

個 体 機 能 制 御 学 部 門
Department of Immunobiology and Neuroscience

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 7 年度は、馬場義裕（教授）、田中伸弥（准教授）、河田和彦（助教）、今林慶祐（特定プロジェクト助教）、矢田裕太郎（特定プロジェクト助教）に加えて、テクニカルスタッフ 4 名、博士課程大学院生 3 名、修士課程大学院生 3 名（うち留学生 1 名）、学部生 1 名、留学研究生 1 名、計 17 名により、研究および教育活動を行なった。また、馬場は発生工学実験室長を兼任し、技術専門職員 1 名、派遣職員 1 名、技能補佐員 14 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+} 枯渇を感知し、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, B 細胞特異的 EMC 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 (*J. Exp. Med.*, 2024) . さらに, BCR 下流分子が胚中心 B 細胞のクラス特異的な表現型を規定する知見を得ており, 現在, 論文投稿準備中である.

C. 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 Fcrl5 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。B 細胞特異的 Fcrl5 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 (*Front. Immunol.*, 2023)。さらに、Fcrl5 の発現上昇が液性免疫応答を促進することも判明した (*Int. Immunol.* 2024)。

老化や自己免疫疾患において病気を悪化させる特殊な B 細胞 (Age-associated B cells; ABCs) がどのように発生し、維持されるかは明らかになっておらず、その詳しい仕組みの解明が求められていた。われわれは、自己反応性 B 細胞が自己抗原を認識した時に誘導される「アナジーB細胞」という特殊な B 細胞から ABCs へ分化することを明らかにした。また、ABCs は常に自己抗原を認識しており、B 細胞受容体 (BCR) が細胞内に取り込まれ、常に刺激を受け続けている状態にあることがわかった。また、ABCs への分化には「Nr4a1」遺伝子が深く関わっていることを突き止めた。通常、Nr4a1 はアナジーB細胞で高く発現しているが、ABCs に分化する過程でこの遺伝子の発現が低下すること、さらに、強制的に Nr4a1 遺伝子の発現を維持させると、ABCs への分化が抑えられることが判明した。このことから、Nr4a1 が ABCs への分化を抑制する機能を担うことが示唆される。また、BCR シグナルの一つである Btk の阻害剤をマウスに投与すると、ABCs が選択的に消失し、自己免疫疾患モデルマウスの症状が著しく改善することを確認した。ヒトの全身性エリテマトーデス (SLE) 患者から得た ABCs でも同様の結果が得られた。これらの研究成果により、病原性 B 細胞 (ABCs) がどのように生じ、病気を引き起こすかというメカニズムの一端を明らかにした (*Sci. Adv.* 2025)。

D. 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遺伝子新規改変ストローマ細胞を用いた培養法を樹立した (論文投稿中)。末梢血 B 細胞から IgM 型 IL-10 産生プラズマブラストが制御性 B 細胞として増幅することを確認したが、健康人だけでなく、IL-10 産生能が低い SLE 患者由来の B 細胞を用いても、本培養に

よって IL-10 産生能を獲得した制御性 B 細胞を増幅することができ、治療応用への有用性を示した。

E. 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進行中である。

業績目録

原著論文

1. Tsukada H., Matsuoka W., Motomura Y., Yoshizato R., Miyata T., Kono J., Higashi K., Mizuguchi S., Kaku N., Sakai Y., Akahoshi T. (Jan 2026)
Predominance of Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* in a Japanese Pediatric Intensive Care Unit.
Pediatr Infect Dis J. in press.
2. Motomura Y., Takemoto R., Yamamura K., Nagata H., Miyata T., Yoshizato R., Kaku N., Ihara K., Imadome K.I., Ohno S., Ohga S. (Jan 2026)
Clinical and virological impacts of human parvovirus B19 epidemics on fulminant myocarditis in childhood.
BMC Pediatr. in press.
3. Matsuda C., Ichiki A., Sato Y., Kudo Y., Saotome M., Takayama C., Le K., Uchino S., Higuchi R., Kawata K., Tomimatsu K., Ozawa M., Ikawa M., Ohkawa Y., Baba Y., Kimura H. (Jan 2026)
Organization and dynamics of transcription elongation foci in mouse tissues.
J Mol Biol. 438(1):169395.
4. Toh H., Au Yeung W.K., Unoki M., Matsumoto Y., Miki Y., Matsumura Y., Baba Y., Sado T., Nakamura Y., Matsuda M., Sasaki H. (Jun 2025)
A deletion at the X-linked ARHGAP36 gene locus is associated with the orange coloration of tortoiseshell and calico cats.
Curr Biol. 35:2816-2825.e3.
5. Jin Y., Guo Y., Kawano Y., Sasatani M., Ohki S., Yamane K., Ota Y., Tamura Y., Sotomaru Y., Baba Y., Yasuda T. (Jun 2025)
T cell-mediated immune surveillance conferred by latent Epstein-Barr virus genes suppresses a

broad spectrum of tumor formation through NKG2D-NKG2DL interactions.

Front Immunol. 16:1597731.

6. Keisuke I., Yada Y., Kawata K., Yoshimura M., Iwasaki T., Baba A., Harada A., Akashi K., Niino H., Baba Y. (Apr 2025)

Critical roles of chronic BCR signaling in the differentiation of anergic B cells into age-associated B cells in aging and autoimmunity.

Sci Adv. 11(16):eadt8199.

学会発表

1. 福島 大誠, 大木 駿, 吉里 倫, 江口 浩二, 保田 朋波流. (2025/6/27-28)
決定木モデルを活用した EB ウイルスのゲノム多型分類と疾患リスク評価. (口頭発表)
第 7 回 日本メディカル AI 学会学術集会, 京都.
2. Airi Shibata, Kazuhiko Kawata, Keisuke Imabayashi, Eri Ishikawa, Tomoharu Yasuda, Sho Yamasaki, Yoshihiro Baba. (2025/7/22)
Protein kinase D safeguards germinal center B cell survival. (ポスター発表)
第 27 回生医研リトリート 2025, 唐津.
3. Rinka Ito, Yutaro Yada, Yasuhiro Kazuki, Yoshihiro Baba. (2025/7/22-23)
Humanized BCR mice represent a novel in vivo platform as an alternative to conventional humanized mice. (口頭発表)
The 27th Medical Institute of Bioregulation (MIB) Retreat 2025.
4. 今林 慶祐, 馬場 義裕. (2025/7/22-23)
自己免疫疾患に寄与する真の病原性 B 細胞の探索. (ポスター発表)
第 27 回生医研リトリート, 唐津.
5. 馬場 義裕. (2025/7/30)
B 細胞が制御する免疫応答のアクセラとブレーキ. (口頭発表)
KM バイオロジクス三風会, 熊本.
6. 馬場 義裕. (2025/8/27)
B 細胞が制御する免疫応答のアクセラとブレーキ. (口頭発表)
日本免疫学会免疫サマースクール, 鳥取.
7. 馬場 義裕. (2025/9/20)
B 細胞を基軸とした免疫応答制御. (口頭発表)
第 15 回 Q-PID 九州地区免疫不全症セミナー, 福岡.
8. 河田 和彦, 馬場 義裕. (2025/10/2-3)
EMC1 enforces an ER-integrated checkpoint in B cell activation. (ポスター発表)
第 20 回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム, 京都.

9. 矢田 裕太郎, 岩崎 健, 馬場 義裕. (2025/10/9)
IgG4はコラーゲン誘導型関節炎を増悪させる -病原性抗体としての新たな側面-. (ポスター発表)
第53回日本臨床免疫学会総会, 千葉.
10. 馬場 義裕. (2025/11/1)
自己免疫疾患における病原性B細胞の役割とその実態. (口頭発表)
第12回リウマチ学会JCRベーシックリサーチカンファレンス, 東京.
11. Yoshihiro Baba. (2025/12/10)
Pathogenic and regulatory roles of B cells in autoimmunity. (口頭発表)
The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Himeji.
12. Airi Shibata, Kazuhiko Kawata, Keisuke Imabayashi, Eri Ishikawa, Tomoharu Yasuda, Sho Yamasaki, Yoshihiro Baba. (2025/12/10)
Protein kinase D orchestrates the balance between IgG1 and IgE production. (ポスター発表)
The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Himeji.
13. Kazuhiko Kawata, Yoshihiro Baba. (2025/12/10-12)
EMC1 enforces an ER-integrated checkpoint in B cell activation. (口頭発表/ポスター発表)
The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for immunology, Himeji.
14. Keisuke Imabayashi, Yoshihiro Baba. (2025/12/10-12)
All-trans-retinoic acid suppresses age-associated B Cells and ameliorates autoimmunity. (ポスター発表)
The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Himeji.
15. Rinka Ito, Yutaro Yada, Yasuhiro Kazuki, Yoshihiro Baba. (2025/12/10-12)
Humanized BCR mice represent a novel in vivo platform as an alternative to conventional humanized mice. (ポスター発表)
The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Himeji.
16. 馬場 義裕. (2026/2/10)
病原性記憶 B 細胞による自己免疫応答メカニズムと疾患病態の理解. (口頭発表)
AMED-CREST 領域会議, 東京.

免疫遺伝学分野

Division of Immunogenetics

准 教 授 : 國村 和史

Associate Professor : Kazufumi Kunimura, M.D., Ph.D.

当分野は2025年4月より新体制となり、國村和史（独立准教授）、福井宣規（特別主幹教授）、秋好紗弥香[助教（特定プロジェクト教員）]、森野健児（大学院医学系学府・博士課程3年）、武田恵介（大学院医学系学府・博士課程2年）に加えて、テクニカルスタッフ2名の計7名体制で研究を開始した。また、2025年7月をもって秋好紗弥香が退職し、2025年10月より医学部生命科学科3年生2名が研究活動に加わった。本年度の日本生殖免疫学会において國村和史が学会賞、生医研リトリートにおいて森野健児がMost Excellent Oral Presentation Awardを受賞した。

免疫系は生体にとって微生物や癌に対抗する必須の防御機構であるが、一方で不必要な免疫応答に起因する自己免疫疾患やアレルギー、炎症、移植片拒絶といった病態機構には不明な点が多く残されており、いまだ解決できていない。当分野では免疫系に関わるあらゆる疾患やその根本にある生理的な現象について、ミクロ～マクロおよび臓器横断的な視点でその解明に挑んでいる。特にこれまで未解決領域であった世代間を跨ぐ事象である妊娠免疫や母子連関的な環境因子にも目を向け、全身の免疫細胞の時空間的動態とその機能、生理的・病的な役割を明らかにするとともに、それらのメカニズムの包括的理解に立脚して社会貢献につながる画期的治療法および予防法の開発を目指して研究を進めている。

A. 免疫抑制環境形成による妊娠中の胎児保護メカニズムの解明

哺乳類において妊娠とは、子を外界に適応できるように成長させるための重要な生命現象である。胎児は母体にとって免疫学的に非自己（半異物）の存在であるにも関わらず、興味深いことに母体免疫系による拒絶から免れている。そのため、本現象を理解することで免疫系の暴走を伴った一部の不妊症や不育症、早産の克服につながる新しい介入方法が見つかると期待される。DOCK2は、免疫細胞に発現するRac特異的なグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)であり、白血球の活性化と遊走に不可欠な分子である(Fukui et al., *Nature*. 412:826-831, 2001)。そしてDOCK2の機能欠失変異はヒトにおいて重篤な免疫不全症を引き起こす。私達は以前に、コレステロールと活性硫酸を基質として硫酸基転移酵素SULT2B1の働きで合成されるコレステロール硫酸(Cholesterol Sulfate: CS)が、DOCK2の触媒ドメインに結合し、そのRac GEF活性と白血球の遊走を抑制する天然のDOCK2インヒビターであることを報告している(Sakurai et al., *Sci. Signal.* 11:eaao4874, 2018)。

そこで私達は、SULT2B1がマウスの子宮と胎盤で発現していることに着目し、CSが妊娠時に抗炎症かつ胎児保護的に働いている可能性について検証した。まず、着床から胎盤形

成に至る段階では、CS は胚を取り囲むように母体由来の子宮内膜間質組織中で産生されており、炎症誘発時には CS 欠損下で流産率が上昇することが判明した。胎盤形成期以降では、胎児組織由来の合胞体栄養膜細胞で CS が選択的に産生されており、それがないと胎盤炎症モデルにおいて流産率が顕著に亢進することを示した。また、CS を介した免疫特権機能を胎盤に賦与すべく、高分子キャリアーを用いた SULT2B1 mRNA のデリバリー系を構築し、SULT2B1 欠損マウスに投与することで胎盤炎症による流産をブロックできることを *in vivo* で証明した。加えて、流産との関連が指摘されているが原因不明のヒト胎盤絨毛炎疾患 (VUE: Villitis of Unknown Etiology) では、健常胎盤と比較して SULT2B1 発現および CS 産生が有意に低いことを見出した。

以上より、妊娠過程において CS の局在は時間的・空間的に制御されており、化学的バリアとして機能することで、胚や胎児を母体の炎症から守っていることを世界に先駆けて明らかにした (Hirofumi K*, Kunimura K*. et al., *bioRxiv*. 2024)。さらに今年度は残された疑問点を明らかにするべく解析を進めるとともに、CS が出産タイミングに関わっている可能性や、ヒト産科的疾患バイオマーカーへの展開、胎盤特異的な CS 産生能賦与技術の開発について興味深い結果を得たため、引き続き基礎／臨床／開発研究を進めていく方針である。

B. 上皮-免疫微小環境下で乾癬様皮膚炎症の抑止に働く機構の解明

常に外界に接している皮膚では、体表面から約 0.2mm の微小環境において上皮細胞と免疫細胞による相互作用が生体防御と恒常性維持に働いている。しかし、体外から侵入する有害因子に対して過剰な応答が起き、炎症収束機構が上手く作動しないと上皮-免疫微小環境下で炎症ループが形成されると考えられている。表皮角化細胞の異常な増殖を示す乾癬 (Psoriasis) はこのループが形成される代表的な慢性炎症性皮膚疾患であるが、その炎症持続と悪化の仕組みは分かっていない。これまでに私達は、CS がマスト細胞の脱顆粒に起因する薬剤性アナフィラキシーを抑えるポテンシャルを持つことや (Kunimura K. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 151: 1585-1594, 2023)、紫外線や花粉による角膜炎・結膜炎 (Sakurai T. et al., *Sci. Signal.* 11:eaa04874, 2018)、DSS 誘発性潰瘍性大腸炎や NSAIDs 誘発性小腸潰瘍 (Morino K*, Kunimura K*. et al., *Front. Immunol.* 14:1131146, 2023) において CS が炎症抑制的に作動することを報告してきた。また、乾癬患者の皮膚では CS が多いとの報告が存在するものの、病態促進的因子か抑制的因子かは不明なままであったことから、私達はイミキモド (TLR7 リガンド) 誘発性乾癬様マウスモデルを用いて CS の本病態への関与を検討した。

質量分析イメージングや *Sult2b1*-tdTomato ノックインマウスを用いた解析により、表皮細胞で特異的な SULT2B1 発現と CS 産生を確認した。また、イミキモド塗布により乾癬様皮膚炎を誘発した際に SULT2B1 発現と CS 産生がいずれも次第に増加すること、*Sult2b1* 欠損

マウスでは著明な好中球浸潤を伴う皮膚炎症の増悪が認められること、DOCK2 欠損マウスとの掛け合わせや中和抗体による好中球除去によってその炎症は抑制されることを見出した。さらに、正常ヒト表皮角化細胞を Th1/Th2/Th17 型サイトカインとともにそれぞれ培養した際、TNF α と IFN γ でのみ SULT2B1 発現が上昇したことから、上皮-免疫微小環境下で炎症早期に産生される Th1 型サイトカインがケラチノサイトに対する CS 産生促進因子として働いていることが示唆された。以上より、乾癬病態において皮膚内の SULT2B1-CS 軸の亢進が、過剰な皮膚炎症を抑制する負のフィードバック機構として機能することで上皮-免疫微小環境の恒常性維持に寄与していることを明らかにした (Morino et al., *Front. Immunol.* 16:1632426, 2025)。このことは、SULT2B1 および CS が乾癬の有用な指標または新たな創薬標的になり得ることを示している。

C. 母体免疫応答が子の脳発達に与える影響とその分子基盤の解明

神経発達症が世界的に増加の一途を辿る中、本疾患を治すだけでなく、その成立要因を解明することで発症させない未来へ転換していくことも重要な戦略である。これまでに、妊娠時にアレルギー疾患に罹患する母親から生まれた子供は ADHD の発症リスクが高いことが報告されているが、その分子レベルの理解は全く進んでいない。

私達はアレルギー病態を研究する中で、特定の環境因子に曝露した母マウスから生まれた産仔では ADHD 様の行動異常が誘発されることを発見し、その成立メカニズムについて解析を進めた。当該因子を投与した母マウスから生まれた子供の脳では、ADHD に関わるモノアミンの低下やミクログリアの活性化が認められ、さらにそのミクログリア活性化に働きうる物質 X が胎盤から産生されている可能性を見出した。そこで今年度は、薬理学的介入の有無によるマウス行動解析、物質 X の胎盤内発現細胞の特定、胎盤のオミクス解析による機能的変化の理解、*in vitro* 実験によるミクログリア活性化の検証等を進めた。これまで知見が乏しかった“胎盤-脳連関”の実態にアプローチしていくことで、母胎環境から生後の ADHD に至るまでのメカニズムの一端を解き明かすことを目標としている。

D. 母乳内の免疫細胞および移行抗体の病的意義の可能性検証

新生児や乳児が口にする母乳はバランスの取れた栄養源であることに加え、ラクトフェリンやリゾチーム、ムチン、IgA、IgG など、病原微生物に対する免疫力を子に付与するための物質を多く含んでいる。また、母乳中には免疫細胞も存在することが古くから報告されており、最近では single-cell RNA-seq により T 細胞、B 細胞、マクロファージなどの多様な免疫細胞で構成されることが明らかになった。しかしながら、それら母乳免疫細胞が子に哺乳された後の運命や、子の病態形成に影響を与えるかどうかについては分かっていない。また、母由来の細胞が子の体内に潜む現象はマイクロキメリズムと呼ばれるが、特に母乳を介したマイクロキメリズムの影響とその成立機序は未解明である。さらに、母

乳栄養が子に“負の側面”をもたらす可能性については想定されておらず、これまで十分に研究されてこなかった。

そこで私達は、病的免疫細胞や抗体が母乳に含まれていた場合、それらが子の将来の病態形成に関わる因子になり得るのではないかと着想し、本コンセプトの科学的検証と理解を目標に据えた。今年度は、その検証に必要な疾患モデルマウスや免疫細胞追跡システムなどの評価系構築と基盤的知見の取得に成功しており、遺伝子改変マウスを用いた詳細な分子メカニズムの解明、キメリズム細胞の特性把握、そしてヒト母乳検体での検証を目指して研究を進めている。

E. 新生児期特異的な異所性リンパ組織の形成制御機構と意義の解明

炎症反応や老化現象により皮膚や肺などの非リンパ組織内に異所性に形成される免疫細胞の集合体は、三次リンパ組織 (TLS: Tertiary Lymphoid Structure) として知られ、感染防御や腫瘍免疫などの文脈で近年注目が集まっている。一方、生後早期の環境で異所性リンパ組織が形成される可能性やその病態生理学的な意義、そしてその形成制御機構についてはほとんど理解が進んでいない。

私達は最近、DOCK2 欠損マウスを詳細に調べる中で、新生児期の肺に TLS が認められ、成獣期に好酸球優位のアレルギー性肺炎を自然発症することを発見した。また、新生児血中で著増するある液性因子が TLS 誘導に働いており、特定のケモカインネットワークが TLS 形成を促していることを確認した。今年度はさらにその発症起点の謎を解き明かすべく、当該液性因子を産生する責任細胞とその局在探索、本現象における DOCK2 の役割とその分子制御メカニズムの解明を進めるとともに、早期ライフステージの TLS 誘導が成獣期の肺炎に影響を与えるか否かの解析を行った。新生児期の異所性リンパ組織の誘導・維持機構や機能的役割を突き止めることは、DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 学説に関わる新たな基礎的知見を与え、予防的・先制的な新規疾患制御法の構築が期待される。

F. アトピー性皮膚炎の痒みを形成する IL-31 の産生抑制薬創出

アトピー性皮膚炎は激しい痒みにより生活の質が著しく損なわれる疾患で、掻きむしることが炎症をさらに悪化させるため痒みの抑制は重要課題である。ヘルパーT 細胞から産生されるサイトカイン IL-31 が本疾患の掻痒惹起物質として機能しており、実際に抗 IL-31 受容体抗体が開発・上市に至っている。しかしながら、抗体製剤は高価かつ注射薬であるため、安価かつ利便性の高い経口薬のニーズは高い。以前に私達は、DOCK8 を欠損した患者が重篤なアトピー性皮膚炎を高率に発症するとの報告に着目し、DOCK8 欠損マウスとそのT細胞の詳細な解析から、転写因子 EPAS1 (別名 HIF2 α) が別の転写因子 SP1 とヘテロ二量体を形成することで IL-31 転写を ON にしていることを突き止めた (Yamamura K. et

al., *Nat. Commun.* 8:13946, 2017). また, EPAS1 は細胞質から核に移行して機能するが, その核移行性に機能的に関わることでアトピー性皮膚炎の発症と重症度を規定する特定の一塩基多型 (rs17673268, c.1790C>T; p.Ala597Val) を DOCK8 エキソン領域内に同定した (Kunimura K. et al., *Allergy*. 77:3670-3672, 2022).

これらの知見から, EPAS1-SP1 はアトピー性皮膚炎の痒みを根元から断つための新たな創薬標的になると考え, 私達は IL-31 産生阻害活性を持つ低分子化合物を同定するべく独自のスクリーニングカスケードを構築し, 化合物スクリーニングを行った. その結果, EPAS1 と SP1 の PPI (Protein-protein interaction) を阻害することで T 細胞の IL-31 産生やアトピー性皮膚炎モデルマウスの搔破行動を抑制する低分子化合物 (IPHBA と命名) を同定し, 本経路が搔痒抑制薬となることの基礎的な概念実証 (PoC) の取得に成功した (Kamikaseda Y. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 148:633-638, 2021). しかし, 大学発の創薬を困難にしている“死の谷”を超えるためには, IPHBA よりもさらに薬効と物性が向上した開発候補化合物の同定と, その作用メカニズムに関する基盤的な知見をさらに集める必要があると考えた.

そこで今年度は, アッセイ系の改良・見直しを経て新たな化合物ライブラリーから約 1 万個のスクリーニングを実施し, 3 種類 (3 段階) のアッセイにより有望かつ新規のヒット化合物構造を複数得ることに成功した. 現在はこれらの類縁体の活性情報を取得中である. 今後, これらの化合物についてその詳細な作用メカニズムを解明するとともにリード最適化 (Hit to Lead) を行った上で企業連携・企業導出を目指す.

G. 共同研究

今年度のその他の研究成果として, 好中球の ROS 産生における DOCK2-CD11c 軸の発見 (米国 Harvard Medical School・Dr. Yuki K. らとの共同研究: *Front. Immunol.* 16:1692451, 2025), PLD1 が好中球による NET 形成と血栓症に必須であることの証明 (九州大学生体防御医学研究所先端研究開発室・宇留野武人准教授らとの共同研究: *Front. Immunol.* 16:1666184, 2025) に関して論文発表を行った.

また, 来年度以降の論文発表に向けて, 間質性肺疾患患者における肺胞洗浄液中マクロファージの免疫プロファイリング (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野・高野智嗣助教らとの共同研究), 炎症性皮膚疾患患者の PBMC 内に潜む希少免疫細胞種の同定 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野・山村和彦助教らとの共同研究), 不妊症や産科的疾患の診断および予測バイオマーカー検証のための前向きコホート研究 (九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学分野・廣谷賢一郎助教らとの共同研究), 寄生原虫である赤痢アメーバと宿主免疫の攻防およびその分子実態 (長崎大学熱帯医学研究所・見市文香教授らとの共同研究) について研究活動を進めた.

業績目録

原著論文

1. Koutsogiannaki S., Hou L., Alhamdan F., Mastali M., Murray C., Van Eyk J., Kunimura K., Yuki K. (Nov 2025)
DOCK2 as a novel CD11c ligand in neutrophils to regulate reactive oxygen species production.
Frontiers in Immunology 16:1692451.
2. Aihara R., Takahashi M., Morino K., Matsubara K., Kunimura K., Nishikimi A., Izumi Y., Bamba T., Fukui Y., Uruno T. (Oct 2025)
Phospholipase D1 is a critical mediator of neutrophil extracellular trap formation and venous thrombosis.
Frontiers in Immunology 16:1666184.
3. Morino K., Akiyoshi S., Matsubara K., Sugiura Y., Izumi Y., Yotsumoto S., Yamamura K., Maeda R., Takahashi M., Nakata K., Bamba T., Nakahara T., Sakata D., Uruno T., Fukui Y., Kunimura K. (Oct 2025)
Sulfotransferase SULT2B1 contributes to the epithelial-immune microenvironment homeostasis in imiquimod-induced psoriatic dermatitis.
Frontiers in Immunology 16:1632426.

著書

1. 國村 和史, 福井 宣規. (2025 年 5 月)
免疫学各論—獲得免疫—抗原提示細胞.
戸田新細菌学 改訂 35 版, 963-972, 南山堂, 東京.

受賞

1. 國村 和史. (2025 年 12 月)
2025 年度日本生殖免疫学会賞.
2. 森野 健児. (2025 年 7 月)
第 27 回生医研リトリート 2025, Most Excellent Oral Presentation Award.

学会発表等

1. 國村 和史. (2025/12/12)
妊娠成立・維持に働く胎児保護分子の実証と制御法開発. (口頭発表)
JSTACT-X「生命現象と機能性物質」第 4 回領域会議, 大阪.
2. 國村 和史, 廣谷 賢一郎, 杉浦 悠毅, 和泉 自泰, 森野 健児, 岩崎 健, 宮田 完二郎, 森 健, 大川 恭行, 小田 義直, 加藤 聖子, 福井 宣規. (2025/12/10)
Cholesterol sulfate prevents maternal-fetal conflict by locally modulating immune reactivity. (口頭発表)

およびポスター発表)

第 54 回日本免疫学会学術集会, 姫路.

3. 森野 健児, 秋好 紗弥香, 福井 宣規, 國村 和史. (2025/12/10)

Sulfotransferase SULT2B1 Maintains the Epithelial-Immune Microenvironment Homeostasis in Imiquimod-Induced Psoriatic Dermatitis. (ポスター発表)

第 54 回日本免疫学会学術集会, 姫路.

4. 國村 和史, 廣谷 賢一郎, 杉浦 悠毅, 高橋 政友, 和泉 自泰, 森野 健児, 岩崎 健, 宮田 完二郎, 森 健, 大川 恭行, 馬場 健史, 佐々木 裕之, 小田 義直, 加藤 聖子, 福井 宣規. (2025/12/6)

Sulfated cholesterol prevents maternal-fetal conflict by locally suppressing immune reactivity in pregnancy. (口頭発表)

第 40 回日本生殖免疫学会学術集会, 大阪.

5. 國村 和史. (2025/12/5)

マルチオミクス手法を駆使した母胎環境起因性 ADHD の発症機構の解明. (口頭発表)

第 9 回先進医薬研究報告会, 東京.

6. 國村 和史. (2025/11/28)

転写因子 EPAS1 を標的とした新規 IL-31 産生抑制化合物の探索. (ポスター発表)

第 13 回 TR 推進合同フォーラム・ライフサイエンス技術交流会, 福岡.

7. 廣谷 賢一郎, 國村 和史, 福井 宣規, 加藤 聖子. (2025/11/4)

胎児母体境界における新規の免疫特権環境形成機構の解明. (口頭発表)

第 33 回日本胎盤学会学術集会, 東京.

8. Kenji Morino, Sayaka Akiyoshi, Keisuke Matsubara, Yoshinori Fukui, Kazufumi Kunimura. (2025/7/22)

Breastfeeding-mediated maternal IgE transfer develops antigen-specific food allergy in offspring mice. (口頭発表)

第 27 回生医研リトリート 2025, 唐津.

9. Keisuke Takeda, Keisuke Matsubara, Kosuke Tomimatsu, Yuma Ito, Kaori Tanaka, Chie Kikutake, Kenji Morino, Sayaka Akiyoshi, Yuta Amagai, Kenji Inaba, Mikita Suyama, Yasuyuki Ohkawa, Yoshinori Fukui, Kazufumi Kunimura. (2025/7/22)

DOCK2-driven translational shutdown of IFN γ limits airway inflammation by preventing tertiary lymphoid structure formation in neonates. (ポスター発表)

第 27 回生医研リトリート 2025, 唐津.

10. 廣谷 賢一郎, 國村 和史, 福井 宣規, 加藤 聖子. (2025/4/27)

コレステロール硫酸による胎児—母体境界領域における新しい免疫特権環境形成機構について. (口頭発表)

第 81 回九州・沖縄生殖医学会, 福岡.