



転写因子が鍵だ！ 分化の原理から治療まで

横浜市立大学大学院医学研究科 免疫学



【研究概要】

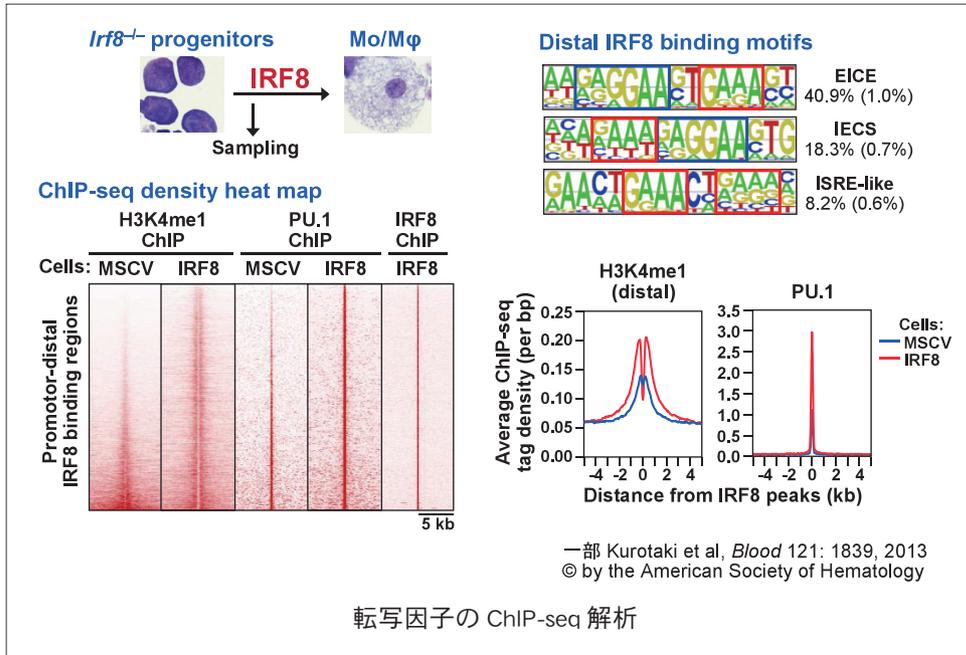
当教室の研究テーマは「造血・免疫細胞の分化と応答における遺伝子発現制御機構の解明，そしてその破綻によって生じる疾患の病態理解と治療法の開発」です。細胞種としてはミエロイド系細胞，疾患では白血病と自己免疫疾患，切り口は転写因子例えば IRF ファミリーの機能解析 (Tamura et al. *Annu Rev Immunol.* 2008) やエピゲノム・クロマチン高次構造解析です。分子から生体レベルで解析し，細胞分化の基本原理にも切り込もうとしています。研究手法としては ChIP-seq・(single cell) RNA-seq・質量分析による網羅的解析，パイオインフォマティクスや多くの遺伝子改変マウスを用いています。

最近では IRF8 について，この転写因子が PU.1 と共に遠位エンハンサーのヒストン H3K4 モノメチル化を引き起こし *Klf4* などの標的遺伝子を誘導することにより単球分化を司ること (Kurotaki et al. *Blood.* 2013)，単核貪食細胞 (単球・樹状細胞) に分化する際に好中球への分化能を喪失するのは IRF8 が C/EBP α に結合し機能を抑制することによること (Kurotaki et al. *Nat Commun.* 2014)，IRF8 は *Gata2* 誘導によって好塩基球分化に必須な役割を果たすこと (Sasaki et al. *Blood.* 2015) を見だし，また IRF8 に焦点を当てた CML 病態の理解や治療戦略 (Watanabe et al. *Cancer Res.* 2013) を提唱しています。

〔文責：田村 智彦〕

【キーワード】

細胞分化，転写因子，IRF，ChIP-seq



【代表的業績】

- 1) 田村智彦, 小泉真一, 黒滝大翼. ミエロイド系細胞の分化と転写因子. 臨血. 2015; **56**: 1861-1870.
- 2) Tamura T, Kurotaki D, Koizumi S. Regulation of myelopoiesis by the transcription factor IRF8. Int J Hematol. 2015; **101**: 342-351.
- 3) Sasaki H, Kurotaki D, Osato N, et al. Transcription factor IRF8 plays a critical role in the development of murine basophils and mast cells. Blood. 2015; **125**: 358-369.
- 4) Kurotaki D, Yamamoto M, Nishiyama A, et al. IRF8 inhibits C/EBP α activity to restrain mononuclear phagocyte progenitors from differentiating into neutrophils. Nat Commun. 2014; **5**: 4978.
- 5) Watanabe T, Hotta C, Koizumi S, et al. The transcription factor IRF8 counteracts BCR-ABL to rescue dendritic cell development in chronic myelogenous leukemia. Cancer Res. 2013; **73**: 6642-6653.
- 6) Kurotaki D, Osato N, Nishiyama A, et al. Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in murine monocyte differentiation. Blood. 2013; **121**: 1839-1849.
- 7) Tamura T, Yanai H, Savitsky D, Taniguchi T. The IRF family transcription factors in immunity and oncogenesis. Annu Rev Immunol. 2008; **26**: 535-584.

【指導できる技術】

1. 遺伝子発現制御とくに転写因子の解析 : ChIP-seq, microarray, (single cell)RNA-seq
2. フローサイトメトリーと細胞分離 : FACS, MACS
3. マウス造血・免疫細胞移植
4. 免疫学的解析 : 特に自然免疫応答

【連絡先】

田村 智彦

E-mail: tamurat@yokohama-cu.ac.jp

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