

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：82401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05747

研究課題名（和文）血球系細胞分化過程での非ゲノム情報複製機構の解明

研究課題名（英文）Understanding of non-genome replication during hematopoietic cell differentiation

研究代表者

谷内 一郎（Taniuchi, Ichiro）

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：20284573

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 129,800,000円

研究成果の概要（和文）：細胞分裂を超えた細胞形質の継承過程では非ゲノム情報の継承が必須であるが、非ゲノム情報は可塑性を有し書換えによる細胞形質の改変が可能であり、多様な細胞種を生み出す原理として機能する。非ゲノム情報の改変と複製を制御する分子機構の解明は生物学の重要な課題である。本研究では、血球系細胞分化を対象に非ゲノム情報複製機構の解明を目的とした研究を実施し、Cd8遺伝子発現維持に必須の分子としてDot1L、Runx3、Ambra1を同定し、これら分子の機能解析を実施した。また鐘巻との共同研究により新たな研究方法として薬剤依存的に一過性に標的タンパク質をマウス生体内で分解するマウス生体内AID2法を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鐘巻との共同開発した薬剤依存的に一過性に標的タンパク質をマウス生体内で分解するマウス生体内AID2法は応用範囲が広く、医学や薬学研究に革新的変化をもたらす新規実験手法と言える。

研究成果の概要（英文）：Inheritance of non-genomic information is essential for inheritance of cellular phenotype. On the other hand, such non-genomic information has plasticity and can be re-wired, thereby it functions as the basic principle for generating diverse cell types. Elucidation of the mechanisms that control the modification and precise replication of non-genomic information is an important issue in biology. In this research project, we have designed researches to elucidate the mechanisms of replication of non-genomic information, by using hematopoietic cell differentiation as a model. We identified Dot1L, Runx3, and Ambra1 as a molecule essential for the maintenance of Cd8 gene expression by screening gRNA libraries. We established the in vivo AID2 system in mice for drug-inducible, temporal degradation of target proteins as a new research method for identification and functional analysis of nuclear proteins involved in the formation and maintenance of higher-order chromatin structures.

研究分野：分子免疫学

キーワード：非ゲノム複製 T細胞

1. 研究開始当初の背景

(1) 生物個体の世代間を超えて継承される遺伝情報はゲノム配列に依存し、細胞分裂時の DNA 配列複製機構や染色体分配機構等のゲノム情報複製機構はこれまでに多くの研究が行われ、基本原理はほぼ解明された状況にある。一方、多細胞生物の発生過程で起こる細胞形質の継承過程では、細胞分裂時にゲノム情報の複製に加え、DNA メチル化やヒストン修飾などの化学修飾性コード、高次クロマチン構造、非コード RNA を含めた非ゲノム情報の継承が必須である。しかしながら、ゲノム情報に比し非ゲノム情報は不安定であり複製時に変化する特徴も有している。非ゲノム情報の可塑性は非ゲノム情報の書き換えによる細胞形質の改変を可能にし、多細胞生物に於いて同じゲノム情報を持ちながら多様な細胞種を生み出す発生過程や外的環境変化に柔軟に対応する高次生命機能系の基本原理として機能する。正確な複製が行われるゲノム情報に比し、非ゲノム情報は状況に応じ改変と複製が緻密に制御される必要があり、その制御機構の破綻は様々なヒト疾病の発症に関与することから、非ゲノム情報複製制御機構の解明は医学/生物学の重要な課題である。しかしながら、多様な修飾が多階層での相互干渉する非ゲノム情報の複雑性により非ゲノム情報がどのように複製されるのか、その理解に向けた取り組みは端緒に付いたばかりである。

血球系細胞の分化過程ではある細胞系列への分化決定後に、その系列に特異的な細胞形質の維持と同時に後の環境に応答した新たな細胞形質の獲得の為に分化可塑性の維持という相反的な特性が賦与されるが、非ゲノム情報の堅牢性と可塑性はこの制御の中心に位置付けられる。これまでに研究代表者の谷内は *Cd4* や *Thpok* 遺伝子をモデルとした研究を行い、T 細胞分化過程でゲノム制御領域とその結合因子の活性を介した DNA メチル化状態の制御が T 細胞の運命制御や細胞分裂後の安定した遺伝子発現に重要であることを報告してきた。研究分担者の河本は、ポリコーム群による *Pax5* 遺伝子座での抑制的ヒストン状態の複製維持が T 細胞形質の維持に必須であり、ポリコーム群の機能喪失によって T 細胞から B 細胞への細胞形質転換が起こることを報告した。また谷内はゲノム領域特異的なクロマチン免疫沈降法により、*Thpok* 遺伝子座内のサイレンサー上で *Bcl11b* 転写因子を中心とした結合因子がアンカーとなり異染色体間の相互作用を含む 3 次元的高次クロマチン構造が CD8 陽性 T 細胞特異的に形成されることを観察した。このような高次クロマチン構造の形成機構の詳細は未だ不明であり、高次クロマチン構造の複製機構に関する研究は着手されていない状況であり、局所での非ゲノム情報の複製が高次クロマチン構造の維持に関与するかも明らかではない。高次クロマチン構造を介した遺伝子発現制御が細胞分化や細胞機能の制御に重要であることに疑いの余地はなく、その複製機構の解明は生物学での新たな課題と言える。

2. 研究の目的

(1) 本新学術研究領域では非ゲノム情報の複製機構の解明を目的に研究組織が構築された。研究代表者：谷内、研究分担者：河本はこれまでに血球系細胞の分化過程で、DNA メチル化や抑制的ヒストン修飾といった非ゲノム情報の複製不全により細胞形質が転換されることを示す成果を挙げてきた。本研究課題では、先行研究の成果を更に発展させ、1. DNA メチル化維持と細胞分化、2. ヒストン修飾維持と細胞分化、3. 高次クロマチン構造の維持機構 に焦点をあてた課題を設定し、血球系細胞分化過程での細胞形質の継承と改変を制御する非ゲノム情報複製機構の解明を目的とした研究を立案した。

(2) 本新学術研究領域では、公募研究班との領域内共同研究が奨励されている。公募班の鐘巻は E3 ユビキチンリガーゼ活性を有する TIR1 タンパク質が植物ホルモンである Auxin 存在下で特異的なデグロン配列を認識しユビキチン化を介しデグロン配列を有するタンパク質がかによるプロテオソームで分解される Auxin Inducible Degron (AID) 系を開発した。鐘巻はさらに改良を加え Auxin 誘導体である 5-ph-IAA と TIR1^{F74G} バリエーションの使用によりタンパク質分解のバックグラウンドが解消され、低濃度の 5-ph-IAA で mAID デグロン配列が付与された標的タンパク質が分解される AID2 法を構築した。AID2 法は試験管内では 5-ph-IAA の投与により 1-2 時間で標的タンパク質が分解され、5-ph-IAA の除去により同一細胞内で標的タンパク質の発現が回復する薬剤誘導の一過性急速タンパク質分解系であり、エピジェネティクス制御分子などが非ゲノム情報の複製機構にどの様に関与するか解明するには極めて有効な実験手法である。しかしながら AID2 法をマウス個体にて応用する方法は確立されていない。そこで領域内共同研究としてマウス AID2 法を樹立することを目的として研究を立案した。

3. 研究の方法

(1) 血球系細胞分化過程での非ゲノム情報複製機構の解明

本課題では T 細胞分化過程での細胞形質の維持に必須の分子の同定を目的に、Crispr/Cas9 を用いた網羅的な分子機能喪失系を構築し、非ゲノム情報の複製に重要な分子の網羅的探索を行う方法を行った。標的分子として、谷内は *Cd8* 遺伝子発現の維持に必須の分子、河本は T 細胞系列細胞での *Pax5* の発現抑制維持機構に関与する分子の同定を目的に、それぞれ *Cd8* 遺伝子発現

低下、Pax5 の発現上昇を指標としたスクリーニングを行う方法を採用した。Cd8 遺伝子発現はフローサイトメトリーでの抗体による CD8 タンパク質の発現で検出可能である。一方で Pax5 遺伝子発現を容易に検出する為に DsRed 蛍光タンパクを Pax5 遺伝子の 3' UTR に IRES 配列と共にノックインすることで Pax5 レポーターアレルを有する遺伝子改変マウスを樹立する方法を採用した。Crispr/Cas9 による gRNA ライブラリーのスクリーニングには、Cas9 発現トランスジェニック(Tg)マウスをジャクソン研究所から入手し、レトロウイルス gRNA ライブラリーは Saik 研究所の Ye Zheng 博士から入手した。Cas9 Tg マウス由来の CD8 陽性 T 細胞にレトロウイルス gRNA ライブラリー導入し、CD8 の発現が優位に低下した細胞を分離し、対称群に比し濃縮された gRNA を NGS 解析により同定する手法で行った。

4. 研究成果

(1) 血球系細胞分化過程での非ゲノム情報複製機構の解明

Cd8 遺伝子発現維持に必須の候補としてレトロウイルス gRNA ライブラリーの第一スクリーニングにより 36 種の候補分子を得た。その後これら候補分子に対する特異的な gRNA を設計し、フローサイトメトリー解析での CD8 の発現レベルを MFI にて検定する第二スクリーニングを実施した。再現性、統計的な有意性から上位 8 分子を選別した。これら 8 分子の機能予測ではタンパク質代謝に関与するものを含んでいた為、mRNA レベルでの低下を指標に更なる選別を行った結果、Dot1l, Runx3, Ambra1 の 3 分子が有力候補として同定された(図 1)。これら 3 分子は Cd8 遺伝子発現維持に必須であることが既に報告されている既知の分子であり、我々の実験手法が正しく機能し、目的の分子が同定できていることを示す結果であった。一方で Cd8 遺伝子発現維持に関与する新規分子は同定されなかった。Dot1l, Runx3, Ambra1 の 3 分子に関して作用機序や CD8 陽性 T 細胞の機能に及ぼす影響を解析する為に flox アレルを持つ遺伝子改変マウスを入手し、異なる分化段階で Cre を発現する Cd4-Cre, E81-Cre と交配した。また各分子の機能相補性を解析する目的でダブル変異マウスの作製も行った。その結果 Crispr/Cas9 に加え遺伝子ノックアウトでも Dot1l 欠損では細胞分裂が進むにつれ Cd8 遺伝子発現低下が起こることを確認した。また DNA メチル化阻害剤やヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤投与の影響を検討することによる分子作用機序の検討を計画したが、領域期間内では全ての結果を得ることは困難であった。

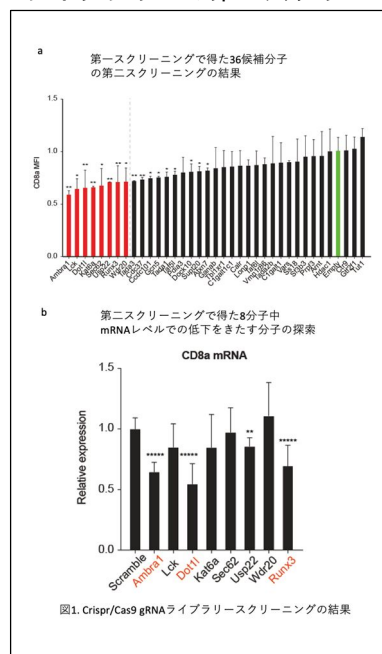


図1. Crispr/Cas9 gRNAライブラリースクリーニングの結果

(2) マウス生体内 AID2 法の樹立

マウス生体内 AID2 法の確立には TIR1^{F74G} を発現する Tg マウス系統の樹立、内在性標的タンパク質への mAID 配列の付与が必要となる。TIR1^{F74G} 発現 Tg マウスの作製の為に鐘巻よりイネ(Oryza sativa)由来の OsTIR1^{F74G} をコードする cDNA を供与を受け、マウス Rosa26 遺伝子座へのノックイン挿入により OsTIR1^{F74G} 発現 Tg マウス系統を樹立した。OsTIR1^{F74G} cDNA 上流には LoxP-STOP-LoxP(LSL 配列)を挿入し、Cre リコンビネーゼの発現による LSL 配列の除去により OsTIR1^{F74G} が発現する構造を採用した。したがって適切な CreTg マウスを選別することで細胞種特異的に OsTIR1^{F74G} が発現することとなり、細胞種特異的に標的タンパク質を分解することが可能となる。mAID 配列は DNA では 210bp の長さであり Crispr/Cas9 によるゲノム編集で挿入可能な長さである。AID2 法を検定する為にフローサイトメトリー法により容易にタンパク質量が測定出来る蛍光タンパク質 Venus を核タンパク質の Satb1 の N 末端側に融合させた Venus-Satb1 の Venus と Satb1 のジャンクションに mAID 配列を挿入する方法を採用し、内在性 Satb1 遺伝子座から Venus-mAID-Satb1 を発現する Tg マウス系統を樹立し、OsTIR1^{F74G} Tg マウス系統と交配し、ダブル Tg マウスを作製した。0.1mg の 5-ph-IAA を成獣マウスに腹腔内投与し、血液中の T 細胞での Venus-mAID-Satb1 の発現を解析した結果、6-8 時間でタンパク質発現は 10%以下となり、72 時間で回復した(図 2 a)。

次に AID2 法が膜タンパク質に適応出来るか PD-1 分子をモデルに検討し、PD-1-mAID タンパク質が同様の kinetics で分解され、また MC38 大腸癌株を用いた抗腫瘍免疫応答の解析では AID2 法による PD-1 分解は抗 PD-1 抗体の効果を模倣することが確認された(図 2b)。これらの結果はマウス AID2 法が有効な研究手段であることを示すものである。

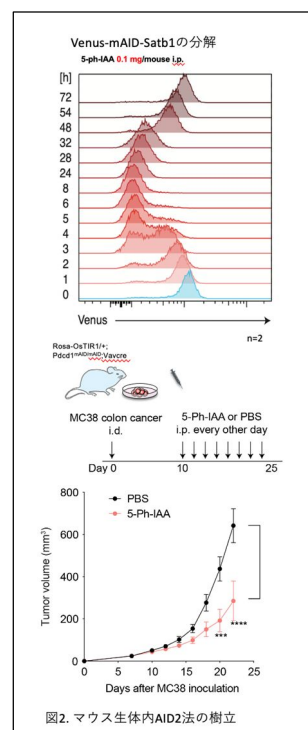


図2. マウス生体内AID2法の樹立

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Okuyama Kazuki, Nomura Aneela, Nishino Kohei, Tanaka Hirokazu, Harly Christelle, Chihara Risa, Harada Yasuyo, Muroi Sawako, Kubo Masato, Kosako Hidetaka, Taniuchi Ichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 The Majority of the Serine/Threonine Phosphorylation Sites in Bcl11b Protein Are Dispensable for the Differentiation of T Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200101	査読の有無 有
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 Yamada Toshiki, Tatematsu Megumi, Takasuga Shunsuke, Fuchimukai Akane, Yamagata Kenki, Seki Shinsuke, Kuba Keiji, Yoshida Hideyuki, Taniuchi Ichiro, Bernhardt Gunter, Shibuya Kazuko, Shibuya Akira, Yamada Takechiyo, Ebihara Takashi	4. 巻 220
2. 論文標題 TIGIT mediates activation-induced cell death of ILC2s during chronic airway allergy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20222005	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 Yamashita Motoi, Taniuchi Ichiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Fine-tuning Notch1 by the stage-specific enhancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1509 ~ 1511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-022-01341-9	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 Okuyama Kazuki, Taniuchi Ichiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Three residues in the BTB domain promote a good partnership between NuRD and Thpok	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abq1408	査読の有無 有
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 Date Yuki, Taniuchi Ichiro, Ito Kosei	4. 巻 819
2. 論文標題 Oncogenic Runx1-Myc axis in p53-deficient thymic lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 146234 ~ 146234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2022.146234	査読の有無 有
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 Douchi Daisuke, Yamamura Akihiro, Matsuo Junichi, Suda Kazuto, Shimura Mitsuhiro, Chen Sabirah, Pang ShuChin, Kohu Kazuyoshi, Kaneko Mari, Kiyonari Hiroshi, Kaneda Atsushi, Yoshida Hideyuki, Taniuchi Ichiro, Osato Motomi, Yang Henry, Bok-Yan So Jimmy, Yeoh Khay Guan, Huey Chuang Linda Shyue, Bae Suk-Chul, Ito Yoshiaki	4. 巻 13
2. 論文標題 A Point Mutation R122C in RUNX3 Promotes the Expansion of Isthmus Stem Cells and Inhibits Their Differentiation in the Stomach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1317 ~ 1345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2022.01.010	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 Otani Shohei, Date Yuki, Ueno Tomoya, Ito Tomoko, Kajikawa Shuhei, Omori Keisuke, Taniuchi Ichiro, Umeda Masahiro, Komori Toshihisa, Toguchida Junya, Ito Kosei	4. 巻 41
2. 論文標題 Runx3 is required for oncogenic Myc upregulation in p53-deficient osteosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 683 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-02120-w	査読の有無 有
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 Douchi Daisuke, Yamamura Akihiro, Matsuo Junichi, Nuttonmanit Napat, Shimura Mitsuhiro, Pang ShuChin, Kohu Kazuyoshi, Kaneko Mari, Kiyonari Hiroshi, Kaneda Atsushi, Taniuchi Ichiro, Osato Motomi, Yang Henry, Unno Michiaki, Bok-Yan So Jimmy, Yeoh Khay Guan, Huey Chuang Linda Shyue, Bae Suk-Chul, Ito Yoshiaki	4. 巻 13
2. 論文標題 A Point Mutation R122C in RUNX3 Promotes the Expansion of Isthmus Stem Cells and Inhibits Their Differentiation in the Stomach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1317 ~ 1345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2022.01.010	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 Kuehn Hye Sun, Chang Jingjie, Yamashita Motoi, Niemela Julie E., Zou Chengcheng, Okuyama Kazuki, Harada Junji, Stoddard Jennifer L., Nunes-Santos Cristiane J., Boast Brigitte, Baxter Ryan M., Hsieh Elena W.Y., Garofalo Mary, Fleisher Thomas A., Morio Tomohiro, Taniuchi Ichiro, Dutmer Cullen M., Rosenzweig Sergio D.	4. 巻 218
2. 論文標題 T and B cell abnormalities, pneumocystis pneumonia, and chronic lymphocytic leukemia associated with an AIOLOS defect in patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20211118	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 Andrews Lawrence P., Vignali Kate M., Szymczak-Workman Andrea L., Burton Amanda R., Brunazzi Erin A., Ngiow Shin Foong, Harusato Akihito, Sharpe Arlene H., Wherry E. John, Taniuchi Ichiro, Workman Creg J., Vignali Dario A.A.	4. 巻 54
2. 論文標題 A Cre-driven allele-conditioning line to interrogate CD4+ conventional T cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 2209 ~ 2217.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2021.08.029	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Yamashita Motoi, Kuehn Hye Sun, Okuyama Kazuki, Okada Satoshi, Inoue Yuzaburo, Takagi Masatoshi, Kanegane Hirokazu, Takeuchi Masahiro, Shimojo Naoki, Tsumura Miyuki, Padhi Aditya K., Zhang Kam Y. J., Boisson Bertrand, Casanova Jean-Laurent, Ohara Osamu, Rosenzweig Sergio D., Taniuchi Ichiro, Morio Tomohiro	4. 巻 22
2. 論文標題 A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 893 ~ 903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-021-00951-z	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 Otani Shohei, Date Yuki, Ueno Tomoya, Ito Tomoko, Kajikawa Shuhei, Omori Keisuke, Taniuchi Ichiro, Umeda Masahiro, Komori Toshihisa, Toguchida Junya, Ito Kosei	4. 巻 41
2. 論文標題 Runx3 is required for oncogenic Myc upregulation in p53-deficient osteosarcoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 683 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-02120-w	査読の有無 有
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 Liu Ming, Kuo Fengshen, Capistrano Kristelle J., Kang Davina, Nixon Briana G., Shi Wei, Chou Chun, Do Mytrang H., Stamatiades Efsthathios G., Gao Shengyu, Li Shun, Chen Yingbei, Hsieh James J., Hakimi A. Ari, Taniuchi Ichiro, Chan Timothy A., Li Ming O.	4. 巻 587
2. 論文標題 TGF- suppresses type 2 immunity to cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 115 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-2836-1	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Nomura Aneela, Taniuchi Ichiro	4. 巻 41
2. 論文標題 The Role of CD8 Downregulation during Thymocyte Differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Immunology	6. 最初と最後の頁 972 ~ 981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.it.2020.09.006	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 Andrews Lawrence P., Somasundaram Ashwin, Moskovitz Jessica M., Szymczak-Workman Andrea L., Liu Chang, Cillo Anthony R., Lin Huang, Normolle Daniel P., Moynihan Kelly D., Taniuchi Ichiro, Irvine Darrell J., Kirkwood John M., Lipson Evan J., Ferris Robert L., Bruno Tullia C., Workman Greg J., Vignali Dario A. A.	4. 巻 5
2. 論文標題 Resistance to PD1 blockade in the absence of metalloprotease-mediated LAG3 shedding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 2728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abc2728	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Lee-Thacker Somang, Jeon Hayce, Choi Yohan, Taniuchi Ichiro, Takarada Takeshi, Yoneda Yukio, Ko CheMyong, Jo Misung	4. 巻 10
2. 論文標題 Core Binding Factors are essential for ovulation, luteinization, and female fertility in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64257-0	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Seo Wooseok, Shimizu Kanako, Kojo Satoshi, Okeke Arinze, Kohwi-Shigematsu Terumi, Fujii Shin-ichiro, Taniuchi Ichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Runx-mediated regulation of CCL5 via antagonizing two enhancers influences immune cell function and anti-tumor immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15375-w	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 Kojo Satoshi, Ohno-Oishi Michiko, Wada Hisashi, Nieke Sebastian, Seo Wooseok, Muroi Sawako, Taniuchi Ichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Constitutive CD8 expression drives innate CD8+ T-cell differentiation via induction of iNKT2 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202000642	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 Seo Wooseok, Shimizu Kanako, Kojo Satoshi, Okeke Arinze, Kohwi-Shigematsu Terumi, Fujii Shin-ichiro, Taniuchi Ichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Runx-mediated regulation of CCL5 via antagonizing two enhancers influences immune cell function and anti-tumor immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15375-w	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 Kojo Satoshi, Ohno-Oishi Michiko, Wada Hisashi, Nieke Sebastian, Seo Wooseok, Muroi Sawako, Taniuchi Ichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Constitutive CD8 expression drives innate CD8+ T-cell differentiation via induction of iNKT2 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202000642	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 Seo Wooseok, Taniuchi Ichiro	4. 巻 43
2. 論文標題 The Roles of RUNX Family Proteins in Development of Immune Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules and Cells	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14348/molcells.2019.0291	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 Tenno Mari, Wong Alicia Yoke Wei, Ikegaya Mika, Miyauchi Eiji, Seo Wooseok, See Peter, Kato Tamotsu, Taida Takashi, Oishi-Ohno Michiko, Ohno Hiroshi, Yoshida Hideyuki, Ginhoux Florent, Taniuchi Ichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Essential functions of Runx/Cbf in gut conventional dendritic cells for priming Ror t+ T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.201900441	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 Kennedy James M., Georges Anna, Bassenden Angelia V., Vidal Silvia M., Berghuis Albert M., Taniuchi Ichiro, Majewski Jacek, Lathrop Mark, Behr Marcel A., Langlais David, Gros Philippe	4. 巻 88
2. 論文標題 ZBTB7B (ThPOK) Is Required for Pathogenesis of Cerebral Malaria and Protection against Pulmonary Tuberculosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00845-19	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 Ebihara Takashi, Taniuchi Ichiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Exhausted-like Group 2 Innate Lymphoid Cells in Chronic Allergic Inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trends in Immunology	6. 最初と最後の頁 1095 ~ 1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.it.2019.10.007	査読の有無 有
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 Hashimoto Kosuke, Kouno Tsukasa, Ikawa Tomokatsu, Hayatsu Norihito, Miyajima Yurina, Yabukami Haruka, Terooatea Tommy, Sasaki Takashi, Suzuki Takahiro, Valentine Matthew, Pascarella Giovanni, Shin Jay W., Minoda Aki, Taniuchi Ichiro, Okano Hideyuki, Arai Yasumichi, Hirose Nobuyoshi, Carninci Piero	4. 巻 116
2. 論文標題 Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 24242 ~ 24251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1907883116	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 Seo Wooseok, Taniuchi Ichiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Too much can be as bad as too little	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1262 ~ 1264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-019-0498-7	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 Sarper Safiye E., Inubushi Toshihiro, Kurosaka Hiroshi, Ono Minagi Hitomi, Murata Yuka, Kuremoto Koh-ichi, Sakai Takayoshi, Taniuchi Ichiro, Yamashiro Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Anterior cleft palate due to Cbfb deficiency and its rescue by folic acid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.038851	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Gulich Alexandra Franziska, Preglej Teresa, Hamming Patricia, Alteneider Marlis, Tizian Caroline, Orola Maria Jonah, Muroi Sawako, Taniuchi Ichiro, Ellmeier Wilfried, Sakaguchi Shinya	4. 巻 10
2. 論文標題 Differential Requirement of Cd8 Enhancers E8I and E8VI in Cytotoxic Lineage T Cells and in Intestinal Intraepithelial Lymphocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.00409	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 Miyamoto Chizuko, Kojo Satoshi, Yamashita Motoi, Moro Kazuyo, Lacaud Georges, Shiroguchi Katsuyuki, Taniuchi Ichiro, Ebihara Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Runx/Cbf complexes protect group 2 innate lymphoid cells from exhausted-like hyporesponsiveness during allergic airway inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-08365-0	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Taniuchi Ichiro
2. 発表標題 生体内近接ピオチン標識法の開発と応用
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taniuchi Ichiro
2. 発表標題 Phosphorylation of Runx proteins controls thymocyte fate
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taniuchi Ichiro
2. 発表標題 Phosphorylation on the terminal tyrosine residue in Runx proteins links environmental cues with cell fate determination
3. 学会等名 The 23rd international RUNX conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taniuchi Ichiro
2. 発表標題 The Roles of Runx family proteins in cancer immunity
3. 学会等名 13th annual scientific meeting of SGCC (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taniuchi Ichiro
2. 発表標題 Novel pathogenesis of human primary immunodeficiency by mis-sense variants in transcription factors
3. 学会等名 14th International Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷内 一郎
2. 発表標題 転写因子のミスセンス変異による免疫不全発症機序
3. 学会等名 第48回 日本臨床免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷内 一郎
2. 発表標題 Gene regulation by local and long-range chromatin loops during T cell development
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷内 一郎
2. 発表標題 Roles of Bcl11 proteins During Thymocyte Differentiation
3. 学会等名 IUIS 2019. 17th International Congress of Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷内 一郎
2. 発表標題 Roles of Cbfb in dendritic cells in priming Ror t+ T cells
3. 学会等名 RUNX 2019, 22nd International RUNX meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷内 一郎
2. 発表標題 Heteromeric interference, a novel pathogenesis for human immunodeficiency
3. 学会等名 ThymE: T cell and thymus biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 遺伝子改変マウスの作製	発明者 Taniuchi Ichiro	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2023 - 036211	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

理研IMS 免疫転写制御研究チーム
https://www.riken.jp/research/labs/ims/transcript_reg/
<https://www.ims.riken.jp/labo/20/index.html>
がん免疫におけるケモカインCCL5発現抑制機構の解明
https://www.riken.jp/press/2020/20200326_3/index.html

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
研究 分 担 者	河本 宏 (Kawamoto Hiroshi) (00343228)	京都大学・医生物学研究所・教授 (14301)	

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
---------	---------