

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た。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。

2025 年度（令和 7 年度）は、須山幹太（教授）、邵睿祺（学術研究員）、大学院生 5 名および Wooyoung Jang（訪問研究員；蔚山大学校医科大学より）の体制で研究を開始した。Wooyoung Jang が 2025 年 6 月をもって訪問研究員を終了し帰国した。2026 年 3 月に李祖平と呂易柔が修士号を、曲酌が博士号を取得した。

A. スプライシング制御因子に影響を及ぼす変異によって引き起こされる異常スプライシングの網羅的探索

RNA スプライシングは高度に制御された過程であり、スプライス部位やスプライソソームだけでなく、スプライシング制御因子（splicing regulatory element, SRE）など、多様な調節要素が関与している。SRE は pre-mRNA 上に存在するシス因子であり、その機能および位置に基づいて、exonic splicing enhancer (ESE), exonic splicing silencer (ESS), intronic splicing enhancer (ISE), および intronic splicing silencer (ISS) に分類される。これらの因子は、SR タンパク質ファミリーや hnRNP タンパク質ファミリーなどのトランススプライシング因子をリクルートし、スプライス部位の認識およびスプライソソームの形成を促進または抑制する。

今まで、多くの研究はスプライス部位近傍の変異に着目しており、SRE 内の変異がスプライシングにどのような影響を与えるのかについての解析はまだ網羅的に行なわれていない。

そこで、本研究では 1000 Genomes Project に含まれる 235 人の個人について、個

人特異的なゲノムデータを構築し、それに対応するトランスクリプトームデータを用い、スプライシング制御因子に影響を及ぼす変異による異常スプライシングイベントの探索を行った。先行研究で報告された 238 種類の ESE モチーフおよび 87 種類の ISE モチーフ（いずれも 6 bp）を用いて解析を行った結果、12 個の ESE 生成変異、1 個の ESE 破壊変異、3 個の ISE 生成変異、ならびに 2 個の ISE 破壊変異と、それらに関連する異常スプライシングイベントを同定した。これらのイベントの内訳は、エクソン伸長が 6 件、エクソン収縮が 4 件、偽エクソン活性化 (pseudo-exon activation) が 8 件であった。これらのイベントは、スプライス部位近傍のみに着目した従来の解析では見落とされていた可能性が高い。

以上の結果から、SRE 内の変異はトランススプライシング因子を介してスプライシング制御に影響を及ぼし、遺伝子機能に影響を与える可能性が示唆された。異常スプライシングイベントと関連する変異を網羅的に同定することは、潜在的な疾患関連変異の発見につながると考えられる。

B. ヒトにおける再帰的スプライシングイベントの探索

近年、次世代シーケンシング技術の発展により、RNA スプライシング機構の詳細な解析が可能となってきた。その中で、長大なイントロンが一度に除去されるのではなく、複数の段階を経て順次切除される再帰的スプライシング (recursive splicing, RS) と呼ばれるプロセスが報告されている。RS はショウジョウバエにおいて最初に発見され、全ゲノム中で多数の RS サイトが同定されている一方、ヒトにおける RS の網羅的解析は十分に進んでおらず、その頻度や構造的特徴については未だ不明な点が多い。従来の RNA-seq は成熟転写産物を主な解析対象とするため、転写途中の中間体を捉えることが困難であり、RS のような共転写的なスプライシングイベントを網羅的に解析するには限界がある。本研究では、新生 RNA を対象とする nascent RNA-seq (naRNA-seq) データを用いることで、ヒトにおける RS イベントを網羅的に同定することを目的とした。

本研究は、GEO データベースより取得したヒト由来 naRNA-seq データおよび対応する mRNA-seq データをリファレンスゲノムにマッピングし、スプライス部位の検出を行った。その結果、naRNA-seq でのみ見られる 3' スプライス部位であることや RS 部位に特有の配列である AGGT 配列の存在などの条件を満たす 87 個の RS 候補イベントを同定した。同定された RS 候補イベントのうち、2 か所はすでに RS 部位として報告され、それ以外の候補についても、一般的な 3' スプライス部位に見られる配列特徴と類似した特徴を有していることが確認された。さらに、スプライス部位の強度解析から、RS 部位は同一イントロン内の他の AGGT 配列と比較して高いスプライス部位スコアを示し、機能的なスプライス部位として認識される可能性が高いことが示唆された。また、3' スプライス部位周辺における branch point やポリピリミジントラク

ト領域など、一般的な 3' プライスサイトサイトに見られる配列特徴と類似した特徴を有していることが確認された。さらに、本解析により、一つのイントロン内に複数の RS 部位を有し、多段階のスプライシング過程が想定される新規の RS 候補イベントも複数同定された。

以上の結果から、naRNA-seq と mRNA-seq データを統合的に解析する手法は、ヒトにおける再帰的スプライシングイベントを同定する上で有効であり、新規 RS 候補の検出を可能にすることが示された。今回の網羅的な RS 部位の同定により、将来的にはこれらが転写後制御や遺伝子発現制御に果たす生理的意義の理解がさらに進展すると期待される。

C. 統合的かつ正確なアノテーションによる現行のナンセンス介在性 mRNA 分解ルールの改善

早期終止コドン (PTC) を生じる変異は、ヒトの遺伝性疾患の主要な原因の一つであり、その影響を正確に評価することが極めて重要である。ナンセンス介在性 mRNA 分解 (NMD) は、PTC を含む mRNA を分解することで、短縮タンパク質の産生を防ぐ監視機構である。これまでの研究により、PTC の位置に依存するルールが NMD 効率の主要な決定要因であることが示されてきたが、それだけでは変動の一部を説明しきれていない。

そこで、現行の NMD 回避ルールの適用範囲を改善するため、1086 人分の対応するヒトゲノムおよびトランスクリプトームデータを用い、多塩基変異 (MNVs)、翻訳状態、RNA アイソフォーム発現を正確なアノテーションの一部として考慮することで、NMD 効率を再評価した。統合データ解析と正確なアノテーションにより、NMD 効率の説明力は 12.0% 向上した。さらに、アレル頻度の高い変異、あるいはゲノム保存性の低い領域に生じる変異は、MNVs の存在やリボソームによる翻訳の欠如によって NMD を回避することを見いだした。これらの結果は、ナンセンス変異の影響評価において、正確なアノテーションが重要であることを示すものである (原著論文 5)。

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。

45 例の PD 患者、13 例の健常対照、13 例の APS 患者を対象に、Affymetrix マイクロアレイプラットフォームを用いて CSF 中 miRNA 発現を解析した。発現差を示す miRNA を、PD 全体、PD サブタイプ間、ならびに非定型パーキンソン症候群 (APS) の比較解析により同定した。生物学的に意味のあるバイオマーカー候補 miRNA を優先的に抽出するため、発現差解析結果を、実験的に支持された miRNA-標的相互作用、タンパク質間相互作用ネットワークのトポロジー、Gene Ontology の生物学的プロセスのアノテーション、ならびに PD 関連知識ソースと統合し、不均質ネットワーク上でランダムウォーク・ウィズ・リスタートに基づく伝播解析を行った。識別性能は、ロジスティック回帰を用いた層化 5 分割交差検定により評価した。

その結果、PD では CSF miRNA における全 PD 共通のコアが認められた一方で、振戦優位型 (TD) と姿勢不安定・歩行障害型 (PIGD) サブタイプの直接的な分子レベルでの分離は限定的であり、PIGD 対 TD の直接比較では、多重検定補正後に有意に残る miRNA はなかった。ネットワーク伝播解析により、PD に関連する 3 つの機序的軸、すなわち金属・ミトコンドリア解毒軸、コリン作動性シナプス軸、RNA 編集防御軸が同定された。優先候補の中では、hsa-miR-4487 が最も一貫したシグナルとして浮上し、3 つすべての伝播軸にまたがって認められ、同一コホート内での識別性能として、PD 対対照 (AUC = 0.790)、APS 対 PD (AUC = 0.675)、PIGD 対 TD (AUC = 0.702) で有意性を示した。PD 対対照の比較では、hsa-miR-4487 と hsa-miR-877-5p の組み合わせが、組み合わせとして最高の AUC (0.906) を達成した。今回の解析から、hsa-miR-4487 が最も有力な CSF miRNA バイオマーカー候補として同定された。

業績目録

原著論文

1. Hayashi Y., Hino S., Sato T., Kashio S., Otsubo K., Saito K., Sato B., Kawano N., Saito D., Miura M., Suyama M., Nakao M., Kobayashi S. (Sep 2025)
Repressive S-adenosylmethionine biosynthesis status inhibits transcription of HeT-A retrotransposon in the germline of *Drosophila*.
J. Biochem. 178(4):217-228.
2. Haratake N., Takamori S., Isozaki H., Shigeta K., Kikutake C., Ozawa H., Bhattacharya A., Nakashoji A., Suyama M., Takenaka T., Yoshizumi T., Osoegawa A., Hata AN., Kufe D. (Aug

2025)

Activation of APOBEC3 cytidine deaminases and endogenous retroviruses is integrated by MUC1-C in NSCLC cells.

Cell Death Discov. 11(1):372.

3. Shimokawa S., Fukushima M., Shimokawa S., Hisai T., Tao Y., Zhao H., Funatsu J., Notomi S., Ishikawa K., Arima M., Kikutake C., Suyama M., Tanaka K., Ohkawa Y., Sonoda KH., Murakami Y. (Oct 2025)

Preclinical Evaluation of Pitavastatin Nanoparticles for Preserving Cone Photoreceptors in Mouse Models of RP.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 66(13):15.

4. Takamori S., Haratake N., Bhattacharya A., Kikutake C., Ozawa H., Shigeta K., Nakashoji A., Isozaki H., Shimokawa M., Suyama M., Hashinokuchi A., Takada K., Toyokawa G., Yamada Y., Takenaka T., Taguchi K., Yamaguchi M., Yoshizumi T., Hata AN., Kufe D. (Nov 2025)

MUCIN 1 confers inflammatory memory of tyrosine kinase inhibitor resistance in non-small cell lung cancer.

Signal Transduct Target Ther. 10(1):389.

5. Iha H., Kikutake C., Suyama M. (Nov 2025).

Integrative and accurate annotations enhance current nonsense-mediated mRNA decay rules.

Nucleic Acids Res. 53(22):gkaf1306.

6. Tanito K., Munekawa S., Kikutake C., Minamihata K., Ward A., Nii T., Kishimura A., Kamiya N., Barrera FN., Suyama M., Mori T., Katayama Y. (Jan 2026).

Screening the Human Proteome for Peptides Targeting the Acidic Environment of Tumor Tissues.

Chem Pharm Bull (Tokyo) 74(3):224-231.

7. Fukui T., Watanabe M., Kobayashi R., Yamada T., Nakano K., Tanaka K., Harada A., Okamura T., Sonoda KH., Ohkawa Y., Sumiya E., Shao R., Suyama M., Taniuchi I., Kojo S., Sawa S. (Mar 2026).

A hierarchical Rorc(γ t) cis-regulatory cascade orchestrates differentiation of ROR γ t⁺ innate immune cells.

Immunity. S1074-7613(26)00054-3.

学会発表

1. Zhuo Qu, Chie Kikutake, Mikita Suyama. (2025/05/22-27)

Genome-wide identification and analysis of great apes-specific splice sites. (ポスター発表)

European Human Genetics Conference 2025, Milan, Italy.

2. Zhuo Qu, Chie Kikutake, Mikita Suyama. (2025/07/08-10)
Genome-wide identification and analysis of human/ape-specific splice sites. (ポスター発表)
第 26 回日本 RNA 学会年会, 仙台, 日本.
3. Zhuo Qu, Chie Kikutake, Mikita Suyama. (2025/11/03-05)
Genome-wide identification and analysis of human/ape-specific splice sites. (ポスター発表)
Asia RNA Club Symposium 2025, Seoul, Korea.
4. Zuping Li, Zhuo Qu, Mikita Suyama. (2025/11/03-05)
Genome-wide identification of abnormal splicing caused by variants affecting SREs. (ポスター発表)
Asia RNA Club Symposium 2025, Seoul, Korea.
5. Yijou Lu, Zhuo Qu, Ruiqi Shao and Mikita Suyama. (2025/11/03-05)
Exploration of recursive splicing events in humans. (ポスター発表)
Asia RNA Club Symposium 2025, Seoul, Korea.
6. Zhuo Qu, Chie Kikutake, Mikita Suyama. (2025/12/10-13)
Genome-wide identification and analysis of human/ape-specific splice sites. (ポスター発表)
GIW XXXIV ISCB-Asia 2025, Hong Kong, China.

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 7 年度は科研費の基盤研究 B, 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、胎生期における骨髓形成機構の解明、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 2025 年 4 月に医学系研究院博士課程に小林怜央が入学し、テクニカルスタッフの小林水無瀬が参加した。また、福井卓磨が学術振興会特別研究員 PD に採用された。7 月に前期研究室配属では医学科 3 年次の大内ハ瑠、加藤佳以理、石野愛華、生命科学科 3 年次の奥田琉菜が配属された。2025 年 9 月末に住谷瑛理子が共同研究員を終了し、2026 年 1 月から渡邊美幸が共同研究員として参加した。2026 年 3 月に医学系研究院修士 2 年の吉田颯一郎が医学修士の学位を取得した。3 月末にテクニカルスタッフの小林水無瀬と学術振興会特別研究員の福井卓磨が退職、博士課程学生の高橋紘彰が退学した。

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 γ 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 をはじめとする自然免疫系のリンパ球に特有の ROR γ t 発現制御機構を解明し, 論文発表に至った (原著論文 4) .

b. 腸管免疫寛容の誘導に関与する ROR γ 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 γ 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 γ 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 γ 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, 論文発表に至った (原著論文 4) .

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 α および LT β 発現細胞の可視化を目的とした LT α -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 α -EGFP 陽性細胞を新規同定した. これらの LT α -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 γ 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, 現在論文作成を進めている.

d. パイエル板形成に必要なケモカイン発現調節因子の同定

パイエル板は腸管関連リンパ組織の一種であり, T 細胞依存的な腸管内の抗原特異的抗体産生場として機能する. パイエル板は胎仔期に ILC3 の一種である LTi 細胞のパイエル板予定領域への集簇が引き金となって形成が開始される. これまでの研究では予定領域から産生される CXCL13 が LTi 細胞の集簇に重要であることが報告されていた. 一方, LTi 細胞特異的な CXCR4 の欠損はパイエル板の形態異常 (T-B 細胞境界の不明瞭化) を引き起こすことも報告されていたが, 腸管内にユビキタスに発現する CXCL12 に

対し, LTi 細胞がどのようなメカニズムでパイエル板選択的に応答するかはこれまで不明であった. 我々は, 細胞内シグナル分子 phospholipase C-related inactive protein 2 (PRIP2) 欠損が CXCR4 の細胞膜への局在制御を障害し, パイエル板形成を選択的に障害することを明らかにし, 現在論文作成を進めている.

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, 骨髓造血を正常に行い, 免疫細胞を粘膜組織に恒常的に供給する必要がある. マウス的大腿骨では胎生 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髓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髓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髓形成が遅延することから, 骨髓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, 骨髓形成中期以降は Adipo-CAR と呼ばれる骨髓ストローマ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, 論文発表に至った (原著論文 5) .

また, Adipo-CAR は重力負荷が軽減されたマウスにおいて RANKL を発現し, 破骨細胞分化を誘導することで骨粗鬆症を誘発することを明らかにし, 論文報告した (原著論文 3) .

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 は骨髓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, 繊維芽細胞における 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うることを明らかにし、論文報告した（原著論文 1）。

また、パイエル板 M 細胞ポケットの直下に存在する腸管マクロファージである LysoDC が腸内細菌に由来する代謝産物であるピルビン酸に応答し、樹状突起を伸長することで抗原採取とプロセッシングを行い、獲得免疫応答の誘導に至ることを解明し、論文発表した（原著論文 2）。

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. Nonaka D., Yoshida S., Nakano K., Li X., Okamura T., Umemoto E., Yamada T., Watanabe M., Jinno S., Ito M., Tsuda M., Noguchi N., Jiang J-X., Sumiya E., Sawa S. (Oct 2025)
Fibroblast-derived CSF1 maintains colonization of gut mucosal macrophage to resist bacterial infection.
Mucosal Immunology. 18(5):1113-1123.

2. Nakanishi K., Ajiro T., Yukishima K., Tsukamoto Y., Kikuta J., Sawa S., Tomura M., Kinoshita N., Suzuki A., Arai S., Maeshima K., Shimanuki W., Ichisawa T., Katakai T., Hayasaka H., Ishii M., Umemoto E. (Dec 2025)
Pyruvate-GPR31 axis induces LysoDC dendrite protrusion to M cells for effective immune responses.
Gut Microbes. 17(1):2536089.
3. Gochi K., Sumiya E., Sakitani N., Otsuka Y., Muratani M., Sawa S., Ochi H., Sawada Y., Nakahama K-I., Shinohara M. (Feb 2026)
A Novel Stromal Cell Source of RANKL during Sustained Osteoclast Activation in Disuse Osteoporosis.
The Journal of Physiology. 604(3):1235-1254.
4. Fukui T., Watanabe M., Kobayashi R., Yamada T., Nakano K., Tanaka K., Harada A., Okamura T., Sonoda K-H., Ohkawa Y., Sumiya E., Shao R., Suyama M., Taniuchi I., Kojo S., Sawa S. (Mar 2026)
A hierarchical *Rorc*(γt) *cis*-regulatory cascade orchestrates differentiation of ROR γt^+ innate immune cells.
Immunity. 59(4):953-969.e10.
5. Sumiya E., Saeki K., Nakano K., Kikutake C., Kurisaki N., Nakaima N., Kurumata-Shigeto M., Kitada Y., Morioka Y., Go Y., Suyama M., Yoshimura Y., Goto M., Ito M., Nakayama M., Akiyama H., Peduto L., Okamura T., Matsushita Y., Sawa S.
Medullary cavity expansion is mediated by distinct cell populations during fetal bone development.
Nature Communications. in press

著書

1. 澤 新一郎. (2025 年 10 月)
3 型自然リンパ球による腸管恒常性維持.
炎症と免疫 2025. 33(6):459-462, 先端医学社, 東京.

受賞

1. 吉田 颯一郎. (2025 年 7 月)
Best Discussor Award — Session 2 —
第 27 回生医研リトリート, 佐賀.
2. 福井 卓磨. (2026 年 2 月)
藤井徳夫 研究奨励基金『国際学術論文掲載料支援』採択
2025 年度 九州大学.

学会発表

1. 澤 新一郎. (2025/6/20-21)
Phospholipase C-related but catalytically inactive proteins regulate gut-associated lymphoid tissue development. (ポスター発表)
第 34 回 Kyoto T Cell Conference (KTCC), 京都.
2. 小林 怜央, 福井 卓磨, 住谷 瑛理子, 澤 新一郎. (2025/6/20-21)
ILC3-intrinsic Runx/Cbfb is essential for ILF formation. (口頭発表)
第 34 回 Kyoto T Cell Conference (KTCC), 京都.
3. Kobayashi Reo, Fukui Takuma, Sumiya Eriko, Sawa Shinichiro. (2025/7/22-23)
LTi-like cells form gut lymphoid tissues through distinctive Runx/Cbfb-dependent differentiation.
(口頭発表)
第 27 回生医研リトリート, 佐賀.
4. Yoshida Soichiro, Nonaka Daichi, Sumiya Eriko, Sawa Shinichiro. (2025/7/22-23)
Fibroblast-derived CSF1 supports gut mucosal macrophage pool and resistance to bacterial infection.
(ポスター発表)
第 27 回生医研リトリート, 佐賀.
5. 澤 新一郎. (2025/8/26-28)
免疫応答の場を作る細胞. (口頭発表)
第 26 回免疫サマースクール 2025 in 米子, 鳥取.
6. Kobayashi Reo, Fukui Takuma, Sumiya Eriko, Sawa Shinichiro. (2025/12/10-12)
LTi-like cells form gut lymphoid tissues through distinctive Runx/Cbfb-dependent differentiation.
(口頭発表)
第 54 回日本免疫学会学術集会 2025, 兵庫.
7. 澤 新一郎. (2026/1/19-21)
1 細胞解析による Flu 感染症重症化経路の推測と答え合わせ. (シンポジウム)
第 10 回理論免疫学ワークショップ, 新潟.
8. 澤 新一郎. (2026/3/3-6)
骨髓腔形成を担う間葉系細胞の同定. (特別講演)
第 2 回 International Conference on Immunity and Cognition: integration of multidisciplinary approaches of Neuroscience, Endocrinology, Metabolic and Osteoimmunology (IC2NEMO), 新潟.
9. 澤 新一郎, 山田 大翔. (2026/3/5-6)
Dysregulated antiviral IFN dynamics links aging and fibroblast-centered lung immunopathology.
(ポスター発表)
ムーンショット型研究開発事業「ウイルス-人体相互作用ネットワークの理解と制御」2025 年度班会議, 大阪.
10. 澤 新一郎. (2026/3/13-14)

破骨細胞ニッチからみた骨髄発生と骨折修復プロセスの共通点. (招待講演)

第 12 回先進イメージング医学研究会・学術集会, 兵庫.

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、単細胞 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. 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、免疫染色により海馬に $V\gamma 6^+ \gamma \delta T$ 細胞が局在することが認められた。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社交性の異常や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。

B. 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ーシス実験を行った。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。

C. 老化特異的スルファチド抗体による中枢神経系疾患の治療法の開発

老化に伴って出現する炎症誘発細胞は慢性炎症を惹起し、アルツハイマー病などの神経変性疾患や脳梗塞のような重篤な組織損傷にも関与する。若齢もしくは老齢マウスに脳梗塞を作製し、脳梗塞慢性期の脳細胞の scRNAseq 解析を行った。加齢に伴う顕著な変化として、抗体を産生する細胞である形質細胞が増加し、B 細胞受容体 (BCR) のクローナリティが老齢時に高いことを発見した。特に増加していた BCR 配列から抗体を作製し（以下、Clone#1 と呼ぶ）、抗原を探索したところ、硫酸化糖脂質であるスルファチドを認識することを見出した。Clone#1 抗体を用いた免疫染色では老齢マウスの脳組織だけで抗原が確認され、若齢脳や他の組織には抗原が認められなかった。若齢と老齢時の脳内のスルファチドを質量分析イメージングにより解析したところ、脂肪酸が長く、ヒドロキシ化されているもの（sulfatide(d18:1/h23:0) や (d18:1/h24:1) など）が老齢で増加することが分かった。これらのスルファチドの合成や、細胞表面に発現させることで、抗体との結合を確認予定である。スルファチドはオリゴデンドロサイトが構成するミエリンに多く存在していることが知られている。脳梗塞後のオリゴデンドロサイトでは老化により増殖能や発生・分化に関連する遺伝子発現が低下することから、損傷からの回復が遅れることが示唆された。オリゴデンドロサイトの分化における Clone#1 抗体の影響を調べるために、ヒト iPS 細胞から神経系の細胞に分化誘導する際に Clone#1 抗体を添加すると、アルツハイマー病患者由来の iPSC からオリゴデンドロサイトへの分化を促進することが分かった。一方で、アストロサイトや神経細胞への分化には影響がなかった。さらに、in vivo での Clone#1 抗体の効果を検証するために、ミエリンの損傷を引き起こす病態である多発性硬化症マウスモデルの EAE モデルや脳梗塞マウスモデルに Clone#1 抗体を投与したところ、症状の改善効果が認められた。脳梗塞では老齢時でのみ症状が改善され、老齢特異的

なスルファチドの発現が重要であることが示唆された。脳梗塞患者の血漿の抗スルファチド IgG 抗体は加齢とともに増加し、一方で、抗スルファチド抗体の濃度が高い患者ほど脳梗塞後の神経症状を評価する NIHSS の回復率が良いことが分かった。以上より、老齢時や病態時に特異的なスルファチドが合成され、それに対する自己抗体が産生されることで老化に抗うような保護的な役割を担っていることが明らかになった。スルファチドに対する抗体はオリゴデンドロサイトの分化や増殖を促すことでミエリンを再生させ、神経症状を改善することが示唆された。今後は、Clone#1 抗体が老化やアルツハイマー病による認知機能の改善効果があるかどうか検証予定である。

業績目録

原著論文

1. 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. (Jul 2025)
Claudin-3 deficiency inhibits allergic responses in an ovalbumin-induced asthma mouse model.
Allergol Int. 13:S1323-8930(24)00158-8.
2. Yamasaki A., Shintaku H., Harada A., Machara K., Tanaka K., Saeiki M., Ito M., Konishi H., Tsuda M., Prinz M., Kishi Y., Ohkawa Y., Yamamoto S., Masuda T. (Sep 2025)
Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A mediates mouse line- and fate-dependent cellular responses in Cx3cr1-Cre genetic tools.
Cell Rep. 23;44(9):116267.
3. Nonaka D., Yoshida S., Nakano K., Li X., Okamura T., Umemoto E., Yamada T., Watanabe M., Jinno S., Ito M., Tsuda M., Noguchi N., Jiang JX., Sumiya E., Sawa S. (Oct 2025)
Fibroblast-derived CSF1 maintains colonization of gut mucosal macrophage to resist bacterial infection.
Mucosal Immunol.18(5):1113-1123.
4. Dewa KI., Kaseda K., Kuwahara A., Kubotera H., Yamasaki A., Awata N., Komori A., Holtz MA., Kasai A., Skibbe H., Takata N., Yokoyama T., Tsuda M., Numata G., Nakamura S., Takimoto E., Sakamoto M., Ito M., Masuda T., Nagai J. (Dec 2025)
The astrocytic ensemble acts as a multiday trace to stabilize memory.
Nature. 648(8092):146-156.
5. Ohyagi M., Ito M., Iizuka-Koga M., Mise-Omata S., Yoshimura A. (Oct 2025)
Stage-specific roles of clonally expanded CD8⁺ T cells in regulating amyloid pathology in Alzheimer's disease models.

Nat Commun. 16(1):9458.

6. Komiyama S., Kodaira Y., Maeda R., Sugiura Y., Suzuki K., Saeki A., Kinashi Y., Oguchi H., Takano K., Onawa S., Matsui A., Sasaki E., Hattori-Muroi K., Kimura S., Fujimura Y., Ka Y., Ogura T., Hanaoka K., Ito M., Watarai H., Kaisho T., Udagawa N., Takahashi D., Hase K. (Jan 2026)
M-cell-dependent commensal uptake confers encephalitogenic phenotypes on $\gamma\delta$ T17 cells in Peyer's patches.
Proc Natl Acad Sci U S A. 13;123(2):e2506550123.

総説

1. 伊藤 美菜子. (2025 年 10 月)
神経系疾患における末梢由来免疫細胞.
医学のあゆみ. 295(1):73-77.
2. 伊藤 美菜子, 吉村 昭彦. (2026 年 2 月)
脳を守る制御性 T 細胞.
科学. 96(2):130-4.
3. 伊藤 美菜子. (2026 年 2 月)
中枢神経系の制御性 T 細胞の役割.
医学のあゆみ. 296(8):763-7.
4. 伊藤 美菜子, 高尾 智彬. (2026 年 3 月)
妊娠中の喘息やストレスが子供の喘息を悪化させるメカニズム.
臨床免疫・アレルギー科. 85(3):273-280.

学会発表

1. Minako Ito. (2025/6/19-20)
Effects of the immune response on the brain and lungs during development. (シンポジウム)
JCS2025, 大阪.
2. 伊藤 美菜子. (2025/9/11-13)
Mechanistic insights into ASD pathogenesis mediated by immune responses. (シンポジウム)
第 68 回日本神経化学学会大会, 名古屋.
3. 伊藤 美菜子. (2025/9/27-28)
脳梗塞後の免疫応答. (シンポジウム)
第 29 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 横浜.
4. 伊藤 美菜子. (2025/10/23-25)
母親の喘息やストレスによる子供の喘息増悪メカニズムの解明. (シンポジウム)
第 74 回日本アレルギー学会学術大会, 東京.

5. 伊藤 美菜子. (2025/11/8-9)
自閉スペクトラム症における免疫細胞の役割. (シンポジウム)
日本発達神経科学会第 14 回学術集会, 仙台.
6. 伊藤 美菜子. (2025/12/3-5)
自閉スペクトラム症における免疫—神経クロストークの解明. (シンポジウム)
第 48 回日本分子生物学会年会, 横浜.
7. Ayame Nagafuchi, Mana Iizuka, Ako Matsui, Akihiko Yoshimura, Minako Ito. (2025/12/10-12)
Identification of autoantibodies promoting remyelination in aging. (ワークショップ)
第 54 回日本免疫学会学術集会, 姫路.
8. 伊藤 美菜子. (2026/3/19-20)
中枢神経系疾患の免疫制御による新規治療法の開発. (シンポジウム)
第 25 回日本再生医療学会総会, 神戸.

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 RNA ポリメラーゼ II 転写装置-新生 RNA 解析法である mNET 法 (*Cell* 2015) 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 7 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 タンパク質欠失による転写終結破綻は複製ストレスを引き起こす (Nakayama, Qi et al., *EMBO Reports* 2026)

本研究では、がんで優位となった転写プログラムを明らかにする目的で、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 RNA 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分裂が停止していることがわかった。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、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 RNA ポリメラーゼ 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確認している。さらに，NELF タンパク質分解時には転写スピードの増加が検出され，転写終結因子のクロマチン上へのリクルートの減少が見られた。以上のように，NELF は転写スピードを制御することによって転写終結を促進し，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 (Nakayama, Qi et al., *EMBO Reports* 2026).

B. ヒストンメチル化修飾による転写開始と転写終結の間接的制御 (Kopczyńska, Nakayama et al., *EMBO Reports*, accepted)

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の転写への影響はほとんど調べられていない。そこで本研究では，転写伸長制御に重要とされ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，転写伸長のみならず，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。*SETD2* 不活性化がどのようなクロマチン環境変化を引き起こし，転写開始と転写終結に影響するのかは未だに明らかになっていない。(Kopczyńska, Nakayama et al., *EMBO Reports*, accepted).

業績目録

原著論文

1. Kopczyńska M., Nakayama C., Stepien A., Ito S., Imami K., Gdula M.R., Nojima T.*, Kamieniarz-Gdula K.* (Mar 2026)
SETD2 methyltransferase activity aids gene definition by promoting correct transcription initiation and termination.
EMBO Reports, Accepted.
2. Nakayama C., Fang Q., Daigaku Y., Aoi Y., Ito S., Takahashi M., Shimatani R., Minamisawa T., Ozturk Y., Kimura H., Shilatifard A., Tellier M., Nojima T.* (Feb 2026)
NELF prevents transcriptional readthrough into DNA replication zones in cancer cells.
EMBO Reports.
3. Ichihara K., Shiraishi T., Chadani Y., Kito Y., Shiraishi C., Hirata M., Takahashi Y., Kobo A., Hatano A., Matsumoto M., Machida K., Imataka H., Toyoda A., Mishihiro-Sato E., Nojima T., Ito T., Taguchi H., Nakayama K.I., Matsumoto A. (Nov 2025)
eIF2D promotes 40S ribosomal subunit recycling during intrinsic ribosome destabilization.
Nucleic Acid Research 53(22):gkaf1322.
4. Sethi A.J., Guarnacci M., Bilal M., Krishnan K.S., Hayashi A., Kanchi M., Nojima T., Preiss T., Eyras E., Hayashi R. (Apr 2025)
Single-molecule multimodal timing of in vivo mRNA synthesis.
BioRxiv preprint.

学会発表等

1. 野島 孝之. (2025/12/5)
非コード RNA 産生を監視する転写終結. (招待講演)
第 48 回日本分子生物学会, 横浜.
2. 中山 千尋. (2025/12/3)
エピジェネティクス依存がんにおける大規模転写リードスルーへの高感受性細胞死. (1P-159 ポスター発表)
第 48 回日本分子生物学会, 横浜.
3. 島谷 玲央. (2025/12/3)
ホルムアルデヒド誘導 Pol II 転写身長エラーとそれに由来する長鎖非コード RNA の細胞機能解析. (2P-136 ポスター発表)
第 48 回日本分子生物学会, 横浜.
4. 野島 孝之. (2025/11/5)

転写終結異常による長鎖非コード RNA 産生. (招待講演)

第 98 回日本生化学会, 京都.

5. 中山 千尋. (2025/11/5)

SETD2 のメチル基転移活性を介した RNA ポリメラーゼ II の転写機構および RNA の 3'末端プロセシングの制御. (3P-265 ポスター発表)

第 98 回日本生化学会, 京都.

6. ドン ユエ. (2025/11/4)

Deep learning model TransCRIMSON decodes the principles of RNA polymerase II transcription initiation. (ポスター発表)

Aisa RNA Club Symposium 2025, 韓国・ソウル.

7. 中山 千尋. (2025/7/8)

Gene-specific impact of SETD2 methyltransferase activity on transcription termination and pre-mRNA 3' cleavage. (O-10 口頭発表)

第 26 回日本 RNA 学会, 仙台.

8. 島谷 玲央. (2025/7/8)

Nuclear speckles retain premature transcription termination-derived RNAs in aldehyde-mediated cellular stress. (P-060 ポスター発表)

第 26 回日本 RNA 学会, 仙台.

9. ドン ユエ. (2025/7/8)

Deep learning model NascAInt (Kingfisher) decodes the principles of transcription initiation. (口頭発表)

第 26 回日本 RNA 学会, 仙台.

10. 野島 孝之. (2025/6/20)

RNA Polymerase II 転写とヒストン修飾. (招待講演)

第 18 回日本エピジェネティクス研究会, 福井.

受賞等

1. 中山 千尋. (2025/7/10)

日本 RNA 学会 優秀賞.

2. 藤田 賢一. (2025/4/1)

日本学術振興会 PD fellowship.

3. 中山 千尋. (2025/4/1)

日本学術振興会 DC2 fellowship.