

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 3 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460677

研究課題名(和文)メディエーター転写共役複合体が司る造血ニッチ維持機構と病態の解析

研究課題名(英文) Analysis of altered hematopoietic niche mechanisms mediated by transcriptional coregulator complex Mediator

研究代表者

伊藤 光宏 (Ito, Mitsuhiro)

神戸大学・保健学研究科・教授

研究者番号：50362794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：生後の血球は骨髄で産生され、白血病細胞の増殖の主な場も骨髄であるが、血球産生においては環境が重要であり、最近、間葉系間質細胞が様々な因子を産生して正常および悪性の造血環境の主体を担うことがわかってきた。私達は基本的転写共役因子複合体メディエーターを構成するMED1が様々な造血環境因子を産生すること、中でもペリオスチンを産生して正常および悪性造血の環境を担うことを見出した。ペリオスチンは骨髄間質細胞で産生され、血球との接触により産生が促進し、インテグリン $\alpha 3$ という受容体を介して、骨髄間質細胞自身に、またおそらくは血球側にも直接、働くことによってこの機能を発揮すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Both normal and leukemic blood cells are produced and proliferate in the bone marrow, and these processes are now known to be supported by various soluble factors produced by the mesenchymal stromal cells. We have found that the MED1 subunit of master transcriptional coregulatory complex Mediator at least partially employs these processes through regulating production of a variety of soluble factors, and that periostin under the transcriptional control of MED1 supports normal and malignant blood cell production in these processes. Periostin is produced by the mesenchymal stromal cells, and the production is enhanced by a direct contact with blood cells. Periostin acts on mesenchymal stromal cells themselves, and probably also directly on blood cells, through its cognate receptor integrin $\alpha 3$.

研究分野：血液学・腫瘍学・分子生物学

キーワード：転写メディエーター MED1 造血ニッチ 間葉系間質細胞 ペリオスチン 転写調節

1. 研究開始当初の背景

私達は約 30 個のサブユニットからなる約 2MDa の巨大な複合体メディエーターをクローニングし、本複合体が RNA ポリメラーゼ II ホルモン複合体の構成成分であり全転写に必須である一方、異なるサブユニットが様々な転写因子と特異的に結合してシグナルを最終的に統合する細胞内シグナル伝達の終点であることを示した。このように、メディエーターは基本的な転写共役因子複合体であるが、そのサブユニットには全転写に必須のコアになるものと、全転写には必須でないが特異的アクチベーターのシグナルを受ける特異的コアアクチベーターの機能を持つものが存在する。私達は、特に MED1 サブユニットが核内受容体や GATA1 に特異的なコアアクチベーターとして、細胞の増殖・分化・恒常性に極めて重要な役割を果すことをこれまで示してきた。

私達は、血球においても、MED1 がレチノイン酸受容体(RAR α) やビタミン D 受容体(VDR)を介する顆粒球/単球分化や GATA1 を介する赤芽球分化において担う役割とその機序を示し、MED1 が様々な血球分化を司ることを明らかにした。さらに MED1 の造血ニッチにおける役割を示して基本的転写共役因子が特異的にニッチ機能を担うことを始めて提唱した。このように、メディエーターは造血全体の鍵を担う転写共役因子複合体であることが明らかになってきた。

2. 研究の目的

造血ニッチは、骨髄の間葉系間質細胞(MSC)などが構成する。これら間葉系細胞による造血幹細胞(HSC)支持の分子機構は Ang-1/Tie-2、CXCL12/CXCR4、OPN/CD44、N-cadherin、Wnt、Notch などが提唱されている。

私達は造血ニッチで MED1 の造血支持能における役割を解析するモデルとして造血支持能が知られている胎児線維芽細胞(MEF)を用いて検討したところ、MED1 欠損 MEF の造血幹・前駆細胞(HSPC)支持能の低下を発見した。MED1 欠損 MEF ではいくつかの分子の発現が特異的に低下していた。私達はこのうち OPN と FGF7 が MED1 の下流にあり、HSPC の支持・増殖機構の少なくとも一部を担うことを証明し発表している。本研究は、OPN と FGF7 以外の MED1 下流の分子について、特にペリオスチン(POSTN)に焦点をあて、HSPC や白血病細胞を支持するのかを調べ、ニッチにおけるメディエーターの役割を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養。C57BL6 マウス由来 MEF、293T 細胞、OP-9 細胞、MS-5 細胞、MB-1 細胞を用いた。

(2) 骨髄細胞培養とコロニーフォーミングアッセイ。ゼラチンでコートした 12 穴プレートに、マイトマイシン C 処理を行った MEF、MS-5、または OP-9 細胞を播種し、マウス骨髄細胞または MB-1 骨髄芽球性白血病細胞を播種して共培養を行った。様々な濃度のリコンビナントマウス (rm) POSTN、または抗 POSTN 抗体を添加して培養した。

長期培養では 4 週間培養後にトリプシンで接着性及び非接着性の全ての細胞を剥がして回収し、メチルセルロース培地で形成されたコロニーの数をカウントした。

(3) DNA 合成能。24 穴プレートの共培養系に BrdU を添加して 12 時間培養した後、細胞に取り込まれた BrdU 量を測定した。

(4) RNA 発現の定量。細胞から採取した total RNA を cDNA に変換し、RNA 発現量を定量した。内部標準遺伝子として GAPDH を同時に測定した。

(5) ウエスタンブロットと ELISA。細胞抽出液を SDS-PAGE により分画し、定法に従ってウエスタンブロットで蛋白発現を調べた。POSTN の定量には ELISA を用いた。

4. 研究成果

(1) MED1 欠損細胞における POSTN 発現の減少。MED1 欠損 MEF の POSTN の mRNA 発現量を調べたところ、野生型に比べて約 4 分の 1 に減少していた。しかし、MED1 欠損細胞に MED1 を戻しても POSTN 発現は回復しなかった。このことから、POSTN は MED1 の直接の標的遺伝子でなく発現誘導は間接的であると考えられる。蛋白レベルの POSTN の発現を培養上清の ELISA で検討したところ、MED1 欠損上清で約半分に減少していた。

(2) Periostin の発現細胞。マウス骨髄間質細胞及びマウス骨髄細胞における periostin の発現量を RT-qPCR で解析したところ、POSTN mRNA 発現はマウス骨髄細胞、マウス間葉系幹細胞(MSC)、マウス骨髄間質細胞 OP-9 に認められるが、マウス骨髄間質細胞 MS-5 細胞における発現は極めて低かった。蛋白レベルでは、培養上清の POSTN 濃度は骨髄細胞のほか、間葉系細胞に発現していた。しかし、その発現量は RNA レベルに比して OP-9 細胞では少なく、MS-5 細胞、MSC で多かった。

この結果より、POSTN は骨髄細胞と間質細胞の両者が産生し、細胞間隙に放出されると考えられる。また POSTN が骨髄細胞に作用するとすれば、マウス間質細胞からの傍分泌と、マウス骨髄細胞自身の自己分泌との両方の様式が考えられる。

(3) MEF 由来 POSTN による骨髄細胞の増殖と HSPC 維持。Med1^{-/-} MEF は、野生型 MEF に比べて造血支持能が低下する。寡少な

POSTN がこの形質に関与するか、我々は *Med1*^{+/+} MEF または *Med1*^{-/-} MEF と骨髄細胞との共培養系に、抗 POSTN 抗体またはリコンビナントマウス POSTN を添加して検討した。

Med1^{+/+} MEF と骨髄細胞との共培養系に抗 POSTN 抗体またはコントロールとしてウサギ IgG を添加したところ、抗体添加群で骨髄細胞数及び DNA 合成能、LTC-IC 数 (HSPC 維持能を示す) が低下した。LTC-IC を形成するコロニーに赤芽球系と骨髄単球系の偏りはなかった。一方、*Med1*^{-/-} MEF と骨髄細胞との共培養系にリコンビナントマウス POSTN を添加したところ、コントロールに比べ骨髄細胞数、DNA 合成能、LTC-IC 数が回復した。骨髄細胞数の測定でトリパンブルー染色陽性細胞はいずれも 5% 以下であり、死細胞に差はなかった。以上のことから、POSTN が骨髄細胞の増殖と HSPC 支持を担うこと、特にニッチ側の産生する POSTN の重要性が示唆される。

(4) マウス骨髄間質細胞 POSTN による骨髄細胞増殖と HSPC 維持。MEF は骨髄間質細胞ではない。そこで、マウス骨髄間質細胞 MS-5 と OP-9 を用いて MEF と同様の実験を行った。

MS-5 細胞との共培養の結果、POSTN 抗体を添加するとコントロールに比べて骨髄細胞数および DNA 合成能が有意に低下した。一方、MS-5 との共培養系にリコンビナント POSTN を添加すると骨髄細胞数及び、DNA 合成能が増加した。抗体による細胞増殖の抑制は OP-9 細胞との共培養でも再現された。以上の骨髄細胞数測定の際、トリパンブルー染色陽性細胞はいずれも 5% 未満であり、死細胞に差はなかった。さらに、MS-5 細胞との共培養を、抗 POSTN 抗体の存在下で 8 週間の長期的な培養を行い LTC-IC 数の評価を行ったところ、LTC-IC 数は低下した。このさい、コロニーのタイプにはっきりした偏りは指摘しえなかった。これらの結果により、POSTN が培養系において骨髄細胞の増殖及び HSPC の支持を行うとする仮説の妥当性が確かめられた。

(6) 骨髄細胞との共培養による間質細胞 POSTN の産生増加。血球とニッチ細胞の接着による POSTN の発現の変化を培養上清 POSTN の ELISA で調べたところ、MS-5 細胞と OP-9 細胞のいずれも骨髄細胞と共培養を行うことによって分泌量が増加した。細胞内ないし表面の POSTN は、共培養後も変化はなかった、mRNA 発現は、MS-5 細胞では、骨髄細胞と共培養して 6 時間後以降に、OP-9 細胞では 12 時間以後に、発現が著明に上昇した。

一方で、トランスウェルを用いて物理的な接着を除外した上で骨髄細胞と共培養を行ったところ、MS-5 および OP-9 のいずれの間質細胞も POSTN の mRNA 発現の増加を示さなかった。このことから POSTN の発現増加

は細胞接着に依存することが示唆され、接着の重要性を示唆する。また、POSTN の転写の増加は共培養後、6 時間以上経過してから出現することから、共培養による直後のシグナル伝達を受けてのものではなく間接的な効果によることが示唆され、増加した POSTN は ECM 蛋白もしくはマトリセル蛋白として細胞外に放出されてニッチ機能を担うと考えられる。

(7) POSTN 受容体である Integrin $\alpha\beta 3$ の発現。次に、POSTN が HSPC の支持を担う機序について検討した。POSTN 受容体として Integrin $\alpha\beta 3$ や $\alpha\beta 5$ が同定され、 $\alpha\beta 3$ を介したシグナルによりさまざまな生体内現象が引き起こされる。そこで、 $\alpha\beta 3$ を中心にその発現分布を解析した。

定量 RT-PCR によりマウスの間質細胞及び骨髄細胞中のこれら Integrin の発現を調べたところ、骨髄細胞は $\beta 3$ と $\beta 5$ を多く発現する一方、 $\alpha\beta$ は少量であった。間質細胞や MEF は様々な程度にこれらを発現していた。一方、Western プロットによる蛋白発現の解析では、間質細胞と MEF と MSC はいずれも、 $\alpha\beta$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 5$ を全て強く発現する一方、血球側では検出感度以下であった。骨髄細胞全体で見ているため、造血幹細胞での発現は不詳であるが、少なくとも骨髄全体としては POSTN 受容体の発現はあってもごく少量であり、むしろ間質細胞側に強い発現があることがわかる。

(8) POSTN による MS-5 細胞の細胞内伝達の活性化。MS-5 細胞は単独培養では POSTN の発現が低い、骨髄細胞との共培養で発現が著増する。またその受容体を多量に発現する (上記)。そこで、MS-5 細胞に外因性の POSTN を添加すると Integrin の下流にシグナルが伝達するかを調べた。MS-5 細胞にリコンビナントマウス POSTN を添加すると、10 分後には、直接の下流である focal adhesion kinase (FAK) 及びその下流の MAP キナーゼ (MAPK) のリン酸化が著明に誘導された。同様の結果は OP-9 細胞でも観察された。これらの結果より、POSTN が骨髄間質細胞上の Integrin を介して骨髄間質細胞内にシグナル伝達を行うこと、すなわちニッチにおいて POSTN がオートクリンまたはパラクリンの様式で、ニッチ間質細胞上の Integrin 下流シグナルを刺激することによって、間接的に HSPC の支持が行われている可能性が示唆された。

(9) POSTN によるニッチ依存性骨髄芽球性白血球細胞株 MB-1 細胞の支持。OP-9 細胞と MS-5 細胞の共培養系に抗 POSTN 抗体を添加し、MB-1 細胞の敷石状領域及び細胞数をカウントした結果、敷石状領域形成能は OP-9 では 4 日目以降、MS-5 では 3 日目以降に抑制が確認され、細胞数はいずれも 4 日目以降に低下した。同様に DNA 合成能もコントロールに比べ有意

に低下した。以上の結果より、抗POSTN抗体がMB-1細胞の幹細胞様の性質を阻害すること、すなわち白血病幹細胞ニッチの機能を低下させることが示唆された。一方、MS-5細胞とMB-1細胞との共培養系にリコンビナントマウスPOSTNを添加したところ、MB-1細胞数およびDNA合成能の増加が見られたが、敷石状領域数に有意な差は見られなかった。POSTNとIntegrinの交差性はヒトとマウスで共通であるため、添加したPOSTNがMS-5細胞に作用したのか、MB-1細胞に作用したのかは明らかでないが、リコンビナントPOSTNがMB-1細胞の増殖に関与し、より大きな敷石状領域を形成させることが分かる。

(10) まとめ。本研究で、骨髄間質細胞と骨髄細胞の両方から分泌される POSTN が HSPC の支持に重要であり、特に骨髄細胞と接触した間質細胞が分泌する POSTN が重要であって、その機序の少なくとも一部に、骨髄間質細胞の Integrin を介した間接的な機序が存在することが強く示唆される。本研究は造血ニッチ機構において POSTN が HSPC や骨髄性白血病幹細胞の支持を担うニッチ分子であることを示す最初の知見である。近年、微小環境ニッチにおける幹細胞の制御機構の研究が盛んであるが、今回私たちが造血ニッチにおける ECM 蛋白の動態および、メディエーターMED1 の関与を明らかにしたことは、造血ニッチにおける造血幹細胞の支持様式の謎を紐解くヒントの一つとなる。

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 10 件)

1. S. Tanaka, A. Maekawa, L. Matsubara, A. Imanishi, M. Yano, R.G. Roeder, N. Hasegawa, S. Asano, M. Ito. Periostin supports hematopoietic progenitor cells and niche-dependent myeloblastoma cells in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 478, 1706-1712, 2016. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.008.
2. H. Sekine, K. Okazaki, N. Ota, H. Shima, Y. Katoh, N. Suzuki, K. Igarashi, M. Ito, H. Motohashi, M. Yamamoto. The Mediator subunit MED16 transduces NRF2-activating signals into antioxidant gene expression. *Mol. Cell. Biol.* 36, 407-420, 2016. doi: 10.1128/MCB.00785-15.
3. Y. Sanada, K. Yakushijin, T. Nomura, N. Chayahara, M. Toyoda, Y. Minami, N. Kiyota, T. Mukohara, S. Kawamoto, M. Ito, H. Matsuoka, H. Minami. A prospective study on the efficacy of two-dose influenza vaccinations in cancer patients receiving chemotherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 46, 448-452, 2016. doi: 10.1093/jjco/hyw020.
4. Y. Miyata, K. Yakushijin, Y. Inui, Y. Imamura, H. Goto, Y. Mizutani, K. Kurata, S. Kakiuchi, Y. Sanada, Y. Minami, S. Kawamoto, K. Yamamoto, M. Ito, R. Tominaga, H. Gomyo, I. Mizuno, T. Nomura, K. Kitagawa, T. Sugimoto, T. Murayama, H. Matsuoka, H. Minami. A prospective study of the antiemetic effect of palonosetron in malignant lymphoma patients treated with the CHOP regimen. *Int. J. Hematol.* 104, 682-691, 2016.
5. Y. Inui, H. Matsuoka, K. Yakushijin, A. Okamura, T. Shimada, S. Yano, M. Takeuchi, M. Ito, T. Murayama, K. Yamamoto, T. Itoh, K. Aiba, H. Minami. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: management by watchful waiting and observation of early lymphocyte recovery after methotrexate withdrawal. *Leuk. Lymphoma* 56, 3045-3051, 2015. doi: 10.3109/10428194.2015.1022769.
6. S. Kakiuchi, K. Yakushijin, K. Yamamoto, H. Tomioka, Y. Inui, A. Okamura, S. Kawamoto, Y. Minami, T. Murayama, M. Ito, H. Matsuoka, H. Minami. Rhabdomyolysis caused by *Candida parapsilosis* in a patient with acute myeloid leukemia after bone marrow transplantation. *Intern. Med.* 54, 2057-2060, 2015. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4136.
7. Y. Adachi, T. Hino, M. Ohsawa, K. Ueki, T. Murao, M. Li, Y. Cui, M. Okigaki, M. Ito, S. Ikehara. A case of CD10-negative angioimmunoblastic T cell lymphoma with leukemic change and increased plasma cells mimicking plasma cell leukemia: A case report. *Oncol. Lett.* 10, 1555-1560, 2015.
8. Y. Adachi, M. Kosami, N. Mizuta, M. Ito, Y. Matsuoka, M. Kanata, H. Akiyama, T. Murao, M. Li, R. Ieki, S. Ikehara. Benefits of skin biopsy of senile hemangioma in intravascular large B-cell lymphoma: A case report and review of the literature. *Oncol. Lett.* 7, 2003-2006, 2014.
9. S. Mizuta, T. Minami, H. Fujita, C. Kaminaga, K. Matsui, R. Ishino, A. Fujita, K. Oda, A. Kawai, N. Hasegawa, N. Urahama, R. G. Roeder, M. Ito. CCAR1/CoCoA pair-mediated recruitment of the Mediator defines a novel pathway for GATA1 function. *Genes Cells* 19, 28-51, 2014. doi: 10.1111/gtc.12104.

[学会発表](計 50 件)

1. A. Maekawa, N. Hasegawa, S. Tanaka, L. Matsubara, A. Imanishi, M. Yano, R.G. Roeder, S. Asano, M. Ito. Periostin Supports Hematopoietic Stem/progenitor Cells and Niche-dependent Myeloblastoma Cells *in vitro*. 58th Annual Meeting of the American

- Society of Hematology, December 3-6, San Diego, San Diego Convention Center, CA, USA.
- M. Mori, A. Kawai, T. Takahara, T. Fukuoka, E. Koshitani, A. Maekawa, H. Nagasaki, N. Inoue, S. Mononobe, Y. Minematsu, E. Adachi, N. Hasegawa, M. Ito. MED1-dependent and -independent coactivation mechanism of Mediator for GATA1 action. 第 78 回日本血液学会学術集会、2016 年 10 月 13-15 日、パシフィコ横浜、横浜。
 - T. Takahara, A. Kawai, M. Mori, E. Koshitani, T. Fukuoka, N. Inoue, A. Maekawa, H. Nagasaki, Y. Minematsu, S. Mononobe, N. Hasegawa, M. Ito. RAR-binding ability of MED1 is required for high-concentration ATRA-dependent activation of PML-RAR α . 第 78 回日本血液学会学術集会、2016 年 10 月 13-15 日、パシフィコ横浜、横浜。
 - A. Maekawa, S. Tanaka, L. Matsubara, M. Yano, A. Imanishi, A. Yokoi, C. Goto, T. Fukunaga, N. Hasegawa, S. Asano, M. Ito. Periostin supports hematopoietic stem/progenitor cells and niche-dependent myeloblastoma cells. 第 78 回日本血液学会学術集会、2016 年 10 月 13-15 日、パシフィコ横浜、横浜。
 - K. Kurata, K. Yakushijin, I. Mizuno, Y. Inui, H. Gomyo, A. Okamura, R. Tominaga, S. Kawamoto, Y. Minami, A. Maeda, K. Yamamoto, T. Murayama, M. Ito, H. Matsuoka, H. Minami. Delayed absolute lymphocyte count recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with mycophenolate mofetil. 7th Japanese Society of Hematology (JSH) International Symposium, May 13-14, 2016, Awaji, Hyogo, Japan.
 - K. Kurata, K. Yakushijin, I. Mizuno, Y. Inui, A. Okamura, H. Ichikawa, Y. Mizutani, S. Kakiuchi, Y. Miyata, A. Kitao, Y. Saito, Y. Minami, S. Kawamoto, K. Yamamoto, T. Mukohara, M. Ito, H. Matsuoka, H. Minami. Absolute lymphocyte count recovery predicts clinical outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a Japanese population. 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT2016), April 3-6, 2016, Valencia, Spain.
 - A. Maekawa, S. Tanaka, A. Imanishi, M. Yano, L. Matsubara, N. Hasegawa, S. Asano, M. Ito. Periostin supports normal and malignant hematopoietic stem/progenitor cells in vitro. 第 38 回日本分子生物学会年会第 88 回日本生化学会大会合同大会. 2015 年 12 月 1-4 日、神戸国際会議場、神戸。
 - T. Takahara, A. Kawai, M. Mori, G. Tango, Y. Takemoto, A. Maekawa, N. Urahama, N. Hasegawa, M. Ito. Mediator subunit MED1 is required for PML-RAR α fusion protein-induced transcriptional activation in response high concentration all-trans retinoic acid. 第 38 回日本分子生物学会年会第 88 回日本生化学会大会合同大会. 2015 年 12 月 1-4 日、神戸国際会議場、神戸。
 - A. Kawai, T. Takahara, M. Mori, G. Tango, Y. Takemoto, O. Kanda, N. Hasegawa, M. Ito. High-concentration ATRA-dependent activation of PML-RAR α requires Mediator subunit MED1. 第 77 回日本血液学会学術集会, Oct. 26-28, 2015、金沢音楽堂、金沢。
 - S. Tanaka, A. Maekawa, M. Yano, A. Imanishi, N. Hasegawa, Y. Nakao, S. Asano, M. Ito. Periostin supports hematopoietic stem/progenitor cells and niche-dependent myeloblastoma cells. 第 77 回日本血液学会学術集会, Oct. 26-28, 2015、金沢音楽堂、金沢。
 - K. Kurata, K. Yakushijin, A. Okamura, Y. Sanada, H. Goto, Y. Mizutani, S. Kakiuchi, Y. Miyata, Y. Inui, Y. Funakoshi, K. Uryu, S. Kawamoto, Y. Minami, K. Yamamoto, T. Murayama, M. Ito, H. Matsuoka, H. Minami. Absolute lymphocyte count recovery predicts clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The 6th JSH International Symposium 2015, May 22-23, 2015, Karuizawa, Japan.
 - S. Tanaka, A. Maekawa, M. Yano, A. Imanishi, N. Hasegawa, Y. Nakao, S. Asano, M. Ito. Periostin supports normal and malignant hematopoietic stem/progenitor cells in vitro. International Conference on The Tumour Microenvironment in the Haematological Malignancies and its Therapeutic Targeting, European School of Haematology, May 7-9, 2015, Lisbon, Portugal.
 - M. Ito. Relationship to Tissue-specific Stem Cells. AsiaCORD/AHA2015 “Toward an Asian MSC Hybrid Banking System”, May 1-2, 2015, Kobe, Japan.
 - Y. Sanada, K. Yakushijin, T. Nomura, K. Yamamoto, K. Kurata, K. Takenaka, S. Kakiuchi, Y. Miyata, Y. Imamura, M. Nishimura, Y. Funakoshi, Y. Iwamoto, N. Chayahara, M. Toyoda, Y. Minami, N. Kiyota, T. Mukohara, S. Kawamoto, Y. Shimono, M. Ito, H. Matsuoka, H. Minami. Efficacy of the Two-Dose Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Prospective Study. 56th Meeting of the American Society of Hematology, December 6-9, 2014, San Francisco, CA, USA.
 - O. Kanda, Y. Morimoto, K. Matsui, Y. Takemoto, G. Tango, N. Inoue, H. Nagasaki,

- A. Maekawa, N. Hasegawa, R.G. Roeder, M. Ito. Conditional adipocytic hypertrophy and dysfunctioned glucose metabolism via the nuclear receptor-binding ability of MED1. 第 37 回日本分子生物学会年会、平成 26 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜、横浜。
16. G. Tango, K. Matsui, N. Hasegawa, Y. Takemoto, O. Kanda, A. Kawai, M. Mori, T. Takahara, N. Urahama, R.G. Roeder, M. Ito. PPAR γ ligand-dependent adipocytic hypertrophy is mediated by Mediator subunit MED1. 第 37 回日本分子生物学会年会、平成 26 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜、横浜。
17. Y. Takemoto, K. Matsui, O. Kanda, G. Tango, A. Kawai, N. Inoue, H. Nagasaki, A. Maekawa, N. Hasegawa, R.G. Roeder, M. Ito. CCAR1 and CoCoA pair activates PPAR γ 2-induced transcription via Mediator subunit MED1. 第 37 回日本分子生物学会年会、平成 26 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜、横浜。
18. A. Kawai, H. Fujita, S. Mizuta, O. Kanda, Y. Takemoto, G. Tango, T. Takahara, M. Mori, N. Hasegawa, M. Ito. Manner of recruitment of GATA1 coactivators to γ -globin promoter during erythroid differentiation. 第 37 回日本分子生物学会年会、平成 26 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜、横浜。
19. S. Tanaka, R. Ishino, M. Yano, A. Imanishi, A. Maekawa, K. Yonezawa, N. Hasegawa, S. Asano, M. Ito. FGF7 produced by BM stromal cells supports hematopoietic progenitor cells in an autocrine manner. 第 37 回日本分子生物学会年会、平成 26 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜、横浜。
20. A. Imanishi, S. Tanaka, R. Ishino, M. Yano, M. Nagai, A. Maekawa, N. Hasegawa, S. Asano, M. Ito. FGF7 elicits maintenance and growth of stromal cell-dependent human MB-1 myeloblastoma cells. 第 37 回日本分子生物学会年会、平成 26 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜、横浜。
21. M. Yano, R. Ishino, A. Sumitomo, K. Inoue, N. Urahama, A. Imanishi, S. Tanaka, A. Maekawa, N. Hasegawa, S. Asano, M. Ito. Mechanistic analysis of MED1-dependent function of VDR and Runx2 on the *Osteopontin* promoter. 第 37 回日本分子生物学会年会、平成 26 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜、横浜。
22. N. Hasegawa, K. Matsui, K. Oda, S. Mizuta, R. Ishino, A. Kawai, N. Urahama, R.G. Roeder, M. Ito. Role for Mediator subunit MED1 in homeostasis of TSH β gene transcription. 第 37 回日本分子生物学会年会、平成 26 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜、横浜。
23. S. Tanaka, R. Ishino, M. Nagai, M. Yano, A.

- Imanishi, G. Tango, A. Maekawa, N. Hasegawa, S. Asano, M. Ito. FGF7 supports maintenance and growth of stromal cell-dependent growth of human myeloblastoma MB-1 cells. 第 76 回日本血液学会総会、平成 26 年 10 月 31 日 ~ 11 月 2 日、大阪国際会議場、大阪。
24. A. Kawai, H. Fujita, S. Mizuta, O. Kanda, Y. Takemoto, G. Tango, T. Takahara, M. Mori, N. Hasegawa, M. Ito. Manner of recruitment of GATA1 coactivators to γ -globin promoter during erythroid differentiation. 第 76 回日本血液学会総会、平成 26 年 10 月 31 日 ~ 11 月 2 日、大阪国際会議場、大阪。
25. O. Horie, T. Okamoto, K. Minami, H. Shibata, T. Murayama, M. Ito. Role of proteinase inhibitor 9 and granzyme B in peripheral regulatory T cells. 第 76 回日本血液学会総会、平成 26 年 10 月 31 日 ~ 11 月 2 日、大阪国際会議場、大阪。

〔図書〕(計 1 件)

田村隆明、浦聖恵編、東京化学同人、「遺伝子発現制御機構」、2017 年、総ページ数 250 頁 (共著、pp. 114-121)。

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~itomi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 光宏 (ITO, Mitsuhiro)

神戸大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：50362794

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()