

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02372

研究課題名(和文)胎生期免疫記憶による内臓脂肪炎症制御機構の解明

研究課題名(英文)Chronological impact of fetal immune memory on visceral adipose tissue inflammation

研究代表者

後飯塚 僚 (Goitsuka, Ryo)

東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・教授

研究者番号：50301552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：胎生期に形成される免疫記憶は免疫系の発達や内臓脂肪炎症などの成人病に対する感受性と関連することが示唆されている。本研究ではRAG2遺伝子の転写履歴を持つリンパ球細胞を追跡できるシステムを作製し、胎生期に発生・分化するB細胞の成体B細胞プールへの寄与ならびに性状について比較解析した。その結果、成体腹腔、脾臓および骨髄におけるCD5陽性B細胞の約10%は胎生期由来であり、その殆どは変性自己抗原と反応するB細胞抗原受容体(BCR)を発現した。自然抗体を産生する骨髄形質細胞のBCRは胎生期由来B細胞と類似性を示すことから、成体で維持される胎生期B細胞から供給されることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹腔などの脂肪組織に局在するB細胞は胎生期造血系に由来し、広域交差反応性の自然抗体や抑制性サイトカインIL-10を産生することで免疫制御に関与すると考えられてきた。しかしながら、表現型を軸とした既存の解析手法では胎生期B細胞の免疫記憶と成体疾患の直接的な関連性を解析することは不可能であった。本研究で作製した生理的条件での胎生期B細胞の遺伝学的細胞系譜追跡システムを用いた知見はこれまでの胎児肝細胞移入を用いた研究成果を生理的条件下で厳密に確定するものであり、今後、内臓脂肪炎症などの免疫疾患における胎生期B細胞の機能解析の応用基盤を構築するものである。

研究成果の概要(英文)：B-1a B cells have been demonstrated to develop during the embryonic period and play a major role in natural antibody secretion and immune regulation. In the present study, we created a highly efficient temporally controllable RAG2-based lymphoid lineage cell labeling and tracking system to understand the biological properties of B-1a cells generated during the embryonic period. This approach revealed that many B-1a cells with a history of RAG2 expression during the embryonic period persist in the adult B-1a compartment. Furthermore, neonatal depletion of B cells caused the loss of bone marrow IgM+ plasmablasts/plasma cells that had expressed RAG2 during the embryonic period, indicating a continuous replenishment from the adult B-1a cell compartment with RAG2 expression history during the embryonic period. These findings define the importance of B-1a cells generated during the embryonic period for natural IgM production under native hematopoietic conditions.

研究分野：基礎獣医学

キーワード：早期ライフステージ 免疫系 B細胞 自然抗体

1. 研究開始当初の背景

過栄養や運動不足などの生活習慣の変化に関連した肥満に伴う II 型糖尿病などの内臓脂肪炎症に起因する疾患は遺伝的な要因以外に、妊娠時の胎生期栄養環境が関与するという”Developmental Origins of Health and Disease: DOHaD” 仮説がレトロスペクティブな疫学研究から注目を集めつつある。これに関連して、胎生期栄養環境要因による DNA メチル化などのエピゲノムの変化や食餌によって変化する腸内細菌叢由来の短鎖脂肪酸の血流を介した胎仔組織への直接的影響が最近報告されている。一方、腸内細菌叢と密接に関連し、内臓脂肪炎症を制御することが知られている免疫システムの関与については明確になっていない。これに関連して、胎生期に卵黄嚢や胎児肝臓の前駆細胞から一過性に分化する胎児型 B 細胞(B1 細胞)は発生過程でアポトーシスした細胞由来の自己抗原と交差反応する広域交差反応性の限定された抗原受容体を発現し、成体においては主に腹腔や胸腔に存在する内臓脂肪組織で自己複製により維持され、腸管免疫などに関与すると考えられている。しかしながら、胎児型 B 細胞が広域交差反応性の抗原受容体を介して胎生期栄養環境を認識・記憶し、それが肥満やインスリン抵抗性などの内臓脂肪炎症に「胎生期免疫記憶」として影響を与える可能性については明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究は胎生期に発生・分化する胎児型 B 細胞に着目し、本細胞が広域交差反応性の抗原受容体を介して変性自己抗原ならびに腸内細菌由来成分を認識することに基づき、胎生期栄養環境を記憶することで成体における内臓脂肪炎症の制御に関与している可能性を検討するものである。胎児型 B 細胞を独自技術である “胎生期という時空間に発生・分化する B 細胞” として遺伝学的に検証可能なシステムを用いることで胎生期栄養環境が成体の内臓脂肪炎症の発症に「胎生期免疫記憶」として関連することを立証し、妊娠時の栄養療法による内臓炎症疾患の予防獣医学・医学の進展に貢献することを目指すものである。

3. 研究の方法

胎児型 B 細胞は CD5 などの環境要素 (刺激など) によって変化する「表現型」を基準として成体型 B 細胞と区別され、脂肪組織で代謝・炎症に関与する B 細胞の解析についても同様であり、胎生期に発生・分化した細胞である根拠を明確に示した研究はない。時期特異的に遺伝子を操作する技術として、タモキシフェン投与による Cre 組換え酵素とエストロゲン受容体融合体 (CreER) の核内移行を利用する方法が汎用されているが、タモキシフェンはエストロゲンアンタゴニストであることから、用量によっては流産などの胎仔への影響が大きく、正常分娩ではなく帝王切開による出産が必要になることから、胎生期栄養環境が成体の内臓脂肪炎症関連疾患に及ぼす影響を正確に解析することはできない。そこで胎生期環境に影響しないテトラサイクリン誘導体であるドキシサイクリンの飲水投与の有無で Cre の活性化を OFF/ON 可能な Tet-OFF システムを胎児型リンパ球特異的遺伝子標識および遺伝子操作に応用するマウスシステムを開発する。それを用いて、胎生期栄養環境が、胎生期に発生・分化し、新生仔期に内臓脂肪の増加に伴って体腔移行・定着する胎児型 B 細胞によって記憶され、成体での内臓脂肪炎症に影響を与える可能性について遺伝子発現や BCR レパトアの観点から解析を行う。

4. 研究成果

(1) 胎生期に分化するリンパ球系細胞の細胞運命追跡システムの確立: 胎児型 B 細胞の分化と機能に関する長年の謎を解明するために、抗原受容体遺伝子座である V-(D)-J 遺伝子組換えを行う RAG2 遺伝子座を活性化するリンパ系細胞を時間的にパルスラベルするリンパ球系細胞の細胞系譜追跡システムを構築した。最も広く利用されている細胞系譜追跡法である CreER システムは、エストロゲン拮抗薬であるタモキシフェンが胚に致死的影响を与え、出産に人工帝王切開を必要とするという欠点があることから、テトラサイクリン (Tet) 誘導性 Cre を介した時期特異的細胞系譜追跡システムの構築を選択した。テトラサイクリントランスアクティブレーター (tTA) 或いは改良型リバーステトラサイクリントランスアクティブレーター (rtTA) を CRISPR-CAS9 ゲノム編集技術を用いて RAG2 遺伝子の最初の翻訳コドンにノックインした RAG2-tTA および RAG2-rtTA マウスを作製した。これらマウスをテトラサイクリン応答性 (TetO) 配列下流で Cre の発現が制御される TetO-Cre アレルを有する LC1-Cre マウスと Rosa26-lsl-tdTomato マウスと交配することで、RAG2-tTA/ RAG2-rtTA; LC1-Cre; Rosa26-lsl-tdTomato マウスを作製し、ドキシサイクリン (Dox) 投与で厳密に RAG2 遺伝子の転写履歴を持つリンパ球系細胞を追跡できる発生時期選択的テトラサイクリン制御システム (RAG2-tTA-Tet-OFF および RAG2-rtTA-Tet-ON マウス) を構築した。Cre 誘導性薬剤である Dox の胚発生への影響を最小限にするため、胎児期に発生するリンパ球系細胞の標識には RAG2-Tet-OFF システム (胎齢 E0.5 から E18.5 まで Dox 投与なしでシステム ON、E18.5 以降から出生後 18 週齢まで 0.1 mg/ml 飲水投与でシステム OFF)、新生児と成体由来のリンパ球系細胞の標識には RAG2-Tet-ON

システム(P0~P7, P56~63の間 2mg/ml 投与でシステム ON、それ以外の期間は Dox 投与せずシステム OFF)を用いた。RAG2-Tet-OFF マウス系では、E18.5 胚の胎児肝臓の CD19⁺ B 系列細胞、胸腺の CD3⁺ T 系列細胞の 95%以上が tdTomato で標識された。一方、受胎後 0.5 日 (E0.5)から出生後 18 週まで Dox を投与した成体マウス(18 週齢)の骨髄、脾臓、腹腔、胸腺では tdTomato 標識細胞は検出されなかった。RAG2-Tet-ON マウスでは、新生児期および成体期に Dox を 1 週間投与すると、骨髄の CD19⁺ B 系列細胞および胸腺の CD3⁺ T 系列細胞の 90%以上が tdTomato で標識されたが、Dox を投与しない状態では、いずれの細胞系列でも tdTomato 陽性細胞は検出されなかった。以上の結果から、RAG2-Tet-OFF および RAG2-Tet-ON マウスは、RAG2 発現履歴を持つ胎児期、新生児期および成体のリンパ球系列細胞を Dox 投与により効率よく誘導的かつ不可逆的に標識することが可能であり、成体における B-1 細胞プールへの寄与を生理的条件下で検討することが可能であることが判明した。

(2) 胎生期、新生児期ならびに成体で発生した B 細胞の成体 B-1a 細胞分画への寄与 : RAG2-tTA-Tet-OFF および RAG2-rtTA-Tet-ON マウスを用いて、胎児期、新生児期、成体期に RAG2 を発現した履歴のあるリンパ球系細胞を標識し、12~18 週齢マウスの腹腔における B-1a(CD5⁺CD11b⁺)、B-1b (CD5⁺CD11b⁻)および B-2 (CD5⁻CD11b⁺)細胞、脾臓における B-1a (CD5⁺lowB220^{low}) と B-2(CD5⁻B220⁺)細胞への寄与について解析を行った。その結果、腹腔 B-1a 細胞の約 20%が胎児由来、40%が新生児由来、10%が成体由来であることが判明した。また、脾臓においては、B-1a 細胞の約 20%および 80%が胎児と新生児期由来で、成体期由来の細胞はほとんど検出されなかった。さらに、B-1a 細胞の特徴の一つである自己反応性と厳密に関連している細胞膜と細菌細胞壁の両方に共通するリン脂質であるホスファチジルコリン (PtC) に反応する細胞群における寄与を解析したところ、胎児由来の細胞が、その一部を占め、残りは新生児に由来することが明らかになった。この PtC に反応する B 細胞抗原受容体(BCR) のクロノタイプは IgH/IgL 鎖が V_H 11/ V_K 14 と V_H 12/ V_K 4 から構成されることが知られており、そこで、抗 V_H 11 抗体および抗 V_H 12 抗体を Kyoko Hayakawa 博士ならびに Klaus Rajewsky 博士より供与して頂き、検討した結果、V_H 11 を発現する B-1 細胞は胎児期、新生児期に発生するのに対して、V_H 12 を発現する B-1 細胞の発生は胎児期にはほとんど検出されず、新生児期から出現することが判明した。以上の結果は、成体の B-1 細胞プールは、様々な発生段階に由来する細胞から構成されており主に胎児期、新生児期に由来する細胞が支配的であるが、胎児期と新生児期の間でも質的差異(BCR クロノタイプなど)が存在することを示唆している。

(3) 胎生期、新生児期ならびに成体期に RAG2 発現履歴のある B-1a 細胞の免疫グロブリン重鎖 (IGH) 遺伝子レパトア : 胎生期、新生児期、成体期に RAG2 発現履歴を持つ B-1a 細胞の BCR レパトアを調べるため、骨髄、腹腔および脾臓の B-1a 細胞の IGH 遺伝子の塩基配列を決定し、IMGT High V-QUEST を用いてその性質を解析した。IGHV11 の使用は、胎生期および新生児期の両方で RAG2 の発現履歴のある B-1a 細胞で優位であり、新生児期に RAG2 を発現した B-1a 細胞は、胎生期に RAG2 を発現した B-1a 細胞よりも、腹腔で IGHV11 の高い使用率を示した。一方、骨髄と脾臓では、胎生期と新生児期の RAG2 発現履歴を持つ B-1a 細胞間で、ほぼ同等の IGHV11 使用率が観察された。一方、骨髄、腹腔および脾臓で成体期に RAG2 発現履歴のある B-1a 細胞は、骨髄、腹腔および脾臓で IGHV4、6、9 が優先的に使用されることに加え、胎生期および新生児期に RAG2 発現履歴のある細胞よりも IGHV1 の使用率が高かった。IGHD 遺伝子のうち、IGHD1 と 2 の優先的な使用は、骨髄、腹腔および脾臓を含むすべての組織に局在する B-1a 細胞で観察された。注目すべきことに、IGHD1 遺伝子の使用率は、成体期に比べて、胎生期に RAG2 の発現履歴のある B-1a 細胞で高い傾向があった。逆に、IGHD2 遺伝子の使用率は、胎生期に RAG2 の発現履歴のある B-1a 細胞では、成体期に比べて低下していた。IGHJ1 は胎生期および新生児期には RAG2 の発現履歴を持つ骨髄、腹腔および脾臓に局在する B-1a 細胞で選択的に利用されていた。逆に、成体期の RAG2 発現履歴を持つ腹腔と脾臓に存在する B-1a 細胞は、すべての IGHJ 遺伝子をまんべんなく利用しており、骨髄では IGHJ4 が例外的に優先的に利用されていた。IGH 遺伝子の相補的決定領域 (CDR) 3 における N-ヌクレオチド挿入を評価した結果、胎生期に RAG2 発現履歴のある B-1a 細胞では N-ヌクレオチドの挿入はほとんど検出されず、新生児 RAG2 発現履歴のある細胞でわずかに高くなり、成体 RAG2 発現履歴のある細胞で最高レベルに達した。

(4) 自然 IgM 抗体産生細胞の起源 : 骨髄のプラズマ細胞と B-1a 細胞の両方が自然 IgM 抗体の供給源であると考えられているため、RAG2-tTA-Tet-OFF および RAG2-rtTA-Tet-ON マウスを用いて、骨髄プラズマ細胞の発生起源を調べた。IgM⁺ プラズマ細胞は、胎生期および新生児期の RAG2 発現履歴を持つものが多数を占めた (28.8%および 41%)。IgM⁺ プラズマ細胞とは対照的に、胎生期および新生児期の RAG2 発現履歴を持つ IgA⁺プラズマ細胞は少なかった (1.8%および 17.6%)。これらの所見から、成体の血液中に存在する自然 IgM 抗体は、主に胎生期と新生児期に分化したプラズマ細胞によって産生されており、IgA⁺プラズマ細胞とは異なることが示唆された。胎生期、新生児期、成体期の RAG2 発現履歴を持つ骨髄プラズマ細胞の IGH 配列を評価したところ、IGHV、IGHD、IGHJ 遺伝子の使用頻度が同時期に分化した RAG2 発現履歴を持つ B-1a 細胞に類似していた。Morisita index を用いて CDR3 配列の重なりを評価した結果、胎生期に RAG2 発現履歴を有する細胞では、IgM⁺プラズマ細胞と様々な組織に存在する B-1a 細胞との間で、クローン型が高レベル (0.74 以上) で保存されていることが明らかになった。この IgM⁺プラズマ細胞と B-1a 細胞のクローン型の類似性

は新生児期に RAG2 発現歴のある細胞では低く、IgM⁺プラズマ細胞のクローン型と比較して、CDR3 重複指数が 0.5 以上(0.75)を示すのは骨髄 B-1a 細胞のみであった。成体期に RAG2 発現歴のある B-1a 細胞のクローン型は類似性を示さなかった(0.5 未満)。これらの所見を総合すると、約 70%の骨髄 IgM⁺プラズマ細胞が胎生期および新生児期に RAG2 発現履歴を有し、胎生期および新生児期由来の骨髄 IgM⁺プラズマ細胞と B-1a 細胞は起源を共有していることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Katsumoto Takuo, Ogawara Yoko, Yamagata Kazutsune, Aikawa Yukiko, Goitsuka Ryo, Nakamura Takuro, Kitabayashi Issay	4. 巻 6
2. 論文標題 MOZ is critical for the development of MOZ/MLL fusion-induced leukemia through regulation of Hoxa9/Meis1 expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 5527 ~ 5537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003490	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sato Yotaroh, Tsuyusaki Miho, Shinoda Yo, Goitsuka Ryo, Fruichi Teiichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Loss of CAPS2/Cadps2 leads to exocrine pancreatic cell injury and intracellular accumulation of secretory granules in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2022.1040237	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Oda Akihisa, Furukawa Shoko, Kitabatake Masahiro, Ouji-sageshima Noriko, Sonobe Shota, Horiuchi Kaoru, Nakajima Yuto, Ogiwara Kenichi, Goitsuka Ryo, Shima Midori, Ito Toshihiro, Nogami Keiji	4. 巻 -
2. 論文標題 The spleen is the major site for the development and expansion of inhibitor producing-cells in hemophilia A mice upon FVIII infusion developing high-titer inhibitor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2023.03.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kugii Yuki, Kuroki Yui, Hara Yasushi, Goitsuka Ryo, Nakano Naoko	4. 巻 -
2. 論文標題 Lack of Herpes Virus Entry Mediator Signals in Thymocytes Impairs Conventional CD8 T Cell Selection and Promotes Memory-like CD8 T Cell Development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200748	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koinuma S, Negishi R, Nomura R, Sato K, Kojima T, Segi-Nishida E, Goitsuka R, Iwakura Y, Wada N, Koriyama Y, Kiryu-Seo S, Kiyama H, Nakamura T.	4. 巻 157
2. 論文標題 TC10, a Rho family GTPase, is required for efficient axon regeneration in a neuron-autonomous manner	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurochem.	6. 最初と最後の頁 1196-1206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurata M, Onishi I, Takahara T, Yamazaki Y, Ishibashi S, Goitsuka R, Kitamura D, Takita J, Hayashi Y, Largaesapda DA, Kitagawa M, Nakamura T.	4. 巻 112
2. 論文標題 C/EBP induces B-cell acute lymphoblastic leukemia and cooperates with BLNK mutations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 4920-4930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sawabe Atsuya, Okazaki Shogo, Nakamura Akira, Goitsuka Ryo, Kaifu Tomonori	4. 巻 115
2. 論文標題 The orphan G protein-coupled receptor 141 expressed in myeloid cells functions as an inflammation suppressor	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Leukocyte Biology	6. 最初と最後の頁 935 ~ 945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jleuko/qiae009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Keiko Fujisaki, Shogo Okazaki, Shuhei Ogawa, Miyama Takeda, Eiji Sugihara, Kenichi Imai, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi, and Ryo Goitsuka	4. 巻 213
2. 論文標題 B cells of Early-life-origin Defined by RAG2-based Lymphoid Cell Tracking under Native Hematopoietic Conditions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.24000072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shogo Okazaki, Momoko Yoshikawa, Tomoya Soma, Seiji Asoda, Kenichi Imai, Ryo Goitsuka, Hideyuki Saya, Osamu Nagano
2. 発表標題 FOXA1 suppresses tumor growth by inhibiting p38 activation induced by lipid-derived aldehydes in oral cancer.
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、 2022年9月29日-10月1日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎章悟、中島由梨佳、吉川桃子、相馬智也、筋生田整治、今井健一、後飯塚僚、佐谷秀行、永野修
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるFOXA1の発現低下は腫瘍成長とxCT依存性を促進する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会、幕張メッセ、千葉、 2022年11月30-12月2日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川添 響、長田 和樹、蔭山 あずさ、笠倉 和巳、八須 匡和、岩倉 洋一郎、後飯塚 僚、西山 千春
2. 発表標題 粘膜型マスト細胞特異的プロテアーゼMcpt1, 2の遺伝子制御機構解析とMcpt2-iCreマウスの作出
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会、幕張メッセ、千葉、 2022年11月30-12月2日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuhei Mizunoe, Aika Otaki, Keiko Fujisaki, Shogo Okazaki, and Ryo Goitsuka
2. 発表標題 B cell antigen receptors expressed on embryo-derived innate-like B cells
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会、熊本城ホール、熊本、 2022年12月7-9日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nanako Okamoto, Keiko Fujisaki, Yuhei Mizunoe, Shogo Okazaki, Chiharu Nishiyama and Ryo Goitsuka
2. 発表標題 Embryo-derived innate-like B cells expressing the J-chain in cardiac fat-associated lymphoid clusters
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会、熊本城ホール、熊本、2022年12月7-9日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Keiko Fujisaki, Nanako Okamoto, Aika Otaki, Yuhei Mizunoe, Shogo Okazaki, Chiharu Nishiyama and Ryo Goitsuka
2. 発表標題 Two distinct subsets of embryo-derived B cells in adulthood
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会、熊本城ホール、熊本、2022年12月7-9日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤崎桂子、後飯塚僚
2. 発表標題 胎生期免疫系の成体における病態生理学的機能解析基盤の確立
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Nakano, Ryo Goitsuka, Osamu Nagano, Hideyuki Saya, Shogo Okazaki
2. 発表標題 Serotonin receptor HTR7 regulates differentiation in oral squamous cell carcinoma.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shogo Okazaki, Yuki Nakano, Momoko Yoshikawa, Tomoya Soma, Seiji Asoda, Ryo Goitsuka, Hideyuki Saya, Osamu Nagano
2. 発表標題 Transcription factor FOXA1 is a negative regulator for xCT-dependent tumor formation in oral cancer.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤崎桂子、竹田深山、都留雅子、岡崎章悟、後飯塚僚
2. 発表標題 胎児期に発生・分化するRAG2発現履歴のある自然免疫細胞
3. 学会等名 第30回学術集会Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masato Namekata, Masakuni Yamamoto, Ryo Goitsuka
2. 発表標題 Hair cycle-dependent expression of Pbx1 in the dermal papilla mediates nuclear localization of Meis1 required for hair matrix cell proliferation
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keiko Fujisaki, Miyama Takeda, Masako Tsuru, Shogo Okazaki, Shuhei Ogawa, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi and Ryo Goitsuka
2. 発表標題 Postnatal behavior of fetal lymphoid cells identified with a novel Rag2 lineage tracing system.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyama Takeda, Keiko Fujisaki, Masako Tsuru, Shogo Okazaki, Shuhei Ogawa, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi and Ryo Goitsuka
2. 発表標題 The novel cell fate tracing system for fetal lymphoid cells with a history of Rag2 expression.
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤崎桂子、後飯塚僚
2. 発表標題 時期特異的リンパ球系譜追跡システムを用いた成体B-1細胞プールの解析
3. 学会等名 第32回学術集会Kyoto T cell conference
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keiko Fujisaki, and Ryo Goitsuka
2. 発表標題 Composition of the adult B-1 cell pool revealed by a novel RAG2 lineage tracing system.
3. 学会等名 18th International Congress of Immunology, (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keiko Fujisaki, Shogo Okazaki, and Ryo Goitsuka
2. 発表標題 The origin of natural IgM-producing cells assessed by the RAG2-based cell fate tracking system.
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ
<https://www.ribs.tus.ac.jp/scientists/246/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	樋上 賀一 (HIGAMI Yoshikazu) (90253640)	東京理科大学・薬学部生命創薬科学科・教授 (32660)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------