

研究助成 2023 – がん領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	大阪大学大学院生命機能研究科時空生物学講座がん病理学研究室
氏 名	西村 耕太郎
研 究 テーマ	がんレドックス代謝を標的とする新規治療戦略
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 (図表、写真等の貼付を含む) 	
<p>本研究は、急性骨髄性白血病（AML）において極めて予後不良とされる p53 変異症例を対象とし、腫瘍細胞が治療抵抗性を獲得する過程で依存するレドックス制御、代謝、およびエピゲノム制御の多層的ネットワークの解明を目的とした。p53 変異は単なる腫瘍抑制機能の喪失に留まらず、生存を積極的に促進する機能獲得（GOF）を伴うことが示唆されているが、その詳細な分子基盤は未解明であった。そこで本研究では、最頻度の p53 変異と特定の遺伝子欠失を模倣した新規マウスモデルを構築し、多階層オミクス解析やゲノムワイドスクリーニングを駆使して、その分子病態の深層に迫った。</p> <p>研究の結果、AML 細胞における KEAP1 への依存性が細胞系譜に強く規定されていることを見出した。特に赤血球系譜由来の株において顕著な脆弱性が認められ、KEAP1 阻害が GATA シグナルの異常を介した異所的な巨核球分化と、それに伴う細胞死を引き起こすという新たな機序を明らかにした。<i>in vivo</i> においても、KEAP1 阻害剤の投与が白血病マウスの生存期間を有意に延長させることを確認し、治療標的としての妥当性を裏付けた。</p> <p>また、変異型 p53 R273H の機能解析においては、近位標識法（APEX2）と質量分析を組み合わせることで、p53 変異体と特異的に相互作用するクロマチン制御因子を同定した。ATAC-seq 解析の結果、p53 変異体の導入は赤血球および巨核球分化のマスターレギュレーターである GATA ファミリーの結合領域を閉鎖させ、正常な分化プログラムを能動的に阻害している実態を突き止めた。さらに代謝面では、p53 変異体がミトコンドリアの酸素消費量を増加させ、酸化的代謝を亢進させる獲得機能を有していることも判明した。</p> <p>さらに、合成致死性を指標とした CRISPR スクリーニングにより、CDK4 および RNA メチル化酵素群を新たな依存因子として同定した。特に CDK4 阻害剤と KEAP1 阻害剤の併用は、単剤では得られない極めて強力な相乗的細胞死を誘導し、難治性 AML に対する有望な多標的介入戦略となる可能性を示した。</p> <p>総じて本研究は、AML 細胞が構築するレドックス代謝やクロマチン構造の統合的ネットワークにおいて、p53 変異がその中核として機能していることを明らかにした。本成果で得られた分子病態に基づく知見は、特定の代謝的・構造的脆弱性を標的とした精密医療の確立に寄与するものである。今後は、同定した標的分子の臨床検体における再現性を検証するとともに、近年注目される RNA 修飾ネットワークとレドックス制御の連関についても解明を進め、革新的な治療戦略の創出を目指す。</p>	

研究助成 2023 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	大阪大学大学院生命機能研究科時空生物学講座がん病理学研究室
氏 名	西村 耕太郎
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	<p><u>Nishimura K</u>, Isobe T, Shigehiro T, Nomura M, Zang W, Xiao M, Liao W, Koike Y, Nishimura A, Sato-Otsubo A, Yamazaki H, Ito H, Okada S, Matsumoto N, Saika W, Zhang Y, Aoyama Y, Hasegawa C, Yamasaki T, Kubota Y, Ohki K, Kiyokawa N, Nagae G, Yoshida K, Nannya Y, Ueno H, Fukuda S, Tatsuno K, Tsutsumi S, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Eguchi M, Arakawa Y, Koh K, Deguchi T, Tomizawa D, Miyamura T, Ishii E, Mizutani S, Miyano S, Aburatani H, Ogawa S, Takaori-Kondo A, Yokoyama A, Abdel-Wahab O, Ernst P, Takita J, Ikawa T, Takagi M, Inoue D. Comprehensive Molecular and Functional Analysis of <i>NUTM1</i>-Rearranged Leukemia. <i>Blood</i>, in press. doi: 10.1182/blood.2024026928. Epub ahead of print. PMID: 41460961. Dec 29, 2025. 査読有</p>
2	<p>Zang W, Koike Y, <u>Nishimura K (責任著者)</u>, Tanaka A, Yamazaki H, Yamasaki T, Ito H, Zhang Y, Aoyama Y, Saika W, Xiao M, Hasegawa C, Kunimoto H, Nakajima H, Ishikawa F, Takaori-Kondo A, Inoue D. BRD4 and MYB inhibition overcomes venetoclax resistance in EVI1-rearranged acute myeloid leukemia. <i>Scientific Reports</i>, 15(1):37099, 2025. 査読有</p>
3	<p>Duan S, Agger K, Messling JE, <u>Nishimura K</u>, Han X, Peña-Rømer I, Shliaha P, Damhofer H, Douglas M, Kohli M, Pal A, Asad Y, Dyke AV, Reilly R, Köchl R, Tybulewicz VLJ, Hendrickson RC, Raynaud FI, Gallipoli P, Poulogiannis G and Helin K. WNK1 signalling regulates amino acid transport and mTORC1 activity to sustain acute myeloid leukaemia growth. <i>Nat Commun</i>, 16(1):4920, 2025 査読有</p>
4	<p>Zhang Y, Nomura M, <u>Nishimura K (責任著者)</u>, Zang W, Koike Y, Xiao M, Ito H, Fukumoto M, Tanaka A, Aoyama Y, Saika W, Hasegawa C, Yamazaki H, Takaori-Kondo A and Inoue D: In-depth functional analysis of BRD9 in fetal hematopoiesis reveals context-dependent roles. <i>iScience</i>, 28(3):112010, 2025 査読有</p>

5	<p>Aoyama Y, Yamazaki H, <u>Nishimura K</u>, Nomura M, Shigehiro T, Suzuki T, Zang W, Tatara Y, Ito H, Hayashi Y, Koike Y, Fukumoto M, Tanaka A, Zhang Y, Saika W, Hasegawa C, Kasai S, Kong Y, Minakuchi Y, Itoh K, Yamamoto M, Toyokuni S, Toyoda A, Ikawa T, Takaori-Kondo A and Inoue D: Selenoprotein-mediated redox regulation shapes the cell fate of HSCs and mature lineages. <i>Blood</i>, 145(11):1149-1163, 2025 査読有</p>
6	<p>Yamasaki T, Nishiyama A, Kurogi N, <u>Nishimura K</u>, Nishida S, Kurotaki D, Ban T, Ramilowski JA, Ozato K, Toyoda A and Tamura T. Physical and functional interaction among Irf8 enhancers during dendritic cell differentiation. <i>Cell Rep</i>, 43(4):114107, 2024 査読有</p>
7	<p>Suda K, Moriyama Y, Razali N, Chiu Y, Masukagami Y, <u>Nishimura K</u>, Barbee H, Takase H, Sugiyama S, Yamazaki Y, Sato Y, Higashiyama T, Johmura Y, Nakanishi M and Kono K: Plasma membrane damage limits replicative lifespan in yeast and induces premature senescence in human fibroblasts. <i>Nat Aging</i>, 4(3):319-335, 2024 査読有</p>
8	<p><u>Nishimura K (責任著者)</u>, Saika W and Inoue D: Minor introns impact on hematopoietic malignancies. <i>Exp Hematol</i>, 132:104173, 2024 査読有</p>
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025年10月11日	第87回日本血液学会学術集会 西村耕太郎 、磯部知弥、宮村能子、高木正稔、井上大地 NUTM1 転座を有する乳児 B 細胞性急性リンパ性白血病の分子機構解明と治療応用
2	2025年9月26日	第84回日本癌学会学術総会 西村耕太郎 、磯部知弥、宮村能子、高木正稔、井上大地 NUTM1 転座乳児白血病における分子病態の統合的解明
3	2025年5月23日	22nd Stem Cell Research Symposium, Koutarou Nishimura , Uncovering the RNA modomics on hematopoietic cell fate and leukemogenesis
4	2025年1月23日	第26回 横断的腫瘍フォーラム、 西村耕太郎 、 プロモドメインタンパク質を介した分化・発がん制御機構の解明と治療応用
5	2024年11月22日	第29回造血器腫瘍研究会、 西村耕太郎 、磯部知弥、重廣司、臧維嘉、野村真樹、小池優依、山崎博未、伊藤裕美、横山明彦、滝田順子、伊川友活、高木正稔、井上大地、 MLL 転座陰性乳児白血病のメカニズム解析と治療展望
6	2024年1月27日	第28回造血器腫瘍研究会、 西村耕太郎 、 クロマチンリモデリング因子 BRD9 の造血における生物学的意義
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		