

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07328

研究課題名(和文)炎症メモリーを制御するエピゲノムネットワークの解明

研究課題名(英文)Elucidation of Epigenome network for regulating inflammation memory

研究代表者

古賀 友紹 (KOGA, Tomoaki)

熊本大学・発生医学研究所・講師

研究者番号：30615092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：免疫記憶は、長い間、脊椎動物にしか存在せず、獲得免疫に特化した機能であると考えられてきたが、近年、自然免疫細胞や、非免疫細胞も炎症にさらされた経験を記憶することが明らかとなり、総じて、炎症メモリーと呼ばれるようになった。炎症メモリーにおいては、どういった細胞がどのような分子機構で炎症を記憶し、病態生理学的にどのような機能を果たすのか、不明な点が多く残されている。そこで本研究では、マクロファージに着目し、炎症記憶の分子機構の解明を行った。その結果、炎症メモリーの制御には細胞内メバロン酸代謝が重要であることが示唆された。さらに、マクロファージ極性化の新規抑制因子としてKDM7Aを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではマクロファージを用いて炎症メモリーの分子機構の一端を解明した。炎症メモリーは慢性炎症の増悪化に寄与するなど、難治性病態に深く関わる。今回、炎症メモリーのメカニズムとしてメバロン酸経路を同定したことは、学術的に興味深いだけでなく、既に臨床で使われているスタチンなどの薬剤が慢性炎症の治療に使える可能性を示唆するものである。また、M2マクロファージ極性化の新たな分子機構を解明したことについては、KDM7Aというあまり機能が知られていない分子の機能を明らかにしたというだけでなく、肺線維症の治療標的を提起した上でも非常に意義深い。

研究成果の概要(英文)：Immunological memory has been thought to be restricted to acquired immunity for a long time, but recent reports showed that innate immune cells and non-immune cells also remember their experience to be exposed to inflammation. Now it is called "Inflammatory memory". In inflammatory memory, what kinds of cells can remember, how they can remember, and what is the meaning of memory, those questions remain to be elucidated. In the present study, we focused on macrophages to reveal the molecular mechanisms of inflammatory memory. As a result, we found mevalonate pathway is important for the regulation of inflammatory memory. In addition, we identified a histone demethylase KDM7A as a novel negative regulator for M2 macrophage polarization. These results indicate new insights into the understanding of inflammatory memory.

研究分野：分子生物学、脂質生化学、免疫学

キーワード：炎症メモリー エピゲノム 細胞記憶 マクロファージ ヒストンメチル化

1. 研究開始当初の背景

免疫記憶は、長い間、脊椎動物にしか存在せず、T細胞とB細胞などのリンパ球に特化した機能であると考えられてきた(獲得免疫記憶)。しかしながら近年、単球やNK細胞といった自然免疫細胞も炎症刺激を記憶し次の応答に備えることが明らかになり、自然免疫記憶の存在が示唆されるようになった(Netea, *Science*, 2016; Netea, *Nat Immunol*, 2015)。さらに、自然免疫細胞だけでなく組織幹細胞や線維芽細胞などの非免疫細胞、獲得免疫系を持たない植物や無脊椎動物(ハエなど)も炎症を記憶することが明らかになり、広く炎症メモリーという概念が提起されるようになってきている(Naik, *Nature*, 2018; Ordovas-Montanes, *Nature*, 2018)。近年では、その分子メカニズムとして、miRNA が関与するという報告や(Seeley, *Nature*, 2018; 図1)、高脂肪食やBCGワクチンが炎症メモリーを誘導するという報告など(Christ, *Cell*, 2018; Arts, *Cell Host Microbe*, 2018)、炎症メモリー

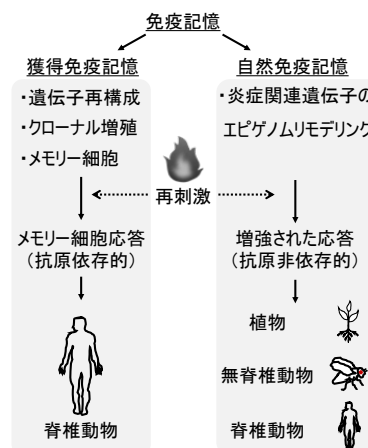


図1. 自然免疫記憶の概念図。

自然免疫記憶は、生物種、抗原依存的性、分子メカニズムの各段階で獲得免疫記憶と区別される。

は、生物種を超えて多様な細胞に存在し、生体防御および恒常性維持に重要な役割を果たすと考えられるようになってきた。しかしながら、炎症がどういった細胞に記憶されるのか、どのような分子メカニズムで記憶の獲得・維持・消去が行われるか、炎症メモリー細胞の生体内での役割など、不明な点が多く残されている。一方で、マクロファージや樹状細胞などの単球系細胞が、炎症性サイトカインなどの環境要因によって特徴的なサブセットへと極性化し、様々な病態に影響を及ぼすことはよく知られている。これもある種の炎症メモリーと考えられるが、そのエピジェネティックな制御機構に関してはほとんどわかっていない。申請者はこれまでに感染やストレス、脂質などの環境因子が炎症応答に及ぼす影響について研究してきた。近年では、細胞内小器官である小胞体にストレスをかけるとヒストン脱アセチル化酵素 SIRT1 が発現誘導され肝傷害を増悪することを見出し(Koga, *J Biol Chem*, 2015)、また、生理活性脂質受容体 BLT1 の発現によって規定される新規樹状細胞サブセット(BLT1^{hi} DC、BLT1^{lo} DC)を同定し(Koga, *Cell Mol Immunol*, 2021)、また、抗炎症性のM2型マクロファージにおいてBLT1が血管新生を促進することも見出すなど、樹状細胞やマクロファージにおけるサブセットの機能的な違いについて報告している(Sasaki, *Koga, JCI Insight*, 2018; Ichiki, *Koga*, FASEB J*, 2016; Ichiki, *Koga*, DNA Cell Biol*, 2016. *: Corresponding author.)。このような背景の中、本研究課題では、炎症メモリーに着目し、環境因子による刺激を細胞がどのように記憶するかについて、炎症刺激により発現誘導されるクロマチン修飾因子が炎症メモリーを調節するのではないかという視点と、この修飾因子が単球系細胞のサブセットバランスを規定する分子基盤になるのではないかという視点から、検証する。

2. 研究の目的

本研究では、①炎症メモリーの構築・維持・消去に関わる分子メカニズムの解明、②ヒストン脱メチル化酵素 KDM7 に注目して樹状細胞・マクロファージのサブセットバランスのエピジェネティックな制御機構を解き明かすことに着目し、「炎症メモリーを獲得した炎症細胞サブセットが、個体の表現型のバランスを規定する」という仮説を3年間で検証することを目的とする。また、炎症メモリー細胞の除去や、炎症メモリーの維持・消去など炎症疾患の新規創薬概念の提起に繋げていく。

3. 研究の方法

本研究では、①炎症メモリーの構築・維持・消去を制御するエピジェネティックな分子メカニズムの解明、②ヒストン脱メチル化酵素 KDM7 に着目した樹状細胞・マクロファージのサブセットバランスのエピジェネティックな制御機構の解明を行い、「炎症メモリーを獲得した炎症細胞サブセットが、個体の表現型のバランスを規定する」という仮説を検証する。

研究① 炎症メモリーの構築・維持・消去に関わる分子メカニズムの解明

- ・リポ多糖(LPS)による1次刺激時間を振って(1h, 5h, 15h, 24h)、炎症メモリーを構築するのに必要な時間を検討する。
- ・LPSによる1次刺激後の wash+rest 時間を振って(2h, 8h, 24 h, 5days)、qPCR を用いて評価し、炎症メモリーを維持・消去するのに必要な時間を検討する。
- ・必要な時間が判明したら、時間を限定してサンプル回収を行い、RNA-seq を行って、それぞれ炎症メモリーの構築・維持・消去に関与するクロマチン制御因子を同定する。
- ・得られた候補因子をノックアウトもしくはノックダウンして、炎症メモリーの構築・維持に対する寄与を検討する。
- ・以上の検討と並行して、予備検討から見出した **KDM7** の関与も検討する。なお、**KDM7** のノックアウト細胞とノックアウトマウスについては既に作製済みであり、随時使用可能な状態にある。

研究②樹状細胞・マクロファージサブセットバランスのエピジェネティック制御機構の解明

- ・樹状細胞 (*in vitro* & *in vivo*)
 - 1) **Kdm7** ノックアウトマウスの骨髄もしくは脾臓から樹状細胞を磁気ビーズあるいはセルソーターを用いて分取し、BLT1^{hi}、BLT1^{lo} を含む樹状細胞サブセットに影響するか検討する。影響が見られれば、H3K27me2 及び H3K9me2 に対する ChIP-seq や ATAC-seq を行うことで、標的遺伝子の同定およびエピゲノムネットワークの解析を行う。
 - 2) BLT1^{hi} DC、BLT1^{lo} DC のバランスが変わることによって、病態にどのような影響が出るか、接触性皮膚炎のモデルを用いて検証する。
- ・マクロファージ (*in vitro* & *in vivo*)
 - 1) **Kdm7** ノックアウトマウスの骨髄からマクロファージを調整し、さらにサイトカインを用いて M1 もしくは M2 タイプのマクロファージに極性化させ、サブセットバランスに対する **Kdm7** の影響を解析する。
 - 2) M1、M2 マクロファージのバランスが変わることによって、病態にどのような影響が出るか、エンドトキシン耐性モデルを用いて検証する。エンドトキシン耐性モデルで表現型が得られなかった場合は、M1、M2 マクロファージバランス評価のモデルとして皮膚損傷治療モデル、肺線維症モデルを用いる。

4. 研究成果

炎症メモリーは、生物種を超えて多様な細胞に存在し、生体防御および恒常性維持に重要な役割を果たすと考えられるが、どの細胞に記憶されるのか、またどのような分子メカニズムで記憶されるかなど、不明な点が多い。また、マクロファージ・樹状細胞に代表される単球系細胞は、環境要因によって特徴的なサブセットへと極性化し(M1/M2マクロファージなど)、様々な病態に影響を及ぼすが、そのエピジェネティックな制御機構に関してはあまりわかっていない。そこで本研究では、1)炎症メモリーの構築・維持・消去に関わる分子メカニズムの解明、2)ヒストン脱メチル化酵素 **KDM7**に注目して樹状細胞・マクロファ

ージのサブセットバランスのエピジェネティックな制御機構を解き明かすことに着目し、「炎症メモリーを獲得した炎症細胞サブセットが、個体の表現型のバランスを規定する」という仮説を検証する。

1)炎症メモリーの構築・維持・消去に関わる分子メカニズムの解明

骨髄由来マクロファージ(BMDM)に一次炎症刺激として低用量LPS (10 ng/ml)、二次刺激として高用量LPS (1000 ng/ml)を用いて、(1)一次刺激時間、(2)一次刺激から二次刺激までの時間をふって、炎症メモリー(tolerance: 耐性、trained: 訓練・増強)の構築と維持に関する検証を行った。その結果、メモリー構築には24時間が最適であること、また、維持は遺伝子座によって様々であり、rigidな記憶とflexibleな記憶が存在することが示唆された。そこで、維持・消去の分子メカニズム解明のため、一次刺激24時間の後、2時間、24時間、120時間と時間をふって、RNA-seqを行った(図2)。その結果、それぞれのタイムポイントで、Tolerant geneが1369個、669個、949個、Trained geneが288個、320個、378個となった。それらの遺伝子セットをKEGG、mSigDBに当てて、経路の解析を行った結果、Tolerant

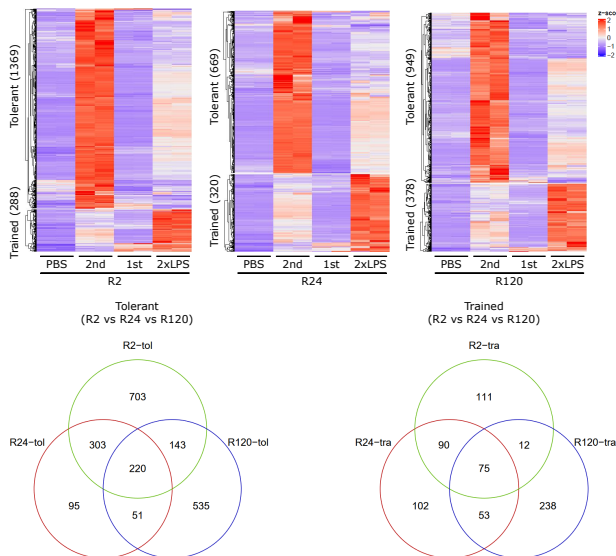


図2. 炎症記憶 BMDM を用いたトランスクリプトーム解析. (上)二次炎症で上昇する遺伝子のうち、一次刺激の有無でFC>2で有意に変動するものを抽出.(下)それぞれの条件でoverlapする遺伝子をベン図で示す。

geneには炎症を促進するgene setがenrichしており、Trained geneには細胞接着に関与するgene setがenrichしていた。次に、分子メカニズムを解明する目的で、一次刺激のみの影響を解析した。全てのタイムポイントで発現上昇、または発現抑制されている遺伝子セットを抽出し、KEGGに当てたところ、興味深いことに、メバロン酸-コレステロール-ステロイド合成に関わる酵素群が軒並み発現抑制されていることが明らかになった(図3)。また、これらの遺伝子の上流制御因子をDoRothEAとChEA3を用いて解析したところ、コレステロール合成のマスター転写因子SREBPと活性化ヒストンマークH3K4me3の脱メチル化酵素KDM5Bの関与が示唆された。メバロン酸は、過去の知見より、β-グルカンによるtrained immunityを促進することが報告されているが、LPS tolerance、LPS trainingに関しては全く報告がない。また、興味深いことに、詳細

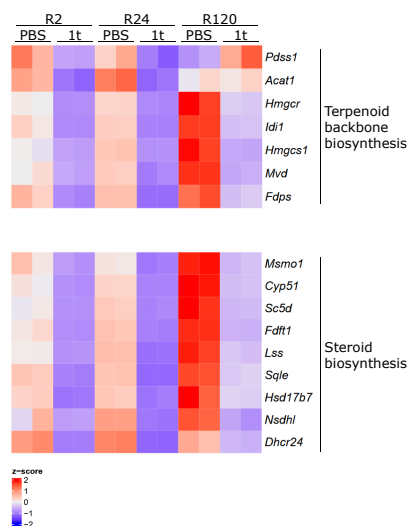


図3. ステロイド合成関連酵素の発現。

な構造学的解析から、メバロン酸はKDM5 familyの持つα-ケトグルタル酸結合ポケットにはまり込むことがわかった(図4, Hong, Koga, unpublished.). これらのデータから、LPSによる炎症メモリーにはメバロン酸代謝が非常に重要であり、炎症メモリーを制御する目的で、スタチンを用いたドラッグリポジショニングを視野に入れ、今後研究を展開していけると考えている。

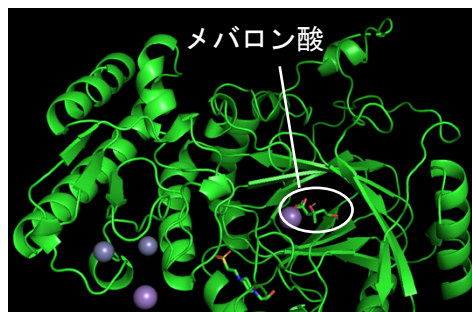


図4. メバロン酸と KDM5B のドッキングシミュレーション。

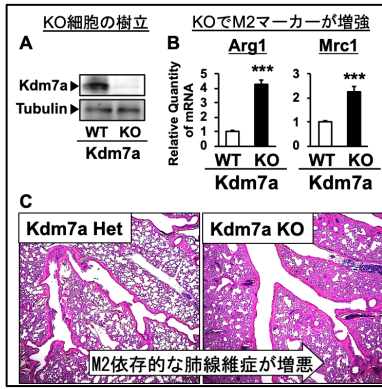


図5. エピゲノム調節因子 Kdm7a は M2MΦの極性化を抑制する。

A). ヒストン脱メチル化酵素 Kdm7a の KO 細胞を樹立。B). M2MΦマーカー(Arg1, Mrc1)の qRT-PCR を用いた mRNA 発現解析。***, $p < 0.001$ 。C). M2MΦ 依存性のプレオマイシン誘導性肺線維症マウスの HE 染色の結果。Kdm7a は、M2 極性化を抑制し、肺線維症を軽減する。

トグルタル酸/Jmjd3/Irf4 経路) に対する KDM7A の影響を調べた。その結果、KDM7A はグルタミン、グルタミン酸、Jmjd3 などには影響しなかったが、Irf4 の発現を抑制することがわかった。これより KDM7A は既知の経路ではなく、未知の経路から Irf4 にブランチングしてきていることが示唆された(図7)。そこで KDM7A WT と KO 細胞の RNA-seq のデータを

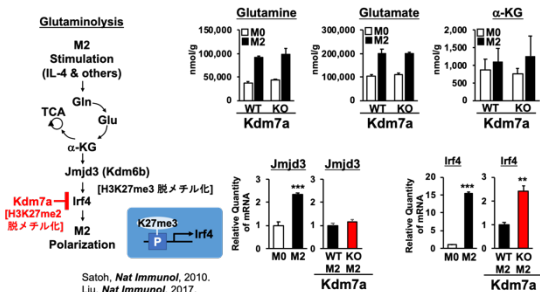


図7. KDM7A は未知の経路を介して転写因子 Irf4 の発現を抑制する。

けることも見出しており、H3K4me3 認識など KDM7A の機能に脂質修飾が重要である可能性を検証している。以上より、本研究では、新規の M2 極性化抑制因子としてヒストン脱メチル化酵素 KDM7A を同定し、その分子メカニズムを明らかにした重要な知見であり、マウスにとどまらず、ヒトにおいても重要な知見である。KDM7A は難治性の肺線維症において、有用な創薬標的になると考えられ、引き続き研究、検討を重ねていきたい。

3) ヒストン脱メチル化酵素 KDM7A に注目し樹状細胞・MΦのサブセットバランスのエピジェネティックな制御機構を解明する

樹状細胞においては、KDM7A KO マウス骨髄由来樹状細胞で解析をしたところ、WT と KO で大きな差は認められなかった。一方で、マクロファージ(MΦ)において、KDM7A を KO すると、M2MΦへの極性化が増大した。また、M2 依存性の肺線維症を呈すプレオマイシン誘導性肺炎を誘導したところ、KDM7A KO マウスでは、増悪化することがわかった(図5)。また、ヒト特発性肺線維症(IPF)患者のシングルセル RNA-seq の解析結果から、KDM7A はマクロファージにおいて、M2 マーカーと相互排他的に発現することがわかった。また健常者と比較して、IPF 患者由来マクロファージでは、発現低下が認められた。これは、KDM7A が M2 極性化の抑制因子として働くという結果が、ヒトにおいても矛盾しないことを示す(図6)。分子メカニズムを解明する目的で、既存の M2 極性化経路(グルタミン/グルタミン酸/ α -ケ

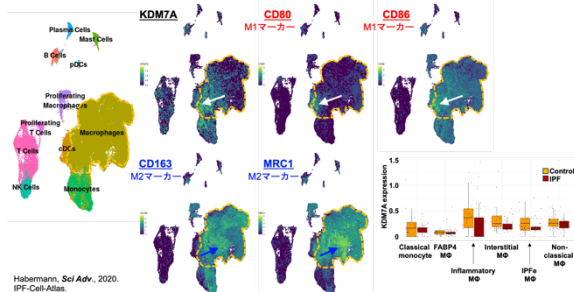


図6. 特発性肺線維症患者で KDM7A は発現減少し、M2 マーカーと相互排他的に存在する。

トグルタル酸/Jmjd3/Irf4 経路) に対する KDM7A の影響を調べた。その結果、KDM7A はグルタミン、グルタミン酸、Jmjd3 などには影響しなかったが、Irf4 の発現を抑制することがわかった。これより KDM7A は既知の経路ではなく、未知の経路から Irf4 にブランチングしてきていることが示唆された(図7)。そこで KDM7A WT と KO 細胞の RNA-seq のデータを

詳細に解析したところ、リゾホスファチジルセリン受容体 Gpr34 を KDM7A の下流候補因子として得た。Gpr34 を過剰発現すると、M2 極性化マーカーが減少することがわかった(図8, Funagura, Koga, unpublished.)。これらの結果から、KDM7A は M2 極性化因子として働き、その分子メカニズムには、GPR34 の発現誘導が関与する可能性が示唆された。また我々は、KDM7A が PHD ドメイン付近で脂質修飾を受

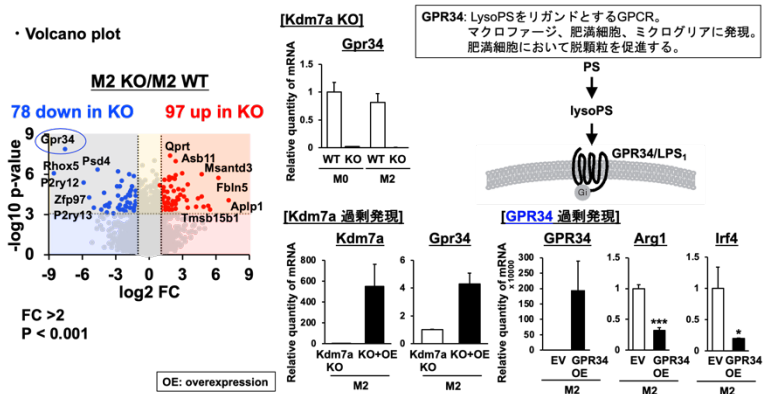


図8. GPR34 は M2 極性化を抑制する因子である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Thamrongwarangoon U, Kuribayashi K, Araki H, Hino Y, Koga T, Seubwai W, Wongkham S, Nakao M, Hino S.	4. 巻 114
2. 論文標題 Lactic acidosis induces metabolic and phenotypic reprogramming in cholangiocarcinoma cells via the upregulation of thrombospondin-1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1541-1555
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15699.	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 Thamrongwarangoon U, Detarya M, Seubwai W, Saengboonmee C, Hino S, Koga T, Nakao M, Wongkham S.	4. 巻 302
2. 論文標題 Lactic acidosis promotes aggressive features of cholangiocarcinoma cells via upregulating ALDH1A3 expression through EGFR axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science	6. 最初と最後の頁 120648
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lfs.2022.120648.	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 Igata T, Tanaka H, Etoh K, Hong S, Tani N, Koga T, Nakao M	4. 巻 17
2. 論文標題 Loss of the transcription repressor ZHX3 induces senescence-associated gene expression and mitochondrial-nucleolar activation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0262488
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0262488.	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 Koga T, Sasaki F, Saeki K, Tsuchiya S, Okuno T, Ohba M, Ichiki T, Iwamoto S, Uzawa H, Kitajima K, Meno C, Nakamura E, Tada N, Fukui Y, Kikuta J, Ishii M, Sugimoto Y, Nakao M, Yokomizo T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Expression of leukotriene B4 receptor 1 defines functionally distinct DCs that control allergic skin inflammation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 1437-1449
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41423-020-00559-7.	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 Thonsri U, Wongkham S, Wongkham C, Hino S, Nakao M, Roytrakul S, Koga T, Seubwai W	4. 巻 112
2. 論文標題 High glucose-ROS conditions enhance the progression in cholangiocarcinoma via upregulation of MAN2A2 and CHD8	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 254-264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14719.	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 Nakao M, Tanaka H, Koga T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Cellular Senescence Variation by Metabolic and Epigenomic Remodeling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends Cell Biol	6. 最初と最後の頁 919-922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tcb.2020.08.009.	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 Uzawa H, Kohno D, Koga T, Sasaki T, Fukunaka A, Okuno T, Jo-Watanabe A, Kazuno S, Kitamura T, Fujitani Y, Watada H, Saeki K, Yokomizo T	4. 巻 34
2. 論文標題 Leukotriene B4 hydrolase deficiency protects mice from diet-induced obesity by increasing energy expenditure through neuroendocrine axis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 13949-13958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001148R.	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 Tanaka H, Igata T, Etoh K, Koga T, Takebayashi SI, Nakao M	4. 巻 19
2. 論文標題 The NSD2/WHSC1/MMSET methyltransferase prevents cellular senescence associated epigenomic remodeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e13173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.13173.	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 Horii Y, Nakaya M, Ohara H, Nishihara H, Watari, K, Nagasaka A, Nakaya T, Sugiura Y, Okuno T, Koga T, Tanaka A, Yokomizo T, Kurose H	4. 巻 34
2. 論文標題 Leukotriene B4 receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 8749-8763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000041R.	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 古賀友紹、横溝岳彦、中尾光善
2. 発表標題 ロイコトリエンB4受容体BLT1で規定される炎症性樹状細胞のエピゲノム制御機構
3. 学会等名 日本薬学会第143回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古賀友紹、中尾光善
2. 発表標題 リジン特異的脱メチル化酵素KDM7Aによる肺線維症のエピゲノム制御機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第143回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 洪性賢、古賀友紹、中尾光善
2. 発表標題 マクロファージにおける内毒素による自然免疫記憶の解明
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 船藏直史、古賀友紹、中尾光善
2. 発表標題 リジン特異的脱メチル化酵素KDM7AはM2マクロファージ極性を抑制する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koga T, Sasaki F, Saeki K, Tsuchiya S, Okuno T, Fukui, Y, Kikuta J, Ishii M, Sugimoto Y, Yokomizo T, Nakao M.
2. 発表標題 Leukotriene B4 receptor 1 defines functionally and epigenetically distinct DCs that control allergic skin inflammation.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koga T, Sasaki F, Saeki K, Tsuchiya S, Okuno T, Sugimoto Y, Yokomizo T, Nakao M.
2. 発表標題 Expression of leukotriene B4 receptor 1 defines functionally and epigenetically distinct DCs that control allergic skin inflammation.
3. 学会等名 Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀友紹、船藏直史、洪性賢、中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム修飾酵素による肺線維症のエピゲノム制御
3. 学会等名 フォーラム2022 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀友紹、船藏直史、洪性賢、中尾光善
2. 発表標題 M2マクロファージの極性化に関わるエピゲノム制御機構の解明
3. 学会等名 第15回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koga T, Hong S, Yokomizo T, Nakao M.
2. 発表標題 Epigenetic regulation of inflammatory dendritic cells
3. 学会等名 Keystone meeting for Innate Immune Memory: from evolutionary roots to human disease, X3. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀友紹、中尾光善
2. 発表標題 脂質とエピゲノムによる炎症性単球系サブセットの機能制御
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀友紹、横溝岳彦、中尾光善
2. 発表標題 ロイコトリエンB4受容体で規定される炎症性樹状細胞の機能解析
3. 学会等名 2021年東京呼吸器リサーチフォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoaki Koga, Seong Hyeon Hong, Mitsuyoshi Nakao
2. 発表標題 Epigenome reprogramming of M2 type macrophages by histone demethylase
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀友紹、佐々木文之、横溝岳彦、中尾光善
2. 発表標題 ロイコトリエンB4とその受容体BLT1による樹状細胞の機能制御
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 フォーラム「脂質多様性を基軸とした炎症・免疫制御」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀友紹、洪性賢、中尾光善
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素KDM7Aによるマクロファージの極性化制御機構
3. 学会等名 第14回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>アレルギー性皮膚炎を増悪する樹状細胞集団を発見(発生研) http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/np114/ アレルギー性皮膚炎を増悪する樹状細胞集団を発見(熊本大) https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei/20201013 アレルギー性皮膚炎を増悪する樹状細胞集団を発見(順天堂大) https://www.juntendo.ac.jp/news/20201013-03.html アレルギー性皮膚炎を増悪する樹状細胞集団を発見(発生研) http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/np114/ アレルギー性皮膚炎を増悪する樹状細胞集団を発見(熊本大) https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei/20201013 アレルギー性皮膚炎を増悪する樹状細胞集団を発見(順天堂大) https://www.juntendo.ac.jp/news/20201013-03.html 細胞老化の多様性とそのメカニズムを提唱 -代謝とエピゲノムによるバリエーションの形成- http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/np113/</p>

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

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			
タイ	Kohn Kaen University			