

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02751

研究課題名(和文)免疫特性と癌化に及ぼすリンパ球増殖限界のエピジェネティックな制御基盤

研究課題名(英文)Epigenetic regulation of lymphocyte cell division and oncogenesis

研究代表者

保田 朋波流 (Yasuda, Tomoharu)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：40334429

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)：免疫細胞の分裂増殖は分化方向の決定とも連動することが知られており、免疫応答の特性を決定する重要な要素である。ポリコム抑制複合体PRC2を構成するEed遺伝子を重要な候補として見出し、Eed遺伝子をT細胞特異的に欠損させたマウスを作成したところ、NKT細胞の胸腺分化が完全に阻害されること、分化障害が細胞死によって引き起こされていること、またその分子機序を特定した。Eed遺伝子を胚中心B細胞特異的に欠損させたマウスを作成したところ、抗体の親和性成熟に重要な胚中心B細胞が分化開始の初期段階で停止すること、およびその機序を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請課題では免疫系の正常と病理に直結するリンパ球分裂増殖と分化誘導の制御機構に関し、相互に関連する細胞増殖、細胞死、不死化の分岐点となる分子実態の解明を目指し研究を行った。本研究成果をさらに発展させることで、将来的にがん治療、自己免疫疾患治療、新興感染症に対するワクチン開発など様々な医療分野で役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The cell proliferation of immune cells is linked to the determination of their developmental direction and the characteristics of immune responses. We discovered the Eed gene, which constitutes the polycomb repressive complex PRC2, as an important regulator. We generated mice in which the Eed gene is deleted in T cells or B cells. We found that the thymic differentiation of iNKT cells is completely blocked and identified its specific molecular mechanisms. In germinal center B cell-specific Eed-deficient mice, we discovered that germinal center B cells, which are important for antibody affinity maturation, arrest at the early stage of differentiation, and the mechanism behind this was revealed.

研究分野：免疫学

キーワード：B細胞 T細胞 PRC2 胚中心 リンパ腫 NKT細胞

1. 研究開始当初の背景

B 細胞や T 細胞などのリンパ球は病原体など異物を認識すると増殖を開始し、それらが抗体産生細胞、長期記憶細胞、エフェクター細胞など多岐に役割の異なる細胞に分化し即時あるいは長期に渡る感染防御に寄与する。免疫細胞の分裂増殖は、抗原特異的なクローンを増幅するだけでなく、分化方向の決定とも連動することが知られており、免疫応答の根幹を成し、免疫反応の特性を左右する極めて重要な細胞応答である。リンパ球の増殖が適切に制御されない状態、例えば増殖不応答状態では免疫不全、加齢性免疫力低下、各種癌の発症につながり、逆に増殖が過度に亢進した状態では自己免疫疾患やリンパ腫発症につながる。つまり抗原に反応したリンパ球は適切に細胞分裂を開始し、適切なタイミングで停止されなければならないが、その制御メカニズムについてはほとんど解明されていない。本研究課題では癌遺伝子によって活性化した B 細胞の不死化前後で発現が顕著に制御される因子として新規に見出した細胞老化や癌関連遺伝子群を足掛かりとしてリンパ腫発症の新たなメカニズムに迫るとともに、リンパ球分化を細胞分裂と連動して制御する分子基盤と免疫応答特性における役割の解明を目指す。

2. 研究の目的

本研究課題では、免疫系の正常と病理に直結するリンパ球分裂増殖の制御メカニズムに関して、相互に関連する以下 2 つの未解明の課題について特にエピゲノム制御を軸に、リンパ球生物学の観点から提起し明らかにする。(1)リンパ球の中でも特に外来蛋白質抗原に応答した B 細胞は、脾臓やリンパ節といった二次リンパ組織における胚中心領域において活発な細胞分裂を行う。これら細胞は胚中心 (GC) B 細胞と呼ばれ、分裂増殖により特定の抗体を産生するクローンを増幅させるだけでなく、抗原認識部位への変異導入、抗体のクラス変換、抗体産生細胞や記憶細胞への分化を細胞分裂と連動して行う。従って、GC B 細胞の分裂回数は細胞個々の状況にも応じて制御されることで外来や自己の蛋白質抗原に対する免疫特性に直接影響するものと考えられる。しかしながら一旦分裂を開始した細胞がどのような制御メカニズムで分裂停止に至るのか実態が不明である。また、T 細胞においても同様に胸腺の初期分化過程で誘導される分裂増殖後期に起こる分化決定における細胞分裂の停止制御機構は不明である。(2) GC B 細胞は抗体遺伝子座に二本鎖切断や体細胞遺伝子変異を導入する特性上、抗体遺伝子座 (IgH, IgL) での染色体転座を引き起こしやすい。そのため大多数のリンパ腫は GC B 細胞由来であり、染色体転座やがんウイルス遺伝子をドライバーとしてリンパ腫へと進展する。しかしながら癌ドライバー変異を生じた B 細胞がどのようにして無限増殖能を獲得し、リンパ腫へと進展するのか明らかでない。

染色体転座などの癌遺伝子として働く遺伝子の多くは GC B 細胞など単に活性化した B 細胞でも高発現しており、なおかつ癌遺伝子の恒常的発現のみでは細胞が不死化されないことも既に実験的に示唆されている。そこで申請者は「分裂回数が有限な活性化 B 細胞と無限である B リンパ腫細胞との間の分裂能力における本質的な差異は恒常的に癌遺伝子を発現しているというだけでなく、細胞分裂を停止させる機能が破綻しているかどうかの方がより重要ではないか」との考えに至った。本申請課題では B 細胞の分裂停止を誘導する分子メカニズムについて解明することで、上記 2 つの学術的問いに対する本質的理解を深めることで、癌治療、自己免疫疾患治療、新興感染症に対するワクチン開発などに役立てることを目標とする。

3. 研究の方法

ポリコム抑制複合体 PRC2 の重要な構成要素である Eed が液性免疫応答、B 細胞不死化、細胞分裂増殖と連動した細胞の機能的分化にどのように関与するかこれまで明らかにされていない。そこで Eed が T 細胞や B 細胞で特異的に欠損するマウスを独自に作成しリンパ球発生分化、免疫応答、リンパ腫発症における役割を調べる。具体的には Eed flox マウスを CD4-Cre, CD19-Cre, Cg1-Cre マウスと交配し、T 細胞や B 細胞の分化、免疫応答、臓器障害に対する影響などを、FACS、ELISA、蛍光免疫染色、トランスクリプトーム解析、ChIP 解析、分化系統樹解析などの免疫学的手法を用いて詳しく調べる。

また、エプスタイン・バーウイルス (EBV) がコードするがん遺伝子発現で誘導される B 細胞リンパ腫の発生過程で顕著に発現抑制される遺伝子として特定した Cdkn2a 産物 Arf のがん発症における役割について、B 細胞リンパ腫マウスモデルと Arf 特異的欠損マウスを掛け合わせたマウス作成してリンパ腫発症における機能的役割の解析を行う。

4. 研究成果

免疫細胞の分裂増殖は、抗原特異的なクローンを増幅するだけでなく分化方向の決定とも連動することが知られており、免疫応答の特性を決定する重要な要素である。抗原に反応したリンパ球が適切に細胞分裂を開始し、適切なタイミングで分裂停止するメカニズムの一つとしてポリコム抑制複合体 PRC2 の構成因子の一つである Eed 遺伝子を候補として見出した。PRC2 複合体はヒストンメチルトランスフェラーゼ活性をもち、ヒストン H3K27 をトリメチル化する酵素であり、Eed はサイレンシングするゲノム領域決定する際に最初に機能する極めて重要なエピゲノム分子である。

Eed 遺伝子を胚中心 B 細胞特異的に欠損させたマウス (C₁-Cre; Eed^{f1/f1}) を作成し免疫応答における解析を行った。これらマウスを T 細胞依存性抗原で免疫し、抗原特異的血清中抗体価を測定したところ、血清中の IgG 抗体価が著明に減少していることが判明した。また抗体の親和性成熟に重要な胚中心が形成されないことが明らかとなった。加えて胚中心 B 細胞特異的な Eed 欠損によって、濾胞ヘルパー T 細胞が欠損する結果を得ており、Eed による H3K27me₃ を介した遺伝子発現制御が、T 細胞に対する抗原提示に何らかの重要な役割を担っていることが示唆された。胚中心反応における Eed 遺伝子の重要性は、Eed 遺伝子発現レベルが B 細胞系列の中でも特に胚中心 B 細胞において顕著に上昇することからもその重要性が示唆された。胚中心 B 細胞特異的な Eed 欠損マウスにおける胚中心 B 細胞分化は、分化開始の初期段階である反応開始から概ね 5-6 日目で停止することが分かった。その原因となる遺伝子を探索した結果、胚中心反応に重要とされる複数の遺伝子発現が著しく抑制されていることを突き止めた。これらの結果より、抗原特異的な B 細胞が分裂増殖を開始した後、細胞分裂とともに H3K27me₃ を介したエピゲノム変化を生じ、このことが一定の細胞分裂後に細胞分化や細胞機能の変化といったリプログラミングと緊密に関連している可能性が考えられた。今後、これらの詳細なメカニズムについて更に明らかにしていかなければならない。

細胞分裂限界の制御異常に伴う発がんモデルとして、がんウイルスである EBV がコードする LMP1 と LMP2A を Cre 依存性に発現するマウスを作成した。このマウスは移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD)、伝染性単核球症 (IM) のモデルとして有用で、免疫不全下に置くことで B リンパ腫を高頻度に発症する。B 細胞をこれらマウスから取り出し、T 細胞非存在下で *in vitro* 培養を行うと長期に渡って活発な増殖を示すものの、一定の分裂増殖の後、急速な分裂停止が起こり、細胞死が誘導される。有限分裂能と無限分裂能を規定する因子の探索を行った。がん遺伝子発現で誘導される B 細胞リンパ腫の発生過程で顕著に発現抑制される遺伝子として特定した Cdkn2a 遺伝子産物 Arf のがん発症における役割について、胚中心 B 細胞特異的な LMP1LMP2A 発現マウスモデルとのノックアウトマウスを作成し、B 細胞不死化における Arf の役割について解析を行った。その結果、胚中心 B 細胞が発癌ドライバー発現下であっても、それら細胞の不死化は Arf 遺伝子の発現抑制のみで引き起こさるわけではないことが示唆された。

NKT 細胞は胸腺で発生、分化が進行し、初期分化ステージなどが詳細に調べられている。NKT 細胞系列では、特徴的な TCR を発現した後に活発な増殖が引き起こされ、細胞数を大きく増幅した後、NKT1, NKT2, NKT3 といった機能的に区別される複数の NKT 細胞系列へと分化が進行する。本研究では胸腺での一連の増殖と分化が連動するこれら NKT 細胞における Eed の機能的役割を明らかにすることを試みた。Eed 遺伝子を T 細胞特異的に欠損させたマウス (CD4-Cre; Eed^{f1/f1}) を作成したところ、NKT 細胞の胸腺分化が分化初期のステージでほぼ完全に阻害されることを発見した。ただしこのような分化阻害は NKT1 と NKT3 に特異的であり、NKT2 分化には影響を与えないことが分かった。また Eed 欠損に起因する分化停止は、細胞死の大幅な上昇を伴っており、Eed が分裂増殖した NKT 細胞の細胞死を抑制する重要な機能を担っていることが示唆された。NKT 細胞初期分化における Eed の重要性は、H3K27me₃ レベルが NKT 細胞の増殖分化と連動する形で上昇、低下を示したことから重要な役割が示唆された。本研究において、Eed が H3K27me₃ の標的として、Zbtb16, Cdkn1a, Cdkn2a の 3 つの遺伝子の発現制御に深く関与していることを明らかにし、それらの発現異常が原因となって NKT 細胞の分化障害が引き起こされていることを明らかにすることができた。加えて、Eed 欠損マウスでは、肝臓特異的な NKT 細胞が欠失しており、Eed の発現は肝臓特異的な NKT 細胞の局在に重要であることがわかった。アセトアミノフェン依存性の肝細胞死を誘導するモデルにおいて、Eed 欠損マウスではコントロールマウスと比較して肝臓組織傷害が顕著に悪化し、個体死を引き起こすことが明らかとなった。これらの結果から、Eed は増殖と連動する NKT 細胞分化に極めて重要な役割を果たしており、複数遺伝子の発現制御に関わる H3K27me₃ を誘導することで、分裂増殖後のリプログラミングに大きく関わっているものと考えられた。またそのような機序が破綻することで、肝細胞の細胞死を抑制するという新たな機能があることが本研究から明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Winkler Wiebke, Farre Diaz Carlota, Blanc Eric, Napieczynska Hanna, Langner Patrick, Werner Marvin, Walter Barbara, Wollert-Wulf Brigitte, Yasuda Tomoharu, Heuser Arnd, Beule Dieter, Mathas Stephan, Anagnostopoulos Ioannis, Rosenwald Andreas, Rajewsky Klaus, Janz Martin	4. 巻 120
2. 論文標題 Mouse models of human multiple myeloma subgroups	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2219439120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2219439120	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 Sugiyama Yuma, Harada Tanenobu, Kamei Yuka, Yasuda Tomoharu, Mashimo Tomoji, Nishikimi Akihiko, Maruyama Mitsuo	4. 巻 174
2. 論文標題 A senolytic immunotoxin eliminates p16-positive T cells and ameliorates age-associated phenotypes of CD4+ T cells in a surface marker knock-in mouse	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 112130-112130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2023.112130	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 Azuma Hitoshi, Kawano Yohei, Shitaoka Kiyomi, Kawahara Takahiro, Ito Ayano, Higashiura Akifumi, Kitajima Yasuo, Ohki Shun, Yasuda Tomoharu	4. 巻 35
2. 論文標題 Vaccination with the Omicron spike RBD boosts broadly neutralizing antibody levels and confers sustained protection even after acquiring immunity to the original antigen	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 197 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxac055	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 Shitaoka Kiyomi, Higashiura Akifumi, Kawano Yohei, Yamamoto Akima, Mizoguchi Yoko, Hashiguchi Takao, Nishimichi Norihisa, Huang Shiyu, Ito Ayano, Ohki Shun, Kanda Miyuki, Taniguchi Tomohiro, Yoshizato Rin, Azuma Hitoshi, Kitajima Yasuo, Yokosaki Yasuyuki, Okada Satoshi, Sakaguchi Takemasa, Yasuda Tomoharu	4. 巻 6
2. 論文標題 Structural basis of spike RBM-specific human antibodies counteracting broad SARS-CoV-2 variants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04782-6	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 Yoshiyama Hironori, Nanbo Asuka, Yasuda Tomoharu	4. 巻 15
2. 論文標題 How Should We Deal with Neoplastic Disease and Serious Infections Caused by Epstein-Barr Virus?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2889 ~ 2889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15112889	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 Inoue Kentaro, Yasuda Tomoharu, Baba Yoshihiro, Yamamoto Tadashi, Kurosaki Tomohiro, Shinohara Hisaaki	4. 巻 28
2. 論文標題 Regulation mechanisms of CARMA1-Bcl10-MALT1 complex assembly inferred from the analysis of TRAF6-deficient cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 411 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.13022	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 Li Xun, Wirtz Tristan, Weber Timm, Lebedin Mikhail, Lowenstein Elijah D., Sommermann Thomas, Zach Andreas, Yasuda Tomoharu, de la Rosa Kathrin, Chu Van Trung, Schulte Johannes H., Muller Ingo, Kocks Christine, Rajewsky Klaus	4. 巻 9
2. 論文標題 Precise CRISPR-Cas9 gene repair in autologous memory T cells to treat familial hemophagocytic lymphohistiocytosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 eadi0042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.adi0042	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 Tamura Yumi, Yamane Keita, Kawano Yohei, Bullinger Lars, Wirtz Tristan, Weber Timm, Sander Sandrine, Ohki Shun, Kitajima Yasuo, Okada Satoshi, Rajewsky Klaus, Yasuda Tomoharu	4. 巻 14
2. 論文標題 Concomitant Cytotoxic Effector Differentiation of CD4+ and CD8+ T Cells in Response to EBV-Infected B Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4118 ~ 4118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14174118	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 Kitajima Yasuo, Tsukahara Ryoka, Nakamoto Shohei, Yasuda Tomoharu	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficient Isolation of Lymphocytes and Myogenic Cells from the Tissue of Muscle Regeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1754 ~ 1754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11111754	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 Mise Shintaro, Matsumoto Akinobu, Shimada Keisuke, Hosaka Toshiaki, Takahashi Masatomo, Ichihara Kazuya, Shimizu Hideyuki, Shiraishi Chisa, Saito Daisuke, Suyama Mikita, Yasuda Tomoharu, Ide Toru, Izumi Yoshihiro, Bamba Takeshi, Kimura-Someya Tomomi, Shirouzu Mikako, Miyata Haruhiko, Ikawa Masahito, Nakayama Keiichi I.	4. 巻 13
2. 論文標題 Kastor and Polluks polypeptides encoded by a single gene locus cooperatively regulate VDAC and spermatogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28677-y	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 Shiraki Hiroko, Tanaka Shigeru, Guo Yun, Harada Kana, Hide Izumi, Yasuda Tomoharu, Sakai Norio	4. 巻 148
2. 論文標題 Potential role of inducible GPR3 expression under stimulated T cell conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 307 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.01.005	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 Nita Akihiro, Matsumoto Akinobu, Tang Ronghao, Shiraishi Chisa, Ichihara Kazuya, Saito Daisuke, Suyama Mikita, Yasuda Tomoharu, Tsuji Gaku, Furue Masataka, Katayama Bumpei, Ozawa Toshiyuki, Murata Teruasa, Dainichi Teruki, Kabashima Kenji, Hatano Atsushi, Matsumoto Masaki, Nakayama Keiichi I.	4. 巻 17
2. 論文標題 A ubiquitin-like protein encoded by the "noncoding" RNA TINCR promotes keratinocyte proliferation and wound healing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	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) 10.1371/journal.pgen.1009686	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 Yasuda Tomoharu, Saito Yuichi, Ono Chisato, Kawata Kazuhiko, Baba Akemi, Baba Yoshihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Generation and characterization of CD19-iCre mice as a tool for efficient and specific conditional gene targeting in B cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-84786-6	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 Sakurai Tetsuya, Kukimoto-Niino Mutsuko, Kunimura Kazufumi, Yamane Nana, Sakata Daiji, Aihara Ryosuke, Yasuda Tomoharu, Yokoyama Shigeyuki, Shirouzu Mikako, Fukui Yoshinori, Uruno Takehito	4. 巻 4
2. 論文標題 A conserved PI(4,5)P2-binding domain is critical for immune regulatory function of DOCK8	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202000873-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202000873	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 -

〔学会発表〕 計41件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 福島大誠, 大木駿, 吉里倫, 保田朋波流
2. 発表標題 疾患関連バリエーション特定のためのEBウイルスゲノム大規模解析による分類方法の検討
3. 学会等名 第32回EBV感染症研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yuqi Jin, Yun Guo, Megumi Sasatani, Kenji Kamiya, Tomoharu Yasuda.
2. 発表標題 Immune Surveillance of Spontaneous Tumors Triggered by Latent Epstein-Barr Virus Infection
3. 学会等名 The 8th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Taisei Fukushima, Shun Ohki, Rin Yoshizato, Tomoharu Yasuda.
2. 発表標題 Large-scale comparative analysis of Epstein-Barr virus genome to unveil geography- and disease-associated variations
3. 学会等名 The 8th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yohei Kawano, Mizuki Moriyama, Shun Ohki, Yasuo Kitajima, Tomoharu Yasuda
2. 発表標題 The characterization of cultured common lymphoid progenitor-derived monocytic cells (cCLP-M)
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hitoshi Azuma, Yohei Kawano, Akifumi Higashiura, Yasuo Kitajima, Shun Ohki, Tomoharu Yasuda
2. 発表標題 Sequential exposure to different SARS-CoV-2 antigens induces broadly neutralizing antibodies in mice.
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yuqi Jin, Yun Guo, Tomoharu Yasuda.
2. 発表標題 Immune Surveillance of Radiation-Induced Tumors Elicited by Latent Epstein-Barr Virus Oncogenes
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yun Guo, Yohei Kawano, Masamoto Kanno, Tomoharu Yasuda
2. 発表標題 The role of Polycomb group gene Eed in invariant NKT cell development and liver protection
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Keita Yamane, Yohei Kawano, Shun Ohki, Yuri Matsuoka, Rin Yoshizato, Yumi Tamura, Yasuo Kitajima, Ryoka Tsukahara, Tomoharu Yasuda
2. 発表標題 Acquisition of tumor-specific T cell immunity by wide-spread viral molecule
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yusei Ota, Yuki Fujii, Hirotaka Kanoh, Rina Okihara, Mika Sasaki, Aki Ogawa-Iio, Sei Kondo, Keita Yamane, Yumi Tamura, Hirotoshi Ochi, Miki Senda, Kari Kopra, Harri Harma, Toshiya Senda, Koh Takeuchi, Tomoharu Yasuda, Atsuo Sasaki
2. 発表標題 Define The Direct Activation of Mycophenolate mofetil in Non-Hepatic Cells.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河野 洋平, 森山 瑞月, 大木 駿, 北嶋 康雄, 保田 朋波流
2. 発表標題 培養共通リンパ球系前駆細胞由来単球/マクロファージ(cCLP-M)の性状及び機能解析
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福島大誠, 大木駿, 吉里倫, 保田朋波流
2. 発表標題 大規模なEBV遺伝子配列の比較解析による地域・疾患関連変異の特定
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大木駿, 河原隆浩, 河野洋平, 保田朋波流
2. 発表標題 次世代シーケンスによるアナフィラキシー誘発性IgE抗体産生経路の可視化
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北嶋康雄, 塚原涼火, 河野洋平, 保田朋波流
2. 発表標題 骨格筋再生におけるB細胞の役割解明
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塚原涼火, 北嶋康雄, 河野洋平, 保田朋波流
2. 発表標題 骨格筋はCaMK2を介して運動負荷に適応する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山根慶大, 河野洋平, 大木駿, 松岡祐里, 吉里倫, 田村結実, 北嶋康雄, 塚原涼火, 福島大誠, 保田朋波流
2. 発表標題 Epstein-Barrウイルス分子LMP1を用いた固形がん特異的細胞傷害性T細胞の誘導
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野間井 智, 安楽 佑樹, 山本 旭麻, 東浦 彰史, 下岡 清美, 河野 洋平, 喜多 俊介, 橋口 隆生, 保田 朋波流, 坂口 剛正, 前仲 勝実
2. 発表標題 回復者由来SARS-CoV-2中和抗体-スパイクタンパク質複合体の単粒子解析
3. 学会等名 生命分子科学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本旭麻, 東浦彰史, 下岡清美, 河野洋平, 喜多俊介, 安楽佑樹, 野間井智, 橋口隆生, 前仲勝実, 保田朋波流, 坂口剛正
2. 発表標題 SARS-CoV-2スパイク蛋白質と広域中和抗体の複合体構造解析
3. 学会等名 日本結晶学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 東浦彰史, 山本旭麻, 伊藤遼樹, 吉里倫, 保田朋波流, 坂口剛正
2. 発表標題 SARS-CoV-2のNタンパク質を中心とした構造生物学研究
3. 学会等名 日本結晶学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本旭麻, 東浦彰史, 下岡清美, 河野洋平, 喜多俊介, 安楽佑樹, 橋口隆生, 前仲勝実, 保田朋波流, 坂口剛正
2. 発表標題 SARS CoV-2スパイク蛋白質と各種中和抗体の複合体構造解析より明らかとなった中和活性メカニズム
3. 学会等名 第70回日本ウイルス学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山根慶大, 河野洋平, 松岡祐里, 吉里倫, 田村結美, 北嶋康雄, 保田朋波流
2. 発表標題 pstein-Barr ウイルス分子LMP1による固形がん免疫監視誘導と治療応用
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山根慶大, 河野洋平, 松岡祐里, 吉里倫, 田村結美, 北嶋康雄, 保田朋波流
2. 発表標題 Epstein-Barrウイルス分子LMP1による固形がん免疫原性上昇作用の解明
3. 学会等名 第43回阿蘇シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 24. 東浦彰史, 山本旭麻, 下岡清美, 河野洋平, 保田朋波流, 坂口剛正
2. 発表標題 新型コロナウイルス広域中和抗体の構造生物学的研究
3. 学会等名 第36回 インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村結実, 山根慶大, 森萌花, 河野洋平, 大木駿, 北嶋康雄, 保田朋波流
2. 発表標題 抗腫瘍細胞傷害活性を有するCD4陽性T細胞の性状と制御機構
3. 学会等名 第20回日本免疫治療学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 保田朋波流
2. 発表標題 新型コロナウイルスに対する広域中和抗体
3. 学会等名 第20回日本免疫治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山根慶大, 河野洋平, 保田朋波流
2. 発表標題 ゲノム編集技術を用いた免疫原性制御によるがん免疫療法の開発
3. 学会等名 第7回日本ゲノム編集学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Li, X., Wirtz, T., Weber, T., Lowenstein, E.D., Sommermann, T., Tran, N.T., Danner, E., Graf, R., Zach, A., Lebedin, M., Yasuda, T., Kocks, C., de la Rosa, K., Kuhn, R., Chu, V.T., and Rajewsky, K.
2. 発表標題 Efficient CRISPR/Cas9-mediated precise gene repair in T cells to treat EBV-triggered primary HLH in mice and human
3. 学会等名 International LIT Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東浦彰史、下岡清美、河野洋平、山本旭麻、保田朋波流、坂口剛正
2. 発表標題 立体構造解析から明らかとなったSARS CoV-2中和抗体とスパイク蛋白質の相互作用様式
3. 学会等名 第36回中四国ウイルス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東浦彰史、下岡清美、河野洋平、山本旭麻、保田朋波流、坂口剛正
2. 発表標題 SARS CoV-2スパイク蛋白質と中和抗体の複合体構造解析
3. 学会等名 第69回日本ウイルス学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本旭麻、東浦彰史、伊藤遼樹、上岡史生子、下岡清美、河野洋平、保田朋波流、坂口剛正
2. 発表標題 SARS-CoV-2構造タンパク質の構造生物学的研究
3. 学会等名 日本結晶学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村結実、森萌花、北嶋康雄、河野洋平、保田朋波流
2. 発表標題 EBウイルス感染細胞により活性化されるヒト末梢血CD4 T細胞の解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山根慶大, 河野洋平, 大木駿, 保田朋波流
2. 発表標題 マウスEBウイルス感染モデルでのCD4+T, CD8+T細胞の細胞傷害性分化の類似性
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大木駿, 北ノ坊誠也, 松本悠貴, 赤司亜弥子, 守田昌哉, 保田朋波流
2. 発表標題 ゲノム縮約ライブラリーを対象にしたSNP検出におけるシーケンサー特異性の比較
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北嶋康雄, 塚原涼火, 河野洋平, 保田朋波流
2. 発表標題 骨格筋再生組織からのリンパ球および筋細胞の効率的な単離方法の確立
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野洋平, 森山瑞月, 大木駿, 北嶋康雄, 保田朋波流
2. 発表標題 培養共通リンパ系前駆細胞由来ミエロイド系細胞(cCLP-M)の性状及び機能解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 郭 芸, 菅野 雅元, 保田 朋波流
2. 発表標題 Polycomb group gene Eed is required for invariant NKT development and maturation.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yumi Tamura, Keita Yamane, Moeka Mori, Yohei Kawano, Shun Ohki, Yasuo Kitajima, Tomoharu Yasuda.
2. 発表標題 Concomitant cytotoxic effector differentiation of CD4+ and CD8+ T cells in response to EBV infected B cells.
3. 学会等名 The 51st Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yohei Kawano, Mizuki Moriyama, Shun Ohki, Yasuo Kitajima, Tomoharu Yasuda.
2. 発表標題 Properties and functional analysis of cultured common lymphoid progenitor-derived monocytic cells (cCLP-M).
3. 学会等名 The 51th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉里 倫, 山根 慶大, 保田朋波流
2. 発表標題 CAEBVに対する細胞表面抗原を標的とした治療法の開発
3. 学会等名 第31回EBV感染症研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 保田朋波流
2. 発表標題 感染症治療薬として期待される人工中和抗体
3. 学会等名 第72回コロイドおよび界面化学討論会「新型コロナ感染症対策とコロイド・界面化学」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 保田朋波流
2. 発表標題 免疫グロブリンの構造と生理的役割
3. 学会等名 第 29 回日本組織適合性学会大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 保田朋波流、下岡清美、河野洋平
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症治療における中和抗体の活用
3. 学会等名 第12回日本RNAi研究会(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田村結実, 保田朋波流	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 109
3. 書名 EBウイルス関連胃癌 改訂第2版, 「EBウイルス関連腫瘍における免疫治療」	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗SARS-CoV-2抗体及びその取得方法	発明者 保田朋波流・下岡清美・他4名	権利者 広島大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-118204号	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------