

2026 造血器腫瘍研究会

2026 年 1 月 30、31 日 at 玉名温泉(熊本)

熊本大学 黒滝先生

炎症時における樹状細胞の状態変化を制御する分子メカニズム

炎症刺激 MAR1+XCR+炎症性 DC2 に分化する

転写因子 STAT1 と IRF8 が XCR+炎症性 DC2 を誘導

STAT1-IRF8 promoter に結合して IRF8 upregulate

Irf8 プロモーター欠損マウス：XCR+炎症性 DC2 が誘導されない

東京薬科大学 横田先生

CEBPB 遺伝子 3 側遠位エンハンサーは単球造血に必須である

CEBPB3 側エンハンサーとプロモーターの相互作用は単球分化に伴い増加

エンハンサー KO : Cebpb KO でみられる褐色細胞や造血異常なし

単球分化に伴う Cebpb 増加がみられない

単球分化のみ特異的に阻害される。

熊本大学 指田先生

IRF8 は骨髄移植後の幹細胞自己複製に不可欠である

移植後早期の造血幹細胞では Irf8 など innate immunity 遺伝子の発現が上昇

Irf8 KO マウス：造血幹細胞減少、移植後自己複製に重要

Irf8 high HSC: Interferon responses Up, Myc targets low

Irf8 high HSC maintain the repopulation capacity

Ifn-g directly induces Irf8 in HSC

東大医科研 伊藤先生

CRISPR screen による機能的 CHIP 変異の探索

CHIP 変異導入ライブラリ CHIP で認められる 78 遺伝子を選別

Cas9 発現マウス 10-12w (若年) & 20-24 ヶ月(加齢)に sgRNA ライブラリを導入

HSC 培養系で 1 ヶ月培養、1w 毎に sequence

若年、加齢に共通 : Bcor, Sh2b3, Tet2, Cepba

加齢に特異的 : Phip, Phf6, Cep112, Asxl1, Cbl

PhiP/Phf6 induces NR4A1 - HSC regulation?

* ASXL1 が加齢細胞特異的に増殖優位性を付与する遺伝子として同定されている。ASXL1-MT マウスで加齢に伴い造血幹細胞が増えるのと合致しており興味深い。

東北大学 鈴木先生

GATA2 R398W ヘテロ変異による加齢依存的な造血幹細胞機能不全サブセットの形成
GATA2 R398W hetero マウス:加齢による HSC 増加が顕著：コロニー形性能を失ったものが多い。
CD86 は、CD150-high HSC の中で完全な分化能を持つ細胞を識別する
GATA2 R398W マウス: CD86 陰性 HSC が増加：不均一性と機能障害が増加

***末梢血の変化はほとんど無いとのこと。HSC レベルで変化があっても、必ずしも末梢血には反映されないのか。**

東北大学 平野先生

好酸球特異的 Gata1 遺伝子制御機構の解明
GATA1 は赤血球分化、好酸球分化に必須である
G1HE(HS1)領域は好酸球分化に不要である
delta HC2 マウスは好酸球だけが消失
HC2 領域の欠失は、EBM から EoP への好酸球分化を特異的に障害する

熊本大学 寺島先生

ダウン症マウスにおける造血異常の分子基盤の解析
Trisomy 21 マウス：extra human chr21 を保持
早期に死亡(median 499 日)、おそらく非血液疾患で死亡
血小板上昇、HSC: more proliferative, G0 減少、再構築能低下、アポトーシス上昇、
H3K37me3 増加：potential target Cbx7, Hes1, Prdm16 down
B cell 減少：intrinsic & extrinsic, T cell 減少、myeloid bias: extrinsic

熊本大学 古賀先生

シングルセル解析技術で紐解く造血幹細胞の発生
プレ造血幹細胞または造血前駆細胞への運命決定のメカニズムは？
血球クラスター細胞(HLF+GFI1+)は、EPCR+KIT+細胞：プレ造血幹細胞を含む

東京女子医科大学 横溝先生

生体内リプログラミングを用いた造血系発生機構の解析
Tie2Cre-ROSA-EVI1 KI/KI マウス：Yolc sac に EVI1 を過剰発現
分化遺伝子の抑制
通常は HSC はできない Yolc sac に、Evi1 を過剰発現することによって HSC が出現する。

Evi1 induced embryo lacks erythrocyte

vav-iCre Evi1 KI/KI マウス：貧血で死亡

発生段階で HSC の出現が遅いのは、赤血球の供給を保つため

*** EVI1 が分化を抑制して HSC の発生を誘導するメカニズムは？ CEBPA 抑制か？**

大里先生

RUNX1 suppresses LINE1 in HSCs

LINE1 レトロトランスポゾン:動く遺伝子、ヒトゲノムの 17%,

RUNX1 binding site がある

RUNX1 KO マウス：LINE1 発現 up, ORF1, ORF2 up

RUNX1/Stat5/CTCF/PU.1 が転写抑制複合体を形成し、LINE1 の発現を抑制する。

LINE1 再活性化阻害剤は白血病発症を抑制する。

*** RUNX1 が LINE1 発現を直接抑制しているとのことで興味深い。他の Transposable Elements への関与は？ Epigenome 因子との協調もあるのか？**

熊本大学 大口先生

骨髄腫細胞は RNA ストレスからどのように細胞死を回避するのか

DIS3 plays a central role in RNA homeostasis

Dis3 loss severely compromises hematopoiesis, induces DNA damage, resulting in apoptosis of HSCs

Reduced DIS3 function impairs MM cell growth ではなぜ MM 患者で enrich されているのか？免疫回避？

ZAK expression is suppressed in MM cells and induction of ZAK inhibits MM cell growth

*** RNA 分解に必須の DIS3 変異は、MM で高頻度に認められる。ただ実験的には、MM 細胞で DIS3 を KO すると in vitro では growth 低下。なぜ患者細胞で変異が増殖優位性を獲得するのか？また、なぜ MM 細胞は RNA stress に耐えられるのか？**

大阪大学 金森先生

腫瘍における細胞内 GGT1 機能解析

ANKL:成熟 NK 細胞のがん化

骨髄ではなく肝臓の類洞で進展

肝臓 ANKL は、TfR1、LAT1 を高発現

肝星細胞から分泌されるシステインが必要

システイン：グルタチオン合成材料、

グルタチオン合成酵素 GGT1：ANKL で発現

細胞外 GGT1 阻害は細胞増殖に寄与しない

GGT1 は細胞内に局在する：特に ANKL や NK92 細胞は細胞内優位

細胞内 GGT1 阻害は細胞増殖を低下させる、腫瘍形成抑制、酸化ストレス増加、DNA damage 誘導

細胞内 GGT1 は ANKL の治療標的になる

大阪大学 寺川先生

CAR-T 療法後の CD3⁺CD20⁺ 二重特異性抗体での治療中に既存クローンから発症した二次性 T 細胞リンパ腫の解析

CAR-T 療法後の T 細胞腫瘍：発症率 0.1%, クローン造血との関連

佐賀大学 城戸先生

Double hit lymphoma (DHL) に対する経口デシタビンプロドラッグの抗腫瘍効果と微小環境への展開

Double hit lymphoma (MYC+BCL2) に DAC 著効

野生型 TP53 を持つ DHL 細胞で著効する、TP53 変異型には効きにくい

RNAseq で発現低下遺伝子：有糸分裂関連遺伝子

DAC 処理で有糸分裂異常を認める

CDCA8 の低下が TP53 dependent

DHL では microenvironment に macrophage M2 増加

***MDS/AML 細胞に対する decitabine(DAC)の作用と同じように、DAC が DHL 細胞の有糸分裂を阻害。ただし、MDS/AML と違って TP53 野生型によく効くのはなぜか？**

宮崎大学 亀田先生

ATL 発症における腫瘍細胞と環境細胞の相互作用

ATL では HBZ が恒常的に発現している

Card11: HBZ 2 重異常マウスの CD4⁺細胞に、Notch1 変異導入：3 重変異 CD4⁺細胞

ATL 発症

3 重変異細胞を野生型マウスに移植：発症しない

HBZ マウスに移植：発症

3 重変異細胞と HBZ-CD4 細胞との相互作用で ATL 発症

*** Card11/Notch1/HBZ だけでは ATL は発症しないが、HBZ 陽性 CD4 細胞がある環境で**

は発症するとのこと。HBZ-CD4 細胞は何をしているのか？

大阪大学 岡先生

パートナーに依存する NUP98 融合タンパク質の作用機序

NUP98::HOXA9 の腫瘍化機序

NUP98: FG repeats→LLPS

FG-AG 変異体：condensate 消失、白血病活性も消失

HOXA9-NS1S 変異体(DNA 結合能消失):白血病活性消失

NUP98 による condensate 形成+HOXA9 を介した DNA 結合が重要

NUP98::Non-abd-b(A1, A5, A7)では白血化しない

NUP98::abd-b 転座で新しいクロマチン構造出現

がんセンター鶴岡拠点 藤井先生

白血病における HOXA9 および NUP98-HOXA9 を介した MYC 発現・維持機構の解明

HOXA9 は BENC エンハンサーを介して MYC の発現を維持する

HOXA9/C9 は転写終結点やエンハンサーの境界部分に結合している

core エンハンサー(MLL3 など)とは結合していない：IP 実験

HOXA9/C9 と相互作用をするもの: MYC, ZNF384, CTCF

HOX の形質転換能には、RYM モチーフとホメオドメインが必須

NUP98-HOXA9 は、RYM モチーフなしで mYC, ZNF384, CTCF と相互作用する

NUP98 と相互作用するタンパク質：インテグレーター

東京医科大学 角南先生

MLL 融合遺伝子を標的とした白血病に対するエピゲノム編集治療法の開発

MLL エンハンサー標的 CRISPR/dCas9 を用いて、MLL-fusion の発現を抑制する

エンハンサー領域の同定→エンハンサー抑制→標的遺伝子発現低下→分化誘導

大阪大学 井上先生

NUTM1 再構成乳児白血病の包括的解析

NUTM1 転座：乳児 ALL に多い

NUTM1:p300 リクルーター 転座パートナーは DNA 結合能を持つ

NUTM1-r は MLL-r ALL より分化したプロファイル

BRD9::NUTM1(BN1)は iLS 細胞の B lineage への分化促進

マウス骨髓移植モデル：B-ALL のドライバーとして機能する

エンハンサー領域で H3K27Ac を亢進

薬剤スクリーニング：核酸合成阻害薬、Ara-C 単剤で根絶可能

* MLL 転座型の乳児白血病は予後不良だが、NUTM1 転座型は予後良好。これに対しては、現在の治療レジメンが over treatment の可能性があるとのこと。

がんセンター 吉見先生

非典型転写産物に由来する Cancer Neoantigen

膀胱癌の解析：アノテーションもついていないところのスプライシング異常
(long-read ではじめて同定) DT-N6 と命名

がん抗原 neoantigen になる可能性

九州大学 森川先生

AML 細胞はいつ・どこで生じるのか？

RUNX1::RUNX1T1 t(8;21)単独では AML を引き起こさない

ZBTB7A(Pokemon)変異は t(8;21)で高頻度に認められる。

Zbtb7a は胎仔好中球の最終分化に必須

ヒト臍帯血分化系でも ZBTB7A は好中球分化に必須

成体マウス造血では Zbtb7a は好中球分化に必要な

LSL-RUNC1-RUNX1T1 + Zbtb7a KO: Zbtb7a KO は RUNX1-RUNX1T1 白血病の増殖を促進しない

t(8;21)AML 患者 single clone の WGS による AML 起源の探索を行っている。

大阪大学 雑賀先生

SETBP1 変異白血病のクローン進化と転写制御異常の分子基盤

Setbp1 KI mouse (D868N 変異)

造血系の大きな異常なし

ASXL1-MT マウス+SETBP1 変異マウス

ASXL1/SETDB1-MT DKI マウス：異常な HSPC 分画出現、単球系細胞の増加、MYC pathway UP、HOX 遺伝子発現上昇、

200 日以降、AML や CMML を発症する

Nras 変異、Ptpn11 変異を獲得

Whole-genome CRISPR screen+ Drug screen: XPO1 が key

Selinexor (XPO1 阻害剤) で白血病マウスを根治、MYC pathway down

SETBP1、XPO1 が共に結合する分子:HOX など

* MLL 転座型、NPM1c-AML と同様に、SETBP1-AML でも HOX 遺伝子が活性化しており、XPO 阻害剤が著効するとのこと。同じようなメカニズムが働いているのか？

京都大学 服部先生

RNA 結合因子による白血病細胞運命決定機構の解明

DBHS family protein: NONO, SFPQ, PSPC1: CML BC 期に発現上昇

NONO KD: 増殖低下

マウス CML モデル NONO KD 生存延長

NONO KD- DNA damage-S phase arrest- Apoptosis

NONO KD induces mitochondria-encoded gene expression, increases mitochondrial mass

NONO KD inhibit mitophagy

NONO KD induced ARF4 downregulation

NONO post transcriptionally regulates ARF4

NONO maintains lysosome homeostasis

The activation of lysosome biogenesis (TFEB overexpression) partially rescues NONO KD

***NONO は有名なパラスペックル構成因子だが、NEAT1 KD では白血病細胞の増殖は変化しないので、パラスペックル以外の NONO の機能が重要なのだろう。**

がんセンター 武藤先生

SRSF2 変異血液腫瘍における RNA 制御依存のストレス適応と幹細胞特性増強

MDS clone: 増殖不要、生体内で増殖優位 なぜ？

炎症性微小環境で増殖優位性獲得

新生児の myeloid 細胞は炎症に対して不応性

新生児細胞+成人細胞 LPS 刺激 移植：新生児細胞は LPS に抵抗性, IGFBP2 high

IGFBP2 m6A reader, RNA を安定化、造血幹細胞の機能を保護、白血病治療標的

SRSF2 変異 MDS 細胞で IGFBP2 high

SRSF2 変異+IGFBP2 OE LPS に不応性

in vitro 増殖には影響なし

IGFBP2-cKI mice + SRSF2 変異；SRSF2 細胞の造血再構築能低下を IGFBP2 oe で rescue

東京大学 石田先生

SMARCC1 欠失は ASXL1 変異陽性造血細胞における分化阻害と自己複製能増強を引き起こす

ASXL1-MT hetero KI マウスとがん抑制遺伝子標的 sgRNA library を用いてスクリーニング
野生型 vs ASXL1-MT

ASXL1-MT のみで enrich: Smarcc1

ASXL1-MT+Smarcc1 KO で Gr1 発現低下、分化阻害

SMARCC1: SWI/SNF chromatin remodeling complex, AML で発現低下の報告あり

臨床 data: ASXL1 変異を持つ AML 症例で SMARCC1 の発現が低い

メカニズム: SMARCC1 KO は ASXL1-MT による p16 up を抑制

横浜市立大学 佐久間先生

inv(3)/t(3;3)と NRAS 変異による NF- κ B の協調的活性化が骨髄性白血病の発生を促進

inv(3) AML EVI1 高発現、NRAS 変異が高頻度に共在

EVI1/NrasG12D マウス: 脾腫、骨髄、肝臓、肺に異型細胞浸潤、myeloid 系増加、LSK 増加、生存期間 median 55 日で AML で死亡

LSK 分画に LSC が存在

LSK で RNA-seq: NF-kb 経路活性化

IKK 阻害剤は EVI1/NRAS 細胞のコロニー形成、in vivo での白血病進展を抑制する

金沢大学 鷹尾先生

Epigenetic and post-transcriptional regulation of leukemia stem cells and therapy resistance

ヒト AML の quiescent な幹細胞を CFSE を用いた label tracing method で分離

Patient label-retaining cells (LRCs)のみが AML 発症能を持つことを確認

Arac/DNR 治療: LRC が残存することを確認

特徴的な遺伝子変異なし: LRC は epigenetic な機序で制御されている

LRCs は特徴的なクロマチン動態と遺伝子発現パターンを示す: AP-1, Ets..

候補 20 遺伝子に対して、cDNA screen : positive regulator として Jun , ZFP36L1 を同定

Jun KO: 白血病促進、JUN 過剰発現(OE):白血病進展抑制

上記結果はこれまでの流れと逆だが、JUN OE で化学療法への抵抗性は増加

ZFP36 family RBPs promote mRNA decay

ZFP36L2 regulates ZFP36L1 expression

LRCs co-opt diverse stem and progenitor programs

福島県立医科大学 植田先生

JAK2 変異による造血再構成が血小板機能の異常につながる

Jak2VF 血小板では、integrin 活性化不全がみられ、機能に関連する糖タンパク質の発現が変化している

分化誘導巨核球の proteome: Jak2WT と Jak2VF 巨核球で糖転移酵素の発現パターンが変化

巨核球分化経路: 遺伝子発現とタンパク変化が一致しない

PF4-Cre で巨核球特異的に Jak2VF を発現させても血小板機能は変化しない

造血幹細胞で Jak2VF が発現していると、翻訳プログラムが変化し、血小板機能も変化する。

東京薬科大学 上村先生

トリプトファン代謝制御異常に基づく MDS 貧血・血小板減少の新規治療戦略

免疫抑制剤 CsA は一部の MDS に対して有効

CBL/RUNX1 変異マウス：MDS モデルマウス

CsA 投与で貧血改善、異形成も改善

CD71/Ter119 分化解析：CsA で分化障害も改善

CsA で巨核球分化、機能、proplatelet 形性能も改善

in vitro 実験：CsA 添加により MDS クローンにおける赤血球分化阻害を改善

MDS クローンではトリプトファン代謝がキヌレニン経路に偏重している

セロトニン減少、キヌレニン増加は貧血、化粧板幻想と相関する

セロトニンシグナルは正常赤血球造血および血小板造血に必要

CsA - セロトニン回復 - MDS 改善

MDS マウスへのセロトニン補充は血小板減少を顕著に改善する。

患者由来 MDS 細胞：セロトニン補充療法で分化改善

*CsA はカルシニューリン阻害により T 細胞の機能を抑制することが知られているが、キヌレニン代謝を抑制しセロトニンを増やす効果もあり、この機能が大切とのこと。とても興味深い。T 細胞機能抑制+代謝制御が大事なのか、それとも T 細胞抑制は全く必要ない副作用のようなものなのか、興味深い。

東京女子医科大学 望月先生

造血発生におけるファンconi分子機能解析による骨髄不全症発症メカニズムの解明

Fancd2 cKO マウス

Vav1Cre, Tie2Cre, eR1-CreERT2 induced deletion: ST-HSC が減少、LT-HSC は変化しない

LepR-Cre (niche で発現) Megakaryocyte progenitors 減少

宮崎大学 幣先生

Targeting fibrocytes to reverse bone marrow fibrosis in myelofibrosis

骨髄線維症治療：JAK 阻害薬、効果は限定的

骨髄線維化の責任細胞は fibroblast と考えられてきた。

競合移植：コラーゲン産生細胞の大変は JakVF 細胞

JAK2 変異による線維化では **fibrocyte** の寄与が大きい

単球除去モデル：線維化改善

単球からファイブロサイトへの分化を抑制する薬の探索：スタチン

Fibrocyte の生存はメバロン酸経路に依存している

*単球系の細胞は、細長い線維芽細胞様の細胞がよく出てくるが、これは fibrocyte という単球由来の細胞で、線維芽細胞(fibroblast)とは違うらしい。そしてこの fibrocyte が骨髄線維化を促進おり、スタチン投与で fibrocyte への分化を抑制できるとのこと。

佐賀大学 柳谷先生

成人 T 細胞性白血病・リンパ腫におけるエピゲノム異常の蓄積には腫瘍微小環境中のメチオニンが寄与する

HTLV1 感染 T 細胞が ATL へ進展する過程では、ゲノム DNA のメチル化、ヒストンメチル化が密接に関与している

メチル基はメチオニン代謝産物(S-adenosil Methionin: SAM)に由来する。

メチオニン制限食は、HTLV1 感染 T 細胞由来細胞株の in vivo での増殖を抑制する

細胞外のメチオニン枯渇によって DNA, RNA、ヒストンメチル化は低下する

HTLV1 感染 T 細胞では、メチオニン輸送体 LAT1(SLC7A5)の発現が上昇する

ATL 由来細胞株よりも、非腫瘍性細胞で LAT1 の発現が高い

細胞外メチオニン取り込みは、LAT1 阻害によって顕著に阻害される

大阪大学 黄先生

強い抗炎症効果を示す SPLEVs の作用機序の解明

ω 6 PUFA、 ω 3 PUFA

secreted phospholipase A2 (sPLA2)

sPLA2 modifies extracellular vesicles and accelerates B cell lymphoma

SPLEVs has potent anti-inflammatory effects in lung injury models

SPLEVs は SREBP1 を活性化し、GPR55 を介して lipid mediator を作る

東京女子医科大学 世良先生

正常造血および造血器腫瘍発症におけるアダプタータンパク質 PTIP の機能解析

PTIP:アダプタータンパク質で Compass like 複合体の構成因子

PTIP は白血病 niche で重要という報告がある

PTIP の発現は AML で低い

VavCre Ptip KO: B, T 細胞減少、cKit 低下、脾臓ではリンパ球が減少、髄外造血なし

Dmp1 (骨芽細胞)Cre、CtsK (破骨細胞)Cre/Ptip KO: cKit 減少なし

VavCre Ptip KO マウスには、前処置無しで骨髓細胞を移植できる

RNA-seq、CUT&RUN: Ptip KO 細胞で分化障害傾向、GATA エンハンサー領域減少

ETS 転写因子のエンハンサー結合増強

PTIP は GATA による cKit 発現制御を介して造血系を維持。

Ptip 欠失マウスでは白血病発症が亢進する。

藤田医科大学 山形先生

AML 発症における脂質代謝制御因子 SREBF1 の機能解析

MLL-ENLKO した時に発現低下する遺伝子

そのうち、予後不良と関連する遺伝子を選別：SREBF1

SREBF1 は AML の発症に必要

活性化 SREBF1 で AML 発症促進

SREBF1 inhibitor PF429242 は、AML 細胞のコレステロール代謝を阻害する

Ldlr 過剰発現で inhibitor の効果を block

SREBF1 は AML 細胞のコレステロール代謝を制御する

SREBF1 は lipid raft を介して AML のシグナル経路を制御する：AKT 低下、TGFb 亢進