造血細胞、特に白血病の再構築が可能かどうか観察する。得られた白血病細胞の各分化段階を単離して免疫不全マウスに移植し、限界希釈法により白血病幹細胞活性を有する細胞集団を同定する。

#### 4. 研究成果

AML からの iPS 細胞樹立については、様々な細胞集団を純化した上での iPS 細胞化や、p53 のノックダウンなど iPS 細胞化を効率化する試み、分化誘導修飾物質の添加、エピジェネティック制御因子の阻害物質の添加、造血細胞分化のマスターレギュレーターの抑制などを試行したが、樹立には至らなかった。一方で、同様の手法を用いて慢性骨髄単球性白血病 (CMMoL) からの iPS 細胞 (CMMoL-iPS) 樹立に世界で初めて成功し、CMMoL-iPS および血球に分化させた細胞が正常由来細胞と比較して増殖能が亢進していることを示した。またエピゲノム・トランス

クリプト ム解析により、CMMoL の標的遺伝子候補をいくつか同定した。

CMMoL-iPS 細胞を iPS-Sac 法で血球へ分化誘導した結果、健常人の骨髄 CD34 陽性細胞由来 iPS 細胞 (Normal-iPS 細胞) と同様に多数の血球細胞を得ることが可能であった。元の CMMoL 細胞は染色体転座 (46XY, +1, der(1;7)(q10;p10)) および EZH2 I713T 変異、RUNX1 F97C 変異、NRAS G13D 変異、P53 P72R 変異を有していたが、CMMoL-iPS 細胞由来血球においても同様の染色体異常および遺伝子異常が存在することを確認した。次に血球分化後に造血幹・前駆細胞が多数含まれる CD34 陽性 CD43 陽性細胞を用いて、半固形培地 (MethoCult™ H4434 Classic: SCF、GM-CSF、IL-3、EPO を含む) にてコロニー形成能を評価した結果、CMMoL-iPS 細胞由来血球は Normal-iPS 細胞由来血球と比較して、多数のサイズの大きい造血コロニー (特に CFU-GM コロニーと CFU-GEMM コロニー) を形成した。さらに、Normal-iPS 由来造血コロニーはほとんどマクロファージなど分化した細胞で構成されていたのに対し、CMMoL-iPS 由来造血コロニーは多数の単芽球により構成されていた。表面マーカー解析を行った結果、CMMoL-iPS 由来造血コロニーでは CD34 陽性の造血幹・前駆細胞、CD13 陽性の骨髓系細胞の増加を認めた。特に CD13 陽性細胞の中でも CD14 陽性の単球系細胞および CD14 陰性 CD24 陽性の未熟な顆粒球系細胞の増加を認めた。末梢血における CD14 陰性 CD24 陽性細胞の増加は CMMoL に特徴的な所見であり (Blood. 115:78-88, 2010)、これらの結果は CMMoL-iPS 細胞由来血球が CMMoL の特徴を反映していると考えられた。半固形培地を用いて colony replating assay を行った結果、Normal-iPS 細胞由来血球は 3 継代目以降ほとんどコロニー形成が認められなかったが、CMMoL-iPS 細胞由来血球は 4 継代目以降も多数の造血コロニーを産生した。さらに、サイトカインを含まない半固形培地 MethoCult™ H4230 にてコロニー形成能を評価した結果、Normal-iPS 細胞由来血球はほとんどコロニー形成不可能であったが、CMMoL-iPS 細胞由来血球は多数の自発的コロニー形成を認めた。これらの結果は、CMMoL-iPS 細胞由来血球が元の CMMoL 細胞の白血化能を反映していることを示していると考えられた。以上より、世界初の CMMoL ヒト疾患モデルの作製に成功した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

1. Kagoya Y, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, Kobayashi H, Saito T, Iwakura Y, Kurokawa M. NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  positive feedback loop with active proteasome machinery supports myeloid leukemia initiating cell capacity. Journal of Clinical Investigation, 2014, 124:528-42
2. Watanabe-Okochi N, Yoshimi A, Sato T, Ikeda T, Kumano K, Taoka K, Satoh Y, Shinohara A, Tsuruta T, Masuda A, Yokota H, Yatomi Y, Takahashi K, Kitaura J, Kitamura T, Kurokawa M. The shortest isoform of C/EBP $\beta$ , Liver inhibitory protein (LIP), collaborates with Evi1 to induce AML in a mouse BMT model. Blood 2013, 121:4142-55

3. Ueda K, Yoshimi A, Kagoya Y, Nishikawa S, Marquez V, Nakagawa M, Kurokawa M. Inhibition of histone methyltransferase EZH2 depletes leukemia stem cell of MLL fusion leukemia through up-regulation of p16. *Cancer Science*, in press.
  4. Toya T, Yoshimi A, Morioka T, Arai S, Ichikawa M, Usuki K, Kurokawa M. Development of hairy cell leukemia in familial platelet disorder with predisposition to acute myeloid leukemia. *Platelets*, in press.
  5. Sato T, Goyama S, Kataoka K, Nasu R, Tsuruta-Kishino T, Kagoya Y, Nukina A, Kumagai K, Kubota N, Nakagawa M, Arai S, Yoshimi A, Honda H, Kadowaki T, Kurokawa M. Evi1 Defines Leukemia-initiating Capacity and Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. *Oncogene*, in press.
  6. Tanaka M, Suzuki HI, Shibahara J, Kunita A, Isagawa T, Yoshimi A, Kurokawa M, Miyazono K, Aburatani H, Ishikawa S, Fukayama M. EVI1 oncogene promotes KRAS pathway through suppression of microRNA-96 in pancreatic carcinogenesis. *Oncogene*, in press.
  7. Nukina A, Kagoya Y, Watanabe-Okochi N, Arai S, Ueda K, Yoshimi A, Nannya Y, Kurokawa M. Single-cell gene expression analysis reveals clonal architecture of blast-phase chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, in press.
  8. Yamazaki S, Nakamura F, Yoshimi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Safety of high-dose micafungin for patients with hematological diseases. *Leukemia & Lymphoma*, in press.
  9. Uni M, Yoshimi A, Nakamura F, Takazawa Y, Fukayama M, Kurokawa M. Successful allogeneic stem cell transplantation for Lennert lymphoma. *Annals of Hematology* 2013, 92:859-60
  10. Ichikawa M, Yoshimi A, Nakagawa M, Nishimoto N, Watanabe-Okochi N, Kurokawa M. A Role for RUNX1 in Hematopoiesis and Myeloid Leukemia. *International Journal of Hematology* 2013, 97:726-34
  11. Morita K, Yoshimi A, Masuda A, Ichikawa M, Yatomi H, Kurokawa M. Unique association of Waldenström macroglobulinemia with optic neuritis and monoclonal T-cell expansion. *International Journal of Hematology* 2013, 98:247-9
  12. Uni M, Yoshimi A, Maki H, Maeda D, Nakazaki K, Nakamura F, Fukayama M, Kurokawa M. Successful treatment with recombinant thrombomodulin for B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome complicated by disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2013, 6:1190-4
  13. Iizuka H, Yoshimi A, Yamamoto G, Masuda A, Nannya Y, Ichikawa M, Yatomi Y, Kurokawa M. Treatment with azacitidine for myelodysplastic syndrome transformed from essential thrombocythemia. *Rinsho Ketsueki* 2013, 54:468-72
  14. Watanabe-Okochi N, Yoshimi A, Sato T, Ikeda T, Kumano K, Taoka K, Satoh Y, Shinohara A, Tsuruta T, Masuda A, Yokota H, Yatomi Y, Takahashi K, Kitaura J, Kitamura T, Kurokawa M. The shortest isoform of C/EBP $\beta$  Liver inhibitory protein (LIP), collaborates with Evi1 to induce AML in a mouse BMT model. *Rinsho Ketsueki* 2013, 54:749-58
  15. Uni M, Nakamura F, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Hosoi A, Nakazaki K, Nannya Y, Fukayama M, Kurokawa M. Transformation of follicular lymphoma in the retroperitoneal muscles demonstrated by CT-guided needle biopsy of FDG-avid lesions; case series. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2013, 7: 402-6
  16. Yoshimi A, Yamamoto G, Goto T, Fukayama M, Kurokawa M. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver with graft-versus-host disease. *Annals of Hematology* 2012, 91:1501-2
  17. Miyauchi M, Yoshimi A, Nannya Y, Takazawa Y, Ichikawa M, Fukayama M, Kurokawa M. Efficacy of pleural biopsy for diagnosis of pleural effusion due to chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, 2012, 96:146-8
  18. 吉見昭秀, 黒川峰夫. ゲノム創薬時代の血液疾患分子標的薬の研究. *日本臨牀* 2014,72:1005-1011
  19. 吉見昭秀, 黒川峰夫. 白血病幹細胞と clonal evolution. *日本臨牀* 2014,72:1012-1017
  20. 吉見昭秀. AML の予後を規定する遺伝子発現. *血液内科* 2014,68:267-272
  21. 吉見昭秀. 鉄欠乏性貧血の雑学. *Medical Practice* 2013,30:896
  22. 吉見昭秀. 難治性 AML の遺伝子発現プロファイル. *血液内科* 2012,65:665-669
  23. 吉見昭秀, 黒川峰夫. 難治性 AML における遺伝子発現異常. *最新医学* 2012,67:2466-2471
  24. 吉見昭秀, 黒川峰夫. 正常核型急性骨髄性白血病における遺伝子変異とその意義. *Medical Practice* 2012,29:1295-1298
  25. 吉見昭秀. 白血病がん遺伝子 Evi1 を介したエピゲノム異常とシグナル異常. *血液内科* 2012,64:179-184
- [学会発表](計 30 件)
1. 第 8 回血液学若手研究者勉強会(麒麟塾) Evi1 はポリコム複合体との相互作用を介してエピジェネティックに PTEN の発現を抑制し、AKT/mTOR シグナルを活性化する 吉見昭秀, 合山進, 渡辺-大河内直子, 吉識由美子, 南谷泰仁, 仁田英里子, 荒井俊也, 佐藤智彦, 島辺宗健, 中川正宏, 今井陽一, 北村俊雄, 黒川峰夫 2012 年 7 月 7 日, 品川
  2. 第 71 回日本癌学会学術総会. NF-kB-TNF- $\alpha$  positive feedback loop is universally

- essential for maintenance of myeloid leukemia stem cells. Yuki Kagoya, Akihide Yoshimi, Shunya Arai, Masahiro Nakagawa, Keiki Kumano, Mineo Kurokawa. Sep 19-21, 2012, Sapporo, Japan
3. 第 71 回日本癌学会学術総会. The histone methyltransferase EZH2 plays a crucial role in MLL-related leukemia. Koki Ueda, Akihide Yoshimi, Masahiro Nakagawa, Satoshi Nishikawa, Keiki Kumano, Mineo Kurokawa. Sep 19-21, 2012, Sapporo, Japan
  4. 第 74 回日本血液学会総会. NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$  positive feedback loop is essential for maintenance of myeloid leukemia stem cells. Yuki Kagoya, Akihide Yoshimi, Shunya Arai, Masahiro Nakagawa, Keiki Kumano, Mineo Kurokawa. Oct 19-21, 2012, Kyoto, Japan
  5. 第 74 回日本血液学会総会. The histone methyltransferase EZH2 plays a crucial role in MLL-related leukemia. Koki Ueda, Akihide Yoshimi, Masahiro Nakagawa, Satoshi Nishikawa, Keiki Kumano, Mineo Kurokawa. Oct 19-21, 2012, Kyoto, Japan
  6. 第 74 回日本血液学会総会. Identification of microRNAs targeting Evi-1. Jun Lu1 Shigeyoshi Oba, Akihide Yoshimi, Kiyoshi Ando, Kazuhiro Morishita, Mineo Kurokawa, Ai Kotani. Oct 19-21, 2012, Kyoto, Japan
  7. 54th ASH Annual Meeting and Exposition NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  Positive Feedback Loop with Active Proteasome Machinery Supports Myeloid Leukemia Initiating Cell Capacity. Yuki Kagoya, Akihide Yoshimi, Shunya Arai, Keisuke Kataoka, Masahiro Nakagawa, Keiki Kumano and Mineo Kurokawa. December 8-11, 2012, Atlanta, GA, USA
  8. 54th ASH Annual Meeting and Exposition Inhibition of EZH2 Depletes MLL Fusion Leukemia Stem Cells Through Restoration of p16 Expression. Koki Ueda, Akihide Yoshimi, Masahiro Nakagawa, Satoshi Nishikawa, Victor E Marquez, Keiki Kumano and Mineo Kurokawa. December 8-11, 2012, Atlanta, GA, USA
  9. 第 17 回造血器腫瘍研究会. 家族性血小板異常症の病態解析. 飯塚浩光、吉見昭秀、間野博行、荒井俊也、黒川峰夫. 2013 年 2 月 2 日、宮崎
  10. Keystone Symposia Stem Cell Regulation in Homeostasis and Disease. NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  positive feedback loop with active proteasome system controls leukemia stem cell capacity. Yuki Kagoya, Akihide Yoshimi, Keisuke Kataoka, Masahiro Nakagawa, Keiki Kumano, Shunya Arai, Mineo Kurokawa. February 24-March 1, 2013, Banff, Alberta, Canada
  11. Keystone Symposia Stem Cell Regulation in Homeostasis and Disease EZH2 targeting as a therapeutic strategy against MLL fusion leukemia stem cell. Koki Ueda, Akihide Yoshimi, Masahiro Nakagawa, Satoshi Nishikawa, Keiki Kumano, and Mineo Kurokawa. February 24-March 1, 2013, Banff, Alberta, Canada
  12. The 11th Stem Cell Research Symposium Adiponectin promotes proliferation of hematopoietic cells in vivo. Yosuke Masamoto, Shunya Arai, Tomohiko Sato, Akihide Yoshimi, Iseki Takamoto, Naoto Kubota, Takashi Kadowaki, Mineo Kurokawa. May 17, 2013, Tokyo, Japan
  13. The 11th Stem Cell Research Symposium Constitutive NF- $\kappa$ B activation maintained by autocrine TNF- $\alpha$  signaling and active proteasome system supports leukemia stem cell capacity. Yuki Kagoya, Akihide Yoshimi, Keisuke Kataoka, Masahiro Nakagawa, Kumano Keiki, Shunya Arai, Mineo Kurokawa. May 17, 2013, Tokyo, Japan
  14. 第 53 回リンパ網内系学会総会. 発難治性 T 細胞リンパ腫にに対する modified ESHAP 療法の後方視的検討. 木暮泰寛、吉見昭秀、植田航希、南谷泰仁、市川幹、中村文彦、黒川峰夫. 2013 年 5 月 16 日-18 日、京都
  15. 第 17 回日本がん分子標的治療学会学術集会. TNF $\alpha$  の自己分泌能と高いプロテアソーム活性による NF- $\kappa$ B の恒常的活性化が骨髄性白血病幹細胞の増殖に重要な役割を担う. 籠谷勇紀、吉見昭秀、黒川峰夫. 2013 年 6 月 12 日-14 日 京都
  16. Runx Workshop 2013. Pathological analysis of familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. Akihide Yoshimi, Hiromitsu Iizuka, Takashi Toya, Tomohiko Sato, Masahito Kawazu, Keiki Kumano, Motoshi Ichikawa, Keita Kirito, Hiroyuki Mano, Shunya Arai, Mineo Kurokawa June 16-19, 2013, Wilsede, Germany
  17. 第 72 回日本癌学会総会. Exome sequencing combined with single cell sequencing reveals genetic mechanisms of malignant transformation in FPD/AML. Akihide Yoshimi, Takashi Toya, Hiromitsu Iizuka, Shunya Arai, Masahiro Nakagawa, Masahito Kawazu, Motoshi Ichikawa, Keita Kirito, Hiroyuki Mano, Mineo Kurokawa October 3-5, 2013, Yokohama, Japan
  18. 第 72 回日本癌学会総会. JAK2V617F mutation evokes paracrine DNA damage to adjacent cells and drives leukemic transformation. Yuki Kagoya, Akihide Yoshimi, Takako Tsuruta-Kishino, Keisuke Kataoka, Shunya Arai, Mineo Kurokawa. October 3-5, 2013, Yokohama, Japan
  19. 第 76 回日本血液学会学術集会. Clonal and mutational evolution reveals genetic mechanisms of leukemia transformation of FPD/AML. 吉見昭秀、遠矢 嵩、飯塚浩光、荒井俊也、中川正宏、河津正人、市川幹、桐戸敬太、間野博行、黒川峰夫 October 11-13, 2013, Sapporo, Japan
  20. 第 76 回日本血液学会学術集会. JAK2V617F mutation evokes paracrine DNA damage to adjacent cells and drives leukemic transformation. 籠谷勇紀、吉見昭秀、鶴田貴子、片岡圭亮、荒井俊也、黒川峰夫 October 11-13, 2013, Sapporo, Japan
  21. 第 76 回日本血液学会学術集会. Modified ESHAP

- regimen for relapsed/refractory T-cell lymphoma: A retrospective analysis. 木暮 泰寛、吉見 昭秀、植田 航希、南谷 泰仁、市川 幹、中村 文彦、黒川 峰夫. October 11-13, 2013, Sapporo, Japan
22. 第 76 回日本血液学会学術集会. Adiponectin promotes proliferation of hematopoietic cells *in vivo*. 正本 庸介、荒井 俊也、佐藤 智彦、吉見 昭秀、高本 偉碩、窪田 直人、門脇 孝、黒川 峰夫. October 11-13, 2013, Sapporo, Japan
23. 第76回日本血液学会学術集会. Identification of miRNA targeting Evi1. 山本 春菜、横山 和明、呂 軍、大庭 成喜、川俣 豊隆、吉見 昭秀、森下 和広、黒川 峰夫、幸谷 愛. October 11-13, 2013, Sapporo, Japan
24. 55th ASH Annual Meeting and Exposition The Genetic Landscape Of FPD/AML Revealed CDC25C Mutation As a Driver That Promotes Malignant Transformation. Akihide Yoshimi, Takashi Toya, Masahiro Nakagawa, Masahito Kawazu, Yasuhito Nannya, Motoshi Ichikawa, Shunya Arai, Hironori Harada, Kensuke Usuki, Yasuhide Hayashi, Etsuro Ito, Keita Kirito, Hideaki Nakajima, Hiroyuki Mano and Mineo Kurokawa. December 7-10, 2013, New Orleans, USA
25. 55th ASH Annual Meeting and Exposition JAK2V617F Mutation Evokes Paracrine DNA Damage To Adjacent Normal Cells Via Secretion Of Lipocalin-2. Yuki Kagoya, Shunya Arai, Akihide Yoshimi, Takako Tsuruta-Kishino1, Keisuke Kataoka and Mineo Kurokawa. December 7-10, 2013, New Orleans, USA
26. 55th ASH Annual Meeting and Exposition Anti-Obese Hormone Adiponectin Regulates Emergency Hematopoiesis and Antibacterial Response Through Downregulation Of Socs3 In Hematopoietic Progenitor Cells. Yosuke Masamoto, Shunya Arai, Tomohiko Sato, Akihide Yoshimi, Iseki Takamoto, Naoto Kubota, Takashi Kadowaki and Mineo Kurokawa. December 7-10, 2013, New Orleans, USA
27. 55th ASH Annual Meeting and Exposition A Randomized Controlled Study Evaluating The Efficacy Of Aprepitant For Highly Emetogenic Chemotherapies In Hematological Malignancies. Ryo Nasu, Yasuhito Nannya, Akihide Yoshimi, Masataka Hosoi, Kouki Ueda, Yumiko Yoshiki, Shunya Arai, Akihito Shinohara, Fumihiko Nakamura and Mineo Kurokawa. December 7-10, 2013, New Orleans, USA
28. 第 36 回日本分子生物学会年会. Single-cell gene expression analysis reveals clonal architecture of blast-phase chronic myeloid leukemia. 貫名有香, 籠谷勇紀, 大河内直子, 植田航希、吉見昭秀、南谷泰仁、荒井俊也、黒川峰夫. 神戸 2013.12.3-6
29. American Association for Cancer Research 2014. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. Akihide Yoshimi, Takashi Toya, Masahito Kawazu, Toshihide Ueno, Ayato Tsukamoto, Hiromitsu Iizuka, Masahiro Nakagawa, Yasuhito Nannya, Shunya Arai, Motoshi Ichikawa, Hironori Harada, Kensuke Usuki, Yasuhide Hayashi, Etsuro Ito, Keita Kirito, Hideaki Nakajima, Hiroyuki Mano, Mineo Kurokawa. April 5-9, 2014, San Diego, USA
30. AACR 2014. Evi1 Defines Leukemia-initiating Capacity and Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. Tomohiko Sato, Susumu Goyama, Keisuke Kataoka, Ryo Nasu, Takako Tsuruta-Kishino, Yuki Kagoya, Arika Nukina, Katsuyoshi Kumagai, Naoto Kubota, Masahiro Nakagawa, Shunya Arai, Akihide Yoshimi, Hiroaki Honda, Takashi Kadowaki and Mineo Kurokawa. April 5-9, 2014, San Diego, USA
- 〔図書〕(計1件)
1. 吉見昭秀、黒川峰夫  
『カラーテキスト血液病学第2版』(in Japanese)  
第2章D. 骨髄系腫瘍の発症機構 2013; 46-57
- 〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)
- 〔その他〕  
ホームページ等  
[https://sites.google.com/site/akihideyoshimi/w/ebsite\\_akihideyoshimi](https://sites.google.com/site/akihideyoshimi/w/ebsite_akihideyoshimi)
6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
吉見 昭秀 (Yoshimi, Akihide)  
東京大学・医学部附属病院・特任助教  
研究者番号: 80609016
- (2) 研究分担者 (なし)
- (3) 連携研究者 (なし)