

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390246

研究課題名(和文)単核貪食細胞群の分化機構に関する研究

研究課題名(英文)Study on the mechanism of mononuclear phagocyte development

研究代表者

田村 智彦 (Tamura, Tomohiko)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50285144

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：細胞分化においては転写因子による遺伝子発現制御が重要である。本研究では転写因子IRF8に注目して、免疫調節に重要な単球や樹状細胞(単核貪食細胞系)の初期分化機構を解析した。その結果、IRF8が単核貪食細胞系前駆細胞で急激に発現を高め他の転写因子と相互作用し、単球や樹状細胞への分化を促進する一方で他系譜への分化を阻害することや、IRF8が分化誘導する際はエンハンサーと呼ばれるゲノム領域を形成し様々な遺伝子の転写を活性化することがわかった。また、IRF8は慢性骨髄性白血病(CML)のがん遺伝子BCR-ABLによる樹状細胞の分化抑制を解除できることを見出し、CMLの新たな治療法の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Transcription factors play critical roles in cell differentiation. In this study, we aimed at understanding the molecular mechanism of differentiation towards mononuclear phagocytes, such as monocytes and dendritic cells, by investigating the role of the transcription factor IRF8. We found that IRF8 expression sharply increases at the mononuclear phagocyte progenitor stages and interacts with other transcription factors, thereby stimulating the differentiation towards monocytes and dendritic cells, while preventing the differentiation towards non-mononuclear phagocytes, neutrophils. When promoting the differentiation, IRF8 induces the formation of chromatin regions called enhancers to stimulate transcription of many critical target genes. Moreover, we found that IRF8 overrides the oncogene BCR-ABL to rescue dendritic cell development in chronic myeloid leukemia (CML), providing the conceptual basis for developing a new therapy of CML.

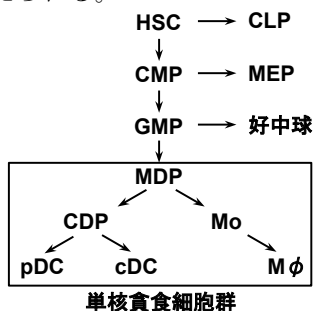
研究分野：血液学、免疫学、内科学

キーワード：発生・分化 遺伝子 発現制御 転写因子

### 1. 研究開始当初の背景

単核貪食細胞群とは、その形態と性質の共通性から1980年にvan Furthが提唱した古くからある概念で、現在では単球(Mo)・マクロファージ(Mφ; 脳のミクログリアや肝臓のクッパー細胞を含む)や樹状細胞(DC)などからなる。DCの発見者Steinmann博士がノーベル賞に選ばれたことにも象徴されるように、血液学・免疫学においてあらためて注目を集めている細胞群である。例えばMoやDCの免疫系における重要な役割(自然免疫応答, サイトカイン産生, 抗原提示, 組織修復など)や、その機能異常が関わる様々な疾患(免疫不全, 自己免疫疾患, がん, 動脈硬化など)が明らかになっている。

その分化経路についても精力的な研究がなされ(下図), この細胞群に共通の前駆細胞である単球・DC前駆細胞(MDP)が最近同定された(総説Geissmann et al, Science, 327, 656-661, 2010)。今後はMDP産生と下流の細胞種への分化についての分子機構を解明する必要がある。細胞分化には転写因子によるしかるべき遺伝子発現パターンの確立が必須であるが、MDPの運命を選択的に制御する転写因子はまだ不明であり、大きな課題と考えられる。



(HSC: 造血幹細胞, CLP: リンパ系共通前駆細胞, CMP: ミエロイド系共通前駆細胞, MEP: 巨核芽球・赤芽球前駆細胞, GMP: 顆粒球・Mo前駆細胞, pDC: 形質細胞様DC, cDC: 古典的DC, 他は文中)

本研究者はこれまで十数年にわたり、転写因子ファミリーInterferon Regulatory Factor (IRF)を通じて血液・免疫細胞の分化機構を研究してきた(総説Tamura et al, Annu Rev Immunol, 26, 535-584, 2008)。なかでもIRF8について、この血球特異的転写因子がMo・MφやDCの分化に必須である一方、好中球の分化を阻害すること、Mφ分化におけるその標的DNA配列や標的遺伝子、結合するパートナー転写因子としてPU.1が重要であること、そして増殖抑制能・白血病抑性能力を持つことなどを明らかにした。

このように、個々の細胞種の最終分化に関しては比較的多くを明らかにすることができた一方、IRF8がどの分化段階から作用するのかや、如何なる機構で複数の細胞種の分化を制御するのかは未だ明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

本研究においては、次の具体的問いを掲げ

て検証することで、単核貪食細胞群の初期分化機構を明らかにする。

- (1) IRF8はどの系譜、どの段階の造血前駆細胞で発現するのか
- (2) IRF8欠損マウスでは(MDPなどの)各造血前駆細胞の割合や数にどのような変化があるのか
- (3) IRF8は造血前駆細胞の分化制御(前駆細胞への分化並びに前駆細胞からの分化)にどのような役割を持つのか
- (4) 造血前駆細胞におけるIRF8の標的遺伝子群の同定
- (5) 上記で明らかにするIRF8の持つ作用の機序として、平成19~21年度萌芽研究で同定した、IRF8の転写因子C/EBPαへの結合によるC/EBPα活性抑制が関わるかなお、IRF8欠損マウスは慢性骨髄性白血病(CML)様の病態を呈し、ヒトCMLではIRF8の発現が消失していることから、本研究は、ひいてはCML病態の新しい理解や治療法開発に繋がると期待される。

### 3. 研究の方法

分子から生体レベルまでを解析する方針で、まずMDPを含む様々な造血前駆細胞におけるIRF8の発現を、新たに作製したIRF8-GFPキメラノックインマウスなどを用いて定量的に理解する。次にIRF8の作用点がどの分化段階にあるかを明らかにするため、IRF8欠損マウスを用い、MDPなどの各種前駆細胞集団を含む単核貪食細胞群の各分化段階のFACS解析、遺伝子発現解析、前駆細胞の移植実験を行なう。またIRF8欠損マウス由来細胞株を用いて、マイクロアレイと全ゲノムクロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-seq)とマイクロアレイの統合的解析によって、IRF8の標的遺伝子と標的配列を同定する。IRF8によるC/EBPαの機能抑制との関連については、C/EBPαのドミナントネガティブ変異体導入造血前駆細胞の移植を含む*in vivo*解析と、レポーターアッセイや免疫共沈降法などの*in vitro*解析を併せ行なう。

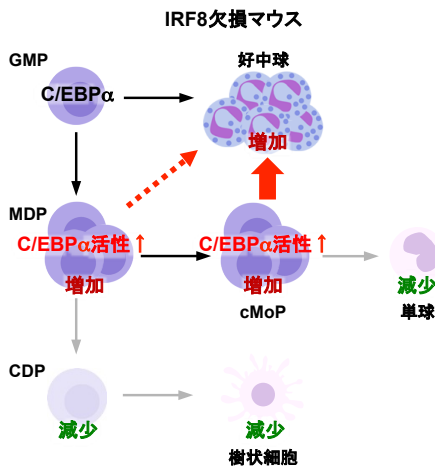
### 4. 研究成果

(1) IRF8はC/EBPαと結合しその活性を抑制することで、単核貪食細胞前駆細胞が好中球に分化することを阻止している

まず造血幹細胞や各種前駆細胞を詳しく調べたところ、正常なマウスではIRF8タンパク質がMDPの段階から強く発現していた。さらにIRF8欠損マウスではMDP及び最近同定されたMDP下流でMoのみの分化能を有するMo共通前駆細胞(cMoP)が野生型のマウスよりも著しく増加していた。そしてIRF8欠損マウスのMDPやcMoPはDCやMoの産生能が著しく低下しており、驚いたことに本来ははずのない好中球へと分化してしまうことを突き止めた。IRF8欠損マウスでは蓄積したMDPやcMoPから好中球が産生されてしまうことが、好中球増加の大きな原因である

と考えられる。

それではなぜ IRF8 が無いと MDP や cMoP は好中球に分化してしまうのだろうか? マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析とバイオインフォマティクスによるパスウェイ解析を行ったところ、*Irf8* 遺伝子欠損マウスの MDP や cMoP の細胞内では C/EBP $\alpha$  という別の転写因子が異常に活性化していることがわかった。C/EBP $\alpha$  はヒトやマウスの好中球の分化・産生を促進する転写因子である。我々はこの C/EBP $\alpha$  の活性化の制御に IRF8 が関係すると考えた。そこで IRF8 と C/EBP $\alpha$  を前駆細胞株 (32Dc1.3) に発現させたところ、IRF8 は C/EBP $\alpha$  による転写活性化や好中球分化誘導を強く抑制することがわかった。さらに IRF8 は MDP や cMoP において C/EBP $\alpha$  に直接結合し、C/EBP $\alpha$  が好中球への分化に重要な標的遺伝子に結合するのを防ぐことがわかった。最後に IRF8 欠損マウスの前駆細胞に C/EBP $\alpha$  の機能を弱める変異型 C/EBP を発現させたところ、IRF8 欠損マウスに認められた好中球の異常産生が正常マウスのレベルまで戻ることがわかった。すなわち IRF8 は C/EBP $\alpha$  の機能抑制によって、MDP や cMoP などの単核食細胞前駆細胞が好中球にならないようにしていることがわかった (下図)。



## (2) IRF8-KLF4 転写因子軸は単球分化に必須である

Mo が MDP や cMoP から分化・産生される際に、IRF8 がどのように働くかを調べるために、独自の試験管内マウス Mo 分化系を用い、ChIP-seq とマイクロアレイによる解析を行った。その結果、IRF8 はゲノムの様々な場所に結合し、Mo に関連する遺伝子の発現を促進することがわかった。しかもゲノムに結合した IRF8 はヒストン修飾 (H3K4me1 の増強) などエピジェネティックな変化をもたらし、遺伝子の発現制御に重要なエンハンサーの形成を導くことがわかった。さらに、どのような転写因子が IRF8 の下流で働いているのかバイオインフォマティクス解析を行ったところ、転写因子 KLF4 がその有力な候補として浮上した。*Klf4* 遺伝子欠損マウスでは一部の Mo が産生されないことが報告されている。そこで *Irf8* 遺伝子欠損マウスを解析したと

ころ、*Klf4* 遺伝子欠損マウスよりも重度の Mo 産生不全があることがわかった。また、*Irf8* 遺伝子欠損マウス由来の MDP や cMoP では *Klf4* の発現が消失していた。さらに KLF4 の導入実験により、KLF4 が IRF8 による Mo 分化・産生誘導の一部を担うことが明らかとなった。

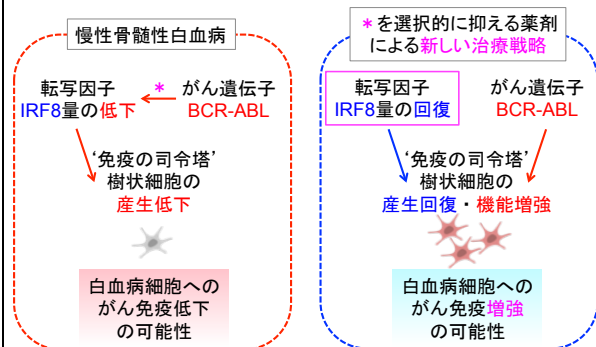
## (3) IRF8 は CML において原因がん遺伝子 BCR-ABL による DC 分化抑制に打ち勝ち高機能性の DC 産生を導く

CML は、造血幹細胞での染色体の転座によって生じる BCR-ABL 融合遺伝子を病因とする難治性疾患である。BCR-ABL 阻害剤の開発により CML 患者の予後は劇的に改善したが、薬剤に対する耐性をもつ変異体の出現や内服中止による再発などの問題があり、次世代の治療法開発が望まれている。

転写因子 IRF8 は DC の産生に必須である。IRF8 を欠損したマウスは CML 様の病態を呈し、実際に CML 患者において IRF8 の発現量が低下していることから、IRF8 は重要ながん制御因子である事が示唆されてきた。しかし、CML の病態において IRF8 が DC の産生に実際どのように関与しているかは不明であった。

そこで CML を発症するモデルマウスと試験管内マウス DC 分化系を用いて解析を行った。その結果、BCR-ABL によって IRF8 の発現量が低下し、DC の産生が著しく阻害されていることがわかった。このことは CML における免疫能力の低下の可能性を示すものである。さらに BCR-ABL によって抑制された IRF8 の発現を遺伝子導入法で元に戻すと、DC に関連した遺伝子群の発現が回復し、DC の分化・産生を救済できた。すなわち、BCR-ABL による IRF8 の発現抑制が CML における DC 分化不全の原因であることが明らかとなった。

また、この IRF8 の効果は、現在保険適応のある全ての BCR-ABL 阻害剤に対して耐性をもつ BCR-ABL の T315I 変異体に対しても同等であることがわかった。さらに、IRF8 発現回復によって産生が救済された DC では、その機能性 (サイトカイン産生能や細胞障害性 T 細胞の誘導能) が BCR-ABL の働きによって意外にもむしろ高まっていることが判明した。



今後 BCR-ABL による IRF8 の発現抑制の分子機構を詳しく調べることで、IRF8 の発現を選択的に回復させる新規薬剤が開発できる可能性がある。これにより CML 患者の DC の

分化と機能が回復・増強し、がん免疫を誘導できれば、現在の治療の問題点を克服できる画期的な次世代治療法となることが期待される（上図）。

#### (4) IRF8 は顆粒球系前駆細胞において GATA2 転写因子遺伝子発現誘導により好塩基球やマスト細胞の分化を促す

上記の研究を進める中で IRF8 欠損マウスでは好塩基球が著しく減少することを発見した。IRF8 は顆粒球の前駆細胞で弱いながら発現し、そこで GATA2 という別の転写因子の発現を誘導することで好塩基球やマスト細胞の分化に関わることがわかった。

#### 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 14 件）

1. Tamura T. Guest editorial: Transcriptional control in myeloid cell development and related diseases. *Int J Hematol*, 101, 317-318, 2015, 査読有, DOI: 10.1007/s12185-015-1770-8
2. Tamura T, Kurotaki D, Koizumi S. Regulation of myelopoiesis by the transcription factor IRF8. *Int J Hematol*, 101, 342-351, 2015, 査読有, DOI: 10.1007/s12185-015-1761-9
3. Kurotaki D, Uede T, Tamura T. Functions and development of red pulp macrophages. *Microbiol Immunol*, 59, 55-62, 2015, 査読有, DOI: 10.1111/1348-0421.12228
4. Sasaki H, Kurotaki D, Osato N, Sato H, Sasaki I, Koizumi S, Wang H, Kaneda C, Nishiyama A, Kaisho T, Aburatani H, Morse HC 3rd, Ozato K, Tamura T. Transcription factor IRF8 plays a critical role in the development of murine basophils and mast cells. *Blood*, 125, 358-369, 2015, 査読有, DOI: 10.1182/blood-2014-02-557983
5. Akagi T, Matsumura Y, Yasui M, Minami E, Inoue H, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Mizumura K, Tsuda M, Kiyama H, Inoue K. Interferon regulatory factor 8 expressed in microglia contributes to tactile allodynia induced by repeated cold stress in rodents. *J Pharmacol Sci*, 126, 172-176. 2014, 査読有, URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/126/2/126\\_14143SC/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/126/2/126_14143SC/_article)
6. Kurotaki D, Yamamoto M, Nishiyama A, Uno K, Ban T, Ichino M, Sasaki H, Matsunaga S, Yoshinari M, Ryo A, Nakazawa M, Ozato K, Tamura T. IRF8 inhibits C/EBP $\alpha$  activity to restrain mononuclear phagocyte progenitors from differentiating into neutrophils. *Nat Commun*, 5, 4978, 2014, 査読有, DOI: 10.1038/ncomms5978
7. Chiba S, Ikushima H, Ueki H, Yanai H, Kimura Y, Hangai S, Nishio J, Negishi H, Tamura T,

Saijo S, Iwakura Y, Taniguchi T. Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses. *eLife*, 3, e04177, 2014, 査読有, DOI: 10.7554/eLife.04177

8. Masuda T, Iwamoto S, Yoshinaga R, Tozaki-Saitoh H, Nishiyama A, Mak TW, Tamura T, Tsuda M, Inoue K. Transcription factor IRF5 drives P2X4R<sup>+</sup>-reactive microglia gating neuropathic pain. *Nat Commun*, 5, 3771, 2014, 査読有, DOI: 10.1038/ncomms4771
9. Masuda T, Nishimoto N, Tomiyama D, Matsuda T, Tozaki-Saitoh H, Tamura T, Kohsaka S, Tsuda M, Inoue K. IRF8 is a transcriptional determinant for microglial motility. *Purinergic Signal*, 10, 515-21, 2014, 査読有, DOI: 10.1007/s11302-014-9413-8
10. 小泉真一, 田村智彦. 転写因子による樹状細胞の分化制御. *臨床免疫・アレルギー科*, 62, 510-518, 2014, 査読無
11. Watanabe T, Hotta C, Koizumi S, Miyashita K, Nakabayashi J, Kurotaki D, Sato GR, 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 myelogenous leukemia. *Cancer Res*, 73, 6642-6653, 2013, 査読有, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0802
12. 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, 786, 2013, 査読無
13. 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, 2971-2975, 2013, 査読無
14. 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, 1839-1849, 2013, 査読有, DOI: 10.1182/blood-2012-06-437863

〔学会発表〕（計 31 件）

1. 黒滝大翼, 山本道雄, 西山晃, 宇野和宏, 藩龍馬, 市野素英, 佐々木悠, 松永智子, 吉成正裕, 梁明秀, 中澤正年, 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 $\alpha$  の機能を阻害し、好中球分化能の喪失をもたらす. 第 19 回造血器腫瘍研究会, グランデはがくれ (佐賀県佐賀市), 2015 年 1 月 23 日
2. Sasaki H, Kurotaki D, Tamura T. Role of the transcription factor IRF8 in the

- developmental pathways of mast cells. 第 43 回日本免疫学会学術集会, 京都国際会館 (京都府京都市), 2014 年 12 月 11 日
3. Nishiyama A, Ban T, Tamura T. Stepwise and bidirectional activation of the *Klf4* distal enhancer and the *Klf4* gene by the transcription factor IRF8 during monocyte differentiation. 第 37 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2014 年 11 月 25 日
  4. Tamura T, Miyashita K, Koizumi S, Yamamoto M, Kurotaki D, Nakabayashi J, Ishigatsubo Y, Nishiyama A. BCR-ABL inactivates the distal enhancer of the *Irf8* gene and represses its expression. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市), 2014 年 11 月 1 日
  5. 佐藤英明, 黒滝大翼, 佐々木 悠, 佐藤 豪, Keiko Ozato, 田村智彦. 樹状細胞と単球はその分化に異なる IRF8 発現量を要する. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市), 2014 年 10 月 31 日
  6. Sasaki H, Kurotaki D, Osato N, Sato H, Sasaki I, Wang H, Kaneda C, Nishiyama A, Kaisho T, Aburatani H, Morse HC III, Ozato K, Tamura T. The transcription factor IRF8 is essential for basophil development. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市), 2014 年 10 月 31 日
  7. 西山 晃, 黒滝大翼, 田村智彦. 単球分化において転写因子 IRF8 が *Klf4* 遠位エンハンサーとプロモーターの段階的活性化を誘導する. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市), 2014 年 10 月 31 日
  8. 西山 晃, 黒滝大翼, 中林 潤, 田村智彦. 単核貪食細胞群の分化機構に関する研究. 新学術研究ゲノム支援班会議, 神戸ポートピアホテル (兵庫県神戸市), 2014 年 8 月 21 日
  9. 田村智彦. 蛋白質翻訳後修飾による免疫系転写因子の発現や機能の制御と疾患. 文科省イノベーションシステム整備事業「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」第 5 回公開シンポジウム, 県民共済みらいホール (神奈川県横浜市), 2014 年 8 月 19 日
  10. 黒滝大翼, 大里直樹, 西山 晃, 山本道雄, 田村智彦. 単球分化に必須の IRF8-KLF4 転写因子カスケードの発見. 第 10 回麒麟塾, コクヨホール (東京都港区), 2014 年 7 月 12 日
  11. 田村智彦. 転写因子 IRF8 は CML において BCR-ABL による樹状細胞分化不全を救済する. 第 18 回造血器腫瘍研究会, がん研究所 (東京都江東区), 2014 年 2 月 2 日
  12. 山本道雄, 黒滝大翼, 西山 晃, 宇野和宏, 市野素英, 佐々木悠, 藩 龍馬, 吉成正裕, 中澤正年, Keiko Ozato, 田村智彦. 転写因子 IRF8 による C/EBP $\alpha$  の機能阻害が単球-樹状細胞前駆細胞における好中球分化能の喪失をもたらす. 冬の若手ワークショップ 2014, 軽井沢東磯部温泉 (群馬県安中市), 2014 年 1 月 30 日
  13. Nishiyama A, Kurotaki D, Tamura T. A dynamic and long-range chromatin control of *Klf4* transcription by IRF8 in monocyte differentiation. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ (千葉県千葉市), 2013 年 12 月 11 日
  14. Sasaki H, Kurotaki D, Osato N, Sasaki I, Kaneda C, Nishiyama A, Kaisho T, Morse HC III, Ozato K, Tamura T. The transcription factor IRF8 is required for basophil development. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ (千葉県千葉市), 2013 年 12 月 11 日
  15. Yamamoto M, Kurotaki D, Nishiyama A, Uno K, Ichino M, Nakazawa M, Ozato K, Tamura T. IRF8 Inhibits the Activity of C/EBP $\alpha$  to Restrain Monocyte- Dendritic Cell Progenitors from Differentiating into Neutrophils. 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ (千葉県千葉市), 2013 年 12 月 8 日
  16. Kurotaki D, Sasaki H, Osato N, Sasaki I, Kaneda C, Sato H, Nishiyama A, Kaisho T, Aburatani H, Morse HC 3rd, Ozato K, Tamura T. IRF8 restrains monocyte-dendritic cell progenitors from differentiating into neutrophils by inhibiting C/EBP $\alpha$  activity. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, New Orleans (USA), 2013 年 12 月 8 日
  17. Kurotaki D, Yamamoto M, Nishiyama A, Uno K, Sasaki H, Ozato K, Tamura T. The transcription factor IRF8 is a key transcription factor for basophil development. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, New Orleans (USA), 2013 年 12 月 7 日
  18. 西山 晃, 黒滝大翼, 田村智彦. 単球分化において転写因子 IRF8 が *Klf4* プロモーターと遠位エンハンサーの長距離間の相互活性化を誘導する. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸ポートピアホテル (兵庫県神戸市), 2013 年 12 月 4 日
  19. 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 $\alpha$  to restrain the neutrophil differentiation program in monocyte- dendritic cell progenitors. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸ポートピアホテル (兵庫県神戸市), 2013 年 12 月 3 日
  20. 佐々木悠, 黒滝大翼, 大里直樹, 佐々木泉, 金田智香, 西山 晃, 改正恒康, 油谷浩幸, Herbert C. Morse III, Keiko Ozato, 田村智彦. 好塩基球分化の謎に迫る ~転写因子 IRF8 の役割~. 第 15 回神奈川血液・免疫フォーラム, 新横浜プリンスホテル (神奈川県横浜市), 2013 年 11 月 1 日
  21. 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, ロイトン札幌・札幌芸文館・札幌市教育文化会館(北海道札幌市), 2013年10月12日
22. Watanabe T, Hotta C, Koizumi S, Miyashita K, Nakabayashi J, Kurotaki D, Sato R G, Yamamoto M, Nishiyama A, Aihara M, Ishigatsubo Y, Tamura T. The transcription factor IRF8 overrides BCR-ABL to rescue dendritic cell development in chronic myeloid leukemia. Cytokines 2013, San Francisco (USA), 2013年10月2日
23. Sasaki H, Kurotaki D, Sato H, Morse HC III, Ozato K, Tamura T. The transcription factor IRF8 is required for the development of basophils. Cytokines 2013, San Francisco (USA), 2013年10月1日
24. 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, San Francisco (USA), 2013年10月1日
25. Nishiyama A, Kurotaki D, Tamura T. A dynamic and long-range chromatin control of *Klf4* transcription by IRF8 in monocyte differentiation. 12th Human Proteome Organization World Congress, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2013年9月16日
26. 西山 晃, 田村智彦, Keiko Ozato. M期での転写メモリーとストレス応答におけるBRD4の役割. 第86回日本生化学会大会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2013年9月13日
27. 田村智彦. 転写因子IRF8によるミエロイド細胞分化制御と慢性骨髄性白血病. ブリストル血液学アカデミー(招聘講演), ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市), 2013年9月7日
28. 黒滝大翼. 組織常在性マクロファージ及び単球の機能とその分化機構の解明. 第24回日本生体防御学会学術総会, くまもと森都心プラザ(熊本県熊本市), 2013年7月12日
29. 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 $\alpha$ 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, くまもと森都心プラザ(熊本県熊本市), 2013年7月11日
30. 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, 都市センターホテル(東京都千代田区), 2013年5月20日

31. Sasaki H, Kurotaki D, Sato H, Morse HC III, Ozato K, Tamura T. The transcription factor IRF8 is required for the development of basophils. The Joint International Meeting of the Japanese Society for Interferon and Cytokine Research and Macrophage Molecular and Cellular Biology 2013, 都市センターホテル(東京都千代田区), 2013年5月20日

#### [その他]

#### プレスリリース(計4件)

1. [http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/tamura\\_201411.html](http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/tamura_201411.html)
2. [http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/tamura\\_201409.html](http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/tamura_201409.html)
3. [http://www.yokohama-cu.ac.jp/univ/pr/press/131111\\_amedrc.html](http://www.yokohama-cu.ac.jp/univ/pr/press/131111_amedrc.html)
4. <http://www.yokohama-cu.ac.jp/univ/pr/press/130117.html>

#### 研究室ホームページ

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~immunol/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

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

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

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

黒滝 大翼 (KUROTAKE DAISUKE)  
横浜市立大学・医学部・助教  
研究者番号: 10568455

大里 直樹 (OSATO NAOKI)  
東京大学・先端科学技術研究センター・特任研究員  
研究者番号: 50509536