

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590492

研究課題名(和文) マラリアにおける樹状細胞分化異常と転写因子IRF4/IRF8の発現抑制の解析

研究課題名(英文) Aberrant differentiation of dendritic cells in malaria infection associated with decreased expression of IRF4/IRF8

研究代表者

市野 素英 (ICHINO, Motohide)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：60271368

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：寄生虫感染症のマラリアでは、免疫応答で重要な役割を果たす樹状細胞(DC)の成熟阻害が起こり、宿主が免疫抑制状態に置かれることが知られている。しかし、その分子メカニズムはよく判っていない。本研究では、マラリア原虫感染赤血球が宿主の骨髄細胞に作用し、DCの分化に必須の転写因子IRF4/IRF8の発現を転写レベルで抑制してDCの分化異常を起こすことを、マウスマラリアモデルを用いた解析により明らかにした。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that malaria parasite infection suppresses host immune system by interfering with the maturation of dendritic cells (DCs) playing a pivotal role in immune responses. However the molecular mechanisms are not well understood. The present study shows that malaria parasite-infected erythrocytes can interact with host bone-marrow cells and cause aberrant differentiation of DCs by suppressing the transcriptional expression of transcription factors IRF4 and IRF8, by using a mouse model of malaria parasite infection.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・寄生虫学(含衛生動物学)

キーワード：樹状細胞 マラリア 転写因子

1. 研究開始当初の背景

樹状細胞 (Dendritic cell, DC) は自然免疫から獲得免疫にかけて、免疫応答の司令塔ともいえる重要な役割を果たしている免疫系の細胞で、プロフェッショナル抗原提示細胞のひとつである。研究代表者はマラリア原虫感染による寄生虫感染症であるマラリアで、脾臓内の DC の集団 (サブセットと呼ぶ) が非感染マウスの DC サブセットと異なること、また脾臓 DC の本来持つ抗原提示機能が非感染マウスの脾臓 DC と比較して低下していることを、マウスモデル (マウスマラリア原虫 (*Plasmodium berghei* ANKA) 感染 C57BL/6 マウス) を用いて見出してきた (Keystone Symposium, 2008、臨床免疫・アレルギー科 50:709, 2008)。ヒトに感染するマラリア原虫もマウスに感染するマラリア原虫も、それぞれの宿主に感染すると、宿主の免疫応答を抑制して、マラリア原虫自身の生存に有利となるように免疫回避していると考えられるが、そのメカニズムは明らかでない。

連携研究者の田村は転写因子 Interferon Regulatory Factor (IRF; 哺乳動物で 1-9 が存在) の転写制御研究に実績があり、遺伝子欠損マウス等を用いて分子から生体レベルまで集中的に解析して、IRF4、IRF8 が DC やマクロファージの分化・増殖、ならびにそれらの機能において重要な役割を果たすことを見出し報告してきた (Tamura et al., *Immunity* 13: 155, 2000, Tamura et al., *Annu Rev Immunol* 26: 535, 2008)。これらの研究から、マウス脾臓の DC に存在する DC サブセット (CD4⁺ DC、CD8⁺ DC、CD4⁺ CD8⁺ DC (DNDC)、plasmacytoid DC (PDC)) の分化と IRF 遺伝子発現との関係が明らかとなり、CD4⁺ DC の分化には IRF4 が、CD8⁺ DC の分化には IRF8 が、また DNDC、PDC の分化には両者が必須であることが示された (Tamura et al., *J Immunol* 174: 2573, 2005)。研究代表者は、マラリア DNA ワクチンの開発研究 (Ichino et al., *J Immunol* 162: 3814, 1999) に携わっていたことから、マラリア原虫感染と宿主応答に興味を抱いており、本研究の開始当初、マラリア原虫感染モデルマウスで、DC サブセットの変化 (CD4⁺ DC/PDC 減少、DNDC/CD8⁺ DC 増加) と IRF4、IRF8 の発現低下に気づき、強い関心を抱いていた。これまでに、マラリアで DC の成熟阻害が起こることや、抗原提示機能の低下が認められることが報告されていたが、そのメカニズムは不明であった。研究代表者は自身の知見から、マラリア原虫が DC の正常な分化を転写因子のレベルで阻害することにより免疫抑制を起こすのではないかと考えた。この考えは、マラリアの病態を DC の分化および転写因子による制御の不全という視点から新たに理解しようとするものである。遺伝子改変マウス等を利用できるマウスマラリアは優れたモデルであり、本研究ではマウスマラリアモデルを用いて

解析を進める。

マラリア原虫感染により、転写因子 IRF4、あるいは IRF8 の発現が阻害され、DC の分化が正常に起こらないならば、DC の分化が損なわれる分化段階はどこなのだろうか。また、マラリア原虫感染の状況においても、IRF 分子の発現を細胞への遺伝子導入等により回復させることで、正常な DC を分化させることができるだろうか。本研究は、マラリアの病態を DC の分化と転写因子の発現制御の観点から新たに理解しようとするもので、分子基盤を明らかにして病態改善や治療応用をめざすものである。

2. 研究の目的

これまでに、ヒトマラリアで DC の成熟阻害や抗原提示機能等が損なわれているとの報告がなされてきた (Urban et al, *Nature* 400:73, 1999)。また、マウスマラリアで制御性 T 細胞の誘導が免疫抑制に関与するとの報告もある (Hisaeda J. *Immunol.* 180: 2496, 2008.)。しかし、マラリアで認められる免疫抑制の分子メカニズムは十分に明らかにされているとは言えない。本研究の特色は、マラリアの病態を、免疫系転写因子の発現異常とそれに伴う DC の分化異常の視点から捉えてアプローチすることにある。転写因子 IRF 分子は DC の分化に重要な役割を果たしており、マラリアで認められる IRF 分子の発現低下は DC の正常な分化と機能発揮に重大な支障をきたすと考えられる。マラリア原虫感染マウスの CD11c⁺ DC のマイクロレイ解析はこれまでに 1 例の報告があるが (Carapau et al., *Cell Microbiol.* 9: 1738, 2007)、感染早期の重要性と転写因子との関連が見過ごされている。研究代表者は、DC 分化異常が DC のどの分化段階で起こるかに関心を寄せており、感染早期に骨髄の DC 前駆細胞ですでにイベントが起こっているのではないかと考えている。

本研究では、マラリア原虫が宿主に感染したときに、免疫系転写因子 IRF の発現を抑制して DC の分化や機能を阻害する分子メカニズムを明らかにしたい。そして、骨髄細胞への遺伝子導入により IRF 分子の発現を回復させることで、マラリア原虫感染の状況においても、正常な DC を分化させることがはたして可能か検討を加えたい。

3. 研究の方法

(1) マラリアにおける DC サブセットの変化と IRF 分子の発現の経時的解析

マウス脾臓の DC には CD4⁺ DC、CD8⁺ DC、DNDC、PDC が存在し、CD4⁺ DC の分化には IRF4 が、CD8⁺ DC の分化には IRF8 が、また DNDC、PDC の分化には両者が必要であることが知られている (Tamura et al., *J Immunol* 174: 2573, 2005)。研究代表者は、マラリア原虫感染マウスにおいて、脾臓 DC のサブセットが非感染マウスと比較して変化している (CD4+

DC/PDC の減少、CD8⁺ DC/DNDC 増加 (CD8 分子は CD8⁺ DC で発現低下している) ことを見出しており、また脾臓 DC において免疫系転写因子 IRF4、IRF8 の発現低下に気づいて注目している。予備的な実験から、これら変化はマalaria原虫感染のきわめて早期から起こるのではないかと考えられる。そこで、マalaria原虫 (*Plasmodium berghei* ANKA) 感染モデルマウスを用いて、DC サブセットの変化、および IRF4、IRF8 の発現の動態を感染の早期から経時的にフローサイトメトリー、定量性 RT-PCR を用いて詳細に検討する。

(2) マalaria原虫感染赤血球の存在下における骨髓由来樹状細胞の培養

マウス骨髓細胞に樹状細胞増殖因子である Flt3L を加えて *in vitro* にて骨髓由来樹状細胞 (Flt3L 添加 bone marrow-derived DC; ここで FL-DC と呼ぶ) を培養する系はすでに確立されており、DC の研究に良く用いられている。FL-DC は前述の脾臓 DC サブセット (CD4⁺ DC、CD8⁺ DC、DNDC、PDC) 全てを含む (ただし *in vitro* の培養系では CD8 は発現しないので、CD8 と同様の発現動態を示す CD24 分子を指標とする)。この FL-DC 培養系にマalaria原虫感染赤血球を共存させ、DC が正常に分化するか、また IRF4、IRF8 の発現動態がどのようになるか、正常赤血球の存在下、あるいは赤血球の非存在下における FL-DC の培養と比較する。マalaria原虫感染マウスの脾臓 CD11c⁺ DC で見られたのと同様に、*in vitro* でも感染赤血球の存在で、非感染とは異なる DC の分化が見られると予想される。

(3) IRF8-GFP マウスを用いた骨髓前駆細胞における IRF8 の発現の検討

マalaria原虫感染によって認められる非感染マウスとは異なる DC サブセットはどのようにして出現するのだろうか。変化がマalaria原虫感染の早期から認められることから、末梢ですでに分化した DC にマalaria原虫感染赤血球が作用するのではなく、むしろ骨髓中の DC 前駆細胞に作用することによって非感染時には見られない DC サブセットが感染時に誘導されるのではないかと考え、これを検討する。IRF8-GFP マウスは IRF8 の発現とともに緑色蛍光タンパク質である GFP を発現するマウスで、IRF8 の発現を GFP の発現によりモニターすることができる。そこで、とくに IRF8 分子の発現に着目して、マalaria原虫を IRF8-GFP マウスに感染させて、骨髓前駆細胞 (GMP、CMP、MEP、MDP、pre-cDC) における IRF8 発現を解析する。

(4) マalaria原虫感染赤血球存在下における IRF8 遺伝子導入骨髓細胞の DC への分化

マalaria原虫感染赤血球が骨髓前駆細胞に作用し、IRF 分子の発現を抑制することによって DC の正常な分化を阻害するならば、

骨髓細胞に IRF 遺伝子を導入し、強制的に IRF 遺伝子を発現させた場合、DC の分化は正常に誘導されるであろうか。Flt3L 存在下でマウス骨髓細胞を培養し FL-DC を分化誘導する系に、ウイルスベクターを用いて予め IRF 遺伝子を骨髓細胞に遺伝子導入した上でマalaria原虫感染赤血球を共存させ、DC が正常に分化するか、また IRF 分子の発現がどのようになるか、正常赤血球の存在下、あるいは赤血球の非存在下における FL-DC と比較する。IRF 分子の強制的な発現により、マalaria原虫感染赤血球の存在下でも、機能的な DC が分化誘導されると予想される。

4. 研究成果

(1) マalariaにおける DC サブセットの変化と IRF 分子の発現の経時的解析

マalaria原虫感染モデルマウスにおける感染の進行と DC サブセットの変化、および IRF4、IRF8 分子の発現の動態をフローサイトメトリーにより感染の早期から経時的に詳細に解析し、非感染マウスの脾臓 DC サブセットと比較した。すると、マalaria原虫感染マウスでは、感染の進行と共に脾臓 CD11c⁺ DC のうち、CD4⁺ DC、CD8^α⁺ DC、および PDC の割合と絶対数が減少し、DN DC の割合と絶対数は逆に増加することを見出した。また、この変化はこれまで考えられていたよりも早く、感染のきわめて早期 (感染 3 日目) から認められることがわかった。次に、脾臓 CD11c⁺ DC が分化する際に転写因子 IRF4/IRF8 が重要であることから、マalaria原虫感染マウスの脾臓 DC サブセットで見られる変化が、IRF4/IRF8 の発現変化を伴うのではないかと考え、フローサイトメトリーを用いて脾臓 CD11c⁺ DC における IRF4/IRF8 の発現を調べた。すると、マalaria原虫感染マウスの脾臓 CD11c⁺ DC では、非感染マウスの脾臓 DC に比べて、IRF4/IRF8 発現の低下が認められた。さらに、定量性 RT-PCR の解析結果から、IRF4/IRF8 発現の低下は転写レベルで起こっていることも明らかとなった。

(2) マalaria原虫感染赤血球の存在下における骨髓由来樹状細胞の培養

マウス骨髓細胞に Flt3L を加え培養すると骨髓由来樹状細胞 (FL-DC) を誘導することができる。この培養系に、マalaria原虫感染赤血球を共存させ、DC が正常に分化するか、また IRF4、IRF8 の発現がどのようになるか、正常赤血球の存在下、あるいは赤血球の非存在下における FL-DC の培養と比較した。すると、マalaria原虫感染赤血球存在下で培養した FL-DC (CD11c⁺ DC) では、CD24⁺細胞 (脾臓 CD8⁺ DC に相当) と PDC (CD11b⁻ B220⁺細胞) の誘導される割合が、非感染赤血球の存在下、あるいは赤血球未添加において培養された FL-DC における割合よりも低かった (図 1)。また、マalaria原虫感染赤血球存在下で培養した FL-DC における IRF4、IRF8 の発現は、

非感染赤血球の存在下、あるいは赤血球未添加において培養された FL-DC における IRF4、IRF8 の発現に比べ低く、とくに IRF8 の発現に著減が認められた (図 1)。これらの結果は、非感染マウスとは異なり、マラリア原虫感染マウスで見られる DC サブセットらは、マラリア原虫感染赤血球が骨髄細胞と相互作用することにより起こることを示す。以上から、マラリア原虫感染赤血球が、骨髄中に存在する DC の前駆細胞、あるいは DC への分化の途中の段階にある細胞に作用し、転写因子 IRF4/IRF8 の発現を抑制することにより DC の正常な分化を抑制する可能性が考えられる。

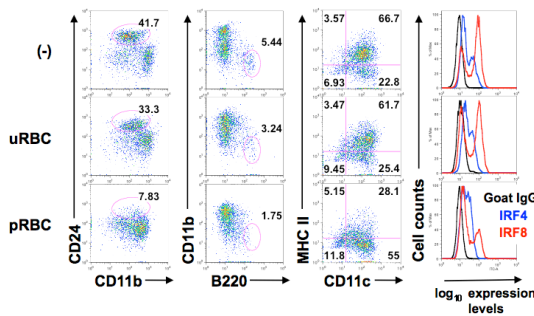


図1 マラリア原虫感染赤血球の存在下における骨髄由来樹状細胞の培養
pRBC: マラリア原虫感染赤血球添加、uRBC: 非感染赤血球添加、(-): 赤血球未添加

(3) IRF8-GFP マウスを用いた骨髄前駆細胞における IRF8 の発現の検討

マラリア原虫が、DC へと分化する血球系細胞のどの分化段階を標的とするかを明らかにするために、とくに IRF8 分子の発現に注目し、IRF8-GFP マウスを用いて、マラリア原虫感染時の骨髄前駆細胞 (GMP、CMP、MEP、MDP、pre-cDC) における IRF8 発現を詳細に解析した。しかし、予想に反して、マラリア原虫感染 IRF8-GFP マウスの骨髄前駆細胞における IRF8 発現は、非感染マウスと変わることはなく、IRF8 の発現の低下は認められなかった。このことから、マラリア原虫感染赤血球は DC の前駆細胞に作用するのではなく、前駆細胞が DC へと分化することが決定した骨髄中の細胞に作用し、IRF8 の発現を低下させるのではないかと考えられる。

(4) マラリア原虫感染赤血球存在下における IRF8 遺伝子導入骨髄細胞の DC への分化

マラリア原虫感染で発現が大きく損なわれる IRF8 分子にとくに着目し、ウイルスベクターを用いて骨髄細胞に IRF8 遺伝子を導入して強制的に発現させることにより、マラリア原虫感染赤血球の存在下においても正しく DC の分化誘導ができるか検討した。骨髄細胞で IRF8 が強制的に発現されるならば、マラリア原虫感染赤血球存在下においても、非感染赤血球存在下、あるいは赤血球未添加

における DC の培養と同様に DC が分化誘導されると予想された。非感染赤血球存在下、あるいは赤血球未添加における FL-DC の誘導効率は約 95%であるが、マラリア原虫感染赤血球を存在させると、この効率は約 23%に低下し、マラリア原虫感染赤血球が DC への分化を阻害することが確認された (図 2)。このとき、骨髄細胞へのウイルスベクターによる導入の効率は human CD8 (hCD8) を指標として、ウイルスベクターのみの導入が 26-30%、IRF8 遺伝子の導入が 36-48%であったが、ベクターのみの導入の場合 (Vector) は、感染赤血球存在下で遺伝子を導入しない場合 (Mock) と同様の割合に FL-DC が誘導された (図 2)。ところが、IRF8 遺伝子導入時 (IRF8) では、感染赤血球存在下で、FL-DC の誘導効率が高まるどころか予想に反して CD11c 陽性細胞の割合が低く、むしろ抑制される結果となった (図 2)。IRF8 を強制発現された骨髄細胞のすべてが非感染赤血球存在下、あるいは赤血球未添加で FL-DC に分化できる訳ではないが、少なくとも、感染赤血球存在下で IRF8 発現細胞は CD11c の発現を抑制されていると言える。この結果は、マラリア原虫が IRF8 発現細胞の CD11c⁺ DC への分化を選択的に抑制することを示すものである。CD11c⁺ DC が原虫排除に重要であることが報告されていることから、マラリア原虫は自身の生存を有利とするために、転写因子 IRF 分子の発現を抑え、宿主 DC の分化・機能を抑制して免疫回避していると考えられる。

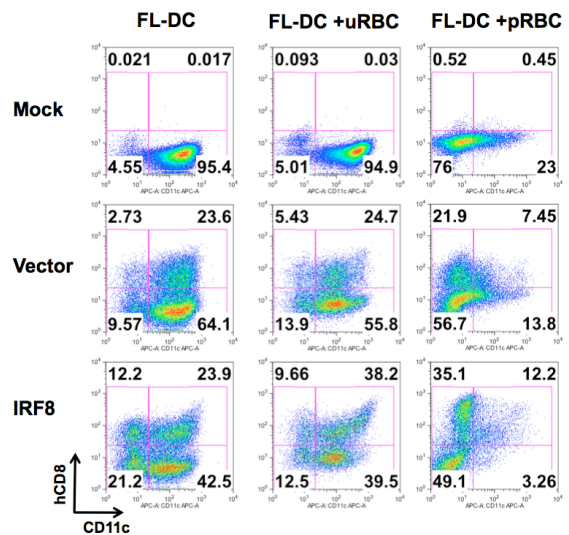


図2 マラリア原虫感染赤血球の存在下における IRF8遺伝子を導入した骨髄細胞に由来する樹状細胞の培養

FL-DC: Flt3Lによる骨髄由来培養樹状細胞、pRBC: マラリア原虫感染赤血球添加、uRBC: 非感染赤血球添加、Mock: ベクター未導入、Vector: ウイルスベクターのみ導入、IRF8: ウイルスベクターと共にIRF8遺伝子導入、hCD8: ベクター導入成功の指標となるマーカー

(5) まとめ

本研究により、マラリア原虫感染時に DC サブセットが非感染時とは異なる集団像を示し、このとき DC の分化に重要な転写因子 IRF4、IRF8 の発現が転写レベルで減少していることを見出してきた。これはマラリア原虫感染赤血球が、DC の前駆細胞から DC に分化決定した段階の骨髄中の細胞におそらく作用し、IRF 分子の発現を抑制するのではないかと考えられる。実際、骨髄細胞から DC の培養を行うとマラリア原虫感染赤血球存在下で DC の分化が阻害されることが確認できた。ここで、骨髄細胞に IRF8 遺伝子導入してマラリア原虫感染赤血球存在下で DC の培養を試みると、IRF8 遺伝子の強制発現により DC の分化が救済されると予想したが、DC の分化がむしろ抑制されることが判明した。以上の結果は、マラリア原虫が IRF 発現細胞の CD11c⁺ DC への分化を選択的に抑制することを示すものである。CD11c⁺ DC が原虫排除に重要であることが報告されていることから、マラリア原虫は自身の生存を有利とするために、転写因子 IRF4、IRF8 の発現を抑え、宿主 DC の分化・機能を抑制していると考えられる。本研究結果から、IRF4/IRF8 によって発現が誘導される分子がマラリア原虫感染赤血球の標的である可能性が考えられる。今後この分子を明らかにし、マラリアの新たな病態理解・治療に結びつけたていきたい。

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5件)

- ① Watanabe T, Hotta C, Koizumi S, Miyashita K, Nakabayashi J, Kurotaki K, Sato R G, Yamamoto M, Nakazawa M, Fujita H, Sakai R, Fujisawa S, Nishiyama A, Ikezawa Z, Aihara M, Ishigatsubo Y, Tamura T: The transcription factor IRF8 counteracts BCR-ABL to rescue dendritic cell development in chronic myeloid leukemia. *Cancer Res*, 73 (22): 6642-6653, 2013. 査読有
- ② Kurotaki D, Osato N, Nishiyama A, Yamamoto M, Ban T, Sato H, Nakabayashi J, Umehara M, Miyake N, Matsumoto N, Nakazawa M, Ozato K, Tamura T: Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in murine monocyte differentiation. *Blood*, 121 (10): 1839-1849, 2013. 査読有
- ③ 黒滝大翼, 田村智彦: Introduce My Article “Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in murine monocyte

differentiation.” *臨床血液*, 54 (8): 786, 2013. 査読無

- ④ 黒滝大翼, 田村智彦: IRF8-KLF4 転写因子カスケードによる単球分化制御. *実験医学*, 31 (18): 2971-2975, 2013. 査読無
- ⑤ Yamamoto M, Kato T, Hotta C, Nishiyama A, Kurotaki D, Yoshinari M, Takami M, Ichino M, Nakazawa M, Matsuyama T, Kamiyo R, Kitagawa S, Ozato K, Tamura T: Shared and distinct functions of the transcription factors IRF4 and IRF8 in myeloid cell development. *PLoS One*. 6, e25812, 2011. 査読有

[学会発表] (計14件)

- ① Yamamoto M, Kurotaki D, Nishiyama A, Uno K, Ichino M, Nakazawa M, Ozato K, Tamura T: IRF8 Inhibits the Activity of C/EBP α to Restrain Monocyte-Dendritic Cell Progenitors from Differentiating into Neutrophils. 第42回日本免疫学会学術集会 口頭発表 (2013年12月13日、千葉)
- ② Kurotaki D, Yamamoto M, Nishiyama A, Uno K, Ichino M, Sasaki H, Ban T, Yoshinari M, Nakazawa M, Ozato K, Tamura T: IRF8 inhibits the activity of C/EBP α to restrain the neutrophil differentiation program in monocyte-dendritic cell progenitors. 第36回日本分子生物学会年会 ポスター発表 (2013年12月5日、神戸)
- ③ Kurotaki D, Yamamoto M, Uno K, Nishiyama A, Nakabayashi J, Morse HC 3rd, Ozato K, Tamura T: IRF8 inhibits the activity of C/EBPs to restrain neutrophil development in monocyte-DC progenitors. 第75回日本血液学会学術集会 口頭発表 (2013年10月12日、札幌)
- ④ Kurotaki D, Osato N, Nishiyama A, Yamamoto M, Ban T, Sato H, Nakabayashi J, Umehara M, Nakazawa M, Miyake N, Matsumoto N, Ozato K, Tamura T: The IRF8-KLF4 transcription factor cascade is essential for the development of monocytes. 2013 Inaugural Meeting of the International Cytokine and Interferon Society ポスター発表, (2013年10月2日、San Francisco)
- ⑤ 黒滝大翼, 山本道雄, 宇野和宏, 西山晃, 中林 潤, 中澤正年, Herbert C. Morse III, Keiko Ozato, 田村智彦: 転写因子IRF8は単球-樹状細胞前駆細胞においてC/EBP α の機能を阻害し、好中球分化能の喪失をもたらす. 第24回日本生体防御学会学術総会 口頭発表 (2013年7月12日、熊本)

- ⑥ Kurotaki D, Osato N, Nishiyama A, Yamamoto M, Ban T, Sato H, Nakabayashi J, Umehara M, Nakazawa M, Miyake N, Matsumoto N, Ozato K, Tamura T: The IRF8-KLF4 transcription factor cascade critically regulates the development of inflammatory monocytes. The Joint International Meeting of the Japanese Society for Interferon and Cytokine Research and Macrophage Molecular and Cellular Biology 2013 ポスター発表 (2013年5月20日、東京)
- ⑦ 黒滝大翼, 大里直樹, 西山 晃, 山本道雄, 佐藤英明, 中林 潤, 藩 龍馬, 梅原茉莉奈, 三宅紀子, 松本直通, 中沢正年, Keiko Ozato, 田村智彦: ゲノム規模解析による単球分化に重要なIRF8-KLF4転写因子カスケードの発見. 第35回分子生物学会年会 口頭発表 (2012年12月14日、福岡)
- ⑧ Kurotaki D, Osato N, Nishiyama A, Yamamoto M, Sato H, Nakabayashi J, Ban T, Ozato K, Tamura T: Genome-wide analyses revealed the IRF8-KLF4 transcription factor cascade during monocyte differentiation. 第41回日本免疫学会学術集会 口頭発表 (2012年12月7日、神戸)
- ⑨ Watanabe T, Hotta C, Kurotaki D, Sato RG, Yamamoto M, Nishiyama A, Tamura T: Impaired dendritic cell development in chronic myelogenous leukemia can be rescued by restoring expression of the transcription factor IRF8. 第41回日本免疫学会学術集会 口頭発表 (2012年12月7日、神戸)
- ⑩ Watanabe T, Hotta C, Sato GR, Yamamoto M, Fujita H, Sakai R, Fujisawa S, Nishiyama A, Aihara M, Ishigatsubo Y, Tamura T: The transcription factor IRF8 rescues the dendritic cell development impaired by p210 Bcr/Abl. 第34回日本分子生物学会年会 口頭発表 (2011年12月14日、横浜)
- ⑪ Kurotaki D, Ichino M, Nishiyama A, Sato G, Yamamoto M, Ozato K, Tamura T: Regulation of the development of monocyte subsets by interferon regulatory factor 8. 第40回日本免疫学会学術総会 ワークショップ (2011年11月28日、千葉)
- ⑫ 山本道雄, 加藤隆幸, 堀田千絵, 西山晃, 黒滝大翼, 吉成正裕, 高見正道, 市野素英, 中澤正年, 松山俊文, 上條竜太郎, 北川誠一, Keiko Ozato, 田村智彦: ミエロイド細胞の分化・機能制御におけるIRF4, IRF8の役割. 第13回神奈川血液・

免疫フォーラム 口頭発表 (2011年11月11日、相模原)

- ⑬ Kurotaki D, Ichino M, Nishiyama A, Sato G, Yamamoto M, Ozato K, Tamura T: Selective regulation of monocyte subsets by the transcription factor Interferon Regulatory Factor 8. 9th Joint Meeting of the International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR) and the International Cytokine Society (ICS) ポスター (2011年10月11日、フィレンツェ、イタリア)
- ⑭ 市野素英, 堀田千絵, 田村智彦: マラリアにおける樹状細胞分化の異常と転写因子IRFファミリー. 第80回日本寄生虫学会 口頭発表 (2011年7月18日、東京)

[その他]

- ① 基盤研究 (C) の成果発表プログラム (2012年8月4日実施): ひらめき☆ときめきサイエンス、平成24年度、プログラム名「のぞいてみよう! 免疫のしくみ〜大食い細胞マクロファージの働き〜」研究代表者: 市野素英
<http://www.yokohama-cu.ac.jp/hirameki/past/h24/index.html>
- ② ホームページ等
<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~immunol/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市野 素英 (ICHINO Motohide)
 横浜市立大学・医学部・助教
 研究者番号: 60271368

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

田村 智彦 (TAMURA Tomohiko)
 横浜市立大学・医学研究科・教授
 研究者番号: 50285144

西山 晃 (NISHIYAMA Akira)
 横浜市立大学・医学研究科・准教授
 研究者番号: 80589664

堀田 千絵 (HOTTA Chie)
 横浜市立大学・医学部・助教
 研究者番号: 80363810
 (平成23年度より平成24年度まで)