

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04021

研究課題名(和文) Bachプログラム失調としての造血幹細胞老化の理解とその治療戦略への展開

研究課題名(英文) Age-related alterations of hematopoietic stem and progenitor cells due to failure of Bach transcription factors

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) 34,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では転写因子BACH1およびBACH2が造血細胞分化において果たす役割を解明することを目指した。Bach1とBach2遺伝子の二重変異マウス(B1B2-DKO)の解析を進め、同マウスの骨髄幹細胞は赤血球やリンパ球への分化不全など、骨髄異形成症候群様の異常を示すことを確定した。さらに、骨髄異形成症候群患者検体の解析から、病勢の進行とともに造血幹細胞におけるBACH2の発現が低下することを見いだした。ヒト骨髄異形成症候群の伴う貧血や免疫不全にはBACH2の機能障害が関与することが考えられた。これら転写因子は骨髄球系遺伝子の発現を抑制し、赤血球やリンパ球への分化を促進すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴い、造血幹細胞の機能が低下し、貧血や免疫不全が生じることが判明しつつある。しかし、この加齢変化の原因は不明である。本研究で作成し検討したBACH1/BACH2二重欠損マウスの血液像は、ヒトで観察される造血系の加齢変化と合致する所見であった。今後、加齢とともに造血系細胞でBACH1やBACH2の発現が低下するのか、それら転写因子の標的遺伝子である骨髄球系遺伝子の発現は亢進するのか、などを調べることで、ヒト造血系老化の分子機構に迫ることができると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We aimed to understand the functions of BACH1 and BACH2 in the regulation of hematopoietic cell differentiation. By generating and analyzing mice lacking both of these genes, we found that these mice showed reduced differentiation of red blood cells and lymphoid cells, which were similar to alterations observed in myelodysplastic syndrome (MDS). By analyzing gene expression of the bone marrow cells of patients of MDS, we found that the expression of BACH2 was reduced along the progression of the disease, suggesting that a reduction in the function of BACH2 is involved in the disease progress including anemia and immunodeficiency. BACH1 and BACH2 were found to promote differentiation of erythroid cells and lymphoid cells by repressing the expression of genes important for the differentiation and/or function of myeloid cells.

研究分野：医歯薬学

キーワード：造血幹細胞 老化 転写因子 遺伝子発現 骨髄異形成症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 造血幹細胞老化の機序における問題点：

世界でも類を見ない超高齢社会である日本では、老化に伴う臓器障害機構の理解と克服は喫緊の社会的要請である。特に日本人の主な死因である悪性新生物や肺炎等の老化に伴う疾患には、造血幹細胞の老化による免疫力低下が関与する。その克服には疾患自体に着目した研究だけでは限界があり、根本原因の老化造血幹細胞の仕組みを理解する事が新たな治療戦略の開発につながると考えられる。老化に伴い造血幹細胞の分化が顆粒球/マクロファージ(ミエロイド)系へ偏向し、赤血球/リンパ球への造血能が低下する(Kovtonyuk et al. *Frontiers Immunol* 2016)。本現象から老化に伴う感染症や貧血及び自己免疫疾患や血液悪性疾患等に対し、老化造血幹細胞の直接的な関与が示唆される。しかし、造血幹細胞が老化する機序や疾患に発展する機序の理解は、現在の医療が直面する様々なアンメットニーズを解決する為に重要であるにも関わらず、十分になされていない状況にある。

(2) 造血幹細胞老化での Bach1 及び Bach2 (Bach 因子) の機能と問題点：申請者らは、転写因子 Bach1 及び Bach2 がリンパ球(B細胞、T細胞)や赤血球分化に必要である事を明らかにしてきた(Nature 2004, Nature 2013, PNAS 2013, Nature Immunol 2014, Cell Rep 2017, Haematologica 2017など)。この時、Bach 因子は造血前駆細胞で多くのミエロイド遺伝子群を直接抑制し、そのミエロイド系分化を抑制する(Inner Myeloid モデル、*Curr Opin Immunol* 2016)。また、Bach 因子群を欠損した造血幹細胞は、ミエロイド系へ分化偏向し、赤血球/リンパ球造血能が低下するという新規知見を得ており、これは造血幹細胞の老化変化と合う(未発表データ)。興味深い事に、Bach 因子は炎症性サイトカイン遺伝子群を直接抑制し、Bach 因子を欠損したマウスは、自己免疫性疾患様の炎症所見を呈する(*JEM* 2013, Nature 2013, *J Biochem* 2016)。即ち、Bach 因子を欠損した造血幹細胞は老化した造血幹細胞に酷似した特徴を呈す。さらに、老化に伴い増加する代表的な血液学的悪性疾患である骨髄異形成症候群で Bach 因子の発現が低下するという知見、及び造血幹細胞分画での Bach2 の過剰発現が赤血球造血を促進するという知見(未発表)を得ている。Bach 因子に注目する事で、造血幹細胞老化を分子機構として説明できるのではないか。これまで前駆細胞で提唱してきた Bach による Inner Myeloid の抑制が造血幹細胞でも機能し、老化の過程で不活性化される可能性を考えた。しかし、造血幹細胞での Bach 因子の機能や幹細胞老化時のその変化は未だ不明である。

2. 研究の目的

造血細胞の老化過程を解析し、高齢発症の様々な疾患を予防/改善する為の治療戦略の基盤作りを目的とする。具体的には、老化に伴う造血細胞の表現型変化と Bach 因子の機能、及び Bach 因子による骨髄異形成症候群の予後予測を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 液性免疫応答の加齢変化における Bach2 の関与

加齢マウスにおいて B リンパ球の抗原応答性が変化することが最近報告された。抗体クラススイッチや体細胞突然変異が低下し、液性免疫の機能が低下する。一方、代表者らは Bach2 が抗体クラススイッチにも体細胞突然変異にもほぼ必須であることを既に報告している。そこで、Bach2 の免疫加齢への関与を調べる。

(2) 造血幹細胞加齢における Bach1 および Bach2 の関与

BACH1 と BACH2 の二重欠損マウスでは、造血幹細胞の B および T リンパ球への分化が低下し、骨髄球への分化が亢進する。これは加齢で観察される造血変化と合う。しかし、加齢では貧血が生じることから、この二重欠損マウスでも貧血がしょうじるのかどうかを調べる。二重欠損マウスでは T リンパ球異常活性化による全身性炎症が生じ、その影響が貧血を引き起こすこともかんがえられるので、この二重欠損マウスに Rag2 ノックアウトマウスと交配することで T リンパ球を完全に除き、その造血変化を調べる。

4. 研究成果

(1) 液性免疫応答の加齢変化における Bach2 の関与

加齢医学研究所と共同研究を実施し、加齢マウス造血細胞の解析を進めた。既報の通り、加齢とともに細胞膜抗原の発現パターンが変化し、いわゆる老化 B 細胞集団が出現することを確認した。この細胞集団をセルソーターで分取し、遺伝子発現パターンを対照 B 細胞集団と比較した。その結果、Bach2 の発現変動を認めた。一方、Bach2 ノックアウトマウスの B 細胞についても細胞膜抗原の発現パターンを比較し、老化 B 細胞様集団がより早期から出現する傾向を見いだした。老化 B 細胞は抗体産生細胞への分化や抗体遺伝子クラススイッチの低下など、免疫応答能の低下を特徴とする。このような老化変化を説明できる Bach2 標的遺伝子 (Bach2 がその制御領域に直接結合し、Bach2 ノックアウト B 細胞で発現が低下する) を同定するために、野生型および Bach2 ノックアウト B 細胞の RNA シークエンスを実施し、発現変動遺伝子群を抽出した。それらのなかから、以前の研究で実施した Bach2 抗体を用いたクロマチン免疫沈降シークエンスのデータと統合解析を行い、それらの既知機能を精査することで、老化様変化に関わる可能性のある標的遺伝子群のリストを作成した。老化過程に関わることが想定された Bach2 標的遺伝子かつクロマチン構造制御に関わる因子について、B リンパ球特異的ノックアウトマウスを作製した。その B 細胞は B 細胞特異的遺伝子発現を維持できず、非 B 細胞遺伝子を発現することを見いだした。これは老化で生じる変化と類似するものであり、Bach2 はこの標的遺伝子を介して、B 細胞老化を制御する可能性が示唆された。当然、単一の標的遺伝子で全てを説明できるとは思われず、今後他の遺伝子についても検討をすすめていく。今後、これらリストに含まれる遺伝子の発現が加齢マウス B 細胞およびヒト老化 B 細胞でどう変化するのかを調べ、B 細胞加齢変化の制御系を明らかにできると期待している。

(2) 造血幹細胞加齢における Bach1 および Bach2 の関与

Bach1 および Bach2 の二重変異マウスの造血系を詳細に解析し、試験管内分化系に加えさらに造血幹前駆細胞の移植実験を行うことで、二重変異造血幹前駆細胞は、リンパ球への分化能の障害に加え、赤血球への分化能の障害も有することを証明した。遺伝子発現プロファイリングから、この二重欠損マウスではリンパ球や赤血球分化を制御する転写遺伝子群の発現が低下し、逆に骨髄球分化を制御する転写因子群の発現が上昇することを見いだした。しかも、これら転写因子群の下流標的遺伝子群の発現も、転写因子群の発現変動と矛盾しない変化を示していた。これらの結果から、Bach1 および Bach2 は、骨髄球への分化を進める遺伝子ネットワークの発動をおさえ、リンパ球や赤血球への分化を進める遺伝子ネットワークを活性化することでリンパ球や赤血球への分化を促進することが理解された。さらに、炎症や感染症に伴うサイトカインに反応して Bach1 および Bach2 の発現が低下することを見いだした。慢性炎症では貧血が生じるが、そのメカニズムとして Bach1 や Bach2

の発現低下により造血幹前駆細胞の分化能自体が変化し、貧血が生じる可能性が示唆された。貧血や上に述べた獲得免疫の低下は、加齢に伴う造血系変化の主徴とされていることから、Bach1 および Bach2 の変化が加齢変化の原因となることが予想される。しかし、Bach1 および Bach2 の二重変異マウスでは獲得免疫系異常に由来するサイトカインストームが生じること、それにより短命となることを見いだしており、同マウスを加齢研究に用いることには限界もある。そこで Bach1/Bach2/Rag2 の三重欠損マウスを作成し、同マウスではサイトカインストームによると思われる様々な症状が消失し、二重変異マウスよりも全身状態は改善することを確認した。そこでこの三重欠損マウスを用いて、造血幹細胞・前駆細胞の機能異常を検討した。さらに、ヒト骨髓異形成症候群患者の造血幹前駆細胞における Bach1 および Bach2 の遺伝子発現を調べ、特に Bach2 の発現が病期進行とともに低下していくことを見いだした。この結果から、ヒト骨髓異形成症候群における造血幹前駆細胞の分化能低下には、Bach2 によるリンパ球、赤血球分化促進が障害されることも寄与すると考えられた。Bach2 などの発現はマーカーとして活用できることも考えられた。

(3)鉄代謝制御との関係性

骨髓異形成症候群にはしばしば造血幹前駆細胞の鉄代謝異常が伴うこと、鉄は活性酸素種産生を通して DNA 損傷など様々な障害を引き起こすこと、そして、老化過程では鉄蓄積がしばしば見られることが最近報告されつつある。鉄代謝制御の中心は肝臓とマクロファージであり、中でもマクロファージは様々な組織において鉄貯蔵や鉄放出により鉄恒常性を維持することも解明されつつある。一連の Bach1 および Bach に関する研究で明らかになった骨髓球系遺伝子の制御は、骨髓球から単球およびマクロファージが分化することを踏まえれば、鉄代謝制御へのこれら転写因子の関与を示唆するものであった。そこで、造血系細胞や非造血系細胞の鉄代謝制御に Bach1 や Bach2 が関わる可能性を検討した。Bach1 は鉄貯蔵を担うフェリチン、鉄の細胞外排出に関わるフェロポルチン、そしてヘムを分解し鉄を取り出すヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) などの遺伝子発現を直接抑制し、Bach1 ノックアウト細胞では細胞内鉄動態が変化することを見いだした。その結果、Bach1 ノックアウト細胞では鉄依存性細胞死フェロトーシスが低下した。さらに心筋梗塞モデルで、Bach1 ノックアウトマウスは心筋梗塞時の心筋機能低下や梗塞巣の拡大が軽減することを見いだし、さらに鉄キレート剤を用いることで心筋梗塞病態悪化にフェロトーシスが関わることを示した。このような病巣は時間とともに広がることから、フェロトーシスが細胞間で伝搬する可能性が浮かんできた。そこで、フェロトーシス細胞と正常細胞(蛍光タンパク質で識別可能とした)を共培養する実験系を開発し、フェロトーシス細胞に近接した正常細胞はフェロトーシスに陥る頻度が高いことを見いだした。これは細胞間接着あるいは分泌物質により伝搬する可能性が考えられたが、いくつかの実験から、分泌物質が関わることを示した。さて、このような Bach1 依存性フェロトーシス制御が造血系細胞分化応答に関わる可能性を調べるため、B リンパ球の抗原応答(増殖、抗体遺伝子クラススイッチ、抗体分泌細胞分化)に鉄やフェロトーシスが関わるかを検討し、抗原応答にも鉄が重要な役割を担うことを示唆する結果を得た。鉄代謝・恒常性の変化が、加齢に伴う免疫応答能低下に関わる可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件/うち国際共著 10件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ochiai, K., Yamaoka, M., Swaminathan, A., Shima, H., Hiura, H., Matsumoto, M., Kurotaki, D., Nakabayashi, J., Funayama, R., Nakayama, K., Arima, T., Ikawa, T., Tamura, T., Sciammas, R., Bouvet, P., Kundu, T. K. and Igarashi, K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Chromatin protein PC4 orchestrates B cell differentiation by collaborating with IKAROS and IRF4.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108517	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 Katsushi Suzuki, Mitsuyo Matsumoto, Yasutake Katoh, Liang Liu, Kyoko Ochiai, Yuta Aizawa, Ryoichi Nagatomi, Hiroshi Okuno, Eiji Itoi, Kazuhiko Igarashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Bach1 promotes muscle regeneration through repressing Smad-mediated inhibition of myoblast differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0236781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236781	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 Yukie Suzuki, Tatsuyuki Takadate, Masamichi Mizuma, Hiroki Shima, Takashi Suzuki, Tomoyoshi Tachibana, Mitsuhiro Shimura, Tatsuo Hata, Masahiro Iseki, Kei Kawaguchi, Takeshi Aoki, Hiroki Hayashi, Takanori Morikawa, Kei Nakagawa, Fuyuhiko Motoi, Takeshi Naitoh, Kazuhiko Igarashi, Michiaki Unno	4. 巻 15
2. 論文標題 Stromal expression of hemopexin is associated with lymph-node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0235904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0235904.	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 Pancha Imran, Shima Hiroki, Higashitani Nahoko, Igarashi Kazuhiko, Higashitani Atsushi, Tanaka Kan, Imamura Sousuke	4. 巻 97
2. 論文標題 Target of rapamycin-signaling modulates starch accumulation via glycogenin phosphorylation status in the unicellular red alga Cyanidioschyzon merolae	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Plant Journal	6. 最初と最後の頁 485 ~ 499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tpj.14136	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 Segawa Kei, Watanabe-Matsui Miki, Matsui Toshitaka, Igarashi Kazuhiko, Murayama Kazutaka	4. 巻 247
2. 論文標題 Functional Heme Binding to the Intrinsically Disordered C-Terminal Region of Bach1, a Transcriptional Repressor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 153 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.247.153	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 Segawa, K., Watanabe-Matsui, M., Tsuda, K., Matsui, T., Shirouzu, M., Igarashi, K. and Murayama, K.	4. 巻 48
2. 論文標題 Biophysical characterization of heme binding to the intrinsically disordered region of Bach1.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The European Biophysics Journal	6. 最初と最後の頁 361-369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00249-019-01364-5	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 Dodo Mina, Kitamura Hiroshi, Shima Hiroki, Saigusa Daisuke, Wati Sisca Meida, Ota Nao, Katsuoka Fumiki, Chiba Hatsune, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Igarashi Kazuhiko, Koseki Takeyoshi, Sekine Hiroki, Motohashi Hozumi	4. 巻 165
2. 論文標題 Lactate dehydrogenase C is required for the protein expression of a sperm-specific isoform of lactate dehydrogenase A	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 323 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy108	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 Sudan Kritika, Vijayan Vijith, Madyaningrana Kukuh, Gueler Faikah, Igarashi Kazuhiko, Foresti Roberta, Motterlini Roberto, Immenschuh Stephan	4. 巻 137
2. 論文標題 TLR4 activation alters labile heme levels to regulate BACH1 and heme oxygenase-1 expression in macrophages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 131 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.024	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 Bose, A., Sudevan, S., Rao, V.J., Shima, H., Trivedi, A.K., Igarashi, K. and Kundu, T.K.	4. 巻 44
2. 論文標題 Haploinsufficient tumor suppressor Tip60 negatively regulates oncogenic Aurora B kinase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biosciences	6. 最初と最後の頁 147
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 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 Arai Yukio, Ito Masato, Tanaka Kosuke, Ozawa Junichi, Motojima Yukiko, Matsuoka Kikumi, Igarashi Kazuhiko, Namba Fumihiko	4. 巻 87
2. 論文標題 Increased expression of heme oxygenase-1 suppresses airway branching morphogenesis in fetal mouse lungs exposed to inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 494 ~ 500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-019-0588-0	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 -

1. 著者名 Nishizawa Hironari, Matsumoto Mitsuyo, Shindo Tomohiko, Saigusa Daisuke, Kato Hiroki, Suzuki Katsushi, Sato Masaki, Ishii Yusho, Shimokawa Hiroaki, Igarashi Kazuhiko	4. 巻 295
2. 論文標題 Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 69 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.009548	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 Sato Masaki, Matsumoto Mitsuyo, Saiki Yuriko, Alam Mahabub, Nishizawa Hironari, Rokugo Masahiro, Brydun Andrey, Yamada Shinji, Kaneko Mika K., Funayama Ryo, Ito Mamoru, Kato Yukinari, Nakayama Keiko, Unno Michiaki, Igarashi Kazuhiko	4. 巻 80
2. 論文標題 BACH1 Promotes Pancreatic Cancer Metastasis by Repressing Epithelial Genes and Enhancing Epithelial-Mesenchymal Transition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-4099	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 Karthigeyan Dhanasekan, Bose Arnab, Boopathi Ramachandran, Rao Vinay Jaya, Shima Hiroki, Bharathy Narendra, Igarashi Kazuhiko, Taneja Reshma, Trivedi Arun Kumar, Kundu Tapas K	4. 巻 167
2. 論文標題 Aurora kinase A-mediated phosphorylation of mPOU at a specific site drives skeletal muscle differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 195 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz088	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 Kato, H., Itoh-Nakadai, A., Matsumoto, M., Ishii, Y., Watanabe-Matsui, M., Ikeda, M., Ebina-Shibuya, R., Sato, Y., Kobayashi, M., Nishizawa, H., Suzuki, K., Muto, A., Fujiwara, T., Nannya, Y., Malcovati, L., Cazzola, M., Ogawa, S., Harigae, H. and Igarashi, K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage 'choice' to cause anemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1059-1070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-018-0202-3.	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 Kurotaki, D., Nakabayashi, J., Nishiyama, A., Sasaki, H., Kawase, W., Kaneko, N., Ochiai, K., Igarashi, K., Ozato, K., Suzuki, Y. and Tamura, T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Transcription Factor IRF8 Governs Enhancer Landscape Dynamics in Mononuclear Phagocyte Progenitors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2628-2641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.02.048.	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 Ochiai, K., Kondo, H., Okamura, Y., Shima, H., Kurokochi, Y., Kimura, K., Funayama, R., Nagashima, T., Nakayama, K., Yui, K., Kinoshita, K. and Igarashi, K.	4. 巻 2
2. 論文標題 Zinc finger-IRF composite elements bound by Ikaros/IRF4 complexes function as gene repression in plasma cell.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 883-894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2017010413.	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 Noro, E., Yokoyama, A., Kobayashi, M., Shimada, H., Suzuki, S., Hosokawa, M., Takehara, T., Parvin, R., Shima, H., Igarashi, K. and Sugawara A.	4. 巻 19
2. 論文標題 Endogenous Purification of NR4A2 (Nurr1) Identified Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 as a Prime Coregulator in Human Adrenocortical H295R Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19051406.	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 Miura, Y., Morooka, M., Sax, N., Roychoudhuri, R., Itoh-Nakadai, A., Brydun, A., Funayama, R., Nakayama, K., Satomi, S., Matsumoto, M., Igarashi, K. and Muto, A.	4. 巻 200
2. 論文標題 Bach2 Promotes B Cell Receptor-Induced Proliferation of B Lymphocytes and Represses Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2882-2893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1601863.	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 Li, J., Shima, H., Nishizawa, H., Ikeda, M., Brydun, A., Matsumoto, M., Kato, H., Saiki, Y., Liu, L., Watanabe-Matsui, M., Iemura, K., Tanaka, K., Shiraki, T. and Igarashi, K.	4. 巻 475
2. 論文標題 Phosphorylation of BACH1 switches its function from transcription factor to mitotic chromosome regulator and promotes its interaction with HMMR.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 981-1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20170520.	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 Sekine, H., Okazaki, K., Kato, K., Alam, M.M., Shima, H., Katsuoka, F., Tsujita, T., Suzuki, N., Kobayashi, A., Igarashi, K., Yamamoto, M. and Motohashi, H.	4. 巻 38
2. 論文標題 O-GlcNAcylation Signal Mediates Proteasome Inhibitor Resistance in Cancer Cells by Stabilizing NRF1.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00252-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00252-18.	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 Shen, Y., Bassett, M.L., Gurumurthy, A., Nar, R., Knudson, I. J., Guy, C. R., Perez, A., Mellen, R. W., Ikeda, M., Hossain, M. A., Huang, S., Igarashi, K. and Bungert, J.	4. 巻 38
2. 論文標題 Identification of a novel enhancer/chromatin opening element associated with high-level g-globin gene expression.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00197-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00197-18.	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

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Liang Liu, Mitsuyo Matsumoto, Miki Matsui-Watanabe, Hironari Nishizawa, Kazuhiko Igarashi
2. 発表標題 BK1-BACH1 pathway controls iron metabolism
3. 学会等名 Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 五十嵐和彦、加藤浩貴、伊藤亜里
2. 発表標題 遺伝子制御ネットワークから考える造血系ミエロイド基軸説と病態
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiko Igarashi
2. 発表標題 BACH1 gene regulatory network for pancreatic cancer cell metastasis
3. 学会等名 Hue Central Hospital 120th Anniversary Medical Sciences Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Igarashi K, Shima H.
2. 発表標題 RNA methylation as a crossroad of metabolism and epigenetics.
3. 学会等名 Indo-Japan Conference on Epigenetics and Human Disease. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五十嵐和彦
2. 発表標題 エピゲノム-代謝クロストークによる細胞応答の制御
3. 学会等名 第54回インスリン研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Igarashi K, Kato H, Harigae H.
2. 発表標題 Gene regulatory network for hematopoietic stem and progenitor differentiation
3. 学会等名 International Symposium on Epigenome (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井(渡部)美紀、角屋駿、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
2. 発表標題 形質細胞分化におけるヘムシグナルと天然変性タンパク質
3. 学会等名 第91回日本生化学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 角屋駿、松井（渡部）美紀、武藤哲彦、島弘季、松本光代、五十嵐和彦
2. 発表標題 TBK1による転写抑制因子Bach2の調節機構の解明
3. 学会等名 第91回日本生化学学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五十嵐和彦
2. 発表標題 造血幹細胞分化を制御する転写因子ネットワークとその病態
3. 学会等名 広島腫瘍セミナー2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihiko Muto, Nicolas Sax, Shuto Fushimi, Mitsuyo Matsumoto, Kazuhiko Igarashi
2. 発表標題 Influence of Bach2 expression levels on activated-B cell fate decision
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野ホームページ
<http://www.biochem.med.tohoku.ac.jp>

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	張替 秀郎	東北大学・医学系研究科・教授	
	(HARIGAE Hideo) (50302146)	 (11301)	

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			
インド	Jawaharlal Nehru Center for ASR			
フランス	リヨン大学			
米国	Massachusetts General Hospital	フロリダ州立大学医学部		
イタリア	パヴィア大学			
ドイツ	ハノーファー大学医学部			