

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03691

研究課題名(和文)造血早期運命決定の分子メカニズムと生物学的意義の解明

研究課題名(英文)Molecular mechanisms underlying early dendritic cell lineage specification

研究代表者

黒滝 大翼(Kurotaki, Daisuke)

熊本大学・国際先端医学研究機構・特任准教授

研究者番号：10568455

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)：血球細胞は骨髄造血幹細胞に由来する。しかし、各種血球細胞への系譜決定の仕組みについては不明な点が多い。本研究で我々は造血幹細胞に近い多能性前駆細胞集団の中に転写因子IRF8を発現する亜集団を見出した。この多能性前駆細胞亜集団は樹状細胞系譜に偏った分化能を示すことがわかった。さらに我々は樹状細胞系譜への早期運命決定の感染防御における役割について解析を行った。その結果、感染によって造血幹細胞や多能性前駆細胞においてIRF8の発現が誘導されることがわかった。加えて、IRF8遺伝子近傍領域の詳細な解析を行い、感染におけるIRF8の発現誘導に関与する遺伝子発現制御領域と転写因子を同定することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちはどのようにして数十種類もの白血球が産生されるのかについて研究を行っています。最近の私たちの研究によって、造血幹細胞(血液のもとになる細胞)に近い前駆細胞の中に、樹状細胞と呼ばれる免疫細胞のみを産生する亜集団が含まれることがわかりました。私たちは、このような樹状細胞への運命決定の仕組みが感染時に活性化することで樹状細胞の素早い産生が可能になり、効果的な病原体除去に貢献していると考えています。

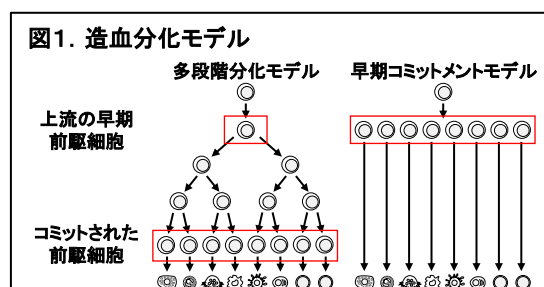
研究成果の概要(英文)：Various types of hematopoietic cells are derived from bone marrow hematopoietic stem cells; however, the mechanism of lineage determination to each hematopoietic cell lineage is still unclear. In this study, we have identified a subpopulation of multipotent progenitors that express the transcription factor IRF8. This progenitor subpopulation exhibits dendritic cell lineage biased differentiation potential. Furthermore, we analyzed the role of the early fate determination to the dendritic cell lineage in host defense against pathogens. We found that infection induces IRF8 expression in hematopoietic stem and progenitor cells. A detailed analysis of the *Irf8* gene locus revealed the cis-regulatory region and transcription factor involved in the induction of IRF8 expression during infection. Our results indicate that early DC fate specification through IRF8 induction might occur during infection.

研究分野：血液学、免疫学

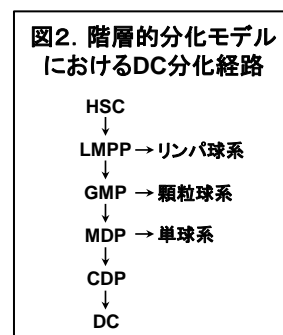
キーワード：樹状細胞 分化 感染 遺伝子発現制御

## 1. 研究開始当初の背景

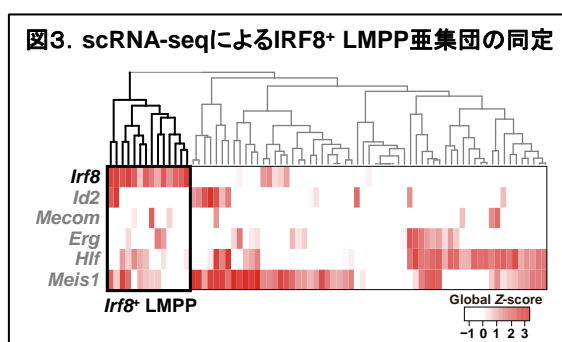
造血系は 10 種類以上の細胞種を恒常的に産生し、酸素供給、免疫応答、組織恒常性の維持など多彩な役割を担う。従来の仮説では、造血幹細胞 (HSC) が中間的な前駆細胞へと分化し、その分化能が段階的に失われて、最終的に成熟した血球細胞が産生されると考えられてきた (図 1、多段階分化モデル)。しかし近年、HSC や前駆細胞の分化能を生体内においてシングルセルレベルで解析する技術が次々と登場し、HSC の一部や多分化能があるとされてきた上流の前駆細胞は極めて限られた種類の細胞種のみを産生することがわかってきた (Yamamoto et al. *Cell* 154,1112,2013、Notta et al. *Science* 351,aab2116,2016)。これらの結果から血球細胞の運命決定は造血早期段階でも生じる可能性が示されている (図 1; 早期コミットメントモデル)。しかし、造血早期における系譜決定の分子メカニズムはほとんどわかっていない。



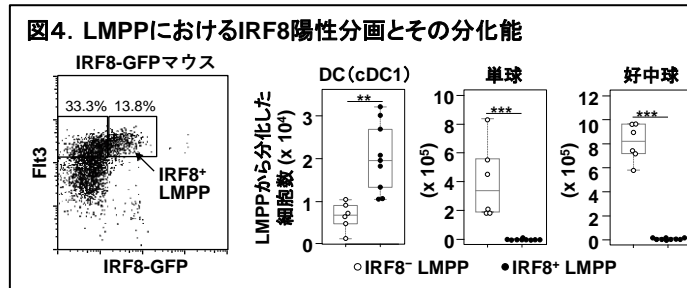
樹状細胞 (DC) は自然免疫や獲得免疫の誘導に必須の骨髄由来細胞である。DC は cDC1 (マウスでは CD8<sup>+</sup> cDC)、cDC2 (CD8<sup>-</sup> cDC)、pDC の 3 つの亜集団に分けられる。cDC1 は細胞障害性 T 細胞 (CTL) や Th1 誘導に関与し、cDC2 は Th2 や Th17 の分化誘導に関与する。他方、pDC はウイルス感染時に I 型インターフェロンを大量産生する。DC 産生能を有する前駆細胞がこれまでに複数同定されており、多段階分化モデルでは HSC から LMPP (多能性造血前駆細胞)、GMP (顆粒球・単球前駆細胞)、MDP (単球・DC 前駆細胞)、CDP (DC 共通前駆細胞) を介して DC が産生されると考えられてきた (図 2)。しかし、レンチウイルスを用いた DNA barcoding を用いて個々の LMPP の分化能を調べた研究により、LMPP の中に cDC1 のみに分化する細胞が多く含まれていることが示唆された (Naik et al. *Nature* 496,229,2013)。このような DC に分化能が制限された LMPP 亜集団はこれまでにマーカーによって分離できておらず、遺伝子発現プロファイルやヒストン修飾等のエピゲノムプロファイルもほとんど解析されていない。



本研究者は造血分化の基本原理を理解するために転写因子による単球・DC の分化制御の観点から研究を進めてきた (Kurotaki et al. *Blood* 2013、*Nat Commun* 2014、*Blood* 2015 (co-first author)、*Cell Rep* 2018、[総説] *Int Immunol* 2017 など)。DC に分化能が制限された LMPP を同定し、早期運命決定の分子機構を理解するために、本研究者はマウス LMPP を単離してシングルセル RNA-seq (scRNA-seq) を行った (図 3)。種々の unsupervised クラスタ解析を行ったが、DC に特徴的な遺伝子発現パターンを示す LMPP は同定できなかった。そこで LMPP と DC にコミットされた前駆細胞である CDP のマイクロアレイデータを比較し、有意に発現が異なる転写因子遺伝子を選択して解析を行った。その結果、転写因



子 *Irf8* を発現し、*Hlf* や *Meis1* の発現が低い LMPP 亜集団が存在することを見出し、さらに IRF8 タンパク質の発現を可視化できる IRF8-GFP キメラノックインマウスを解析した。IRF8 の発現は HSC や MPP (上流の前駆細胞集団) では一切認められず、LMPP の段階から弱く発現し始めることが明らかになった (図 4)。興味深いことに、IRF8<sup>+</sup> LMPP は生体内において DC 特に cDC1 に優先的に分化し、単球や好中球の産生能が低いことがわかった。さらに LMPP 亜集団を移植して早期に骨髄を解析したところ IRF8<sup>-</sup> LMPP の一部が IRF8<sup>+</sup> LMPP が分化することが明らかになった。一方、IRF8<sup>+</sup> LMPP は IRF8<sup>-</sup> LMPP には分化しなかった。以上の結果は LMPP 亜集団における階層性を示唆する。



## 2. 研究の目的

- 我々が発見したLMPP亜集団におけるDCへの系譜決定の分子メカニズムは不明である
  - 造血早期にDCへの系譜決定が生じることの生物学的・免疫学的意義はわかっていない
- 本研究の目的はこれら本研究者独自の観点から DC 分化における系譜決定の分子メカニズムを明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

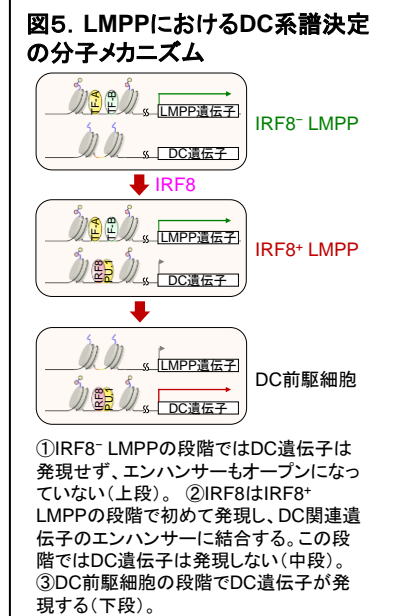
C57BL/6 背景のマウス(野生型、IRF8-GFP、IRF8KO、Ly5.1)を使用した。骨髄細胞は大腿骨と脛骨の末端を切断し、髓腔を注射器により洗浄することで得た。脾細胞は脾臓を Liberase と DNase I 処理することで得た。骨髄細胞や脾細胞は種々の蛍光標識抗体により染色し、フローサイトメーターを用いて目的タンパク質の発現量を定量した。骨髄細胞から磁気ビーズとフローサイトメーターにより前駆細胞を分離し、致死量の放射線を照射したマウスに移植した。ATAC-seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin Sequencing) は過去の方法に従い下記のように行った (Buenrostro et al. *Nat Methods* 10,1213,2013)。前駆細胞を transposase solution で 37°C 30 分間処理し、transposed DNA を精製した。精製した DNA は次世代シーケンス用のアダプター配列が付加されたプライマーを用いて PCR により増幅した。作製したライブラリは磁気ビーズにより精製し、次世代シーケンサーにより配列を決定した。バイオインフォマティクス解析には bowtie2 や homer などのツールを用いた。遺伝子導入用のレトロウイルスは 293T 細胞にプラスミドを導入することで作製した。RNA はカラムを用いて精製し、RT-qPCR や RNA-seq 解析に用いた。

## 4. 研究成果

### IRF8<sup>+</sup> LMPP における DC への早期系譜決定の分子メカニズムの理解

本研究者は以前に MDP などの単核貪食細胞前駆細胞において IRF8 は単球や DC 関連遺伝子の遠位エンハンサーに結合し、エンハンサーのプライミング・活性化とその後の遺伝子発現誘導に必須であることを報告した(前述の Kurotaki et al. *Blood* 2013, *Nat Commun* 2014, *Cell Rep* 2018)。そこで、LMPP 亜集団におけるエンハンサーの状態を調べるために IRF8<sup>-</sup>

LMPP と IRF8<sup>+</sup> LMPP を分離し、オープンクロマチン領域 (活性化遺伝子発現制御領域を含む) を全ゲノムで同定できる ATAC-seq を行った。IRF8<sup>+</sup> LMPP に特徴的なオープンクロマチン領域には予想通り IRF8 の DNA 結合モチーフが有意に存在していた。この IRF8<sup>+</sup> LMPP に特徴的なオープンクロマチン領域近傍の遺伝子は HSC や上流の前駆細胞の機能・性質に関わるものではなく、*Nfil3* や *Batf3* など DC の分化に必須の転写因子遺伝子を含んでいた。しかし、これらの遺伝子は IRF8<sup>+</sup> LMPP においてはほとんど発現していない。以上の結果から LMPP において IRF8 は DC の分化に関連する遺伝子のエンハンサー領域に結合し、DC 系譜への運命をエピジェネティックに制御すると考えられる (図 5) (Kurotaki et al. *Blood* 2019)。

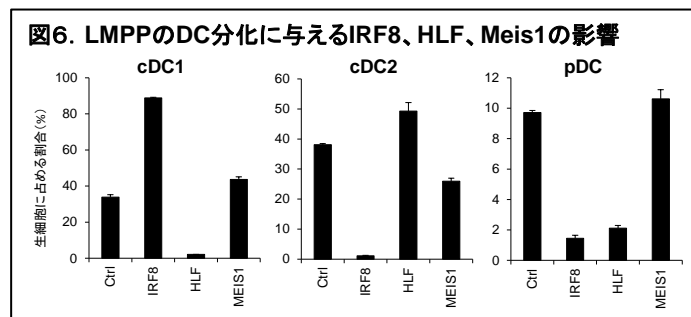


### LMPPにおける各種DCサブセットへの早期系譜決定機構の解明

本研究者は野生型 LMPP の scRNA-seq により HLF と Meis1 の遺伝子発現は IRF8<sup>-</sup> LMPP で高いが IRF8<sup>+</sup> LMPP で低いことを明らかにした (図 3)。HLF や Meis1 は HSC や早期の前駆細胞で高発現する転写因子であり、DC への系譜決定への関与は全く知られていない。そこで予備検討として、生体内から LMPP を単離し、IRF8、HLF、Meis1 をそれぞれレトロウイルスにより遺伝子導入した後、試験管内において DC への分化誘導を試みた。興味深いことに、HLF 導入細胞では cDC2 が著増するが cDC1 が減少し、Meis1 導入細胞では DC の産生が抑制された (図 6)。この結果から LMPP という極めて上流の前駆細胞において、HLF や Meis1 により DC サブセットへの系譜決定が制御されることが示唆された (Kurotaki et al. *Blood* 2019)。

### DC 早期運命決定の免疫学的意義の解明

ある種の病原体感染時にはサイトカイン分泌が亢進し、DC の産生が増加することが知られている (Tussiwand et al. *Nature* 490,502,2012)。本研究者はマウスに様々なサイトカインを投与し、HSC や多能性前駆細胞における IRF8 の発



現を検討した。その結果、あるサイトカインを投与したマウスでは DC の数が増加し、多能性前駆細胞のみならず HSC においても IRF8 発現が誘導された。この結果と一貫して、IRF8 の発現誘導は病原体感染においても認められた。さらに *Irf8* 遺伝子の遺伝子発現制御領域を欠損するマウスを用いた検討からそのサイトカインによる IRF8 の発現誘導には既知の遺伝子発現制御領域が関与しない可能性が示された。その一方で、本研究者はサイトカイン投与による IRF8 発現誘導に関与する遺伝子発現制御領域をこれら領域とは別に同定することに成功した。次にサイトカインを投与したマウスの HSC や多能性前駆細胞において ATAC-seq を行ったところ、サイトカインにより新たに形成された活性化遺伝子発現制御領域には特徴的な転写因子結合モチーフが存在していた。以上の結果から、病原体刺激により分泌されたサイトカイン

ンが HSC や多能性前駆細胞に作用することで、我々が同定した遺伝子発現制御領域の活性化により IRF8 の発現が誘導され、これらの細胞においてエピジェネティックな変化が生じる可能性が考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 7件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Hiromi T, Yokoyama U, Kurotaki D, Mamun A, Ishiwata R, Ichikawa Y, Nishihara H, Umemura M, Fujita T, Yasuda S, Minami T, Goda M, Uchida K, Suzuki S, Takeuchi I, Masuda M, Breyer RM, Tamura T, Ishikawa Y | 4. 巻<br>40              |
| 2. 論文標題<br>Excessive EP4 signaling in smooth muscle cells induces abdominal aortic aneurysm by amplifying inflammation   | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Arterioscler Thromb Vasc Biol  | 6. 最初と最後の頁<br>1559-1573 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/ATVBAHA.120.314297.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Kurotaki D, Yoshida H, Tamura T  | 4. 巻<br>138             |
| 2. 論文標題<br>Epigenetic and transcriptional regulation of osteoclast differentiation   | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Bone   | 6. 最初と最後の頁<br>115471    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bone.2020.115471.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Matsuki H, Hiroshima Y, Miyake K, Murakami T, Homma Y, Matsuyama R, Morioka D, Kurotaki D, Tamura T, Endo I.   | 4. 巻<br>28              |
| 2. 論文標題<br>Reduction of gender-associated M2-like tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of patients with pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy                                  | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>J Hepatobiliary Pancreat Sci   | 6. 最初と最後の頁<br>174-182   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/jhbp.883.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>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 TK, Igarashi K.              | 4. 巻<br>33              |
| 2. 論文標題<br>Chromatin protein PC4 orchestrates B cell differentiation by collaborating with IKAROS and IRF4   | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Cell Rep   | 6. 最初と最後の頁<br>108517    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.celrep.2020.108517.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Murakami K, Kurotaki D, Kawase W, Soma S, Fukuchi Y, Kunimoto H, Yoshimi R, Koide S, Oshima M, Hishiki T, Hayakawa N, Matsuura T, Oda M, Yanagisawa K, Kobayashi H, Haraguchi M, Atobe Y, Funakoshi K, Iwama A, Takubo K, Okamoto S, Tamura T, Nakajima H | 4. 巻<br>34            |
| 2. 論文標題<br>OGT regulates hematopoietic stem cell maintenance via PINK1-dependent mitophagy  | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Cell Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>108579  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.celrep.2020.108579.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>Murakami K, Sasaki H, Nishiyama A, Kurotaki D, Kawase W, Ban T, Nakabayashi J, Kanzaki S, Sekita Y, Nakajima H, Ozato K, Kimura T, Tamura T   | 4. 巻<br>22            |
| 2. 論文標題<br>A RUNX-CBF -driven enhancer directs the Irf8 dose-dependent lineage choice between DCs and monocytes   | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Nat Immunol   | 6. 最初と最後の頁<br>301-311 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41590-021-00871-y.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |
| 1. 著者名<br>Ototake Y, Yamaguchi Y, Asami M, Komitsu N, Akita A, Watanabe T, Kanaoka M, Kurotaki D, Tamura T, Aihara M.   | 4. 巻<br>S0022-202X    |
| 2. 論文標題<br>Downregulated Irf8 in monocytes and macrophages of patients with systemic sclerosis may aggravate the fibrotic phenotype   | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>J Invest Dermatol   | 6. 最初と最後の頁<br>00239-6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jid.2021.02.015.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |
| 1. 著者名<br>黒滝大翼, 佐々木悠, 田村智彦  | 4. 巻<br>78            |
| 2. 論文標題<br>UP-TO-DATE 赤脾髄マクロファージ  | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>血液内科  | 6. 最初と最後の頁<br>751-757 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>田村智彦, 黒滝大翼                                  | 4. 巻<br>60              |
| 2. 論文標題<br>造血におけるシングルセル解析の進歩                          | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>臨床血液  | 6. 最初と最後の頁<br>1075-1083 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11406/rinketsu.60.1075 | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>黒滝大翼, 田村智彦                     | 4. 巻<br>80           |
| 2. 論文標題<br>転写因子IRF8による樹状細胞分化のエピジェネティック制御 | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>血液内科                           | 6. 最初と最後の頁<br>96-100 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし           | 査読の有無<br>無           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Kanki Y, Muramatsu M, Miyamura Y, Kikuchi K, Higashijima Y, Nakaki R, Suehiro JI, Sasaki Y, Kubota Y, Koseki H, Morioka H, Kodama T, Nakao M, Kurotaki D, Aburatani H, Minami T. | 4. 巻<br>38           |
| 2. 論文標題<br>Bivalent-histone-marked immediate-early gene regulation is vital for VEGF-responsive angiogenesis   | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Cell Rep   | 6. 最初と最後の頁<br>110332 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.celrep.2022.110332.  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kawase W, Kurotaki D, Suzuki Y, Ishihara H, Ban T, Sato GR, Ichikawa J, Yanai H, Taniguchi T, Tsukahara K, Tamura T. | 4. 巻<br>25            |
| 2. 論文標題<br>Irf5 siRNA-loaded biodegradable lipid nanoparticles ameliorate concanavalin A-induced liver injury.                 | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Mol Ther Nucleic Acids   | 6. 最初と最後の頁<br>708-715 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.omtn.2021.08.023.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |



|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Shibuya T, Kamiyama A, Sawada H, Kikuchi K, Maruyama M, Sawado R, Ikeda N, Asano K, Kurotaki D, Tamura T, Yoneda A, Imada K, Satoh T, Akira S, Tanaka M, Yotsumoto S. | 4. 巻<br>12           |
| 2. 論文標題<br>Immunoregulatory Monocyte Subset Promotes Metastasis Associated With Therapeutic Intervention for Primary Tumor  | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Front Immunol   | 6. 最初と最後の頁<br>663115 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fimmu.2021.663115.  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Kato S, Fushimi K, Yabuki Y, Maru Y, Hasegawa S, Matsuura T, Kurotaki D, Suzuki A, Kobayashi N, Yoneda M, Higurashi T, Enaka M, Tamura T, Hippo Y, Nakajima A. | 4. 巻<br>10       |
| 2. 論文標題<br>Precision modeling of gall bladder cancer patients in mice based on orthotopic implantation of organoid-derived tumor buds                                    | 5. 発行年<br>2021年  |
| 3. 雑誌名<br>Oncogenesis  | 6. 最初と最後の頁<br>33 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41389-021-00322-1.  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Matsunaga S, Jeremiah SS, Miyakawa K, Kurotaki D, Shizukuishi S, Watashi K, Nishitsuji H, Kimura H, Tamura T, Yamamoto N, Shimotohno K, Wakita T, Ryo A. | 4. 巻<br>23           |
| 2. 論文標題<br>Engineering Cellular Biosensors with Customizable Antiviral Responses Targeting Hepatitis B Virus   | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>iScience   | 6. 最初と最後の頁<br>100867 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.isci.2020.100867.  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>黒滝大翼、Pedro P. Rocha、Kairong Cui、中林潤、佐伯恵太、Keji Zhao、Keiko Ozato、田村智彦 |
| 2. 発表標題<br>樹状細胞分化におけるクロマチン高次構造動態解析   |
| 3. 学会等名<br>第82回日本血液学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Daisuke Kurotaki   |
| 2. 発表標題<br>3D chromatin structure dynamics during dendritic cell differentiation and activation |
| 3. 学会等名<br>4th KAIST-KU Workshop and Joint Symposium (招待講演) (国際学会)                              |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kurotaki D, Kawase W, Sasaki H, Nakabayashi J, Nishiyama A, Morse HC III, Ozato K, Suzuki Y, Tamura T |
| 2. 発表標題<br>Transcription factor IRF8 epigenetically controls early dendritic cell lineage specification          |
| 3. 学会等名<br>Single Cell Biology - EMBO Workshop, Tokyo International Exchange Center, Tokyo, Japan (国際学会)         |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kurotaki D, Rocha PP, Cui K, Nakabayashi J, Saeki K, Zhao K, Ozato K, Tamura T |
| 2. 発表標題<br>3D chromatin structure dynamics during dendritic cell differentiation in vivo  |
| 3. 学会等名<br>第81回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム (東京)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kurotaki D, Rocha PP, Cui K, Nakabayashi J, Saeki K, Zhao K, Ozato K, Tamura T |
| 2. 発表標題<br>Chromatin architecture dynamics during dendritic cell development in vivo      |
| 3. 学会等名<br>第48回日本免疫学会学術集会, アクティシティ浜松 (浜松)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>黒滝大翼, Pedro P. Rocha, Kairong Cui, 中林潤, 川瀬航, 原田生起, 佐伯恵太, Keji Zhao, Keiko Ozato, 田村智彦 |
| 2. 発表標題<br>樹状細胞分化における三次元クロマチン高次構造動態解析  |
| 3. 学会等名<br>第24回造血器腫瘍研究会, 神戸臨床研究情報センター (神戸)   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>黒滝大翼                       |
| 2. 発表標題<br>単球・樹状細胞分化を制御する遺伝子発現制御機構の解明 |
| 3. 学会等名<br>梅原賞授与式 記念講演会 (招待講演)        |
| 4. 発表年<br>2020年                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kurotaki D   |
| 2. 発表標題<br>Epigenetic regulation of mononuclear phagocyte development   |
| 3. 学会等名<br>Meeting of Leukemic and Hematopoietic Stem Cells, Kumamoto City Medical Association, Kumamoto, Japan (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2020年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| <p>熊本大学国際先端医学研究機構免疫ゲノム構造学研究室ホームページ<br/> <a href="https://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/daisuke_kurotaki/">https://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/daisuke_kurotaki/</a></p> <p>横浜市立大学医学部免疫学教室ホームページ<br/> <a href="https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~immunol/">https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~immunol/</a></p> <p>プレスリリース<br/> <a href="https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/20210219tamura_NatImmun.html">https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/20210219tamura_NatImmun.html</a><br/> 横浜市立大学医学部免疫学教室ホームページ<br/> <a href="https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~immunol/publication/">https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~immunol/publication/</a></p> |
|---|

## 6. 研究組織

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                         | 備考 |
|-------------------|---|---|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 中林 潤<br><br>(Nakabayashi Jun)<br><br>(80322733) | 横浜市立大学・先端医科学研究センター・准教授<br><br><br><br>(22701) |    |

## 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      | National Institutes of Health | Washington University |  |  |
| ベルギー    | Ghent University              |                       |  |  |