

分 子 機 能 制 御 学 部 門
Department of Molecular and Structural Biology

エピゲノム制御学分野

Division of Epigenomics and Development

准教授：鵜木 元香

Associate Professor : Motoko Unoki, D.V.M., Ph.D.

特命教授：佐々木 裕之

Specially Appointed Professor : Hiroyuki Sasaki, M.D., Ph.D.

主幹教授であった佐々木は令和 3 年度末を以て定年退職し、令和 4 年度は特命教授（非常勤）として引き続き本分野で研究教育を行った。（九州大学・名誉教授，九州大学高等研究院・特別主幹教授の称号を付与された。）特任講師だった藤英博が令和 3 年度末を以て国立遺伝学研究所の特命准教授として異動し、本年度は准教授・鵜木元香，特任助教・久保直樹，特定プロジェクト助教・歐陽允健（Wan Kin Au Yeung），学術研究員・金相完が研究を推進した。佐々木と鵜木はエピゲノミクス分野の特命教授及び准教授を兼務した。以上に加え，博士課程学生 2 名，技術補佐員 2 名，事務補佐員 1 名の計 10 名の体制で研究教育を実施した。なお，鵜木元香は業績を認められて令和 4 年 9 月に東京大学大学院医学系研究科の准教授として異動した。また，病態制御内科学から派遣されていた矢野誠一が課程博士（医学）を取得した（令和 5 年 4 月から米国留学予定）。

佐々木は日本医療研究開発機構（AMED）のプログラムスーパーバイザー（研究開発総括）として革新的先端研究開発支援事業「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」を統括・推進し，科学技術振興機構（JST）の創発的研究支援事業のアドバイザーとして全国の若手研究者の指導・評価を行うなど，生命科学の振興に貢献した。また，情報・システム研究機構の経営協議会委員・機構長選考会議委員として，日本学術会議の会員及び各種委員会の委員長・幹事として我が国の学術の推進に貢献したほか，国際生物学賞，日本国際賞，上原記念生命科学財団の選考委員などを歴任した。

新型コロナウイルス感染の波が繰り返して研究教育に制約があるなか，エピジェネティクス及びエピゲノムの制御による生体の恒常性維持や生体防御について精力的に研究を行った（詳細は下記参照）。研究の実施にあたっては，科学研究費補助金・特別推進研究，新学術領域研究（2 件），若手研究，各種助成金・寄附金を活用したほか，新たな試みとしてクラウドファンディングによる研究費の調達を行った（詳細は F. の項目を参照）。

A. 生殖細胞系列における DNA メチル化とゲノム刷り込みの制御機構

精子や卵子の形成過程で付与されるエピジェネティック修飾（DNA メチル化やヒス

トン修飾)は、受精後の発生を制御する重要な遺伝子調節プログラムである。生殖細胞で DNA メチル化を受ける代表例として一群の刷り込み遺伝子があり、それらは精子・卵子において異なるメチル化を受けるため、受精後の胚において父由来と母由来の一方のアレルだけが発現する。また、刷り込み機構や刷り込みを受ける遺伝子の異常は不妊・流産・奇形・発達遅延・成長障害を生じる。

これまでの研究により、マウス卵子の DNA メチル化はヒストン H3K36me3 修飾に依存することが知られていた。しかし、人為的操作で H3K36me3 を欠損させても DNA メチル化は完全に消失しないため、我々はもうひとつのヒストン修飾 H3K36me2 に着目した。H3K36me2 は卵子において遺伝子間領域や X 染色体に分布し、この修飾を低下させるとそれらの領域の DNA メチル化が低下した。興味深いことに、H3K36me2/3 を同時に低下させると卵子の DNA メチル化がほぼ完全に消失した。よって卵子の DNA メチル化に H3K36me2/3 が必須である事が明らかになった (Yano et al. *Nat. Commun.* 2022)。

卵子において刷り込みを行う *de novo* メチル化酵素 DNMT3A の ADD ドメインの機能を調べるため、アミノ酸置換を導入し卵子と受精後の胚への影響を調べた。変異型 DNMT3A は卵子においてプロセッシブな DNA メチル化を触媒することができず、全ゲノムの低メチル化を生じた。また変異卵子に由来する胚は、刷り込み遺伝子の DNA メチル化の消失と発現異常を示し、出生前に致死であった。これらの結果は、DNMT3A の ADD ドメインが酵素の触媒活性の制御に関わることを示す (投稿中)。

Stella は卵子において不要な DNA メチル化を防ぐ因子だが、始原生殖細胞における生理的役割は不明であった。本来始原生殖細胞ではゲノム全体が脱メチル化するが、我々が Stella 欠損卵子を調べたところ、この脱メチル化が部分的に阻害されていた。Stella は始原生殖細胞におけるリプログラミングのマスター遺伝子 Prdm14 の下流にあり、脱メチル化因子 Tet1 に依存せず受動的脱メチル化を促進することが分かった。以上より、Stella は始原生殖細胞における新規リプログラミング因子である (投稿中)。

B. 機械学習による世代を超える DNA メチル化伝達の予測

近年、親世代の環境暴露によるエピジェネティックな変化が、配偶子を通して子世代へ伝達し、生活習慣病などの感受性を変えることが問題になっている。しかし DNA メチル化などのエピジェネティック修飾が子に伝わるためには、初期胚におけるリプログラミング (DNA 脱メチル化など) を免れる必要がある。我々は芸術工学研究院の丸山らと共に、刷り込み遺伝子などを例として、マウス卵子から胚へのメチル化の易伝達性を DNA 配列から予測するアルゴリズムの開発に取り組んだ。今年度は不足入力データを増幅する拡張法を開発し、双方向回帰型ユニットニューラルネットワークによる分類器 CMIC の構築に成功した (Maruyama et al. *BMC Bioinform.* 2022)。この研究は、環境要因により生じたエピゲノム変化が子孫へ伝達する、エピジェネティック伝達の研究に役立つと期待される。現在、どのような配列モチーフが DNA メチル化易伝達性を規定す

るのか探索している。

C. 維持 DNA メチル化因子 Uhrf1 による卵子細胞質の制御

Uhrf ファミリーは Uhrf1 と Uhrf2 からなるマルチドメインタンパク質ファミリーであり、そのうち Uhrf1 はよく知られた核内で働く維持 DNA メチル化因子である (Unoki & Sasaki *Proc. Japan Acad. Ser. B* 2022)。しかし、Uhrf1 は卵子では細胞質に豊富に存在しており、核内における機能以外の生理活性を持つことが示唆されていた。今回我々は Uhrf1 欠損卵子及び初期胚を詳しく解析し、微小管をはじめとする細胞質構造タンパク質が減少していること、しかしそれらの mRNA には変化がないこと、染色体分配や細胞分裂の異常を伴って初期胚が到死であることを見つけた。また、致死の原因が核ではなく細胞質にあることを、正常胚と変異胚の間の核置換実験で証明した。従って、卵子の Uhrf1 は DNA メチル化とは無関係に細胞質タンパク質を制御すると考えられた (投稿中)。今後は、Uhrf1 が如何にして細胞質タンパク質を制御するのか、その機構を解明することが望まれる。

D. エピジェネティクス異常 ICF 症候群の遺伝子病解明

ICF 症候群は免疫不全、セントロメア不安定性、顔貌異常を主徴とする潜性 (劣性) 遺伝病で、患者の多くは DNA メチル化酵素 DNMT3B (1 型 ICF 症候群)、転写制御因子 ZBTB24 (2 型)、クロマチン再構成複合体の構成因子 CDCA7 (3 型) 及び HELLS/LSH (4 型) のいずれかに変異を有する。今回、原因遺伝子不明の非定型 ICF 患者 (X 型) 1 例を調べ、この症例が UHRF1 遺伝子のミスセンス変異とナンセンス変異の複合ヘテロ接合体であることを明らかにした。当該患者の細胞ではミスセンス変異を有する UHRF1 のみが発現しており、この変異 UHRF1 のみを発現する細胞を人為的に作成したところ、ICF 患者の特徴であるペリセントロメア領域の低メチル化が引き起こされることを確認できた。また、このミスセンス変異は UHRF1 と相互作用するタンパク質との結合親和性に影響を与え、UHRF1 のユビキチン化活性にも影響することが分かった。すなわち、UHRF1 は非定型 ICF 症候群を引き起こす原因遺伝子であることが強く示唆された (Unoki et al. *Hum. Mol. Genet.* Online publication)。

E. 細胞分化におけるエンハンサー・プロモーター相互作用の動的変化

細胞種特異的な遺伝子発現制御を行うためには、エピジェネティック修飾の多様な変化と、それに伴うゲノム 3 次元構造の形成が必須である。特にゲノム上に多数存在する遠位エンハンサーと遺伝子プロモーターは、DNA ループ構造の形成を介して相互作用し、緻密な転写調節を行なっている。今回、遠位エンハンサーの活性に重要なヒストン H3K4me1 修飾を触媒する MLL3/4 タンパク質が、エンハンサー・プロモーター相互作用に及ぼす影響を ES 細胞の分化過程で解析し、MLL3/4 に依存的/非依存的エンハンサ

ーによる転写制御の機構を明らかにした (投稿中). 現在, こうしたエンハンサー・プロモーター相互作用が初期胚の発生段階でどのように変化し, 転写制御に寄与するのか探索している.

F. 三毛猫遺伝子探索プロジェクト

1961年英国のMary Lyonは, 猫の茶黒を決める遺伝子がX染色体の上であり, 体の各部位でどちらか一方がランダムに不活性化されるならば, 三毛猫やサビ猫は雌ばかりであることや, その模様がそのように作られるか説明できるとした. この現象はランダム不活性化と呼ばれ, 生物学のテキストにも掲載されるエピジェネティックな現象の例である. しかしこの茶黒を決めるオレンジ遺伝子は未だに同定されていない. そこで福岡市内の獣医師と協力し, イエネコのオレンジ遺伝子の探索を開始した. また, その研究資金を調達するにあたり九州大学へクラウドファンディングを申請し, 2ヶ月弱の公募期間で1千万円以上の資金を確保することができた. 既にオレンジ遺伝子の強力な候補遺伝子を同定しており, 今後はこの遺伝子がオレンジ遺伝子であることの証明と, ユウメラニン・フェオメラニンの切り替えを行う機構の解明を目指す予定である.

業績目録

原著論文

1. Yano S., Ishiuchi T., Abe S., Namekawa S.H., Huang G., Ogawa Y., Sasaki H. (Aug 2022)
Histone H3K36me2 and H3K36me3 form a chromatin platform essential for DNMT3A-dependent DNA methylation in mouse oocytes.
Nat Commun. 13: 4440.
2. Maruyama O., Li Y., Toh H., Au Yeung W.K., Sasaki H. (Sep 2022)
CMIC: Predicting DNA methylation inheritance of CpG islands with embedding vectors of variable-length k-mers.
BMC Bioinform. 23:371.
3. Unoki M., Velasco G., Kori S., Arita K., Daigaku Y., Au Yeung W.K., Fujimoto A., Ohashi H., Kubota T., Miyake K., Sasaki H. (Dec 2022)
Novel compound heterozygous mutations in UHRF1 are associated with atypical immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies (ICF) syndrome with distinctive genome-wide DNA hypomethylation.
Hum Mol Genet. Online publication.

総説

1. Unoki M., Sasaki H. (Oct 2022)
The UHRF protein family in epigenetics, development, and carcinogenesis.
Proc. Japan Acad. Ser. B 98:401-415.

著書

1. 鵜木 元香. (2022年4月)
第8章 第5節 ICF 症候群.
疾患の原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用. 511-519, 技術情報協会.
2. 久保 直樹. (2023年2月)
ゲノム3次元構造が司る遺伝子制御.
Medical Science Digest. 49 (2), ニューサイエンス社.

学会発表（口頭発表）

1. 歐陽 允健. (4/14, 2022)
Maternal factor Stella and DNA methylation in germ cell/母体因子 Stella と生殖細胞の DNA メチル化.
遺伝研研究会（共催: 熊本大学発生医学研究所）：有性生殖における染色体・クロマチン・核動態に関する若手研究者の会, 三島.
2. 鵜木 元香. (6/9-10, 2022)
染色体安定性の守護神としての DNA メチル化：ICF 症候群研究がもたらした知見.
第15回日本エピジェネティクス研究会年会, 福岡.
3. 佐々木 裕之. (6/9-10, 2022)
マウス卵子の発生能とエピゲノム修飾の相互作用ネットワーク. (特別講演)
第15回日本エピジェネティクス研究会年会, 福岡.
4. 鵜木 元香. (6/28, 2022)
DNA メチル化の維持と染色体安定性: ICF 症候群研究がもたらした知見. (招待講演)
第74回日本細胞生物学会大会, 東京.
5. 鵜木 元香. (7/4-5, 2022)
染色体安定性の守護神としての DNA メチル化：ICF 症候群研究がもたらした知見. (招待講演)
遺伝研研究会: 染色体安定維持研究会, 三島.
6. 佐々木 裕之. (7/28, 2022)
卵子のエピジェネティクスと発生能. (特別講演)

- ART FORUM'22, オンライン.
7. 鵜木 元香. (9/11-14, 2022)
エピゲノム異常を伴う先天性疾患の多様な発症メカニズム-ICF 症候群を例として. (招待講演)
第 115 回日本繁殖生物学会大会, 東京.
 8. 佐々木 裕之. (9/14-16, 2022)
運命と偶然のはざまを科学する: 私のエピジェネティクス研究. (最終講義)
日本遺伝学会第94回大会, 札幌.
 9. 歐陽 允健. (9/14-16, 2022)
Stellaはマウス始原生殖細胞のCGメチル化リプログラミングに資する.
日本遺伝学会第94回大会, 札幌.
 10. Naoki Kubo. (10/19-22, 2022)
Dynamics of CTCF-dependent and -independent enhancer-promoter contacts during cell differentiation.
The 29th Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists Conference & the 2022 Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology Conference, オンライン.
 11. 久保 直樹. (11/9-11, 2022)
Dynamics of enhancer-promoter contacts during cell differentiation.
第 95 回日本生化学会大会, 名古屋.
 12. Seiichi Yano. (11/16-17, 2022)
Histone H3K36me2 and H3K36me3 form a chromatin platform essential for DNA methylation in mouse oocytes.
The 31th Hot Spring Harbor International Symposium, オンライン.
 13. Hiroyuki Sasaki. (11/23-25, 2022)
Multiple histone-interaction regulates DNMT3A mediating DNA methylation and imprinting in mouse oocytes. (Organizer and Speaker)
The International Symposium "Totipotency and Germ Cell Development", Fukuoka.
 14. 久保 直樹. (12/14-17, 2022)
細胞分化におけるエンハンサー・プロモーター相互作用のダイナミクス.
日本人類遺伝学会第 67 回大会, 横浜.
 15. 久保 直樹. (2/21, 2023)
細胞分化における遠位エンハンサーとクロマチン構造変化の役割.
遺伝研研究会: ゲノム医科学とバイオインフォマティクスの接点と集学研究, 三島.
 16. 佐々木 裕之. (2/25, 2023)
早期ライフステージにおける環境ストレスとエピジェネティクス. (特別講演)
第 30 回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 久留米.

17. Hiroyuki Sasaki. (3/28-31, 2023)

Regulation of DNA methylation and imprinting in mouse oocytes. (招待講演)

The 36th International mammalian Genome Conference (IMGC2023), Tsukuba.

学会発表（ポスター発表 14 件）

内訳省略.

免疫ゲノム生物学分野

Division of Immunology and Genome Biology

教授：馬場 義裕

Professor : Yoshihiro Baba, Ph.D.

免疫は感染症やがんから身を守る生体防御システムとして重要であることは広く知られている。一方で、免疫が自身を攻撃したり、過剰に反応したりすることで、自己免疫疾患やアレルギー、炎症の発症や増悪化にも深く関わる。しかし、この多様な免疫制御の仕組みや分子基盤は不明な点が多く、解決すべき課題が山積している。免疫ゲノム生物学分野では、液性免疫の要である B 細胞を中心に、ゲノム・分子・細胞・個体レベルで免疫細胞の分化および機能を明らかにし、難治疾患の発症原因や病態の理解に取り組んでいる。

令和 4 年度は、馬場義裕（教授）、田中伸弥（准教授）、畑野晋也（助教）、牛島美保（助教）に加えて、テクニカルスタッフ 2 名、博士課程大学院生 7 名（うち学術振興会特別研究員 2 名）の計 13 名により、研究および教育活動を行なった。今年度、博士課程学生 1 名（河田和彦）が学術振興会特別研究員 DC2 として採択された。本年度の日本免疫学会において、河田和彦（博士課程 2 年）がベストプレゼンテーション賞、齋藤雄一（博士課程 4 年）がベストポスター賞を受賞した。

馬場は発生工学実験室長を兼任し、技術専門職員 1 名、テクニカルスタッフ 3 名、技能補佐員 17 名で動物飼育管理及び胚操作・遺伝子組み換えマウス作製業務を進めている。

A. 小胞体恒常性維持と B 細胞機能

液性免疫は抗体産生を介した感染防御に極めて重要な生体防御機構である。B 細胞は液性免疫の要となるが、適切な分化や機能を発揮するためには、シグナル伝達、カルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度調節、タンパク質合成、ミトコンドリア代謝など様々な生理的応答が必要不可欠である。中でも、小胞体恒常性維持（ホメオスタシス）が B 細胞分化および機能に密接に関与することが示唆されているが、その分子基盤は不明な点が多い。小胞体は、タンパク質の品質管理オルガネラとして適切なタンパク質を合成・分解し、小胞体恒常性を維持している。さらに、小胞体は Ca^{2+} 貯蔵庫として細胞質内 Ca^{2+} 濃度を調節する重要な機能も持つ。小胞体内 Ca^{2+} 濃度の減弱が引き金となって誘導されるストア作動性 Ca^{2+} (Store-operated Ca^{2+} :SOC) 流入は、細胞外から細胞質内への Ca^{2+} 流入の主要な機構であり、持続的な Ca^{2+} シグナルを可能にする。SOC 流入はさらに枯渇した小胞体への Ca^{2+} 供給源となることから、小胞体恒常性維持にも極めて重要である。小胞体 Ca^{2+} センサー STIM1 は、SOC 流入に必須の分子であり、小胞体 Ca^{2+}

枯渴を感知し、細胞膜上の Ca^{2+} チャネルを開口させ、SOC 流入を開始させる。病原体などの外来抗原を BCR で認識すると細胞内 Ca^{2+} の上昇がみられるが、我々はこの持続的な Ca^{2+} シグナルが SOC 流入に依存することを明らかにしてきた (*PNAS* 2006, *Immunity* 2011)。さらに、STIM1 欠損マウスおよびコンディショナル欠損マウスを用いた解析から、肥満細胞、好中球、B 細胞での STIM 分子の生理機能ならびに病理的意義を明らかにした (*Nat. Immunol.* 2008, *Immunity* 2011, *Blood* 2014)。しかし、「B 細胞における小胞体ホメオスタシスがどのように維持され、その破綻が B 細胞にどのような影響を与えるのか」については十分理解が進んでいないことから、SOC 流入を担う分子の同定を試み、新規 STIM1 結合分子として EMC1 (ER Membrane Protein Complex Subunit 1) を同定した (*J. Biochem.* 2021)。EMC1 は小胞体膜タンパク質複合体のサブユニットのひとつであり、膜貫通型タンパク質の膜への挿入や、ERAD、小胞体—ミトコンドリア間のリン脂質輸送に関与することが知られているが、その機能は未だ不明な点が多い。そこで、細胞株を用いて EMC1 をノックダウンさせると、SOC 流入が減少することが判明した。さらに、STIM1 と EMC1 は小胞体で共局在ならびに会合することがわかった。これらの結果は、EMC1 が SOC 流入の新たな調節分子としての役割を果たすことを示す。さらに、生体内での機能を明らかにするために、B 細胞特異的 EMC1 欠損マウスを樹立し、現在、解析中である。

B. 胚中心 B 細胞分化機序の解明

B 細胞はプラズマ細胞へと最終分化し、抗体を分泌することにより感染防御の役目を果たす。そこに至るまでに、B 細胞は胚中心 B 細胞となって抗体の親和性を亢進させることにより、感染防御やワクチンの効率化に極めて重要な役割を担う。我々は、これまでに、小胞体 Ca^{2+} センサーである STIM1 と STIM2 を欠損させると BCR 依存的 Ca^{2+} 流入のみを阻害することができることを報告している (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; *Immunity*, 2011) ことから、B 細胞特異的 STIM1/2 二重欠損マウスを利用することで、胚中心 B 細胞形成における Ca^{2+} 流入の重要性を検証したところ、 Ca^{2+} シグナルの消失が胚中心 B 細胞を減少させることを突き止めた。さらに、胚中心 B 細胞の生存が STIM に依存することを明らかにした。これまで、BCR による Ca^{2+} シグナルが胚中心 B 細胞の形成に関与するという報告はなく、本成果により、品質のよい抗体を作り出すための分子機序の一端を明らかにできた (in revision)。

C. 免疫応答を抑制する B 細胞の全容解明

B 細胞は自己免疫疾患、炎症、アレルギーの原因となったり病態を悪化させたりすることが知られているが、それとは逆に、免疫反応を抑制する B 細胞として“制御性 B 細胞”の存在が明らかにされ注目されている。特に、抗炎症性サイトカイン IL-10

を産生する制御性 B 細胞は、さまざまな疾患モデルマウスを用いた研究から、炎症や自己免疫疾患、さらには、感染免疫や腫瘍免疫などに対する抑制能が示され、その制御の対象は多様であることが示されている。私たちの研究室では、これまでに、生体内における IL-10 産生制御性 B 細胞として CD138⁺CD44^{hi} プラズマブラストを同定し、多発性硬化症のマウスモデルである自己免疫性脳脊髄炎に対する抑制作用を示した (*Immunity*, 2014)。現在、IL-10 産生プラズマブラスト特異的な遺伝子発現や分化の分子機序の解明を目指して研究を進めている。同時に、IL-10 以外の新規抑制作用を持った B 細胞の同定を試みており、そのひとつの候補遺伝子の B 細胞特異的ノックアウトマウスの解析を前年度に引き続き解析を進めている。

D. 自己免疫疾患における病原性 B 細胞の研究

自己免疫疾患の多くは遺伝的素因と免疫異常が発症に複雑に関与していることから、その病因の大部分は不明であり、疾患発症機序の解明とそれに基づく治療・診断法の開発は急務とされる。本来、自己反応性 B 細胞は免疫寛容により除去されるが、このシステムの破綻が自己免疫につながるということが知られている。よって、自己免疫疾患病態を理解するには、B 細胞の免疫寛容維持機構を明らかにすることが肝要であるが、この分子メカニズムは未だ解明されていない。我々は、ヒト自己免疫疾患の発症リスクを増大させる SNPs が存在する遺伝子に注目し、本分子の自己免疫疾患発症への関与を検証した。本分子の B 細胞特異的トランスジェニックマウスは加齢に伴い自己免疫疾患を発症することがわかった。さらに、そのメカニズムとして、本分子の高発現が免疫寛容の破綻を誘導することを突き止めた（論文投稿準備中）。

E. 老化と B 細胞機能の研究

加齢に伴い増加する特殊な B 細胞集団を見出しており、細胞表現型や機能が通常の B 細胞と異なることを観察している。現在、この B 細胞の免疫老化や免疫疾患への関与を明らかにするための研究をおこなっている。

F. ヒト B 細胞免疫学の研究

B 細胞の分化や性状はマウスとヒトで異なることが多いため、ヒト B 細胞研究は重要だと考えている。特に、ヒト制御性 B 細胞の実体や病態への関与については未解決な課題が多い。われわれは、この疑問にも取り組んでおり、ヒトプラズマブラストが IL-10 を産生することを見出している (*Immunity*, 2014)。そこで、将来の医学応用を視野に入れ、*in vitro* でヒト IL-10 産生制御性 B 細胞を選択的かつ効率よく培養する方法の樹立を試みており、現時点で IL-10 産生 B 細胞を大幅に増幅することに成功している。現在、より効率的な培養法を改良中である。

G. 発生工学技術支援

総合研究棟 9F と生医研別館 3F の動物飼育室の運営を担当しており、SPF 動物の飼育、健康管理を行なっている。凍結精子および凍結受精卵の作製や CRISPR/Cas9 ゲノム編集を用いたノックアウトマウス作製に加えて、Cas9 タンパク質および gRNA をエレクトロポレーションによって受精卵に導入する方法の支援業務も問題なく進行中である。

業績目録

原著論文

1. Hatano S., Mine K., Noguchi N., Matsumoto M., Baba Y., Yoshikai Y. (Aug 2022)
MHC class II inhibits the generation of IL-17A+ V γ 6 $\gamma\delta$ T cells in the thymus at perinatal stage.
Eur J Immunol. 52(8):1366-1368.
2. Satofuka H., Abe S., Moriwaki T., Okada A., Kazuki K., Tanaka H., Yamazaki K., Hichiwa G., Morimoto K., Takayama H., Nakayama Y., Hatano S., Yada Y., Murakami Y., Baba Y., Oshimura M., Tomizuka K., Kazuki Y. (Apr 2022)
Efficient human-like antibody repertoire and hybridoma production in trans-chromosomal mice carrying megabase-sized human immunoglobulin loci.
Nat Commun. 13(1):1841.
3. Ozawa T., Fujii K., Sudo T., Doi Y., Nakai R., Shingai Y., Ueda T., Baba Y., Hosen N., Yokota T. (Apr 2022)
Special AT-Rich Sequence-Binding Protein 1 Supports Survival and Maturation of Naive B Cells Stimulated by B Cell Receptors.
J Immunol. 208(8):1937-1946.
4. Liu Q., Umemoto E., Morita N., Kayama H., Baba Y., Kurosaki T., Okumura R., Takeda K. (Jul 2022)
Pyruvate enhances oral tolerance via GPR31.
Int Immunol. 34(7):343-352.
5. Tanaka S., Ise W., Baba Y., Kurosaki T. (May 2022)
Silencing and activating anergic B cells.
Immunol Rev. 307(1):43-52.
6. Hosokawa T., Tanaka S., Mori T., Baba Y., Katayama Y. (Jul 2022)
Quiescent B Cells Acquire Sensitivity to Cell Cycle Arresting Agents by B Cell Receptor

Stimulation.

Biol Pharm Bull. 45(7):847-850.

7. Edwards S.C., Hedley A., Hoevenaar W.H.M., Wiesheu R., Glauner T., Kilbey A., Shaw R., Boufe A., Batada N., Hatano S., Yoshikai Y., Blyth K., Miller C., Kirschner K., Coffelt S.B. (Feb 2023)

PD-1 and TIM-3 differentially regulate subsets of mouse IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells.

J Exp Med. 220 (2): e20211431.

8. Hata K., Yanagihara T., Matsubara K., Kunimura K., Suzuki K., Tsubouchi K., Eto D., Ando H., Uehara M., Ikegame S., Baba Y., Fukui Y., Okamoto I.

Mass cytometry identifies characteristic immune cell subsets in bronchoalveolar lavage fluid from interstitial lung diseases.

Frontiers in Immunology. in press.

9. Inoue K., Yasuda T., Baba Y., Yamamoto T., Kuroaki T., Shinohara H.

Regulation mechanisms of CARMA1–Bcl10–MALT1 complex assembly inferred from the analysis of TRAF6-deficient cells.

Genes to Cells. in press.

総説

1. 今林 慶祐, 馬場 義裕. (2022 年 10 月)

老化と免疫.

腎臓内科. 16(4):483-489.

学会発表

1. 田中 伸弥. (6/15, 2022)

自己関連疾患を制御する末梢自己反応性 CD4⁺T 細胞についての包括的理解.

JST 創発的研究支援事業「融合の場」第 1 回公開シンポジウム, 福岡.

2. 細川 尊夏, 田中 伸弥, 森 健, 馬場 義裕, 片山 佳樹. (6/30, 2022)

静止期の B 細胞は, B 細胞受容体シグナルにより抗がん剤感受性となる. (口頭発表)

第 38 回 日本 DDS 学会学術集会, Web 開催.

3. 馬場 義裕. (7/16, 2022)

B 細胞による免疫応答制御と疾患病態への関与. (招待講演)

第 10 回神経と免疫を語る会, Web 開催.

4. 馬場 義裕. (8/24, 2022)

B 細胞の免疫応答制御. (招待講演)

第 23 回日本免疫学会サマースクール, 大阪.

5. Kazuhiko Kawata, Yoshihiro Baba. (10/14, 2022)
Essential role of ER membrane complex subunit 1 (EMC1) in B cell development. (ポスター発表)
The 17th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences, 金沢.
6. Yoshihiro Baba. (11/17, 2022)
B cell dysfunction in self-tolerance and autoimmune disease. (招待講演)
The 31st Hot Spring Harbor International Symposium, Web 開催.
7. Kazuhiko Kawata, Yoshihiro Baba. (11/17, 2022)
Essential function for EMC1 (ER membrane complex subunit1) in Ca²⁺ influx and B cell development. (口頭発表)
The 31st Hot Spring Harbor International Symposium, Web 開催.
8. Shinya Hatano, Kazuhiko Kawata, Yoshihiro Baba. (12/9, 2022)
The Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor acalabrutinib suppress LPS-induced sepsis via inhibition of marginal zone B cells activation. (ポスター発表)
第 51 回日本免疫学会学術集会, 熊本.
9. Chisato Ono, Yuta Kochi, Shinya Tanaka, Kazuhiko Yamamoto, Yoshihiro Baba. (12/9, 2022)
The role of Fcrl5 in autoimmune disease. (ポスター発表)
第 51 回日本免疫学会学術集会, 熊本.
10. Yutaro Yada, Masanori Matsumoto, Takeshi Inoue, Daisuke Kitamura, Tomohiro Kurosaki and Yoshihiro Baba. (12/7, 2022)
STIM-mediated store-operated calcium entry regulates maintenance and selection of germinal center B cells. (口頭発表・ポスター発表)
第 51 回日本免疫学会学術集会, 熊本.
11. Kazuhiko Kawata, Chie Kikutake, Mikita Suyama, Yoshihiro Baba. (12/8, 2022)
Essential function for EMC1(ER membrane complex subunit1) in Ca²⁺ influx and B cell development. (口頭発表・ポスター発表)
第 51 回日本免疫学会学術集会, 熊本.
12. 齋藤 雄一, 原田 哲二, 大川 恭行, 馬場 義裕. (12/7, 2022)
Variant histone H3.3 expression controls the plasma cell differentiation. (ポスター発表)
第 51 回日本免疫学会学術研究集会, 熊本.
13. 馬場 義裕. (3/3, 2023)
B 細胞を起点とする免疫応答制御と疾患病態. (招待講演)
Neuroimmunology Web conference ～B 細胞の基礎と臨床～, Web 開催.