

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02506

研究課題名(和文)ヘムシグナルによる赤血球とマクロファージの応答制御の解明

研究課題名(英文)Regulation of erythropoiesis and macrophages by the heme signal

研究代表者

五十嵐 和彦 (IGARASHI, Kazuhiko)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00250738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,600,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは、ヘムが転写因子Bach1およびBach2に結合し、遺伝子発現を調節するという、ヘムのシグナル機能を提唱してきた。本研究により以下の成果を得て、「ヘムシグナル」の生物学的意義を確立した。Bach2のヘム結合領域は天然変性状態にあり、ヘム結合によりBach2とそのリン酸化酵素の結合が制御されることを見いだした。Bach1が鉄欠乏時に限定的な赤血球分化を維持することを見いだした。Bach2とBach1が前駆細胞において骨髄球系特異的遺伝子およびそれらの上流転写因子CEBPファミリーの発現を抑制することでリンパ球への分化を促進することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We reported previously that heme binds to the transcription factors Bach1 and Bach2 to regulate gene expression. In this study, we have successfully established the regulatory roles and biological significances of the heme-mediated regulation of these transcription factors.

We found that, unlike known heme-binding proteins, the heme-binding region of Bach2 is structurally disordered, and that this region remained disordered even in the presence of heme. Nonetheless, heme induced an interaction of Bach2 and protein kinase, which then phosphorylated Bach2. We also found that Bach1 was critical for adaptation of erythroid cells to iron deficiency. Bach1 kept expression of key erythroid transcription factor genes under such conditions. In stem and progenitor cells, Bach2 and Bach1 were found to promote lymphoid cell differentiation by restricting the expression of myeloid transcription factors as well as their target genes important for myeloid cell differentiation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ヘム Bach1 赤血球 マクロファージ 質量分析

## 1. 研究開始当初の背景

鉄はほぼ全ての生命体にとって必須の金属であり、酸化還元や電子伝達といった機能を担う。一方、活性酸素種の産生も触媒することから、生体毒としての一面も併せ持つ。進化のごく早期から、細胞は鉄をヘムに転換することで、比較的安全に鉄を利用できるようになった。ヘムは酸素運搬のみならず、酸化還元酵素や電子伝達系酵素の補欠分子として、全ての細胞で必須の役割を担っている。申請者はグロビンエンハンサー結合因子の研究から二つの転写抑制因子 Bach1 および Bach2 を発見し、これらがいずれもヘムの受容体でもあることを示して来た。ヘムは Bach の DNA 結合活性を阻害するとともに、核外への排出やユビキチン化・タンパク質分解を促進するなど、多段階で Bach の転写因子活性を低下させ、これによって標的遺伝子の発現を促進する (EMBO J. 2004, MCB 2007, Blood 2011 など)。しかし、Bach に作用する細胞内ヘム (調節性ヘム、すなわちヘムシグナル) の由来や、そもそもヘムシグナルはどういった条件下で変動するのか、という問題は全く解決されていない。

鉄欠乏性貧血は世界でもっとも多い栄養不良疾患の一つであり、本邦でも多くの患者がいるにも関わらず、その病態には不明な点が多く残っている。そこで血液学を専門とする張替らと、鉄欠乏時における赤血球造血を遺伝子発現レベルで評価するプロジェクトを開始した。その結果、鉄欠乏食を与えたマウスの赤芽球細胞では予想以上に多くの遺伝子の発現が変動することを見いだした。さらに、Bach1 ノックアウトマウスでは遺伝子変動が質的にも量的にも拡大すること、そして極めて重篤な貧血が生じることを見いだした。このことから、Bach1 は鉄欠乏時に遺伝子発現を調節することで鉄欠乏に適応した造血を可能にする、という役割を担うことが考えられた。鉄欠乏性貧血は、材料としての鉄が不足した状態と単純に考えられてきたが、遺伝子発現調節を伴う生体適応であることが明らかになった。これは血液学の大きな発見になるであろう。鉄欠乏時にはヘム量も低下することが予想されることから、ヘム低下とともに Bach1 活性が上昇し、遺伝子発現を調節すると予想される。しかし、直接の標的遺伝子の同定やそれらの造血における役割は、未解決の問題である。

Bach1 は様々な組織細胞で発現するのに対し、Bach2 の発現は免疫系細胞で高い。申請者は、Bach2 ノックアウトマウスの解析から、Bach2 は B リンパ球から形質細胞への分化過程で抗体遺伝子クラススイッチ DNA 組み換えや体細胞突然変異の実行に必須であることを示してきた (Nature 2004, EMBO J 2010)。さらに、共同研究により、Bach2 は正常に抗体 VDJ 組み換えを終えた細胞の選別 (Nature Med 2013)、制御性 T 細胞分化 (Nature 2013)、エフェクター T 細胞分化 (PNAS 2013) にも重

要であることを見いだしてきた。これら獲得免疫系における機能に加え、Bach2 や Bach1 はマクロファージを中心に自然免疫系でも重要な役割を担うことも発見してきた。Bach2 は肺胞マクロファージの分化および機能発現に必須であり (J. Exp. Med. 2013)、Bach1 はヘム・鉄の再利用に特化した赤脾髄マクロファージの分化を調節する (Cell 2014)。さらに、Bach1 と Bach2 は互いの機能を補いながら、リンパ球前駆細胞において自然免疫系遺伝子の発現を抑え、それにより B リンパ球への分化を促進することも見いだした (Nature Immunol. 2014)。したがって、Bach1 と Bach2 は獲得免疫および自然免疫に関わる細胞の分化や機能発現を、様々な局面において調節していると言える。Bach がヘム受容体であることから、ヘムは免疫応答も制御する可能性があるが、実験的な検証は未だ成されていない。また、各局面におけるヘム-Bach 経路の標的遺伝子の実体も不明である。

## 2. 研究の目的

以上の背景とこれまでの独自の知見に基づき、本研究ではヘムがシグナルとして赤血球や免疫系細胞の分化や応答を制御する、という仮説をたてる。赤血球では分化とともにヘム合成量が上昇し、シグナルとして分化を制御すること (内因性ヘム、A) を想定する。免疫系では、マクロファージが貪食した細胞に由来するヘムがマクロファージの機能を調節すること、さらにはマクロファージが有するヘム排出トランスポーターにより分泌されたヘムが周辺免疫細胞に取り込まれ、シグナルとして作用すること (外因性ヘム、B) を想定する。以下の点を中心に研究を進める。

(1) Bach1 および Bach2 のヘム結合様式およびヘム結合で制御される応答の解明：ヘム結合で誘発される構造変化やタンパク質結合の変化を生化学的に解明する。

(2) 鉄欠乏性貧血時における Bach1 標的遺伝子と Bach1 機能の解明：鉄欠乏下における赤血球造血の維持に Bach1 は必須と考えられる。この際の Bach1 標的遺伝子を明らかにし、Bach1 と標的遺伝子の機能を解明する。

(3) Bach1 および Bach2 遺伝子ノックインマウス等を用いたヘム-Bach 経路の免疫系や赤芽球分化における機能の解明：ヘムによる遺伝子発現制御の生理的、病理的意義を理解する。鉄欠乏応答、獲得免疫と自然免疫のバランス制御、そして、マクロファージの組織特異的機能発現に注目する。

## 3. 研究の方法

研究成果に記述する。

## 4. 研究成果

(1) Bach2 のヘム結合領域は天然変性状態にあること、ヘム結合により特定の二次構造が誘導されることはなく、ヘム結合時でも天然

変性状態にあることを発見した。この実験では、Bach2 のヘム結合領域を各種断片を用いてマッピングした。この最小領域は複数箇所存在したが、その中でも比較的安定に組み替えタンパク質を調整可能な領域を用いて、質量分析系等を用いて構造を検討した。そして、Bach2 のヘム結合領域には二次構造は見いだされないこと、ヘム結合でも測定し得る範囲では天然変性状態に留まることを確認した。しかし、この天然変性状態はヘムの有無で状態が明確に異なることも見いだした。

次の大きな疑問は、このような明確な構造変化を伴わないヘム結合が、Bach2 の機能制御に関わるか、という疑問となった。そこで天然変性領域は構造をとらないままでもタンパク質結合境界面として機能しえるという知見に注目し、ヘムにより Bach2 のタンパク質結合能が変化する可能性を追求した。そして、Bach2 とそのリン酸化酵素の結合が制御されることを見いだした。さらにこのリン酸化により Bach2 の転写制御活性が大きく変化することを示唆する結果も得た。

一方、Bach1 が赤血球分化に必須とされる転写因子遺伝子の発現を鉄欠乏時に維持することを見いだした。まず、鉄欠乏性を胎児期より母マウスに与えることで子マウスに再現性高く重篤な鉄欠乏性貧血を起こさせる実験系を確立した。この系を用いて鉄欠乏性貧血時の遺伝子発現変化を詳細に解析した。その結果、多くの遺伝子の発現が鉄欠乏により上昇、あるいは低下することを見いだした。同様の実験を Bach1 ノックアウトマウスでも行うことで、同マウスはより重篤な鉄欠乏性貧血を呈し、遺伝子発現変化の程度もより広範にわたることを見いだした。いったん鉄欠乏性貧血を生じたマウスでも、再度通常食に戻すことで貧血の回復を観察したが、この過程も Bach1 ノックアウトマウスでは有意に遅延することを見いだした。ゲノムワイドな DNA メチル化解析を実施することで、この回復遅延の一因はエピゲノムの異常変化に由来する可能性が示唆された。本研究成果についてはラジオ報道、JST ホームページでの成果紹介 ( [https://scienceportal.jst.go.jp/clip/20170613\\_01.html](https://scienceportal.jst.go.jp/clip/20170613_01.html) ) などが行われ注目を集めた。

さらに Bach2/Bach1 二重欠損マウスの造血幹細胞および前駆細胞の詳細な解析を実施し、これら転写因子が前駆細胞において骨髓球系特異的遺伝子およびそれらの上流転写因子 CEBP ファミリーの発現を抑制することでリンパ球への分化を促進することを明らかにした。二重欠損マウスでは B リンパ球分化が低下することを報告していたが、この障害は共通リンパ球系前駆細胞 CLP の分化障害に加え、造血幹細胞および前駆細胞の分化障害も関わることを、各細胞の遺伝子発現解析や移植実験、試験管内分化実験により示した。二重欠損マウスでは、リンパ球系遺伝子の発

現低下し、ミエロイド系遺伝子の発現が更新していた。CLP 様細胞株を用いて Bach2 および Bach1 のクロマチン免疫沈降 シークエンス実験を実施したところ、Bach2 はミエロイド系で重要とされる遺伝子群の多くを直接抑制することが示された。さらに、ミエロイド系細胞分化に必須の転写因子 CEBP ファミリーの遺伝子群も直接抑制することを見いだした。逆に、CEBP は Bach2 の発現を直接抑制することを公開データベースの再解析や実験的アプローチにより確認した。このことから、幹細胞や前駆細胞では Bach2 および Bach1 と CEBP の間で相互抑制の関係が生じ、この関係背がどちらに偏向するかにより、幹細胞や前駆細胞がリンパ球やミエロイドになるかが決定されるとするモデルを提唱した。

国際共同研究としてヘム代謝関連遺伝子の発現における Bach1 の重要性を報告した。すなわち、脾臓および骨髓のマクロファージは鉄代謝・恒常性維持の根幹をになっているが、その分化を Bach1 が抑制すること、ヘムが増加した際には Bach1 が不活性化することでこれらマクロファージの分化が誘導されるという、ヘム マクロファージ分化 鉄恒常性維持という制御系を確立できた。

また、B リンパ球および T リンパ球における Bach2 と Bach1 の機能について、総説論文を Nature Review Immunology 誌に国際共著として発表し、ヘムによる免疫系細胞の制御について討論した。

## 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 17件)

Tamahara, T., Ochiai, K., Muto, A., Kato, Y., Sax, N., Matsumoto, M., Koseki, T. and Igarashi, K. mTOR-Bach2 cascade controls cell cycle arrest and class switch recombination during B cell differentiation. *Mol. Cell. Biol.* 37, e00418-17 (2017)、査読有  
DOI: 10.1128/MCB.00418-17

Ebina-Shibuya, R., Matsumoto, M., Kuwahara, M., Jang, K.J., Sugai, M., Ito, Y., Funayama, R., Nakayama, K., Sato, Y., Ishii, N., Okamura, Y., Kinoshita, K., Kometani, K., Kurosaki, T., Muto, A., Ichinose, M., Yamashita, M., and Igarashi, K. Inflammatory responses induce an identity crisis of alveolar macrophages leading to pulmonary alveolar proteinosis. *J. Biol. Chem.* 292, 18098-18112 (2017)、査読有  
DOI: 10.1074/jbc.M117.808535

Sato, Y., Katoh, Y., Matsumoto, M., Sato, M., Ebina, M., Itoh-Nakadai, A., Funayama, R., Nakayama, K., Unno, M. and Igarashi, K.

K. Regulatory signatures of liver regeneration distilled by integrative analysis of mRNA, histone methylation, and proteomics. *J. Biol. Chem.* 292, 8019-8037 (2017)、査読有

DOI: 10.1074/jbc.M116.774547

Alam, M.M., Okazaki, K., Nguyen, L.T., Ota, N., Kitamura, H., Murakami, S., Shima, H., Igarashi, K., Sekine, H. and Motohashi H. Glucocorticoid receptor signaling represses the antioxidant response by inhibiting histone acetylation mediated by the transcriptional activator NRF2. *J. Biol. Chem.* 292, 7519-7530 (2017)、査読有

DOI: 10.1074/jbc.M116.773960

Kobayashi, M., Kato, H., Hada, H., Itoh-Nakadai, A., Fujiwara, T., Muto, A., Inoguchi, Y., Ichyanagi, K., Houjo, W., Tomosugi, N., Sasaki, H., Harigae, H. and Igarashi, K. Iron-heme-Bach1 axis is involved in erythroblast adaptation to iron deficiency. *Haematologica*, 102, 454-465 (2017)、査読有

DOI: 10.3324/haematol.2016.151043

Sato, Y., Kato, H., Ebina-Shibuya, R., Itoh-Nakadai, A., Okuyama, R. and Igarashi, K. Bach2 Controls Homeostasis of Eosinophils by Restricting the Type-2 Helper Function of T Cells. *Tohoku J. Exp. Med.* 241, 175-182 (2017)、査読有

DOI: 10.1620/tjem.241.175

Itoh-Nakadai, A., Matsumoto, M., Kato, H., Sasaki, J., Uehara, Y., Sato, Y., Ebina-Shibuya, R., Morooka, M., Funayama, R., Nakayama, K., Ochiai, K., Muto, A. and Igarashi, K. A Bach2-Cebp gene regulatory network for the commitment of multipotent hematopoietic progenitors. *Cell Rep.* 18, 2401-2414 (2017)、査読有

DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.029

Ebina-Shibuya, R., Watanabe-Matsui, M., Matsumoto, M., Itoh-Nakadai, A., Funayama, R., Nakayama, K., Muto, A., and Igarashi, K. The double knockout of Bach1 and Bach2 in mice reveals shared compensatory mechanisms in regulating alveolar macrophage function and lung surfactant homeostasis. *J. Biochem.* 160, 333-334 (2016)、査読有

DOI: 10.1093/jb/mvw041

Suenaga, T., Watanabe-Matsui, M., Uejima, T., Shima, H., Matsui, T., Ikeda-Saito, M., Shirouzu, M., Igarashi, K., and Murayama, K. Charge-state-distribution analysis of Bach2 intrinsically disordered heme binding region. *J. Biochem.* 160, 291-298 (2016)、査読有

DOI: 10.1093/jb/mvw041

Roychoudhuri, R., Clever, D., Li, P., Wakabayashi, Y., Quinn, K.M., Klebanoff, C.A., Ji, Y., Sukumar, M., Eil, R.L., Yu, Z., Spolski, R., Palmer, D.C., Pan, J.H., Patel, S.J., Macallan, D.C., Fabozzi, G., Shih, H.Y., Kanno, Y., Muto, A., Zhu, J., Gattinoni, L., O'Shea, J.J., Okkenhaug, K., Igarashi, K., Leonard, W.J., and Restifo, N.P. BACH2 regulates CD8+ T cell differentiation by controlling access of AP-1 factors to enhancers. *Nature Immunol.* 17, 851-860 (2016)、査読有

DOI: 10.1038/ni.3441

Tanimura, N., Miller, E., Igarashi, K., Yang, D., Burstyn, J.N., Dewey, C.N., and Bresnick, E.H. Mechanism governing heme synthesis reveals a GATA factor/heme circuit that controls differentiation. *EMBO Rep.* 17, 249-265 (2016)、査読有

DOI: 10.15252/embr.201541465.

Tanaka, H., Muto, A., Shima, H., Katoh, Y., Sax, N., Tajima, S., Brydun, A., Ikura, T., Yoshizawa, N., Masai, H., Hoshikawa, Y., Noda, T., Nio, M., Ochiai, K. and Igarashi, K. Epigenetic regulation of the Blimp-1 gene in B cells involves Bach2 and histone deacetylase 3. *J. Biol. Chem.* 291, 6316-6330 (2016)、査読有

DOI: 10.1074/jbc.M116.713842.

Ando, R., Shima, H., Tamahara, T., Sato, Y., Watanabe-Matsui, M., Kato, H., Sax, N., Motohashi, H., Taguchi, K., Yamamoto, M., Nio, M., Maeda, T., Ochiai, K., Muto, A., and Igarashi, K. The transcription factor Bach2 is phosphorylated at multiple sites in murine B cells but a single site prevents its nuclear localization. *J. Biol. Chem.* 291, 1826-1840 (2016)、査読有

DOI: 10.1074/jbc.M115.661702.

Sekine, H., Okazaki, K., Ota, N., Shima, H., Katoh, Y., Suzuki, N., Igarashi, K., Ito, M., Motohashi, H., and Yamamoto, M. The Mediator Subunit MED16 Transduces NRF2-activating Signals into Antioxidant Gene Expression. *Mol. Cell. Biol.* 36, 407-420 (2015)、査読有

DOI: 10.1128/MCB.00785-15.

Stees, J.R., Hossain, M.A., Sunose, T., Kudo, Y., Pardo, C.E., Nabils, N.H., Darst, R.P., Poudyal, R., Igarashi, K., Huang, S., Klade, M.P., and Bungert, J. High Fractional Occupancy of a Tandem MARE and its Role in Long-Range  $\gamma$ -globin Gene Regulation. *Mol. Cell. Biol.* 36, 238-250 (2015)、査読有

DOI: 10.1128/MCB.00723-15.

Watanabe-Matsui, M., Matsumoto, T., Matsui, T., Ikeda-Saito, M., Muto, A., Murayama, K., and Igarashi, K. Heme binds

to an intrinsically disordered region of Bach2 and alters its conformation. Arch Biochem Biophys. 565, 25-31 (2015)、査読有

DOI: 10.1016/j.abb.2014.11.005.

Jang, K.J., Mano, H., Aoki, K., Hayashi, T., Muto, A., Nambu, Y., Takahashi, K., Itoh, K., Taketani, S., Nutt, S.L., Igarashi, K., Shimizu, A., and Sugai M. Mitochondrial function provides instructive signals for activation-induced B-cell fates. Nature Commun. 6, 6750. (2015)、査読有

DOI: 10.1038/ncomms7750.

〔学会発表〕(計 19 件)

西澤弘成、松本光代、進藤智彦、三枝大輔、蝦名真行、下川宏明、五十嵐和彦 Bach1 によるフェロトーンシス誘導と細胞老化抑制による細胞運命の二極化 2017 生命科学合同年次大会(Conbio2017) (2017 年 12 月 8 日 神戸市 神戸ポートアイランド) 口頭およびポスター発表

松井(渡部)美紀、島弘季、武藤哲彦、松本光代、白水美香子、村山和隆、五十嵐和彦 ヘムシグナルによる天然変性タンパク質 Bach2 の制御機構と生理学的意義の解明 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) (2017 年 12 月 6 日-9 日 神戸市 神戸ポートアイランド) 口頭およびポスター発表

加藤浩貴、伊藤亜里、松本光代、渋谷里紗、佐藤勇樹、小林匡洋、武藤哲彦、藤原亨、張替秀郎、五十嵐和彦 転写因子 Bach1 及び Bach2 の環境変化に応じた赤血球-ミエロイド分化制御 第 79 回日本血液学会学術集会 (2017 年 10 月 20 日 東京 東京国際フォーラム) 口頭発表

Hironari Nishizawa, Mitsuyo Matsumoto, Tomohiko Shindo, Daisuke Saigusa, Masayuki Ebina, Hiroaki Shimokawa, Kazuhiko Igarashi. Bach1 inhibits senescence through promoting ferroptosis. Keystone Symposia - Aging and Mechanisms of Aging Related Diseases, Yokohama, Japan, May 15-19, 2017 (poster presentation)

Yuki Sato, Miki Matsui-Watanabe, Daniel R. Sharda, Kazuhiko Igarashi, Ryuhei Okuyama. Deficiency of Bach2 results in improved tumor immunity by enhancing effector function in CD8+ T cells. 76th Annual Meeting of Society For Investigative Dermatology, Portland, USA, Apr 26-29, 2017 (poster presentation)

Yuki Sato, Miki Matsui-Watanabe, Daniel R. Sharda, Kazuhiko Igarashi, Ryuhei Okuyama. Deficiency of Bach2 results in improved tumor immunity by enhancing effector function in CD8+ T cells. 41st Annual Meeting of The Japanese Society for

Investigative Dermatology, Sendai, Japan, Dec 9-11, 2016 (oral and poster presentation)

Hiroki Kato, Ari Itoh-Nakadai, Mitsuyo Matsumoto, Risa Ebina-Shibuya, Yuki Sato, Masahiro Kobayashi, Akihiko Muto, Tohru Fujiwara, Hideo Harigae, Kazuhiko Igarashi. Transcription Factor Bach1 and Bach2 Operate ErythroMyeloid Competitive Differentiation By Responding to Environmental Changes, 58th American Society of Hematology Annual Meetin 2016, San Diego, USA, Dec 3rd-6th, 2016. (poster presentation)

西澤弘成、松本光代、五十嵐和彦 転写抑制因子 Bach1 によるフェロトーンシスの促進機能 第 89 回日本生化学大会 (2016 年 9 月 26 日 仙台市 仙台国際センター) 口頭およびポスター発表

五十嵐和彦 "Inner myeloid の遺伝子制御ネットワークとその環境応答機構" 日本生化学会大会シンポジウム「細胞外環境を転写とエピゲノムへ統合する分子機構」2016 年 9 月 26 日

松井(渡部)美紀、島弘季、上島珠美、白水美香子、村山和隆、五十嵐和彦 ヘムによる転写因子 Bach2 天然変性領域の制御機構の解明 第 89 回日本生化学会 2016 年 9/25 ~ 27 (仙台) 口頭発表

Miki Watanabe-Matsui, Risa Ebina-Shibuya, Ari Ito-Nakadai, Akihiko Muto, Kazuhiko Igarashi Role of heme-Bach2 pathway in bone marrow macrophage 9th International Conference on Heme Oxygenase 14-17 September, 2016, Prague (Poster)

Kazuhiko Igarashi, Miki Watanabe-Matsui Heme regulates Bach2 protein interaction by binding to its intrinsically disordered region 9th International Conference on Heme Oxygenase 4-17 September, 2016, Prague 招待講演

松井(渡部)美紀、上島珠美、島弘季、末永知史、白水美香子、五十嵐和彦、村山和隆 ヘム結合転写抑制因子 Bach2 の制御機構の解明 第 16 回日本蛋白質科学会 2016 年 6/7 ~ 9 (福岡) ポスター発表

Miki Matsui, Kazutaka Murayama, Toshitaka Matsui, Masao Ikeda-Saito, Kazuhiko Igarashi. "Heme regulates protein-protein interaction of transcription factor Bach2" 2015 環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM2015) Frontiers of Iron Chemistry in Biology(#268) (2015 年 12 月 15 日 Royal Hawaiian Regency I Hawaii (Honolulu)、アメリカ) 口頭発表

松井(渡部)美紀、島弘季、村山和隆、五十嵐和彦 ヘムによる新たなタンパク質制御機構とその生理学的意義 BMB2015: ワー

クシヨップ(4W8-p)：生体金属の最前線  
(2015年12月5日 神戸市神戸ポートアイ  
ランド) ワークシヨップ 口頭発表

Hiroki Kato, MD, Ari Itoh-Nakadai, PhD,  
Risa Ebina-Shibuya, MD, Masahiro  
Kobayashi, MD PhD, Mitsuyo Matsumoto, PhD\*,  
Akihiko Muto, PhD, Tohru Fujiwara, MD PhD,  
Hideo Harigae, MD PhD, and Kazuhiko  
Igarashi, MD PhD. 「Transcription Factor  
Bach1 and Bach2 Control Common Myeloid  
Progenitor Cell Differentiation Under  
Infectious Stimuli」 57th ASH Annual  
Meeting and Exposition (2015年12月5  
日 Orange County Convention Center,  
Orlando FL. アメリカ) ポスター発表

SHIBUYA Risa, KUWAHARA Makoto,  
YAMASHITA Masakatsu, KUROSAKI Tomohiro,  
IGARASHI Kazuhiko “Roles of Bach2 in the  
function of alveolar macrophages” The  
44th Annual Meetig of The Japanese Society  
for Immunology (2015年11月19日 札幌市  
札幌コンベンションセンター) ポスター発表  
および口頭発表

末永知史 渡部-松井美紀, 島弘季, 五十  
嵐 和 彦, 村 山 和 隆  
Charge-state-distribution analysis of  
Bach2 intrinsically disordered heme  
binding region 第53回 日本生物物理学  
会 (2015年9月13日 金沢市 金沢大学  
角間キャンパス自然科学本館) ポスター発表

渡部-松井美紀, 島弘季, 五十嵐和彦, 村  
山和隆 ヘムは天然変性タンパク質 Bach2 の  
タンパク質間相互作用を制御する 第15回  
日本蛋白質科学学会 (2015年6月24日 徳  
島市 あわぎんホール) ポスター発表

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

<http://www.biochem.med.tohoku.ac.jp>  
[https://scienceportal.jst.go.jp/clip/20170613\\_01.html](https://scienceportal.jst.go.jp/clip/20170613_01.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

五十嵐 和彦 (IGARASHI, Kazuhiko)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：00250738

### (2) 研究分担者

張替 秀郎 (HARIGAE, Hideo)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：50302146

### (3) 連携研究者

松井 美紀 (MATSUI, Miki)  
東北大学・医学系研究科・JSPS 特別研究員  
(RPD)  
研究者番号：00455784

三枝 大輔 (SAIGUSA, Daisuke)  
東北大学・東北メディカル・メガバンク機  
構・助教

研究者番号：90545237

### (4) 研究協力者

( )