

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04860

研究課題名(和文)単核貪食細胞系の分化における遺伝子発現制御機構の包括的解明

研究課題名(英文)Comprehensive analysis of gene expression regulation during mononuclear phagocyte development

研究代表者

田村 智彦 (Tamura, Tomohiko)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：50285144

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：単球や樹状細胞(DC)は単核貪食細胞と呼ばれ、生体防御に必須である。これらの細胞は骨髄造血幹細胞から中間的な前駆細胞段階を経て分化するが、その過程での遺伝子発現調節の分子機構には不明な点が多い。本課題ではマウス生体から様々な分化段階の細胞を分離し、エンハンサー分布や遺伝子発現、さらには鍵となる転写因子のクロマチン結合の動態を全ゲノム規模で解析した。その結果、単核貪食細胞の分化においては、前駆細胞の段階で転写因子IRF8がPU.1とともにゲノムに結合することで単球とDCに共通のエンハンサーが形成され、単核貪食細胞としての性質を賦与する遺伝子群の最終分化段階での高い発現が導かれることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Monocytes and dendritic cells (DCs), called mononuclear phagocytes, are critical for host defense and tissue homeostasis. These cells develop from bone marrow hematopoietic stem cells via intermediate progenitors. However, molecular mechanisms underlying the regulation of gene expression during monocyte and DC development still remain obscure. In this research project, we analyzed the genome-wide dynamics of enhancer landscape, gene expression, and chromatin binding of key transcription factors in various differentiation stages of myeloid cells. We found that the chromatin binding of IRF8, which recruits binding of PU.1, induces the formation of monocyte and DC-specific enhancers in the progenitor stages, leading to the future expression of genes that confer the characteristics of mononuclear phagocytes. These results contribute to a comprehensive understanding of how transcription factors affect chromatin to regulate gene expression during cell differentiation.

研究分野：血液学

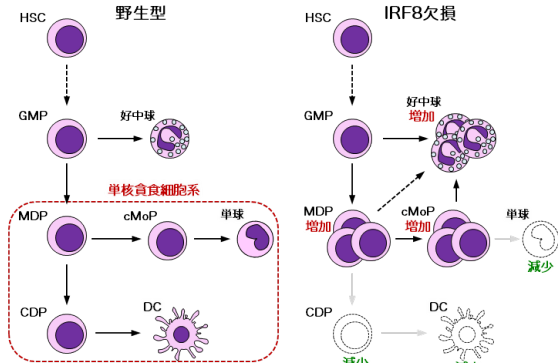
キーワード：エンハンサー 単球 樹状細胞 転写因子 CHIP-seq

1. 研究開始当初の背景

多細胞生物において、同じゲノム配列を持ちながら膨大な種類の形態・機能を異にする細胞が存在するのは、いうまでもなく各細胞種が特有の遺伝子発現パターンを持つからである。脊椎動物成体の造血系においても、骨髄の造血幹細胞 (hematopoietic stem cell, HSC) が多能性を失いながら各細胞系譜に向かって分化するのは系譜特異的な遺伝子発現パターンの確立によるが、その際重要なのが転写因子やクロマチン制御因子による、ヒストン修飾をはじめとするエピジェネティックな機構である。近年、次世代シーケンサーを用いたクロマチン免疫沈降シーケンシング (chromatin immunoprecipitation sequencing, ChIP-seq) により、転写因子の結合やヒストン修飾が 30 億塩基対あるゲノムのどこに生じているかを詳細に知ることが可能になったことで、細胞分化機構やその破綻による疾病の理解に革新的な進歩がもたらされつつある。しかしながら、最も重要な、生体内にごく微量に存在する前駆細胞を含めた様々な分化段階の造血細胞の解析は、大まかな細胞集団でのエンハンサーランドスケープが報告されたのみで (Lara-Astiaso ら *Science* 345, 953, 2014) まだ途についたばかりであり、大きな課題と考えられる。

単核貪食細胞系はその形態と性質の共通性から 1980 年に van Furth らが提唱した古くからある概念で、現在では単球、マクロファージ、破骨細胞、ミクログリアならびに樹状細胞 (DC) を含む。近年、その重要な免疫学的役割 (自然免疫応答, サイトカイン産生, 抗原提示, 組織修復など) やその機能異常によって生じる様々な疾患 (免疫不全, 自己免疫疾患, がん, 動脈硬化など) があらためて注目され、分化機構も精力的に研究されている (総説: Geissmann ら *Science* 327, 656, 2010 など)。本研究者はこれまで、転写因子ファミリー Interferon Regulatory Factor (IRF) を通じて血液・免疫細胞の分化機構を研究してきた (Tamura ら, *Nature* 376, 596, 1995 に始まり総説 *Annu Rev Immunol* 26, 535, 2008 など)。なかでも IRF8 が単球や DC の分化に必須である一方、好中球の分化を阻害すること (Tamura ら *Immunity* 13, 155, 2000; Tamura ら *J Immunol* 174, 2573, 2005; Kurotaki ら *Nat Commun* 5, 4978, 2014 など)、単球分化における標的 DNA 配列や標的遺伝子結合するパートナー転写因子 PU.1 との協調 (Tamura ら *Blood* 106, 1938, 2005, Kurotaki ら *Blood* 121, 1839, 2013) あるいは IRF8 が増殖抑制能を持つこと (Tamura ら *Blood* 102, 4547, 2003; Yamamoto ら *PLoS ONE* 6, e25812, 2011) などを明らかにした。また、本研究者は慢性骨髄性白血病 (CML) において IRF8 発現消失による DC 分化不全があることも示した (Watanabe ら *Cancer Res* 73, 6642, 2013)。特に上記 *Nat Commun* 2014 においては IRF8 が単球・DC 前駆細胞 (MDP) で急激に発現を高

め、IRF8 欠損マウスでは、単球系は単球共通前駆細胞 (common monocyte progenitor, cMoP), DC 系は MDP で分化が停止しており、蓄積した MDP や cMoP が本来分化するはずのない好中球に分化することや、IRF8 による C/EBP $\beta$  への結合と機能抑制を明らかにした (下図)。また上記 *Blood* 2013 においては



GMP, 顆粒球・単球前駆細胞; CDP, 樹状細胞共通前駆細胞 (他は文中に記載)

IRF8 が単球分化誘導の際遠位エンハンサー (ヒストン H3 の 4 番目リジンの単メチル化, H3K4me1) の創出によりエピジェネティックに遺伝子発現を正に制御することをはじめで示し、さらにバイオインフォマティクスによる転写因子カスケードの予測手法を確立、実際に IRF8-KLF4 カスケードを予測・証明した。しかしながら、生体から分離した単核貪食細胞系の前駆細胞や分化した細胞を用いたヒストン修飾や転写因子結合の ChIP-seq 解析は、IRF8 欠損マウスのみならず正常マウスにおいてもまだ報告がない。

2. 研究の目的

本研究においては次の課題を掲げることによって、単核貪食細胞系の分化機構をこれまででない深度で明らかにする。

- (1) 単核貪食細胞系の各分化段階におけるエンハンサーランドスケープの解読 (どのような遺伝子のエンハンサーがプライミング・活性化あるいは失活・消失するのか)
- (2) IRF8, PU.1 などの転写因子のゲノム結合部位の同定とヒストン修飾に対する作用を明らかにする
- (3) 上記データのバイオインフォマティクス解析で単核貪食細胞系の分化を制御する新たな転写因子を予測、実証する

3. 研究の方法

本研究では生体から分離した高純度の造血系細胞集団を用いて修飾ヒストンや転写因子に対する ChIP-seq を行なった。ここで問題となるのが、得られる細胞数に限りがあることである。通常  $10^6$  個の細胞が必要といわれるところ、我々は抗体の選択、クロマチン剪断化、免疫沈降など一つ一つを丁寧に最適化することなどによって、 $10^5$  個以下の細胞で高精度の ChIP-seq を行う系を確立した。

この系を用いて単核貪食細胞系の各分化段階の細胞を野生型並びに IRF8 欠損マウス

から分離し、様々なヒストン修飾や IRF8 他  
の転写因子の結合について ChIP-seq を行っ  
た。遺伝子発現パターンについてはマイクロ  
アレイまたは RNA-seq によって解析した。次  
世代シーケンサー解析は新学術領域研究ゲ  
ノム支援や先進ゲノム支援の協力を得た。転  
写因子の結合と、分化に伴って出現・活性化  
あるいは失活・消失するエンハンサー、プロ  
モーターのヒストン修飾、そして遺伝子発現  
変動との関係性を調べ、IRF8 を起点とした  
転写因子ネットワークによる遺伝子発現制  
御機構の解読を試みた。単核貪食細胞系の分  
化に關与する可能性のある転写因子を独自の  
バイオインフォマティクス手法にて予測  
し、検証した。

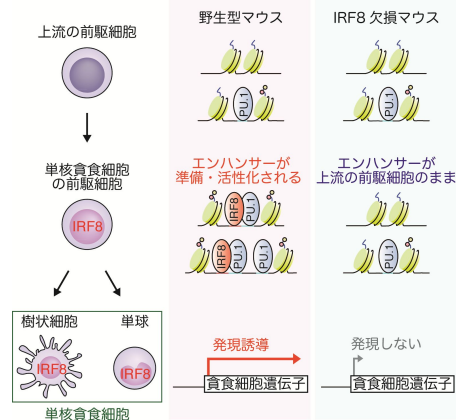
#### 4. 研究成果

単核貪食細胞系の各分化段階におけるエン  
ハンサーランドスケープを解読するためにマウ  
スから単離した少数(10<sup>5</sup>個以下)の GMP, MDP,  
cMoP, CDP, 単球, DC, そして好中球を材料  
として、エンハンサーに特徴的なヒストン修  
飾である H3K4me1 と H3K27ac の ChIP-seq 解  
析を行った。その結果、単球や DC に特徴  
的なエンハンサーの大部分は前駆細胞の段  
階で徐々にプライミング・活性化され、そ  
の後遺伝子発現に至ることがわかった。

次にどのような転写因子が前駆細胞段階  
においてエンハンサーの形成に關与する調  
べるために、エンハンサー領域の DNA モチ  
ーフ解析を行った。その結果、各前駆細胞  
段階で形成されるエンハンサーは PU.1, RUNX,  
C/EBP, IRF などいくつかの転写因子の組み  
合わせによって制御される可能性が示され  
た。実際 PU.1 の ChIP-seq 解析を行なった  
ところ、前駆細胞において生じるエンハン  
サーの多くに PU.1 が確かに結合しており、  
また興味深いことに MDP 以降で生じる  
エンハンサーでは PU.1 の結合領域に IRF  
の DNA 結合モチーフが高度に濃縮して  
いた。

9 つある IRF ファミリー転写因子の発現  
をマイクロアレイで解析し、IRF8 のみが MDP  
以降の前駆細胞で強く発現することがわか  
った。そこで、IRF8 の ChIP-seq や、IRF8 欠  
損マウスの前駆細胞におけるヒストン修飾  
の ChIP-seq 解析も行なったところ、IRF8  
が実際 MDP や cMoP において多くのエン  
ハンサーに結合し、その形成や活性化を引  
き起こすことがわかった。IRF8 欠損 GMP,  
MDP, cMoP のエンハンサーランドスケ  
ープは全て野生型における GMP の段階に  
留まったままであり、MDP や cMoP の特  
徴が失われていた。ただし遺伝子発現パ  
ターンは野生型マウスと IRF8 欠損マウ  
スの前駆細胞間ではまだ大きな違いは  
見られなかった。さらに詳細に調べると、  
IRF8 は特に単球と DC に共通の多くの  
エンハンサーの形成に必須であり、その  
直近の遺伝子群は最終分化段階におい  
て強く発現することがわかった(下図)。以上  
の結果から、IRF8 は前駆細胞において  
エンハンサー形成

を引き起こすことで、単核貪食細胞として  
の性質を賦与する遺伝子群の将来の発現  
を導いていると理解できる(下図)。



IRF8 の下流で機能する新たな転写因子を  
同定するために、IRF8 依存性に形成される  
エンハンサーを持つ転写因子遺伝子の同定  
を試みた。Bach2 のエンハンサーは MDP の  
段階で強く形成され、CDP からその発現が  
誘導される。IRF8 欠損マウスでは MDP  
におけるエンハンサーのプライミング・活  
性化が著しく減弱しており、CDP にお  
ける Bach2 の発現が減少することが明らか  
になった。そこで BACH2 欠損マウスの  
単球と DC を解析したところ、単球と  
cDC1 が増加し、cDC2 が減少することが  
わかった。以上の結果から BACH2 は IRF8  
の下流で単核貪食細胞の産生を制御して  
いることがわかった。

近年、分化上流の前駆細胞に各種系譜に  
運命決定された亜集団が含まれることが  
明らかになってきている(Naikら Nature 496,  
229, 2013)。当初の計画には含めてい  
なかったが、本課題研究が予定よりも  
順調に進んだため、我々は赤血球・血小  
板以外の全ての血球細胞への分化能を  
有する lymphoid-primed multipotent  
progenitor (LMPP) においてシングル  
セル RNA-seq を行った。その結果、  
LMPP の中に弱く IRF8 を発現する  
亜集団が存在し、DC に偏倚した分化能  
を有することがわかった。

今回我々が取得したデータや解析結果  
は単球や DC への分化における転写因子  
によるエンハンサーダイナミクス制御  
を理解する上で重要と思われる。今  
後は、細胞分化における染色体間相  
互作用を含むクロマチンの高次構造  
調節を含めた遺伝子発現制御機構  
を全ゲノム規模で明らかにしてい  
きたいと考えている。

#### 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 21 件)

1. Kurotaki D, Nakabayashi J, Nishiyama A, Sasaki H, Kawase W, Kaneko N, Ochiai K, Igarashi K, Ozato K, Suzuki Y, Tamura T: Transcription factor IRF8 governs enhancer landscape dynamics

- in mononuclear phagocyte progenitors. *Cell Rep* 22, 2628-2641, 2018. DOI :10.1016/j.celrep.2018.02.048. 査読有
2. Haruhara K, Wakui H, Azushima K, Kurotaki D, Kawase W, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Kinguchi S, Ohsawa M, Minegishi S, Ishigami T, Matsuda M, Yamashita A, Nakajima H, Tamura T, Tsuboi N, Yokoo T, Tamura K: Angiotensin receptor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile. *Atherosclerosis* 269: 236-244, 2018. DOI :10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.013. 査読有
  3. Sato GR, Ban T, Tamura T: Phos-tag immunoblot analysis for detecting IRF5 phosphorylation (総説). *Bio-protocol* 7: e2295, 2017. DOI: 10.21769/BioProtoc.2295. 査読有
  4. Kurotaki D, Sasaki H, Tamura T: Transcriptional control of monocyte and macrophage development(総説). *Int Immunol* 29: 97-107, 2017. DOI: 10.1093/intimm/dxx016. 査読有
  5. Saito E, Suzuki D, Kurotaki D, Mochizuki A, Manome Y, Suzawa T, Toyoshima Y, Ichikawa T, Funatsu T, Inoue T, Takami M, Tamura T, Inagaki K, Kamijo R: Down-regulation of Irf8 by Lysz2-cre/loxP accelerates osteoclast differentiation in vitro. *Cytotechnology* 69, 443-450, 2017. DOI: 10.1007/s10616-016-0013-z. 査読有
  6. 黒滝大翼, 田村智彦: 血球系細胞のシングルセル解析のための細胞分取(総説). *実験医学別冊* 1, 80-90, 2017. 査読無.
  7. 田村智彦: 転写因子 IRF8 による単核貪食細胞の分化制御(総説). *臨床血液* 58, 798-805, 2017. 査読無
  8. 藩 龍馬, 田村智彦: 転写因子 IRF5 の活性を選択的に阻害する分子 Lyn の同定と全身性エリテマトーデス(総説). *臨床免疫・アレルギー科* 67, 532-538, 2017. 査読無
  9. 黒滝大翼, 佐々木 悠, 田村智彦: 赤脾髄マクロファージの分化と機能(総説). *細胞* 49, 163-166, 2017. 査読無
  10. Miyake N, Fukui R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saito H, Matsumoto N: Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet* 99, 950-961, 2016. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005. 査読有
  11. Ban T, Sato GR, Nishiyama A, Akiyama A, Takasuna M, Umehara M, Suzuki S, Ichino M, Matsunaga S, Kimura A, Kimura Y, Yanai H, Miyashita S, Kuromitsu J, Tsukahara K, Yoshimatsu K, Endo I, Yamamoto T, Hirano H, Ryo A, Taniguchi T, Tamura T: Lyn Kinase Suppresses the Transcriptional Activity of IRF5 in the TLR-MyD88 Pathway to Restrain the Development of Autoimmunity. *Immunity* 45, 319-332, 2016. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.07.015. 査読有
  12. Kurotaki D, Tamura T: Transcriptional and epigenetic regulation of innate immune cell development by the transcription factor IRF8(総説). *J Interferon Cytokine Res* 36, 433-441, 2016. DOI: 10.1089/jir.2015.0138. 査読有
  13. Sasaki H, Kurotaki D, Tamura T: Regulation of basophil and mast cell development by transcription factors (総説). *Allergol Int* 65, 127-134, 2016. DOI: 10.1016/j.alit.2016.01.006. 査読有
  14. 田村智彦, 西山 晃: 転写因子によるミエロイド系細胞の分化制御(総説). *日本臨床* 74, 481-486, 2016. 査読無
  15. Masuda T, Iwamoto S, Mikuriya S, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Tsuda M, Inoue K: Transcription factor IRF1 is responsible for IRF8-mediated IL-1 expression in reactive microglia. *J Pharmacol Sci* 128, 216-220, 2015. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.08.002. 査読有
  16. Tamura T, Kurotaki D, Koizumi S: Regulation of myelopoiesis by the transcription factor IRF8(総説). *Int J Hematol* 101, 342-351, 2015. DOI:10.1007/s12185-015-1761-9. 査読有
  17. Tamura T: Guest editorial: Transcriptional control in myeloid cell development and related diseases (総説). *Int J Hematol* 101, 317-318, 2015. DOI: 10.1007/s12185-015-1770-8. 査読有
  18. Miyakawa K, Matsunaga S, Kanou K, Matsuzawa A, Morishita R, Kudoh A, Shindo K, Yokoyama M, Sato H, Kimura H, Tamura T, Yamamoto N, Ichijo H,



- Takaori-Kondo A, Ryo A: ASK1 restores the antiviral activity of APOBEC3G by disrupting HIV-1 Vif-mediated counteraction. *Nat Commun* 6, 6945, 2015. DOI: 10.1038/ncomms7945. 査読有
19. Yamashita N, Jitsuki-Takahashi A, Ogawara M, Ohkubo W, Araki T, Hotta C, Tamura T, Hashimoto SI, Yabuki T, Tsuji T, Sasakura Y, Okumura H, Takaiwa A, Koyama C, Murakami K, Goshima Y: Anti-Semaphorin 3A neutralization monoclonal antibody prevents sepsis development in lipopolysaccharide-treated mice. *Int Immunol* 27, 459-466, 2015. DOI: 10.1093/intimm/dxv014. 査読有
  20. 田村智彦, 小泉真一, 黒滝大翼: ミエロイド系細胞の分化と転写因子(総説). *臨床血液* 56, 1861-1870, 2015. 査読無
  21. 佐々木 悠, 黒滝大翼, 田村智彦: 転写因子 IRF8 による好塩基球とマスト細胞の分化制御(総説). *臨床免疫・アレルギー科* 63, 593-596, 2015. 査読無
- [学会発表](計 35 件)  
筆頭発表者及び最終発表者のみ示す
1. 西山 晃, (4 名省略), 田村智彦: 遠位エンハンサーとプロモーターの段階的相互活性化が血球分化における系譜特異的遺伝子の発現を導く. 第 22 回造血器腫瘍研究会, 2018 年.
  2. Tamura T: IRF transcription factors in the development and function of mononuclear phagocytes. 第 46 回日本免疫学会学術集会, シンポジウム, 2017 年.
  3. Sasaki H, (2 名省略), Tamura T: A novel distal enhancer responsible for Irf8 expression in the mononuclear phagocyte lineage. 第 46 回日本免疫学会学術集会, 2017 年.
  4. 西山 晃, (4 名省略), 田村智彦: 細胞系譜特異的な遺伝子発現における遠位エンハンサーと近位プロモーターの段階的相互活性化についてのゲノム規模解析. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, ポスター発表, 2017 年.
  5. 西山 晃, (4 名省略), 田村智彦: エンハンサーとプロモーターの「相互」活性化が血球分化における系譜特異的遺伝子の発現を導く. 第 79 回日本血液学会学術集会, 2017 年.
  6. 田村智彦: IRF 転写因子による単核貪食細胞の分化・応答制御と疾患. 第 1 回東京理科大-横浜市大合同シンポジウム, 2017 年.
  7. 佐々木 悠, (2 名省略), 田村智彦: 単核貪食細胞系における IRF8 の発現に重要な新規遠位エンハンサーの同定. 第 1 回東京理科大-横浜市大合同シンポジウム, 2017 年.
  8. 西山 晃, (2 名省略), 田村智彦: 細胞分化特異的な遺伝子発現を導く遠位エンハンサーとプロモーター間の多段階, かつ双方向性の活性化機構. 第 1 回東京理科大-横浜市大合同シンポジウム, 2017 年.
  9. Kurotaki D, (7 名省略), Tamura T: Transcription factor IRF8 governs enhancer landscape dynamics during mononuclear phagocyte development. The Annual Meeting of the American Association of Immunologists 2017, 2017 年.
  10. Tamura T: IRF Transcription factors in the development and function of mononuclear phagocytes, NIH seminar, 2017 年.
  11. 川瀬 航, (5 名省略), 田村智彦: 最も早期の樹状細胞前駆細胞の同定. 第 28 回日本生体防御学会学術総会, 2017 年.
  12. 田村智彦: 慢性骨髄性白血病と転写因子 IRF8, 腫瘍免疫の関わりについての話: 新しい治療法の可能性に向けて. 第 13 回京浜血液懇話会, 2017 年.
  13. 田村智彦: 転写因子による自然免疫細胞の分化・応答制御の話: IRF8 と単核貪食細胞分化や CML, IRF5 と自然免疫応答や SLE. 第 36 回千葉基礎・臨床免疫セミナー, 2017 年.
  14. 黒滝大翼, (5 名省略), 田村智彦: 単一細胞 RNA-seq による早期樹状細胞前駆細胞の同定. 第 21 回造血器腫瘍研究会, 2017 年.
  15. Tamura T: IRF Transcription factors in the development and function of mononuclear phagocytes. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium on Advances in Biomedical Research and Disease, 2017 年.
  16. Nishiyama A, (2 名省略), Tamura T: Stepwise and mutual activation between distal enhancer and proximal promoter in the induction of cell differentiation-related genes. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium, 2017 年.
  17. Kurotaki D, (5 名省略), Tamura T: Isolation and characterization of the earliest dendritic cell-primed progenitors. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium on Advances in Biomedical Research and Disease, 2017 年.
  18. 川瀬 航, (5 名省略), 田村智彦: 樹状細胞へ運命決定された早期前駆細胞の発見. 新学術領域研究「転写サイクル」冬の若手ワークショップ 2017, 2017 年.
  19. Kurotaki D, (5 名省略), Tamura T: Single cell RNA-seq reveals the

- earliest dendritic cell-primed hematopoietic progenitors. 新学術領域研究「先進ゲノム支援」国際シンポジウム, 2017年.
20. 田村智彦: 単核貪食細胞分化におけるエンハンサーランドスケープ動態と転写因子 IRF8, 第 41 回神戸ラボ全体研究会議, 2016年.
  21. Tamura T: Transcription factor IRF8 governs enhancer landscape dynamics in the development of mononuclear phagocytes. The International Conference on Transcription Cycle, シンポジウム, 2016年.
  22. Kurotaki D, (4名省略), Tamura T: Single-cell RNA-seq reveals a novel dendritic cell-primed early progenitor population. 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016年.
  23. 西山 晃, (2名省略), 田村智彦: 細胞分化特異的な遺伝子発現を導く遠位エンハンサーとプロモーターの相互活性化, 第 39 回日本分子生物学会, 2016年.
  24. 黒滝大翼, (4名省略), 田村智彦: 単細胞 RNA-seq による早期樹状細胞前駆細胞の同定. 第 78 回日本血液学会 (口頭発表), 2016年.
  25. Tamura T: The transcription factor IRF8 and enhancer landscape dynamics in the development of mononuclear phagocytes. 第 78 回日本血液学会, シンポジウム, 2016年.
  26. Kurotaki D, (6名省略), Tamura T: Hierarchical regulation of enhancer establishment and gene expression by transcription factors during mononuclear phagocyte development. International Congress of Immunology 2016, 2016年.
  27. Tamura T: Epigenetic regulation of monocyte and dendritic cell development by the transcription factor IRF8. The 24th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, シンポジウム, 2016年.
  28. 西山 晃, (2名省略), 田村智彦: 単球分化での Klf4 遺伝子発現にて見いだされた, 遠位エンハンサーと遺伝子間の多段階, かつ双方向性の活性化機構の解析. 冬の若手ワークショップ 2016, 2016年.
  29. 黒滝大翼, (7名省略), 田村智彦: 単球及び樹状細胞の前駆細胞における遺伝子発現とエンハンサー形成の階層的制御. 冬の若手ワークショップ 2016, 2016年.
  30. 黒滝大翼, (7名省略), 田村智彦: 単球・樹状細胞分化におけるエンハンサー動態の解析と転写因子 IRF8 の役割. 第 20 回造血器腫瘍研究会, 2016年.
  31. 西山 晃, (1名省略), 田村智彦: 単球分化を促す転写因子 IRF8 により活性化される Klf4 遠位エンハンサーを起点としたクロマチンネットワークの解析. 第 33 回染色体ワークショップ・第 14 回核ダイナミクス研究会, 2016年.
  32. Kurotaki D, (6名省略), Tamura T: Transcription factor IRF8 governs the enhancer landscape dynamics in mononuclear phagocyte development. 第 44 回日本免疫学会学術集会, 2015年.
  33. 田村智彦: ミエロイド系細胞の分化と転写因子. 第 77 回日本血液学会学術集会, 教育講演, 2015年.
  34. 黒滝大翼, (7名省略), 田村智彦: 単球・樹状細胞系譜分化におけるエンハンサーランドスケープの解読. 第 77 回日本血液学会学術集会, 2015年.
  35. Kurotaki D, (7名省略), Tamura T: Enhancer landscape dynamics during monocyte and dendritic cell development and the role of the transcription factor IRF8, International Society for Experimental Hematology 44th Annual Scientific Meeting, 2015年.
- [その他]
- ホームページ等
- ・横浜市立大学医学部免疫学教室ホームページ  
( <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~immunol/> )
  - ・横浜市立大学先端医科学研究センタープレスリリース  
( <https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/20180307Kurotaki.html> )
  - ・データベース『Myeloid Chromatin Atlas』  
( <http://immunol.med.yokohama-cu.ac.jp/chromatinatlas/> )
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
田村 智彦 (TAMURA, Tomohiko)  
横浜市立大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 50285144
  - (2) 研究分担者  
中林 潤 (NAKABAYASHI, Jun)  
横浜市立大学・先端医科学研究センター・准教授  
研究者番号: 80322733
  - (3) 連携研究者  
黒滝 大翼 (KUROTAKI, Daisuke)  
横浜市立大学・医学部・講師  
研究者番号: 10568455  
西山 晃 (NISHIYAMA, Akira)  
横浜市立大学・医学部・准教授  
研究者番号: 80589664