

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2021～2022

課題番号：20KK0351

研究課題名（和文）シトシンメチル化解析によるヘテロクロマチン機能不全と関連疾患発症機構の解明

研究課題名（英文）Heterochromatin dysfunction and its related diseases induced by impaired DNA demethylation

研究代表者

小野寺 淳（ONODERA, Atsushi）

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：10586598

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,800,000円

渡航期間： 10ヶ月

研究成果の概要（和文）：ヘテロクロマチンの機能異常に起因するRNAトランスポゾンの発現上昇と、炎症性サイトカインの産生や細胞癌化の関連性について、TET欠損マウスをモデルとして解析を行った。主たる連携海外研究機関であるラホヤ免疫研究所で実験データを取得し、近隣のカリフォルニア大学サンディエゴ校の研究協力も得た。研究の結果、TET欠損によりヘテロクロマチンがユークロマチンに変化する領域を見出して、急性骨髄性白血病との関連について論文報告をすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘテロクロマチン機能不全と疾患発症の関係性を明らかにした報告は少なく、本研究で発表した論文は両者の関係を裏付ける学術的に大きな成果であった。また、ヘテロクロマチンが機能不全を起こす領域にクラスターを形成するStefin遺伝子のヒトにおけるホモログ遺伝子群の高発現は、がん患者の予後に悪影響を与えることが分かった。これらの知見は、Stefin遺伝子群の発現が、がん患者の予後や治療感受性を予測できるバイオマーカーとして使える可能性を示唆し、社会的意義のある研究成果であると言える。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the association between elevated RNA transposon expression due to heterochromatin dysfunction and the leukemogenesis by using TET-deficient mice as a model. Experimental data were obtained at the La Jolla Institute for Immunology, the main collaborating overseas research institute. Data analysis was supported by University of California, San Diego. As a result of our research, we found a region where heterochromatin was switched to euchromatin by TET deficiency, and RNA transposon expression was induced. The region encodes the Stefin gene cluster, whose human homolog gene expression levels were well-correlated with cancer patients' prognosis. These findings indicate that heterochromatin dysfunction potentially leads to leukemogenesis through upregulation of RNA transposons.

研究分野：免疫学とエピジェネティクスおよびその融合分野

キーワード：エピジェネティクス 発生・分化 第三世代シーケンス 炎症性疾患 発現制御

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

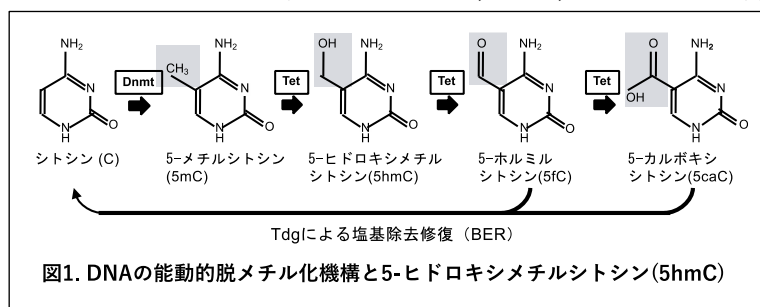
1. 研究開始当初の背景

(1) DNA シトシンメチル化とその酸化、及び脱メチル化

生物学の研究者が主に解析してきたのは、ゲノム上で発現が見られる遺伝子領域（ユークロマチン）である。近年ゲノム上で発現が抑制されている領域（ヘテロクロマチン）における epigenetic 制御が、染色体の安定性や細胞の癌化に重要であるという知見が報告され始めていたことから、研究代表者はヘテロクロマチンの機能に関する研究を開始した。ヘテロクロマチンは通常 DNA シトシンのメチル化によって遺伝子発現が抑制されているが、加齢や epigenetic 関連の遺伝子変異により不適切な活性化が起こり、疾患発症に繋がる可能性が指摘されている。

DNA メチル化はシトシン C の 5' 位に見られるため、5mC と表記される。5mC は転写抑制のマークであり、転写活性化により脱メチル化が誘導される。メチル化の誘導酵素は DNMT である。一方、脱メチル化を直接誘導する酵素は現在知られていないが、TET と TDG が間接的に関与することが分かってきた。TET は、メチル基をヒドロキシメチル化 (5hmC) に酸化する酵素として、2009 年に報告された (Tahiliani et al., 2009, Science)。図 1 に示す通り、5mC は 5hmC を経て徐々に酸化され、最終的には TDG による塩基除去修復の過程を経て脱メチル化される。これが、能動的脱メチル化の機構である。一方、DNA 複製に伴い修飾シトシンが徐々に希釈されて生じる受動的脱メチル化機構は、酸化メチル基によって促進される。この二つの脱メチル化機構の使い分けに関しては、未知な部分が多かった。研究代表者は、本国際共同研究の基研究課題となった基盤研究 C 「T 細胞における受動的及び能動的 DNA 脱メチル化機構の解明」を通じて、免疫系の細胞での二つの脱メチル化機構の働きについて明らかにした (Onodera et al., 2021, Genome Biol.)。

臨床的にはヒトの造血器腫瘍にて TET2 の変異が報告され (Shih et al., 2012, Nat Rev Cancer)、疾患との関連については大きな進展が見られた。また、造血幹細胞での TET2 の遺伝子変異は、AML が顕在化する以前にクローン性造血を引き起こし、炎症性マクロファージを誘導すること



が知られていた (Fuster et al., 2017, Science)。しかしながらこの分子機構については現時点でも明らかになっていない。動物のモデルについては、国際共同研究先の Rao 研究室から、三種類の TET1-3 の欠損により、epigenetic な遺伝子発現制御機構に異常が見られることが報告されていた。TET はシトシン脱メチル化誘導するヒドロキシメチル化を触媒する酵素であるため、TET の欠損はシトシンメチル化レベルの上昇に繋がることが当初予想された。ES 細胞を使った研究で、この予想はユークロマチン領域において正しいことが示された。非常に面白いことに、ヘテロクロマチン領域では真逆の現象、即ちシトシンメチル化レベルの低下が観察されたのである (López-Moyado et al., 2019, PNAS)。これらの事実を統合して考えた結果、epigenetic 制御分子の欠損で観察される共通した現象が、ヘテロクロマチンの異常から生じるゲノム不安定性に由来するのではないかという着想に至った。Epigenetic 制御分子の個々の機能は、主としてユークロマチンにおいて報告されたものであり、ヘテロクロマチンでは全く違う機能を持つ可能性もあった。研究代表者は、これら分子がヘテロクロマチンにおけるゲノム安定性という共通の機能を持つという仮説を立て、研究を開始した。将来的には本研究を通じて、ヘテロクロマチンの機能不全と炎症性疾患や細胞癌化の関連を解明し、新規診断法や新規治療法の開発に繋げたいと考えた。

(2) ユークロマチンとヘテロクロマチン及びゲノム上の反復配列

タンパク質をコードしている領域はヒトやマウスにおいて全ゲノムの 2-3% に過ぎない。次世代シーケンサーを使ったゲノムワイド解析でも、実際に解析されているのは、発現している遺伝子 (上記 2-3% の一部) やその周辺のエンハンサー等の遺伝子調節領域を含めても全ゲノムの数% 程度である。これらの領域の大部分はユークロマチンと呼ばれる領域に存在する。一方、対となるヘテロクロマチン領域は地球上の深海のように未知の部分が多く、遺伝子発現に直接影響しないと考えられてきたことも足枷となり、研究はほとんど行われてこなかった。しかし最近では、ヘテロクロマチンがゲノム構造の安定性に極めて重要であるとの知見が相次いで報告されており、個々の遺伝子の発現を直接制御するプロモーターや、遠隔で作用するエンハンサー等以外の遺伝子制御機構の存在が提唱されつつあった (Jassen et al., 2018, Annu Rev Cell Dev Biol.)。また、ヘテロクロマチンには反復配列 (ゲノム上に同じ配列が複数箇所ある) が多く存在することが知られている。反復配列は、単純反復配列と散在反復配列に大別される (Pathak et al., 2012, Intechopen)。散在反復配列は、DNA トランスポゾンと RNA トランスポゾンに分類され、ヒトやマウスのゲノム上の 40% を占めると報告されている。通常はヘテロクロマチン内で抑制されている、特定の RNA トランスポゾンの異常発現が SLE に関連することが報告され (Treger et al., 2019, Immunity)、これらは免疫反応を調節する重要な遺伝子配列であることが示唆されている。これらの RNA トランスポゾンは人類が誕生してから現在に至るまでの retrovirus の感染によってもたらされたと考えられているが、詳細については現時点においても不明な点が多

く残されている。

2. 研究の目的

Epigenetic 制御分子の欠損で共通に見られる、ゲノム不安定性の機構解明に繋げることを研究目的とした。具体的には、ヘテロクロマチンの機能異常、RNA トランスポゾンの発現上昇、DNA/RNA センサーによる転写産物の感知、炎症性サイトカインの産生、の各ステップについて、TET 欠損マウスをモデルとして解析を行い、研究開始当初に立てた仮説の検証を行う。基課題で構築したプラットフォームや新規検出法を発展させて、ヘテロクロマチン領域でのシトシンメチル化の解析に適した解析方法を開発するのも研究目的の一つである。

3. 研究の方法

(ヘテロクロマチンの解析方法) 反復配列のマッピングと long read シークエンス

ヘテロクロマチン解析の 1 番の問題点として挙げられるのがシークエンス技術である。次世代シークエンサーとして世界中で使用されているイルミナ社の機器は、短い塩基配列 (short read) に対して最適化されているため、ヘテロクロマチンに多く存在する反復配列のマッピングが難しい (同じ配列が複数箇所あるため一か所に決められない)。そこで我々は、long read シークエンスによる高精度マッピングを計画した (Sun et al., 2019, Genome Res.)。具体的には、国際共同研究者の Faulkner 研究室の協力を得て nanopore シークエンスを用いた解析を行った。Nanopore シークエンスは、シトシンメチル化の標準的検出法である bisulfite (BS) 法と異なり、化学変換なしでメチル化を検出できる点が優れている。

また上記の問題点を解決するもう一つのアプローチが、TEtranscripts の活用である。TEtranscripts は機械学習を活用することで、類似した塩基配列を持つ領域の正確なマッピングが可能になる。本研究では TEtranscripts を用いることにより、RNA-seq のデータから RNA トランスポゾンの発現をより正確に解析できるようになった (Jin et al., 2015, Bioinformatics)。

ヘテロクロマチン機能異常を解析する研究対象として、下記の 3 つのマウスモデルを用いた。3 つのモデルとも同じ TET1-3 欠損マウスを用い、解析する手法もほぼ同様であるため、期間内に効率よく実験を進めることができた。

(マウスモデル 1) アレルギー反応の原因となる Th2 細胞

- (1) TET 欠損 ES 細胞で見られた、ヘテロクロマチン領域のシトシンメチル化の低下が Th2 細胞でも見られるか、nanopore シークエンスで解析した。尚、ユークロマチンにある IL4 遺伝子の脱メチル化は、基本的に TDG 非依存的かつ TET 依存的に起こることが分かっている。
- (2) マウスおよびヒトの Th2 細胞を用いて、TEtranscripts による RNA トランスポゾンの発現解析を行った。

(マウスモデル 2) 血管炎に関わり動脈硬化の原因となるマクロファージ

造血幹細胞での TET2 の遺伝子変異は、クローン性造血を引き起こし、炎症性マクロファージを誘導することが知られている。我々の TET1-3 の欠損マウスを用いた実験では、さらに顕著な表現型が観察される。

- (1) モデル 1 と同様に、ヘテロクロマチン領域のシトシンメチル化の低下が TET 欠損マクロファージでも見られるか、nanopore シークエンスで解析した。また、LPS 刺激により 5hmC レベルの上昇が見られた領域について、脱アミノ化酵素 APOBEC を利用した ACE 法とは BS 法を組み合わせ合わせた bACE 法により、一塩基レベルで解析を行った。
- (2) 野生型と TET 欠損型マクロファージを用いて、モデル 1 と同様に TEtranscripts による RNA トランスポゾンの発現解析を行った。

(マウスモデル 3) TET 欠損で誘導される急性骨髄性白血病

ヒト TET2 の遺伝子変異は急性骨髄性白血病 (AML) の発症に関与しており、マウスモデルも確立している。マウスモデルでは、三種類全ての TET1-3 を ERT-Cre システムで欠損させると、約一ヶ月で全例が AML を発症する。従ってこのモデルは、TET によるゲノム不安定性の機構解明に適していると考えられた。

- (1) TET 欠損によるユークロマチンおよびヘテロクロマチン領域への影響を、WGBS と low coverage Hi-C で解析した。具体的には、①ユークロマチン領域のシトシンメチル化レベルの変化、②ヘテロクロマチン領域のシトシンメチル化レベルの変化、③ヘテロクロマチンからユークロマチンへのスイッチが見られるか、の三点について解析した。尚、low coverage Hi-C では、ユークロマチン領域とヘテロクロマチン領域をそれぞれ compartment A、B として区別することができる。解像度は低めであるが、反復配列を含まないヘテロクロマチンはこれらの方法で大方解析可能である。
- (2) 野生型と TET 欠損型の CD11b+骨髄細胞を用いて、モデル 1、2 と同様に TEtranscripts による RNA トランスポゾンの発現解析を行った。

4. 研究成果

(マウスモデル1) アレルギー反応の原因となる Th2 細胞

(1) 野生型および TET 欠損型 Th2 細胞の nanopore シークエンスによる DNA メチル化解析

最初に、IL4 遺伝子座のメチル化レベルについて解析を行った。その結果、short read シークエンスと同様に、脱メチル化が TET 依存的に起こることが明らかになった。次に、RNA トランスポゾン的一种 LTR が存在する領域について調べたところ、ES 細胞と同様に TET 欠損細胞において、DNA メチル化レベルが低下することが分かった (図 2)。このことから、TET 欠損によるヘテロクロマチンの機能異常が T 細胞においても生じ、炎症性疾患に関与することが示唆された。

(2) Th2 細胞での TEtranscripts による RNA トランスポゾンの発現解析

① マウスの記憶 Th2 細胞の解析

培養した Th2 細胞をマウスに移入して、記憶 Th2 細胞を誘導後、ST2 を高発現する細胞をソーティングで分離し、IL-33 存在下で培養した。比較のためのコントロール群も準備した。実験の結果、IL-33 で培養すると、いくつかのレトロトランスポゾンの発現変動が見られることを見出した。中でも L1M6A は最もランクが高く、さらに興味深いことに、IL-5 遺伝子のイントロンと 3' UTR に L1M6A として分類される配列が存在することが分かった。この領域の詳細については現在解析中であるが、IL-5 産生に何らかの影響を与える可能性が示唆される。

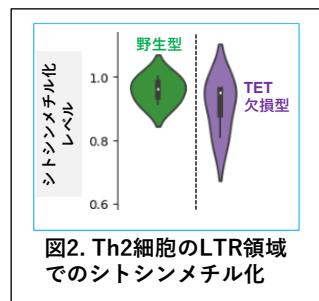


図2. Th2細胞のLTR領域でのシトシンメチル化

② ヒト ECRS 患者の鼻ポリープ内の記憶 T 細胞における転写産物の解析

ヒト ECRS 患者の鼻ポリープから分離した記憶 T 細胞は、CD161 と CRTH2 の発現パターンにより 4 つの集団に分けることができる。このうち両者を高発現する P4 が、IL-5 産性能が高く最も病原性の強い集団である。実験の結果、PBMC 由来の naïve CD4+ T 細胞と P4 の比較により、複数の発現変動トランスポゾンを見出した。しかしながら現状では患者毎にバリエーションがあるため、追加の臨床情報などをもとに患者をグループ分けすることで、今後病原性 Th2 細胞で重要なトランスポゾンを見つけ出す計画である。

(マウスモデル2) 血管炎に関わり動脈硬化の原因となるマクロファージ

(1) 野生型および TET 欠損型マクロファージの 5mC, 5hmC レベルの解析

Nanopore シークエンスによる DNA メチル化解析は現在データの分析中である。bACE 法による解析では、炎症性サイトカイン遺伝子である IL1b, IL6 のエンハンサー領域において、特定の CpG 配列での 5hmC レベルの上昇が確認された (図 3)。

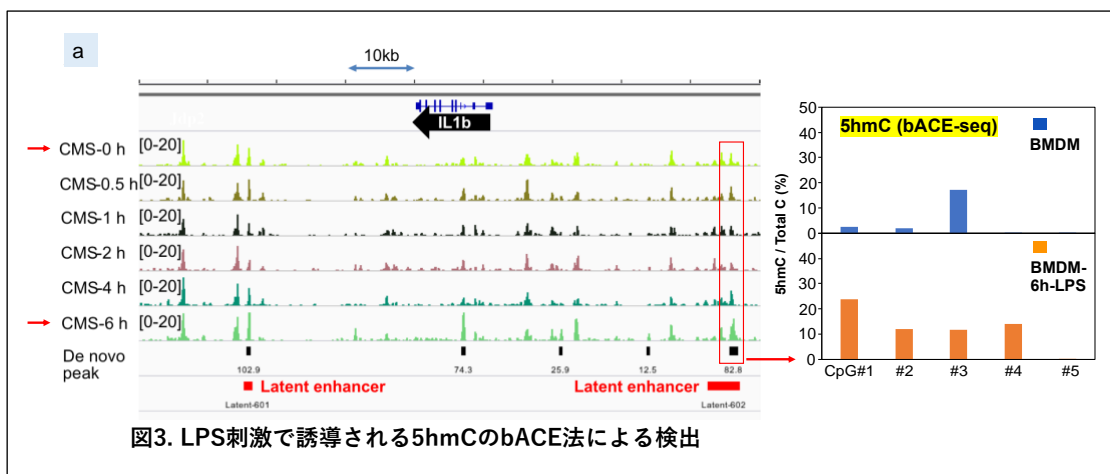


図3. LPS刺激で誘導される5hmCのbACE法による検出

(2) マクロファージにおける TEtranscripts による RNA トランスポゾンの発現解析

野生型と TET 欠損型のマクロファージを短期間または長期間培養して、炎症に関わる遺伝子やレトロトランスポゾンの発現の変動について解析した。1週間培養した TET 完全欠損のマクロファージでは、炎症性サイトカイン産生が上昇するが、同時にレトロトランスポゾンの転写上昇も見られることが分かった。また、10週間培養したマクロファージでは、野生型と TET 欠損型でサイトカイン産生に差がなくなることが明らかになった。しかしながら、10週間培養した野生型マクロファージでは、炎症に関わる遺伝子群とレトロトランスポゾンが非常に高発現すること、両者の発現レベルが相関することなどの知見を得ることができた。この事実は、長期培養による細胞老化がヘテロクロマチンの機能異常を生じ、RNA トランスポゾンの発現上昇、DNA/RNA センサーによる転写産物の感知、炎症性サイトカインの産生が起こる、という研究開始当初に立てた仮説を強くサポートする結果である。

(マウスモデル3) TET欠損で誘導される急性骨髄性白血病

(1) TET欠損によるユークロマチンおよびヘテロクロマチン領域への影響

TET欠損で誘導される急性骨髄性白血病マウスモデルを用いて、DNAメチル化異常について解析を行った。その結果、①ユークロマチンでは予想通り

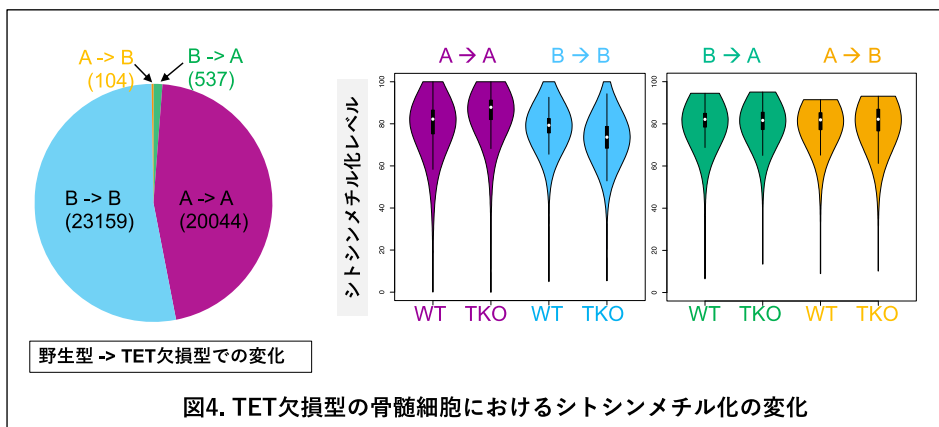


図4. TET欠損型の骨髄細胞におけるシトシンメチル化の変化

DNAメチル化レベルが低下すること(図4のA→A)、②ヘテロクロマチンでは逆にDNAメチル化レベルが上昇すること(図4のB→B)、③ごく限られた領域でのみ見られるヘテロクロマチンからユークロマチンへのスイッチはDNAメチル化レベルの変化を伴わないこと(図4のB→A)、を見出した。中でも上記②は、研究開始当初に立てた仮説である、ヘテロクロマチンでのDNAメチル化異常-RNAトランスポゾンの再活性化-DNA/RNAセンサーによる転写産物の感知-炎症性の亢進、の検証に大きく近づく重要な発見であった。また、③の該当領域にクラスターを形成しているStefin遺伝子のヒトにおけるホモログ遺伝子群の発現と、がん患者の予後についても新たな知見が得られた。これらの知見は、Stefin遺伝子群の発現が、がん患者の予後や治療感受性を予測可能なバイオマーカーとなりうることを示唆する大変意義深いものである。

(2) 骨髄細胞におけるTEtranscriptsによるRNAトランスポゾンの発現解析

野生型とTET欠損型の骨髄細胞のRNAトランスポゾンの発現解析を行ったところ、TETを欠損するとRNAトランスポゾンの一種LTRの発現が上昇することが分かった。この事実も、TET欠損により発生する急性骨髄性白血病が、ヘテロクロマチンの機能不全と関連することを示唆する。

以上まとめると、T細胞、マクロファージ、骨髄細胞の3種いずれにおいてもepigenetic異常に伴うRNAトランスポゾンの発現上昇が見られた。また、T細胞とマクロファージの2種の細胞において、TET欠損に伴うヘテロクロマチン領域のシトシンメチル化レベルの低下が観察された。今後は、ヘテロクロマチンの再活性化で誘導されるRNAトランスポゾン由来の転写産物が、いかにして炎症を誘導するか、DNA/RNAセンサーに着目して研究を継続して進めていく予定である。

<引用文献>

1. Tahiliani et al., Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*, 2009
2. Onodera et al., Roles of TET and TDG in DNA demethylation in proliferating and non-proliferating immune cells. *Genome Biol.*, 2021.
3. Shih et al., The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer*, 2012.
4. Fuster et al., Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*, 2017.
5. López-Moyado et al., Paradoxical association of TET loss of function with genome-wide DNA hypomethylation. *PNAS*, 2019.
6. Jassen et al., Heterochromatin: Guardian of the Genome. *Annu Rev Cell Dev Biol.*, 2018.
7. Pathak et al., Repetitive DNA: A Tool to Explore Animal Genomes/Transcriptomes. *Intechopen*, 2012.
8. Treger et al., The Lupus Susceptibility Locus Sgp3 Encodes the Suppressor of Endogenous Retrovirus Expression SNERV. *Immunity*, 2019.
9. Sun et al., Nondestructive enzymatic deamination enables single-molecule long-read amplicon sequencing for the determination of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine at single-base resolution. *Genome Res.*, 2019.
10. Jin et al., TEtranscripts: a package for including transposable elements in differential expression analysis of RNA-seq datasets. *Bioinformatics*, 2015.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Onodera Atsushi, Gonzalez-Avalos Edahi, Lio Chan-Wang Jerry, Georges Romain O., Bellacosa Alfonso, Nakayama Toshinori, Rao Anjana	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 Roles of TET and TDG in DNA demethylation in proliferating and non-proliferating immune cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genome Biology	6. 最初と最後の頁 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-021-02384-1	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 Nakayama Toshinori, Hirahara Kiyoshi, Kimura Motoko Y, Iwamura Chiaki, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Onodera Atsushi, Hashimoto Kahoko, Motohashi Shinichiro	4. 巻 33(12)
2. 論文標題 CD4+ T cells in inflammatory diseases: pathogenic T-helper cells and the CD69-MyI9 system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 699 ~ 704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab053	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 Onodera Atsushi, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Nakayama Toshinori	4. 巻 305(1)
2. 論文標題 Epigenetic regulation of inflammation by CxxC domain containing proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunological Reviews	6. 最初と最後の頁 137 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.13056	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 小野寺淳、木内政宏、中山俊憲	4. 巻 41(10)
2. 論文標題 CxxCドメインを持つタンパク質によるT細胞および炎症の制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 897 ~ 901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kokubo Kota, Onodera Atsushi, Kiuchi Masahiro, Tsuji Kaori, Hirahara Kiyoshi, Nakayama Toshinori	4. 巻 13
2. 論文標題 Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 945063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.945063	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 Fujimoto Masanori, Yokoyama Masataka, Kiuchi Masahiro, Hosokawa Hiroyuki, Nakayama Akitoshi, Hashimoto Naoko, Sakuma Ikki, Nagano Hidekazu, Yamagata Kazuyuki, Kudo Fujimi, Manabe Ichiro, Lee Eunyoung, Hatano Ryo, Onodera Atsushi, Hirahara Kiyoshi, Yokote Koutaro, Miki Takashi, Nakayama Toshinori, Tanaka Tomoaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Liver group 2 innate lymphoid cells regulate blood glucose levels through IL-13 signaling and suppression of gluconeogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33171-6	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 Tsuji Kaori, Aoki Ami, Onodera Atsushi, Kiuchi Masahiro, Kokubo Kota, Morimoto Yuki, Iinuma Tomohisa, Hanazawa Toyoyuki, Nakayama Toshinori, Hirahara Kiyoshi	4. 巻 72
2. 論文標題 Characterization of eosinophils and natural killer cells in nasal polyps and peripheral blood in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 335 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.11.009	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 Kokubo Kota, Hirahara Kiyoshi, Kiuchi Masahiro, Tsuji Kaori, Shimada Yuki, Sonobe Yuri, Shinmi Rie, Hishiya Takahisa, Iwamura Chiaki, Onodera Atsushi, Nakayama Toshinori	4. 巻 120
2. 論文標題 Thioredoxin-interacting protein is essential for memory T cell formation via the regulation of the redox metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2218345120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2218345120	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 Yuita Hiroshi, Lopez-Moyado Isaac F., Jeong Hyeongmin, Cheng Arthur Xiuyuan, Scott-Browne James, An Jungeun, Nakayama Toshinori, Onodera Atsushi, Ko Myunggon, Rao Anjana	4. 巻 120(6)
2. 論文標題 Inducible disruption of Tet genes results in myeloid malignancy, readthrough transcription, and a heterochromatin-to-euchromatin switch	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2214824120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2214824120	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 小野寺淳、本橋新一郎	4. 巻 2(5)
2. 論文標題 シングルセル解析	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科	6. 最初と最後の頁 666 ~ 667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Masahiro Kiuchi., Atsushi Onodera., Kota Kokubo., Tomomi Ichikawa., Eiryu Kawakami., Naoya Takayama., Koji Eto., Haruhiko Koseki., Kiyoshi Hirahara., Toshinori Nakayama
2. 発表標題 Trithorax Cxxc1-directed epigenetic machinery licensing CD4+ T cell differentiation
3. 学会等名 第85回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Kiuchi., Atsushi Onodera., Kota Kokubo., Eiryu Kawakami., Haruhiko Koseki., Kiyoshi Hirahara., Toshinori Nakayama
2. 発表標題 The Cxxc1 subunit of the Trithorax complex directs epigenetic licensing of CD4+ T cell differentiation
3. 学会等名 第50回 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Singh, AK., Onodera, A., Lopez-Moyado, IF., Sepulveda, H., Angel, JC., Rao, A.
2. 発表標題 Connecting TET2 deficiency with inflammation in CMML and anti-tumor responses.
3. 学会等名 AACR, New Orleans, USA (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kiuchi, M., Kokubo, K., Onodera, A., Hirahara, K., and Nakayama, T.
2. 発表標題 Nematode ascarosides attenuate mammalian type 2 inflammatory responses.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yagyū, H., Kiuchi, M., Kokubo, K., Sasaki, A., Onodera, A., Iwamura, C., Kaneko, T., Nakayama T., and Hirahara, K.
2. 発表標題 Unsaturated fatty acids promote pathogenic type 2 adaptive immunity via PPAR γ -ST2 axis.
3. 学会等名 International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Onodera, A., Tanaka, H., Hirahara, K., Nakayama, T., and Rao, A.
2. 発表標題 Roles of TET and TDG in DNA demethylation in the immune system.
3. 学会等名 International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nasu, R., Wang, YS., Endo, Y., Hasegawa, I., Mita, Y., Onodera, A., Motohashi, S., Nakayama T., and Kimura KY.
2. 発表標題 CD69 regulates anti-tumor CD8T cell responses.
3. 学会等名 International Symposium for Future Mucosal Vaccines: Safeguards and Innovations against Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学HP https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/jisseki/ 千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学HP https://www.m.chiba-u.jp/dept/meneki/research/achievement-1/
--

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

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		
米国	La Jolla Institute for Immunology	University of California, San Diego	
オーストラリア	University of Queensland		