

附属システム免疫学統合研究センター  
Research Center for Systems Immunology

## 情報生物学分野

### Division of Bioinformatics

教授：須山 幹太

Professor : Mikita Suyama, Ph.D.

情報生物学分野では、計算機を用いたバイオインフォマティクス解析、特に、ゲノム配列やエピゲノムについてのデータの比較解析から、遺伝子の発現制御機構やその異常による疾患発症機序を解明することを目的にして研究を進めている。具体的には、がんゲノムコンソーシアムやエピゲノムコンソーシアムの進展により蓄積している生命医科学ビッグデータを積極的に活用し、がんの予後関連因子の探索や疾患関連遺伝子の発現制御機構の解析等を行っている。また、次世代シーケンサーをはじめとするハイスループットな技術革新に伴い、生命医科学全般においてバイオインフォマティクス解析、すなわち計算機を用いた大規模なデータ解析が必須となってきている。このような現状においては、実験生物学者と情報生物学者の連携が重要であり、そのため当研究室では積極的に共同研究を行うとともに、データ解析技術の普及にも務めている。

2024年度（令和6年度）は、須山幹太（教授）、菊竹智恵（助教）、邵睿祺（テクニカルスタッフ）、吉村香（テクニカルスタッフ）および大学院生6名、医学部生命科学科4年生1名の体制で研究を開始した。2024年9月より Wooyoung Jang が蔚山大学校医科大学より外国人訪問研究員として研究に加わった。菊竹智恵が2024年9月をもって、また、吉村香が2025年3月をもって退職した。2025年3月に横山加奈が学士号を取得した。

#### A. ヒト特異的スプライス部位の網羅的探索

スプライス部位の代替的な利用は、エクソンの挿入や欠失を介して、単一の遺伝子座から複数の転写産物を生成することができ、それによって異なるタンパク質がコードされる可能性がある。スプライシング過程に影響を与える変異は、一般に、表現型に与える潜在的な影響から有害であると評価されてきた。一方で、スプライシングに関与する一部の変異は高いアレル頻度を持ち、これらの変異は無害であるか、さらには進化上有益である可能性があるとして推測される。ヒトの進化過程で獲得された遺伝的変異は、種特異的な機能の源となり得るが、これらの変異に関連した新規のスプライス部位の代替利用の役割は、ほとんど解明されていない。そこで、本研究では、ヒト、チンパンジー、アカゲザル、マウスの5つの組織から得られたトランスクリプトームデータをもとに、918のヒト特異的なスプライシングイベントを同定した。その内訳は、627の既知のスプライシングイベント、239のエクソンの短縮（exon shrinkage）、

34 のエクソンの伸長 (exon extension), 18 の疑エクソン活性化 (pseudo-exon activation)であった。さまざまな種間でヒト特異的スプライス部位の配列を比較解析した結果、ヒトにおけるこれらの部位の大部分は、他の種と比較してスプライス部位の強度が高い傾向にあることが明らかとなった。特に、いくつかのヒト特異的スプライス部位の配列は、異なる種間で同一であり、エクソン/イントロンのスプライシングエンハンサー (ESE/ISE) モチーフに影響を与える変異とスプライス部位の利用との間に有意な関連があることが判明した。さらに、これらのイベントが転写産物およびタンパク質産物に及ぼす影響を解析した結果、約 50%のイベントがコーディング配列 (CDS) 内で発生していることが分かった。これらの結果は、種特異的なスプライス部位の形成は、進化の過程における新規配列獲得の重要なメカニズムの一つである可能性を示唆している。

## B. がん抑制遺伝子においてスプライス異常をもたらす変異の探索

発がんのメカニズムの一つとして、がん抑制遺伝子に生じる機能喪失変異がある。この変異は、がん抑制遺伝子がタンパク質を生成する能力を妨げたり、生成されたタンパク質の機能を損なったりすることによりがん化を促進する。

病的変異をもたらす要因として、これまで主にコーディング領域の変異やスプライス部位を破壊する変異注目されてきた。近年、SpliceAI をはじめとするスプライス異常をもたらす変異の機能予測法の精度が著しく向上したことにより、新たにスプライス部位を形成する変異も発見されるようになってきた。そこで本研究は、この SpliceAI を用い、がん抑制遺伝子においてスプライス部位形成変異を探索することで、発がんの原因となる新たな変異の同定を目指した。中でも遺伝性のがんであるリ・フラウメニ症候群の原因遺伝子である TP53 に着目して解析を行ったところ、443 個のスプライス部位形成候補変異が得られた。次に、これらの変異が実際にスプライス異常を起こすものであるかについて、Geuvadis プロジェクトにより得られた 466 人の RNA シーケンシングデータによる検証を試みた。その結果、443 個の変異のうち 1 つ (chr17:7,675,050 C>A) についてはその変異を持つ個人が見つかり、その個人の RNA-seq データから実際にスプライス異常が起きていることが確認できた。この変異は gnomAD におけるアリル頻度が 0 であることから病的変異である可能性が高いと言える。

本研究の結果は、がんに関連する多数の遺伝子を同時に調べる検査であるがん遺伝子パネル検査に適用することで、これまで見過ごされてきた病的意義不明変異に対して治療指針を与える有用なものとなる可能性がある。

### C. 妊娠高血圧症候群患者由来のヒト栄養膜幹細胞を応用した HDP 疾患モデルによる発症メカニズムの探索

妊娠高血圧症候群 (Hypertensive Disorders of Pregnancy, HDP) は、妊娠後期に発症する高血圧を主症状とする産科疾患の総称であり、全妊娠の約 5~10%に認められる。発症メカニズムは未だ十分に解明されていないが、唯一の根本的な治療法が胎盤の娩出であることから、本疾患の主因は胎盤機能不全にあると考えられている。このため、患者由来胎盤の研究が HDP の病態解明において重要である。

従来の HDP 研究では、患者胎盤組織の全体を用いた解析が多いが、①胎盤を構成する個々の細胞種の役割を個別に評価しにくい、②臨床試料を用いた研究では分子レベルでの操作が難しく、因果関係の証明や HDP の真の原因解明には限界がある、といった課題がある。そこで本研究では、共同研究先の東北大学医学研究科の有馬隆博教授の研究室で樹立された HDP 患者由来のヒト栄養膜幹細胞 (human Trophoblast Stem Cells, hTSCs) およびそこから分化誘導して得られた絨毛細胞 (Cytotrophoblast, CT)、合体性栄養膜細胞 (Syncytiotrophoblast, ST)、および絨毛外栄養膜細胞 (Extravillous Trophoblast, EVT) からの RNA シーケンシングおよび miRNA シーケンシングデータを解析することで HDP 発症に関与する分子メカニズムの探索を試みた。

miRNA と mRNA の共調節ネットワーク解析の結果、HDP におけるトランスクリプトーム変動と有意に関連する 2 つの miRNA として miR-524-5p と miR-4449 を同定した。また、HDP 患者で上昇している miRNA の多くが C19MC クラスターに集中していることも確認された。加えて、早発型 HDP と遅発型 HDP を識別しうる miRNA として、miR-193b-3p と miR-515-5p を同定し、これらが今後、臨床診断マーカーとして活用される可能性を示唆した。さらに、三種類の栄養膜細胞それぞれが HDP 病態において担う役割についても検討し、CT は細胞浸潤、ST は血管新生、EVT は神経シグナル伝達に関与する可能性が高いことを明らかにした。

### D. 脳脊髄液中 miRNA 解析によるパーキンソン病診断バイオマーカーの探索

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) は、アルツハイマー病に次いで発症率の高い神経変性疾患であり、震え、筋固縮、発話障害などの症状を特徴とする。PD の主な病理所見は、中脳黒質緻密部におけるドーパミン作動性神経細胞の変性・脱落であるとされているが、その詳細な発症メカニズムは未だ十分に解明されていない。

miRNA (microRNA) は、転写後に遺伝子発現を制御する小型の非コード RNA であり、発現特異性が高く、体液中でも安定に存在し、非侵襲的サンプルからも検出可能であることから、バイオマーカーとしての応用が注目されている。従来、PD における miRNA の研究は主に血液サンプルを用いて行われてきたが、血液中の miRNA は多様な組織由来であるため、疾患に由来するシグナルが希釈され、明確な差異を捉えることが困難であった。そこで本研究では、韓国・蔚山大学校医科大学の Wooyoung Jang 先生の研

究チームにより取得された患者脳脊髄液サンプルの miRNA のマイクロアレイデータの解析から PD の分子的特徴を捉えることを目指した。

その結果、PD 患者において有意な発現変動を示す 20 個 miRNA を同定した。これらの miRNA について miRTarBase を用いたターゲット遺伝子の予測および転写調節ネットワークの構築を行い、さらに GO, KEGG, HPO (Human Phenotype Ontology) などを含む包括的なエンリッチメント解析を実施した。この解析の結果、オートファジーの調節 (regulation of autophagy), ユビキチンタンパク質リガーゼ結合 (ubiquitin protein ligase binding), 神経栄養因子シグナル伝達経路 (Neurotrophin signaling pathway), 小胞輸送における SNARE 相互作用 (SNARE interactions in vesicular transport) など、PD の病態と密接に関連する複数の機能カテゴリにおいて有意なエンリッチメントが認められた。これは、今回同定された発現差のある miRNA が PD 患者の髄液中における分子的特徴を反映している可能性を示唆するものである。さらに、PD と直接的な関連がある遺伝子セットと、有意な発現差を示す miRNA によって構成される制御ネットワークを構築し、ネットワーク内の各ノードに対して重要度スコアに基づく解析を行った。その結果、miR-3613-3p, miR-4516, miR-4487 の 3 種類が、PD における脳脊髄液バイオマーカー候補として特に有望であることが明らかとなった。特に、miR-3613-3p と miR-4516 は PD のサブタイプ分類にも有用であり、miR-3613-3p は震え優位型 (Tremor-Dominant type, TD) においてのみ、miR-4516 は姿勢保持障害・歩行困難型 (Postural Instability and Gait Difficulty type, PIGD) においてのみ有意に発現が低下していた。

これらの結果は、診断への応用や個別化医療の発展に向けた重要な知見を提供するものと考えられる。今後は、候補 miRNA に対する機能解析や大規模検体による検証を進め、非侵襲的かつ中枢神経特異的な PD 診断法の開発を目指す。

## 業績目録

### 原著論文

1. Deguchi Y., Kikutake C., Suyama M. (Jun 2024)  
Subtype-specific alternative splicing events in breast cancer identified by large-scale data analysis.  
**Sci Rep.** 14(1):14158.
2. Wakasa T., Nonaka K., Harada A., Ohkawa Y., Kikutake C., Suyama M., Kobunai T., Tsunekuni K., Matsuoka K., Kataoka Y., Ochiwa H., Miyadera K., Sagara T., Oki E., Ohdo S., Maehara Y., Iimori M., Kitao H. (Jul 2024)  
The anti-tumor effect of trifluridine via induction of aberrant mitosis is unaffected by mutations modulating p53 activity.

- Cell Death Discov.** 10(1):307.
3. Qu Z., Sakaguchi N., Kikutake C., Suyama M. (Oct 2024)  
Identification and analysis of short indels inducing exon extension/shrinkage events.  
**FEBS Open Bio.** 14(10):1682-1690.
  4. Toh H., Okae H., Shirane K., Sato T., Hamada H., Kikutake C., Saito D., Arima T., Sasaki H., Suyama M. (Nov 2024)  
Epigenetic dynamics of partially methylated domains in human placenta and trophoblast stem cells.  
**BMC Genomics** 25(1):1050.
  5. Takao T., Matsui A., Kikutake C., Kan-O. K., Inoue A., Suyama M., Okamoto I., Ito M. (Jan 2025)  
Maternal asthma imprints fetal lung ILC2s via glucocorticoid signaling leading to worsened allergic airway inflammation in murine adult offspring.  
**Nat Commun.** 16(1):631.
  6. Yokoi N., Adachi N., Hirokoji T., Nakano K., Yoshihara M., Shigenaka S., Urakawa R., Taniguchi Y., Yoshida Y., Yokose S., Suyama M., Okamura T. (Feb 2025)  
Comparative transcriptome and mutation analyses of the pancreatic islets of a rat model of obese type 2 diabetes identifies a frequently distributed nonsense mutation in the lipocalin 2 gene.  
**DNA Res.** in press.

## 学会発表

1. Zhuo Qu, Narumi Sakaguchi, Chie Kikutake, Mikita Suyama. (2024/6/1-4)  
Genome-wide identification of exon extension/shrinkage events induced by splice-site-creating mutations. (ポスター発表)  
European Society of Human Genetics Conference (ESHG 2024), Berlin, Germany.
2. Zhuo Qu, Chie Kikutake, Mikita Suyama. (2024/10/21-25)  
Genome-wide identification and analysis of human-specific splice sites. (ポスター発表)  
The Cold Spring Harbor Asia conference on Computational Biology of the Genome, Suzhou, China.
3. 河田 和彦, 菊竹 智恵, 須山 幹太, 馬場 義裕. (2024/11/27-29)  
B細胞ホーミングと体液性免疫における小胞体膜複合体サブユニット1(EMC1)の重要性.  
(ポスター発表)  
第47回日本分子生物学会年会, 福岡.
4. 曲 酌, 菊竹 智恵, 須山 幹太. (2024/11/27-29)  
ヒト特異的スプライス部位の網羅的探索. (ポスター発表)  
第47回日本分子生物学会年会, 福岡.
5. Ruiqi Shao, Chie Kikutake, Eri Kobayashi, Hiroaki Okae, Takahiro Arima, Mikita Suyama.  
(2025/1/16-17)

Exploring HDP pathogenesis via hTSCs-based disease model. (ポスター発表)

革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST/PRIME) 「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」 令和6年度 領域会議, 福岡.

## 粘膜防御学分野

### Division of Mucosal Immunology

教授：澤 新一郎

Professor : Shinichiro Sawa, M.D., Ph.D.

粘膜組織は生体防御の最前線を担うため、感染症やアレルギーなど免疫が関与する種々の疾患の主座にもなりうる。当分野では、粘膜組織に局在する 3 型自然リンパ球（ILC3）や機能的な間葉系細胞に注目し、宿主免疫系と共生微生物との双方向性活性化機構や平衡維持を担う原理原則の解明、宿主免疫系による病原性微生物の排除機構、免疫組織形成機構の解明を目指している。現在マウス遺伝学と網羅的遺伝子発現解析を技術的な両輪とし、粘膜関連リンパ組織における細胞-細胞間ネットワークや細胞-微生物間ネットワークの解明を進めている。これらの基礎的な研究により、炎症性腸疾患や食物アレルギー、呼吸器ウイルス感染症など、ヒトの粘膜組織を主座とする様々な疾患の病態解明へとつながることを想定している。

令和 6 年度は科研費の基盤研究 B、若手研究、科学技術振興機構委託事業（JST ムーンショット）、日本医療研究開発機構ワクチン・新規モダリティ研究開発事業（AMED・SCARDA）などの研究費による支援をうけ、自然リンパ球の分化機構および機能解明、胸腺髄質形成に寄与する新規自然リンパ球の同定、胎生期における骨髄形成機構の解明、腸管マクロファージニッチの同定を行うとともに、呼吸器ウイルス感染からの生体防御機構の解明を進めた。

人事面では 2024 年 4 月に医学系研究院修士 1 年の吉田颯一郎、医学系研究院博士 1 年の野中大地および藤紘彰が参加した。また、医学系研究院博士 4 年の福井卓磨が学術振興会特別研究員に採用された。7 月に前期研究室配属では医学科 3 年次の渡辺拓巳、川崎悠生、長倉諒、松永将誉が配属された。9 月にテクニカルスタッフの澤優之介が着任し、一方、2024 年 9 月に医学系研究院博士 1 年の野中大地が海外大学院への転籍のため退学し、11 月末で渡邊美幸助教は退職した。2024 年 3 月に医学系研究院修士 2 年の小林怜央が医学修士、医学系研究院博士 4 年の福井卓磨が医学博士の学位を取得した。3 月末にテクニカルスタッフの澤優之介と学術研究員の吉野紀美香が退職した。

### A. 自然リンパ球による免疫系制御機構の解明

#### a. 3 型自然リンパ球分化における転写因子ネットワークの解明

自然リンパ球（Innate Lymphoid Cell=ILC）は T 細胞や B 細胞、NK 細胞とも起源を異にし、抗原受容体を有さないリンパ球群の総称である。このうち 3 型自然リンパ球（ILC3）は、我々が 2008 年に発見し、腸管リンパ組織形成や腸管粘膜バリア機能の維持

に極めて重要な役割を果たす ILC である (Sato-Takayama et al., *Immunity*, 2008; Sawa et al, *Science*, 2010) . 今年度は ROR $\gamma$ t プロモーターおよびエンハンサー領域の同定を進め、プロモーター領域およびエンハンサー領域を欠損させた複数の遺伝子改変マウスの樹立に成功した. その結果, ILC3 特異的な ROR $\gamma$ t 発現制御機構の一端を解明し, ILC3 のみを特異的に欠損するユニークなマウスモデルの樹立に成功した. これらの一連の研究により, 腸管内において ILC3 と類似の機能を有すると考えられてきた Th17 細胞や  $\gamma$   $\delta$  T17 細胞との差異を個体レベルで解明することが将来可能になる.

## **b. 腸管免疫寛容の誘導に関与する ROR $\gamma$ t 陽性細胞の探索**

ヒトの新生児から乳児期は腸内細菌や食餌抗原に対する免疫寛容を成立させる重要な時期である. これまでの研究から転写因子 ROR $\gamma$ t を発現する免疫細胞には抗原提示能を有する細胞分画が存在し, 腸管膜リンパ節において制御性 T 細胞の分化を誘導することで腸管免疫寛容に重要な役割を果たすことが明らかになってきた. 本年度は ROR $\gamma$ t を発現する細胞群およびそれらの前駆細胞群について単一細胞遺伝子発現解析を行い, 抗原提示能を有する ROR $\gamma$ t 発現細胞分画およびその前駆細胞を同定するとともに, その分化に必要な *Rorc* エンハンサー領域を同定した.

## **c. 胸腺髄質形成に関わる新規自然リンパ球の同定**

胸腺は T 細胞の選択に関わる免疫器官であり, 特に胸腺髄質は自己反応性 T 細胞の除去を介した「中枢性免疫寛容の成立」を担う組織である. 胸腺髄質の形成には TNF ファミリーサイトカインである Lymphotoxin (LT) ヘテロ 3 量体である LT $\alpha_1\beta_2$  による髄質上皮細胞や線維芽細胞の活性化が必須であることが知られていたが, LT $\alpha_1\beta_2$  の供給細胞についてはこれまで詳細に解明されていなかった. 今年度は LT $\alpha$  および LT $\beta$  発現細胞の可視化を目的とした LT $\alpha$ -EGFP レポーターマウスを新規樹立し, 胸腺内における LT $\alpha_1\beta_2$  産生細胞の同定を進めた. その結果, 胸腺髄質が開始される E15 以降に LT $\alpha$ -EGFP 陽性細胞を新規同定した. これらの LT $\alpha$ -EGFP 陽性細胞は *in vitro* において T 細胞への分化能を有しておらず, 転写因子 ROR $\gamma$ t を発現することから, ILC3 に分類される新規自然リンパ球と考えられる. 本研究により, これまで未解明であった胸腺髄質形成プロセスが詳細に解明されるとともに, 項目 A-a で進めている ILC3 分化制御を担う転写因子ネットワークの解明が進むと期待できる.

## **B. 機能的間葉系細胞による免疫組織形成機構の解明**

### **a. 骨髓腔形成機構の解明**

野生型マウスの骨髓は出生前にすでに形成され, 造血の一部を担う. 一方, RANKL を先天的に欠損するマウスは骨髓腔が狭小化し, 骨髓外の組織で造血が行われる. 新生仔

期以降の微生物生着に備え、粘膜バリア機能を維持するためには、骨髄造血を正常に行い、免疫細胞を粘膜組織に恒常的に供給する必要がある。マウスの大腿骨では胎生 15 日ごろから破骨細胞の作用による骨化組織の吸収と空洞形成が開始し、血管内皮と間葉系細胞から構成される骨髄が腔内に形成される。しかし、どのような分子メカニズムで胎児期の骨髄が形成されるかは解明されていない。我々は RANKL レポーターマウスを用いたシングルセルレベルの遺伝子発現解析を進め、骨-軟骨境界面に存在する破骨細胞分化誘導能が極めて高い間葉系細胞の同定に成功した。これらの間葉系細胞特異的に RANKL 発現を欠損させると胎仔骨髄形成が遅延することから、骨髄形成の超初期において極めて重要な役割を担う間葉系細胞であることが明らかとなった。一方、骨髄形成中期以降は別の細胞系譜に属する間葉系細胞が破骨細胞分化誘導に中心的な役割を果たすことを明らかにした。

#### **b. 腸管マクロファージニッチの同定**

腸管には病原性微生物からの生体防御や組織恒常性の維持を担うマクロファージが多数存在している。今年度、我々は新規樹立した CSF1 (M-CSF) レポーターマウスを用い、マクロファージの生存維持に重要な CSF1 発現細胞を腸管内に同定した。さらに、血管内皮、繊維芽細胞、リンパ管内皮特異的な CSF1 欠損マウスおよび CSF1 受容体のもう一つのリガンドである IL-34 の欠損マウスを樹立し、マクロファージ維持に必要な腸管微小環境 (ニッチ) 同定を進めた。CSF1 は骨髄においてマクロファージ前駆細胞である単球の分化に必須の役割を担うことが知られているが、Parabiosis 法による個体接合実験を行った結果、腸管マクロファージ数の維持には循環血から腸管局所への単球の遊走とマクロファージ生存が重要な要因であることを解明した。さらに、線維芽細胞における CSF1 欠損は *Salmonella Typhimurium* (*S. Typhimurium*) に対する抵抗性を減弱させ、菌の全身播種を増悪させることから、腸管線維芽細胞は *S. Typhimurium* からの生体防御に必要なマクロファージニッチとして機能していることを明らかにした。

#### **c. 呼吸器ウイルスからの生体防御における間葉系細胞の機能解明**

JST ムーンショット研究では、ウイルスと人体の相互作用ネットワークを解析することにより、相互作用ネットワークのパターンを分類整理し、各パターンに対して有効な検査・治療の確立の基盤を構築し、未知のウイルスに対しても有効な検査・治療法を先制的に準備することを最終的な目標とする。この目標を達成するために、インフルエンザウイルス PR8 株がヒトの細胞に感染した場合における個体内での応答様式を免疫系、特に線維芽細胞などの間葉系免疫支持細胞に焦点をあてて解明することを試みた。過年度にマウスモデルを用い、臓器局所から採取した免疫支持細胞を対象とした遺伝子発現をシングルセルレベルで網羅的に解析したところ、上皮層の下に存在する免疫支持細胞

に1型インターフェロン（IFN）刺激が強く入るとケモカインが過剰産生されることが明らかとなった。また，線維芽細胞特異的に1型IFN受容体を欠損またはケモカインの一つを中和抗体により阻害するとマウスの感染症重症度が軽減した。以上から，インフルエンザウイルスPR8株感染モデルにおいては線維芽細胞の異常活性化が感染症の重症化を誘導することが明らかになった。一方，加齢が経粘膜ワクチン効果に与える影響についても研究を進め，その分子機序の解明を明らかにした。

## 業績目録

### 原著論文

1. Onji Masahiro, Sigl Verena, Lendl Thomas, Novatchkova Maria, Agote Asier Ullate, Rolf Amanda Andersson, Kozieradzki Ivona, Koglruber Rubina, Pai Tsung-Pin, Lichtscheidl Dominic, Nayak Komal, Zilbauer Matthias, García Natalia A Carranza, Sievers Laura Katharina, Paulsen Maren Falk, Cronin Shane J F, Hagelkruys Astrid, Sawa Shinichiro, C Osborne Lisa, Rosenstiel Philip, Pasparakis Manolis, Ruland Jürgen, Takayanagi Hiroshi, Clevers Hans, Koo Bon-Kyoung, Penninger Josef M. (Jan 2025)  
RANK drives structured intestinal epithelial expansion during pregnancy.  
Nature. 637(8044):156-166.

### 著書

1. 澤 新一郎. (2024年7月)  
ILC3.  
実験医学増刊号 ヒト疾患と免疫細胞サブセット 2024. Vol.42 No.12: 1848-1854, 羊土社, 東京.

### 受賞

1. 野中 大地.  
日独若手研究者交換制度『DGF Spring School on Immunology』採択  
2024年度日本免疫学会.

### 学会発表

1. 渡邊 美幸, 澤 新一郎. (2024/6/14-15)  
胸腺 LTi-like 細胞の分化機構の解析. (口頭発表)

- 第 33 回 Kyoto T Cell Conference (KTCC) , 京都.
2. 福井 卓磨, 澤 新一郎. (2024/6/14-15)  
リンパ組織形成における ROR $\gamma$ t 発現制御機構の解明. (ポスター発表)  
第 34 回 Kyoto T Cell Conference (KTCC) , 京都.
  3. 住谷 瑛理子, 松下 祐樹, 澤 新一郎. (2024/6/29-7/2)  
RANKL-expressing mesenchymal cells which promote osteoclastogenesis in fetal bone. (ポスター発表)  
第 42 回日本骨代謝学会学術集会, 沖縄.
  4. Watanabe Miyuki, Sawa Shinichiro. (2024/7/15-17)  
Identification of lymphotoxin-expressing cells in the thymus during embryonic stage. (ポスター発表)  
5<sup>th</sup> International Conference on Innate Lymphoid Cells. Cambridge, UK.
  5. Nonaka Daichi, Yoshida Soichiro, Sumiya Eriko, Sawa Shinichiro. (2024/6/25-28)  
Identification of microenvironment required for CX3CR1<sup>+</sup> intestinal macrophages. (ポスター発表)  
the 51st Naito Conference “Microbiome in Health and Disease”, Hokkaido.
  6. Fukui Takuma, Watanabe Miyuki, Kojo Satoshi, Sumiya Eriko, Yamada Taisho, Sawa Shinichiro. (2024/7/15-17)  
Two *Rorc* CNS regions regulate ROR $\gamma$ t expression in group3 innate lymphoid cells. (ポスター発表)  
5<sup>th</sup> International Conference on Innate Lymphoid Cells, Cambridge, UK.
  7. 澤 新一郎. (2024/7/17)  
ウイルス感染症における呼吸器構成細胞の網羅的解析. (シンポジウム・口頭発表)  
第 45 回日本炎症・再生医学会, 福岡.
  8. Yoshida Soichiro, Nonaka Daichi, Sumiya Eriko, Sawa Shinichiro. (2024/8/21-24)  
Fibroblast-derived CSF1 maintains colonization of gut mucosal macrophage to resist bacterial infection. (ポスター発表)  
第 25 回免疫サマースクール 2024 in 湘南, 神奈川.
  9. Watanabe Miyuki, Sawa Shinichiro. (2024/8/27-28)  
Identification of lymphotoxin-expressing cells in the thymus during embryonic stage. (ポスター発表)  
第 26 回生医研リトリート, 福岡.
  10. Kiya Naoko, Kobayashi Reo, Watanabe Miyuki, Matsuda Miho, Sawa Shinichiro. (2024/8/27-28)  
PLC-related signaling molecule PRIP2 is involved in anlagen formation, enlargement, and compartmentalization of Peyer’s patch. (口頭発表)

- The 26th MIB(Medical Institute of Bioregulation ) Retreat, 福岡.
11. 小林 怜央, 渡邊 美幸, 住谷 瑛理子, 澤 新一郎. (2024/8/27)  
ILC3 の Runx/CBF $\beta$  発現依存的な機能性についての検討. (ポスター発表)  
第 26 回生医研リトリート, 福岡.
  12. Sawa Shinichiro. (2024/10/29-30)  
Early primary ossification center is a reservoir for cells that promote fetal bone marrow development.  
(口頭発表)  
The 33rd Hot Spring Harbor International Symposium, 福岡.
  13. Sawa Shinichiro. (2024/11/27-28)  
線維芽細胞由来 CSF1 は腸管マクロファージ数の制御と細菌感染防御に寄与する. (シンポジウム)  
第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡.
  14. Yoshida Soichiro, Nonaka Daichi, Sumiya Eriko, Sawa Shinichiro. (2024/11/28-29)  
Fibroblast-derived CSF1 maintains colonization of gut mucosal macrophage to resist bacterial infection. (ポスター発表)  
日独免疫ワークショップ 2024, 奈良.
  15. Yoshida Soichiro, Nonaka Daichi, Sumiya Eriko, Sawa Shinichiro. (2024/12/3-5)  
Fibroblast-derived CSF1 supports gut mucosal macrophage pool and resistance to bacterial infection .  
(口頭発表)  
第 53 回日本免疫学会学術集会 2024, 長崎.
  16. 澤 新一郎. (2025/1/28-31)  
リンパ球分化における ROR $\gamma$ t 発現調節. (シンポジウム)  
第 1 回 International Conference on Immunity and Cognition: integration of multidisciplinary approaches of Neuroscience, Endocrinology, Metabolic and Osteoimmunology (IC2NEMO) , 長野.
  17. Nonaka Daichi, Yoshida Soichiro, Sumiya Eriko, Sawa Shinichiro. (2025/3/9-14)  
Fibroblast-derived CSF1 maintains colonization of gut mucosal macrophage to resist bacterial infection. (ポスター発表)  
DGFI Spring School on Immunology, Ettal, Germany.

## アレルギー防御学分野

Division of Allergy and Immunology

准 教 授：伊藤 美菜子

Associate Professor : Minako Ito, Ph.D.

当分野は、中枢神経系疾患における免疫応答制御に関する研究を進めている。多発性硬化症や抗 NMDA 受容体抗体脳炎などの自己免疫疾患だけでなく、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患、さらには自閉症や統合失調症のような精神疾患においても免疫系の関与が示唆されている。脳内免疫においてはこれまではミクログリアを中心とした自然免疫細胞が主な研究対象であったが、T 細胞や B 細胞などの獲得免疫細胞も脳内に浸潤して脳内細胞を制御していることが明らかになりつつある。当研究分野では、脳梗塞マウスモデルを中心に、多発性硬化症・アルツハイマー病・自閉スペクトラム症などの様々な中枢神経系疾患のマウスモデルを用いて病態の発症・収束・組織修復における免疫細胞の意義を解明することを目指している。具体的には、一細胞 RNA シークエンスや免疫染色などを用いて詳細に脳内免疫細胞の動態や意義を調べている。これらの解析を通じて脳内神経炎症にかかわる免疫系の共通原理を発見し、全く新しい治療法の開発につなげたいと考える。

### A. グルココルチコイドシグナルを介した ILC2 の活性化による母体からのアレルギー喘息伝播の解析

胎生期の環境が喘息の発症リスクを高めるとされるが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。我々は、マウスモデルを用いて妊娠中の母体の喘息が胎児期および成体期の子供の肺に及ぼす影響について調べた。喘息の母に由来する成体期の子供では、アレルギー誘発性の気道炎症が悪化しており、肺の 2 型自然リンパ球 (ILC2) の数が増加し、その機能が亢進していることが明らかになった。喘息の母親の子供は、胎児期に肺 ILC2 において、活性化およびグルココルチコイドシグナルに関連する遺伝子の発現が上昇していた。さらに、喘息の母親の子供の肺 ILC2 では、胎児期と成体期の両方で、グルココルチコイド受容体結合領域を含むクロマチンアクセス可能領域に共通の変化が見られ、出生前に生じたエピジェネティックな変化が持続していることが示唆された。母体のグルココルチコイドへの曝露は、胎児肺 ILC2 に母体喘息モデルと同様の変化を及ぼし、さらに成体期の子供におけるアレルギー誘発性の気道炎症を悪化させた。これらの知見は、妊娠中の喘息は胎児期から子世代の肺 ILC2 にグルココルチコイドシグナルを介して長期的な影響を及ぼし、出生後の喘息発症リスクの増加の一因となることを示した (Takao et al. Nat Commun. 2025)。

## B. 自閉スペクトラム症モデルマウスの免疫細胞の解析

ASD は、コミュニケーション障害や興味の偏りなどを特徴とする脳の発達障害である。遺伝子変異やコピー数変異 (CNV) などの遺伝的要因や、妊娠中の感染症による免疫系の活性化などの環境的要因によって発症する。環境要因における免疫系の影響については明らかになってきているが、遺伝的要因に関しては不明である。遺伝的・環境的要因で同様の症状を呈することから、両者に免疫を介した共通のメカニズムを探った。

遺伝的なマウスモデルとして、ASD 患者に多く見られる遺伝子変異を模倣した 15q11-13 重複マウスを用いた。この ASD マウスは生後 3 週齢で神経樹状突起の異常が起こる。まず、ASD マウスにおける免疫細胞の変化を網羅的に明らかにするために発達期の脳から免疫細胞を採取し、scRNA-seq 解析とフローサイトメトリー解析を行った。その結果、ASD マウスでは発達中の脳における  $\gamma\delta$ T 細胞が野生型に比べて有意に増加していることを見出した。 $\gamma\delta$ T 細胞は T 細胞の中でも自然免疫応答も担う細胞である。scRNA-seq 解析により、 $\gamma\delta$ T 細胞のうち  $V\gamma 6+\gamma\delta$ T 細胞が脳内で増加していることが明らかになった。 $V\gamma 6+\gamma\delta$ T 細胞は IL-17a を産生するサブセットであり、脳内では IL-17a を産生する細胞は  $\gamma\delta$ T 細胞だけであることが分かった。

IL-17a が神経細胞に発現する IL-17a 受容体に作用することが母体の感染時の自閉症の発症や不安様行動に関与することが知られている。IL-17a-GFP/ASD マウスの脳を透明化し、IL-17a 陽性細胞の局在をライトシート顕微鏡を用いて大まかに観察したところ、脳表面と海馬や視床・視床下部のあたりに IL-17a-GFP 陽性細胞が認められた。また、RNA in situ ハイブリダイゼーションでは、海馬や視床のあたりと脳表面の間に位置する大脳皮質領域で受容体の *I17ra* の発現が高かった。脳内で増加する  $V\gamma 6+\gamma\delta$ T 細胞の意義を明らかにするために、TCR- $V\gamma 6$  をブロックする抗体を投与すると、ASD マウスの行動異常の一つである不安様行動が改善した。

次に、脳内  $\gamma\delta$ T 細胞が ASD で増加するメカニズムの解明を試みた。脳内  $\gamma\delta$ T 細胞で発現の高い *Cxcr6* による細胞遊走に着目した。*Cxcr6* は血液中の  $V\gamma 6+\gamma\delta$ T 細胞でも発現しており、ASD マウスで発現が高い。また、*Cxcr6* のリガンドである *Cxcl16* は 3 週齢の ASD マウスの脳内で発現が高く、*Cxcl16* を発現している細胞はミクログリアと僅かにいる樹状細胞であることが分かった。 $\gamma\delta$ T 細胞の脳内浸潤における *CXCL16* の意義を調べるために *CXCL16* の中和抗体を投与すると、ASD マウスで増加していた脳内への  $\gamma\delta$ T 細胞浸潤が抑えられた。本研究により、免疫系の制御を利用した ASD の新規治療法の開発に繋がることが期待される。

## C. 脳梗塞後再発時の炎症抑制メカニズムの解明

我々は発症後 2 週以降の慢性期には Treg が集積しアストロサイトの過剰な活性を

抑制することで神経修復に寄与することを明らかにした。脳内に浸潤した Treg は抗原特異性があり，オリゴクローナルに増殖することが分かったため，一度抗原を認識した Treg が二度目の脳梗塞に対して保護的に働きやすいのではないかと想定し，脳梗塞再発モデルを考案した。このような獲得免疫が発動後の脳梗塞慢性期のマウスの反対側に脳梗塞を作製したところ，再発時には梗塞体積の減少が認められた。この再発時の梗塞体積の減少が同一個体内だけで起こるのか，血行性に移行するのかを確かめるためにパラバイオシス実験を行った。脳梗塞マウスと血流を共有したマウスでは，sham マウスと血流を共有したマウスに比べ梗塞体積が減少することから，血行性に移行する液性因子や血液細胞の中に抑制因子が含まれることが示唆された。そこで，血液中の液性因子と細胞とどちらが重要であるかを調べるために，脳梗塞マウスから血液を採取し，血清と PBMCs に分けて別のマウスに移入した。血清の投与では，脳梗塞急性期の 1 日後と慢性期の 10 日後の血清がレシピエントマウスの梗塞体積を減少させた。PBMCs の移入では，脳梗塞慢性期に抑制性の細胞が含まれることが分かった。その抑制性細胞が Treg であると予想し，Treg を除いた PBMCs を移入したところ，脳梗塞マウスの PBMCs による脳損傷抵抗性の効果が失われた。以上の結果より，脳梗塞後の血清や Treg に脳梗塞を軽減する効果があることが示唆された。

脳梗塞後の脳組織の bulk RNAseq の結果より，我々は脳梗塞慢性期の反対側や再発時に発現の上昇する液性因子で，かつ血清や血漿中で検出可能な因子としてオキシトシンに着目した。脳梗塞慢性期では梗塞側だけでなく反対側でも Oxt の発現が上昇することや，再発時には Oxt と Oxt 受容体(Oxtr)の発現が上昇することが分かった。脳組織や血漿の ELISA より，脳梗塞慢性期には Oxt のタンパクレベルでも発現の上昇が確認された。Oxt の点鼻により梗塞体積の減少や神経症状の改善効果が認められた。さらに，再発時に Oxtr のアンタゴニストを投与すると損傷抵抗性が失われ，再発時の脳梗塞の軽減にはオキシトシンシグナルが重要であることが示唆された。Oxt を慢性期に投与することによって神経症状は改善し，一方で，Oxtr アンタゴニストを投与することによって神経症状回復の遅延が認められた。以上の結果より，脳梗塞後には脳内や血液中でオキシトシンが上昇して組織修復に働くこと，再発時には炎症抑制に働くことが示唆された。

## 業績目録

### 原著論文

1. Iizuka-Koga M, Ito M, Yumoto N, Mise-Omata S, Hayakawa T, Komai K, Chikuma S, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T, Yoshimura A. (Jul 2024)

- Reconstruction of Sjögren's syndrome-like sialadenitis by a defined disease specific gut-reactive single TCR and an autoantibody.  
Clin Immunol. 264:110258.
2. Watanabe M, Matsui A, Awata N, Nagafuchi A, Kawazoe M, Harada Y, Ito M. (Jun 2024)  
Differences in the characteristics and functions of brain and spinal cord regulatory T cells.  
J Neuroinflammation. 1;21(1):146.
  3. Nakagawara K, Ando M, Srirat T, Mise-Omata S, Hayakawa T, Ito M, Fukunaga K, Yoshimura A. (Aug 2024)  
NR4A ablation improves mitochondrial fitness for long persistence in human CAR-T cells against solid tumors.  
J Immunother Cancer. 16;12(8):e008665.
  4. Aki D, Hayakawa T, Srirat T, Shichino S, Ito M, Saitoh SI, Mise-Omata S, Yoshimura A. (Oct 2024)  
The Nr4a family regulates intrahepatic Treg proliferation and liver fibrosis in MASLD models.  
J Clin Invest. 15;134(23):e175305.
  5. Hirata Y, Brems H, Van der Auweraer S, Ohyagi M, Iizuka M, Mise-Omata S, Ito M, Messiaen L, Mizuno S, Takahashi S, Legius E, Yoshimura A. (Dec 2024)  
Legius syndrome mutations in the Ras-regulator SPRED1 abolish its membrane localization and potentially cause neurodegeneration.  
J Biol Chem. 300(12):107969.
  6. Takao T, Matsui A, Kikutake C, Kan-O K, Inoue A, Suyama M, Okamoto I, Ito M. (Jan 2025)  
Maternal asthma imprints fetal lung ILC2s via glucocorticoid signaling leading to worsened allergic airway inflammation in murine adult offspring.  
Nat Commun. 13;16(1):631.
  7. Ishii Y, Shiota A, Takao T, Yamamoto N, Ogawa T, Jo A, Shinozaki S, Fukuyama S, Koga T, Ito M, Tanaka H, Tamura A, Tsukita S, Matsumoto K, Okamoto I, Kan-O K. (Jan 2025)  
Claudin-3 deficiency inhibits allergic responses in an ovalbumin-induced asthma mouse model.  
Allergol Int. 13:S1323-8930(24)00158-8.

## 総説

1. 栗田 夏海, 伊藤 美菜子. (2024 年 7 月)  
自閉スペクトラム症における炎症と免疫.  
炎症と免疫. 32(4):298-301.
2. 松井 亜子, 伊藤 美菜子. (2024 年 7 月)  
脳組織 Treg 分化における抗原提示細胞.  
医学のあゆみ. 290(11):1017-21.

3. 伊藤 美菜子. (2024 年 10 月)  
脳腸相関と中枢神経系疾患.  
アグリバイオ. 8(11):915-918
4. 松井 亜子, 伊藤 美菜子. (2024 年 12 月)  
脳組織制御性 T 細胞の免疫応答.  
臨床免疫・アレルギー科. 82(6):582-9.
5. 伊藤 美菜子. (2025 年 1 月)  
末梢免疫応答のアルツハイマー病への影響.  
日本認知症学会誌. 39(1):22-29.

## 学会発表

1. 高尾 智彬, 横田 達也, 松井 亜子, 神尾 敬子, 岡本 勇, 伊藤 美菜子. (2024/4/5-7)  
母体喘息により変化した胎児肺 2 型自然リンパ球が子孫の喘息を悪化させる. (口頭発表)  
第 64 回日本呼吸器学会学術講演会, 横浜.
2. 伊藤 美菜子. (2024/7/9-11)  
脳内炎症の制御戦略. (シンポジウム)  
第 40 回日本 DDS 学会学術集会, つくば.
3. Minako Ito. (2024/7/24-27)  
Regulation of central nervous system diseases through the interaction between the peripheral immune system and glial cells in the brain. (シンポジウム)  
Neuro2024, 福岡.
4. 伊藤 美菜子. (2024/10/10-12)  
脳内 T 細胞の解析. (ワークショップ)  
第 52 回日本臨床免疫学会総会, 東京.
5. Minako Ito. (2024/10/20-24)  
Immune response in the central nervous system disease. (シンポジウム)  
Cytokines 2024, Seoul.
6. 伊藤 美菜子. (2024/10/25-26)  
虚血性脳卒中後の免疫応答の重要性. (シンポジウム)  
第 77 回日本自律神経学会総会, 京都.
7. 栗田 夏海. (2024/11/6-8)  
Exploring the role of  $\gamma\delta$  T cells in the pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. (シンポジウム)  
第 97 回日本生化学会大会, 横浜.
8. 伊藤 美菜子. (2024/11/6-8)

抗スルファチド抗体による脳機能障害の修復メカニズムの解明. (シンポジウム)  
第 97 回日本生化学会大会, 横浜.

9. 伊藤 美菜子, 永渕 彩芽, 栗田 夏海. (2024/11/27-29)

神経系疾における免疫細胞機能と腸脳関連の解析. (シンポジウム)  
第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡.

10. 伊藤 美菜子. (2024/12/3-5)

Memory-like regulatory T cells and oxytocin protect brain tissue from damage. (シンポジウム)  
第 53 回日本免疫学会学術集会, 長崎.

11. 伊藤 美菜子, 栗田 夏海, 畑野 晋也, 松井 亜子. (2025/3/17-19)

Analysis of brain immune cells in autism spectrum disorder. (シンポジウム)  
APPW2025, 幕張.

## 腫瘍防御学分野

### Division of Cancer Genome Regulation

准 教 授 : 野 島 孝 之

Associate Professor : Takayuki Nojima, Ph.D.

当該分野は、ゲノムから転写されたばかりの RNA (新生 RNA) を調べることによって、どのように遺伝子と呼ばれる領域が規定されているのか、そのゲノム作動原理を明らかにすることを目標としている。具体的には、独自に開発した Pol II 転写装置-新生 RNA 解析法である mNET 法 (*Cell* 2015, *Nat Protocols* 2016, *Molecular Cell* 2017, 2018a, 2018b) やその応用法 POINT 法 (*Molecular Cell* 2021) を主なアプローチとし、転写開始や RNA プロセッシング、転写終結のルール、さらには非コード RNA 遺伝子の転写制御機構の解明に取り組む。がんをはじめとする疾患でのゲノム作動機構破綻にも注目し、DNA/RNA シークエンス解析やプロテオミクス解析、超解像度画像解析、機械学習を応用とした多角面の研究アプローチから、ゲノム作動原理の分子機構解明から医療への応用にも貢献する。令和 6 年度では、以下のプロジェクトにおいて進展があった。

#### A. NELF による転写終結と DNA 複製を介した細胞周期の制御 (PMID: 38352431, *BioRxiv* 2024)

がんでは、特定の転写因子が優位となった転写プログラムが確立されることが知られている。まず本研究では、TCGA や GTEX 等の公共 RNA-seq データを再解析し、大腸がんにおける転写関連因子の定常状態 RNA の発現レベルを調べた。その結果、転写伸長因子として知られている Negative elongation factor (NELF) の転写産物が大腸がんでは有意に高発現していることが明らかになった。次に、大腸がんの転写プログラムにおける NELF の直接的役割を調べるために、HCT116 NELF-C-AID 細胞にオーキシン処理をすることで、NELF タンパク質を迅速に分解し (4 時間)、POINT 法による新生 RNA 解析を行った。本研究グループは、NELF タンパク質分解時に転写終結破綻を由来とするリードスルー ncRNA を検出した。このことより、NELF は転写終結を促進する転写因子であることがわかった。次に、NELF タンパク質分解による細胞増殖への影響を調べた結果、NELF タンパク質分解時に細胞は死滅せず、細胞分裂が停止しているような現象が観察された。そこで、NELF タンパク質分解時の細胞周期を FACS 解析にて調べたところ、細胞周期 G1 期の細胞集団の増加とともに、S 期の細胞集団の劇的な減少が観察された。報告者はウエスタンブロットにより、NELF タンパク質分解が細胞周期阻害タンパク質 p21 や p57 の発現を増加させることを明らかにした。このことから、FACS 実験の結果が支持された。転写終結破綻と細胞周期の停止の相関性は得られたが、ど

のような分子機構が考えられるであろうか. 本研究グループは, 転写終結破綻によって, Pol II 転写装置が遺伝子間領域の DNA 複製領域に侵入する可能性を考えた. 興味深いことに, 共同研究者 (がん研究所, 大学保一博士) は独自に開発した DNA 複製解析法 Pu-seq 法により, 多くの DNA 複製は遺伝子間領域で開始することが明らかにしている (PMID: 36434012, *Nature Communications* 2022). 本研究グループは, Pu-seq データの再解析から, NELF タンパク質分解時において, DNA 複製開始点でリードスルー RNA の転写が優位に増加していることを明らかにした. さらに, Proximity Ligation Assay により, NELF タンパク質分解によって, RNA 転写装置 (リン酸化 CTD Pol II) と DNA 複製装置 (PCNA, MCM2) とのコンフリクトが細胞内で優位に増加することを検出している. 以上のように, NELF は転写終結を促進し, 遺伝子間領域での DNA 複製開始を正常に行わせる役割を担っていることが示唆された (PMID: 38352431, *BioRxiv* 2024, 論文リバイス中).

## B. ヒストンメチル化修飾による転写終結制御 (論文投稿準備中)

クロマチン環境と転写には大きな相関性があることが知られている. しかしながら, 今までの研究は, “クロマチン環境と転写産物の相関性” を調べたものがほとんどであり, クロマチン環境変化がどのように転写へ影響するのか, はほとんどわかっていない. そこで報告者は, 複数のがんで機能を失っているヒストンメチル基転移酵素遺伝子 *SETD2* に注目し, mNET-seq 法や POINT 法による新生 RNA 解析を行った. その結果, *SETD2* ノックアウト (KO) 細胞では, 転写開始点の変化や ncRNA 転写の活性化が見られた. さらに, 3' RNA-sequencing の結果から, ポリ A 付加部位の変化も検出された. これら反応は独立して制御されており, *SETD2* タンパク質によるクロマチン制御は多岐にわたることが示唆された. 報告者は POINT 法によって, *SETD2* KO 細胞だけでなく, ヒストン H3 メチル基転移活性を失った腎臓がん患者由来細胞で, 転写終結の破綻が起きていることが明らかになった. さらに, *SETD2* メチル基転移活性特異的な阻害剤 (*SETD2* 阻害剤 EPZ-719) を処理した細胞においても転写終結破綻が起きていることを確認した. この結果は, *SETD2* タンパク質によるヒストンメチル化が転写終結を促進していることを示唆している. 興味深いことに, H3K36me3 は *SETD2* 阻害剤処理後数日で完全に消失したが, 転写終結破綻は起きず, *SETD2* 阻害剤による転写終結破綻が検出されるには, 1 週間以上処理し続ける必要があることがわかった. このことにより, *SETD2* による転写終結制御は間接的なものであることが示された (論文投稿準備中).

## 業績目録

### 原著論文

1. Kopczyńska M, Saha U, Romanenko A, Nojima T, Gdula M.R. and, Kamieniarz-Gdula K. (Jan 2025)  
Defining gene ends: RNA polymerase II CTD threonine 4 phosphorylation marks transcription termination regions genome-wide.  
**Nucleic Acid Research**, Critical Reviews and Perspectives 53:1-17
2. Davidson L, Rouviere JO, Sousa-Luis R, Nojima T, Proudfoot NJ, Jensen TH, and West S. (Dec 2024)  
DNA-directed termination of mammalian RNA polymerase II.  
**Genes & Development**, 38:998-1019.

### 学会発表等

1. 野島 孝之. (2025/2/15)  
Pol II 転写サイクル制御の分子機構 (オーガナイザー講演)  
転写研究会, 東京.
2. Takayuki Nojima. (2024/11/28)  
Ending Pol II transcription in cancer. (招待講演)  
第 47 回日本分子生物学大会, 福岡.
3. Chihiro Nakayama, Magda Kopczyńska, Kinga Kamieniarz-Gdula, and Takayuki Nojima (2024/11/28)  
RNA polymerase II transcription termination maintained by SETD2 methyltransferase activity. (ポスター発表)  
第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡.
4. Takayuki Nojima. (2023/11/19)  
NELF promotes transcription termination and cell cycle. (口頭発表)  
12<sup>th</sup> 3R+3C, 福岡.
5. Chihiro Nakayama, Magda Kopczyńska, Kinga Kamieniarz-Gdula, and Takayuki Nojima. (2024/11/21)  
Loss of SETD2 function perturbs RNA Pol II transcription termination regulation. (ポスター発表)  
12<sup>th</sup> 3R+3C, 福岡.
6. Chihiro Nakayama, Magda Kopczyńska, Kinga Kamieniarz-Gdula, and Takayuki Nojima. (2024/10/15~18)  
Loss of SETD2 function perturbs RNA Pol II transcription termination regulation. (ポスター発表)  
EMBL symposium; The complex life of RNA, 独ハイデルベルグ

7. Chihiro Nakayama. (2024/10/11)  
Transcription termination and its function in cancer.  
Centre for Developmental Neurobiology セミナー, King's College London, 英国ロンドン
8. 野島 孝之. (2024/8/21)  
新生 RNA から理解する転写サイクル (招待講演)  
横浜市立大学医学部セミナー, 神奈川
9. Chihiro Nakayama, Magda Kopczyńska, Kinga Kamieniarz-Gdula, and Takayuki Nojima.  
(2024/6/17-6/20)  
Chromatin environment and RNA transcription termination regulation in cancer. (ポスター発表)  
EMBO workshop : Chromatin dynamics and nuclear organization in genome maintenance, 蘭ライ  
デン
10. Takayuki Nojima. (2024/6/4)  
Pol II transcription termination in cancer. (招待講演)  
Sir William Dunn School of Pathology セミナー, University of Oxford, 英国オックスフォード.
11. Qi Fang, Chihiro Nakayama, Yasukazu Daigaku, Yuki Aoi, Ali Shilatifard, Hiroshi Kimura, Michael  
Tellier, and Takayuki Nojima. (2024, 5/28-6/2)  
NELF coordinates Pol II transcription termination and DNA replication initiation. (ポスター発  
表)  
RNA Society annual meeting, 英国エジンバラ.

## 受賞等

1. 野島 孝之. (2025/3/3)  
英国 The Royal Society, ISPF International Collaboration Award (UK-JAPAN).
2. 中山 千尋. (2024/11/29)  
分子生物学会 EMBO Report Poster Award.
3. 中山 千尋. (2024/10/15)  
日本 RNA 学会 Travel Fellowship (For EMBL symposium, Heidelberg ).
4. 中山 千尋. (2024/6/17)  
EMBO travel grant (For EMBO workshop, Leiden)
5. ドン ユエ. (2024/4/1)  
ST 未来創造コース K2-SPRING