

2025 年度東京理科大学
生命医科学研究所シンポジウム

～次世代へつなぐ
生命科学研究～



東京理科大学 生命医科学研究所
〒278-0022 千葉県野田市山崎 2669
生命医科学研究所 HP : <https://www.ribs.tus.ac.jp/>

2026 年 3 月 14 日 (土)
13:00 ~ 17:15
(交流会 : 17:15 ~ 18:30)

東京理科大学 葛飾キャンパス 図書館 大ホール



2025 年度東京理科大学 生命医科学研究所シンポジウム

～次世代へつなぐ 生命科学研究～

日時：2026 年 3 月 14 日 (土)

13:00 ～ 17:15 (交流会：17:15 ～ 18:30)

場所：東京理科大学 葛飾キャンパス 図書館 大ホール

〒125-8585 東京都葛飾区新宿 6-3-1

TEL：03-5876-1717 (代)

事務局：東京理科大学 生命医科学研究所

〒278-0022 千葉県野田市山崎 2669

MAIL：lssymposium2025@gmail.com



2025年度

東京理科大学生命医科学研究所 シンポジウムにあたって

東京理科大学生命医科学研究所は、1989年の設立以来、免疫学を基盤とした研究を中心に、生命医科学の発展に寄与してまいりました。近年では、神経科学、がん研究、アレルギー、RNA 編集など多様な分野へと研究領域を広げ、基礎生命科学の深化とその医学応用を見据えた研究所として歩みを続けております。

本年度は、長年にわたり当研究所において研究室を主宰され、約30年にわたって生命医科学研究所の発展を牽引してこられた北村先生がご退官を迎えられる節目の年となります。北村先生は、B細胞受容体（BCR）シグナル伝達および細胞制御機構の解明を通じて、B細胞免疫応答の理解に多大な貢献をなされ、国内外の免疫学研究の発展に重要な足跡を残されてきました。

この節目にあたり、本シンポジウムでは、北村先生の研究の流れを礎としつつ、免疫学および生命医科学研究を次世代へどのようにつないでいくのかを考える機会として企画いたしました。特別講演には、東京科学大学の烏山一先生をお迎えし、好塩基球研究の最新の知見をご講演いただきます。烏山先生は、北村先生が1990年代にドイツ留学をされていた時期にヨーロッパに滞在されており、長年の学術的交流をつちかわれています。

また、大阪大学大学院医学系研究科の林克彦先生には、生殖細胞研究という新たな視点から生命現象の本質に迫る研究をご紹介します。林先生は北村研究室のご出身であり、次世代研究者としての歩みを示す象徴的な講演となることが期待されます。さらに、2024年4月より本学に着任された新田先生には胸腺環境に関する研究を、本村先生にはアレルギー研究についてご講演いただき、免疫学研究の現在と未来を俯瞰する構成となっております。

本シンポジウムが、これまでに培われてきた基礎研究の成果を再確認するとともに、新たな視点と議論を通じて次世代の生命医科学研究所の発展につながる場となることを願っております。ご参加の皆様が活発な意見交換を行い、実り多い一日となることを心より期待しております。

2025年度 東京理科大学 生命医科学研究所シンポジウム ～次世代へつなぐ生命科学研究～

開催概要

1. 会の名称
2025年度東京理科大学生命医科学研究所シンポジウム
2. 開催実行委員長
伊川 友活（東京理科大学 生命医科学研究科 科長／生命医科学研究所 教授）
3. 開催日時
2026年3月14日（土）
13:00～17:15（交流会：17:15～18:30）
4. 開催場所
東京理科大学 葛飾キャンパス 図書館 大ホール
5. 参加費 無料

【発表と進行】

- ・次演者はステージ手前の講演席でご待機ください。
- ・質問、コメントの際はホール内に設置しているマイク（2台）をお使いください。

【受付について】

- ・当日はホール手前ロビーにて、12時15分から受付を開始致します。
- ・講演者の方は受付でお名前をお伝え下さい。名札をお渡し致します。

【会場建物について】

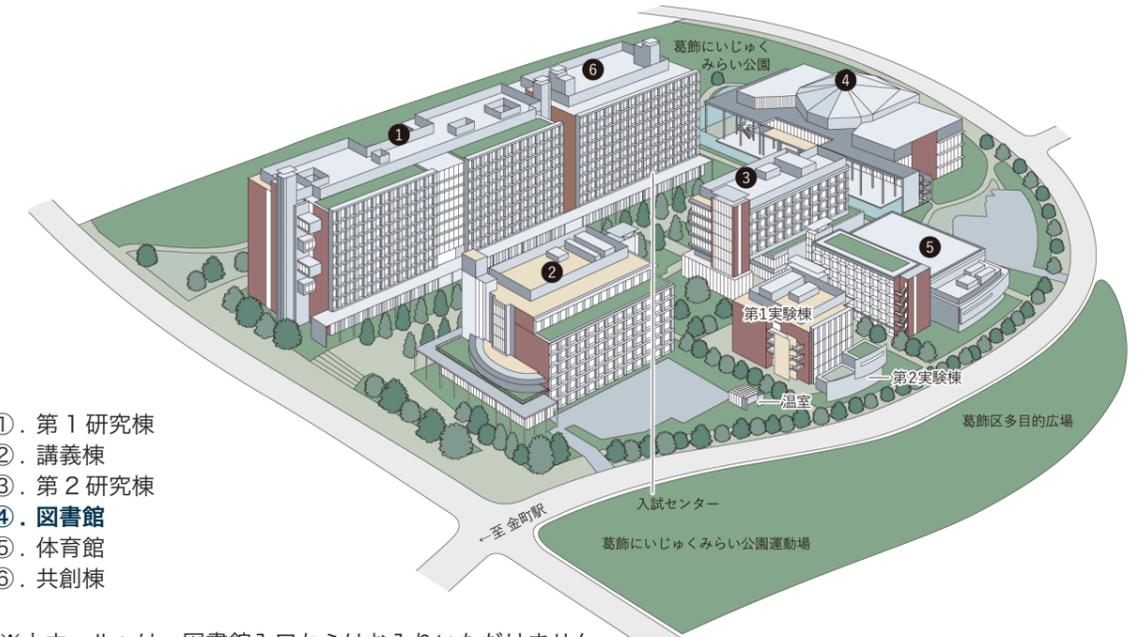
- ・東京理科大葛飾キャンパス 大ホールへは、図書館入口からはお入りいただけません。入口左手の外側エレベーター・階段から3階までお上がりください。

【コーヒブレイクについて】

- ・コーヒブレイクの際には3階ホールロビーにコーヒー、紅茶、お水をご用意します。1、2階の図書館内は飲食厳禁となっております。ご飲食される際には3階にてお願い致します。

会場までのアクセス

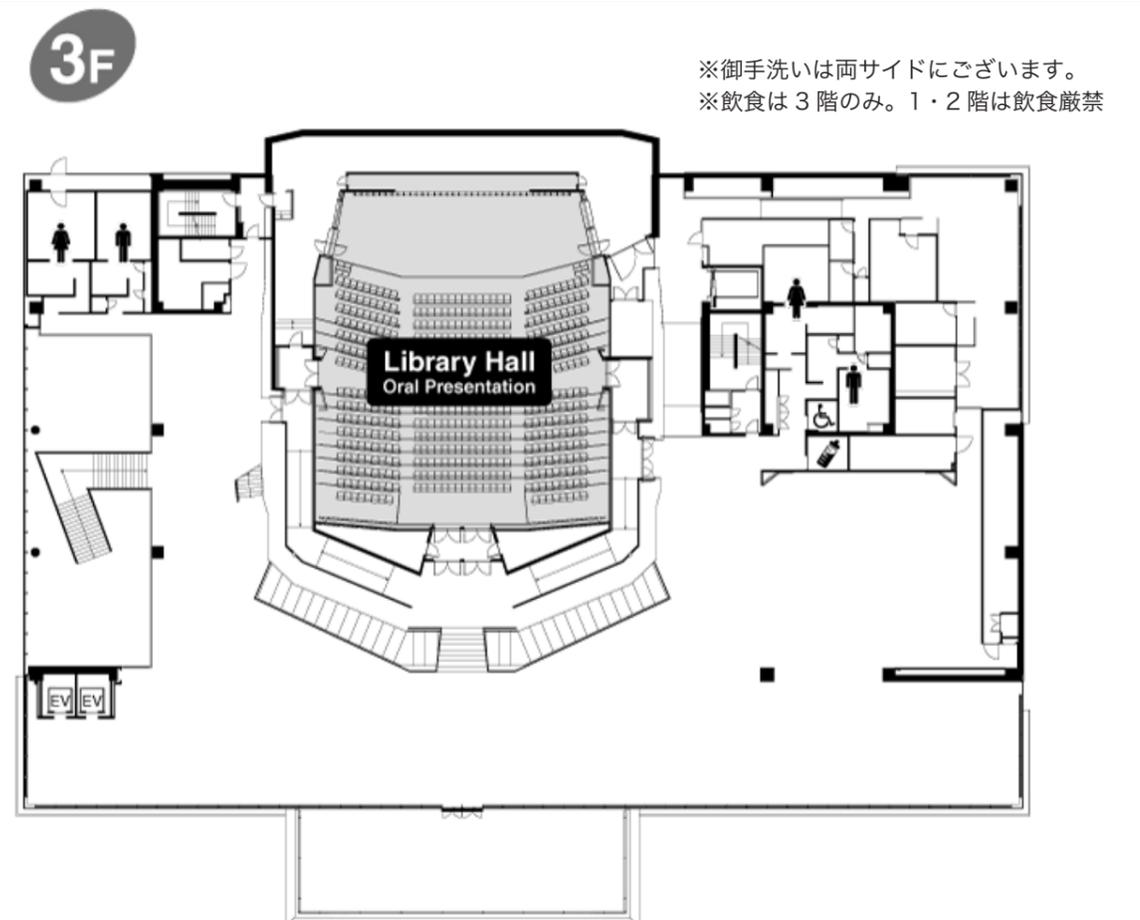
【葛飾校舎】〒125-8585 東京都葛飾区新宿 6-3-1 TEL.03-5876-1717(代)
 ■ JR 常磐線（東京メトロ千代田線）「金町」駅／京成金町線「京成金町」駅下車、徒歩8分



- ①. 第1研究棟
- ②. 講義棟
- ③. 第2研究棟
- ④. 図書館
- ⑤. 体育館
- ⑥. 共創棟

※大ホールへは、図書館入口からはお入りいただけません。
 入口左手の外側エレベーター・階段から3階までお上がりください。

会場内 MAP



2025年度 東京理科大学
生命医科学研究所シンポジウム

～次世代へつなぐ生命科学研究～

日時：2026年3月14日(土)

13:00-17:10(交流会：17:15-18:30)

開催場所：東京理科大学 葛飾キャンパス 図書館 大ホール

Time Table

12:15～ 受付開始

13:00-13:05

開会の挨拶 伊川 友活(東京理科大学・生命科学研究科 研究科長)

13:05-13:10

常務理事挨拶 樋上 賀一(東京理科大学 常務理事 / 薬学部生命創薬科学科)

セッション1：13:10-14:55

(座長：北村 大介、昆 俊亮)

13:10-13:40

「希少細胞である好塩基球の存在意義と病態形成における役割」

烏山 一(東京科学大学 総合研究院)

13:40-14:05

「早期免疫プログラミングが規定するアレルギー発症機序の解明」

本村 泰隆(東京理科大学・生命医科学研究所)

14:05-14:30

「免疫系による自己・非自己認識の相剋」

新田 剛(東京理科大学・生命医科学研究所)

14:30-14:55

「白血病誘導モデルを用いた発症・再発機構の解明」

伊川 友活(東京理科大学・生命医科学研究所)

14:55-15:15 コーヒーブレイク

セッション2：15:15-17:05

(座長：伊川 友活、新田 剛)

15:15-15:40

「細胞競合マーカーの同定とその応用」

昆 俊亮(東京理科大学・生命医科学研究所)

15:40-16:05

「RNA編集酵素による細胞動態制御」

櫻井 雅之(東京理科大学・生命医科学研究所)

16:05-16:35

「次世代へつなぐ：生殖細胞研究」

林 克彦(大阪大学・医学系研究科)

16:35-17:05

「B細胞分化・活性化の制御機構の研究」

北村 大介(東京理科大学・生命医科学研究所)

17:05-17:10

閉会の挨拶 落合 淳志(東京理科大学・生命医科学研究所 所長)

17:15-18:30

交流会

希少細胞である好塩基球の存在意義と 病態形成における役割

烏山 一

東京科学大学 総合研究院 特任教授



好塩基球は、今から 145 年も前にドイツの有名な科学者パウル・エールリッヒ博士によって発見された血球細胞です。この細胞は末梢血白血球のわずか 0.5% を占めるに過ぎず、また末梢組織中に常在するマスト（肥満）細胞といくつもの類似点があるため、血中を循環するマスト細胞の前駆細胞であると誤解され、長い間免疫学的研究の対象とはなりませんでした。私たちは世界に先駆けて好塩基球機能解析ツールを独自に開発し、これまで謎とされてきた生体内での好塩基球の存在意義と病態形成における役割を次々と明らかにしてきました。

まず、遺伝子改変アレルギーモデルマウスの解析を通じて、マスト細胞とは明らかに異なる好塩基球のユニークな役割を発見しました。それを起点にして、好塩基球がアトピー性皮膚炎や全身性アナフィラキシーなどのアレルギー病態をひきおこす「悪玉細胞」として機能する一方で、本来の「善玉細胞」としての機能を発揮してマダニや消化管蠕虫などの寄生虫感染に対する生体防御ならびに炎症反応鎮静化に重要な働きをしていることを突き止めました。さらに研究を発展させ、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や急性呼吸促迫症候群 (ARDS)、自己免疫疾患などアレルギー以外の病態形成にも好塩基球が関与しているという予想外の研究成果を発表いたしました。それにより世界中の免疫・感染症・アレルギー研究者が好塩基球に注目するようになり、これまで停滞していた好塩基球研究が一気に花開きました。

さらに好塩基球の生体内での機能ならびにそのメカニズムを解析していくことで、開発途上国における寄生虫感染症ならびに先進諸国におけるアレルギー疾患をはじめとする難治疾患に対する新規治療法の開発につなげたいと考えています。

[略歴]

1978 年 東京医科歯科大学医学部卒業
 1978-1980 筑波大学医学専門学群付属病院医員（研修医）
 1980-1984 東京大学大学院医学系博士課程（免疫学、多田富雄教授）医学博士 1984
 1984-1987 スイス・バーゼル免疫学研究所 研究員
 1987-1990 東京大学 助手（医学部免疫学教室）
 1990-1995 スイス・バーゼル免疫学研究所 研究員
 1995-2000 東京都臨床医学総合研究所 免疫研究部 部門長
 2000-2019 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫アレルギー学分野 教授
 2014-2020 東京医科歯科大学 理事・副学長
 2019-2024 東京医科歯科大学 高等研究院 特別栄誉教授（炎症・感染・免疫研究室）
 2024- 東京科学大学（旧 東京医科歯科大学）総合研究機構 特任教授（常勤）

[専門分野] 免疫学、アレルギー学

[所属学会] 日本免疫学会、米国免疫学会、日本アレルギー学会、日本分子生物学会

[発表論文]

1. Karasuyama H, et al. The expression of V_{preB}/λ5 surrogate light chain in early bone marrow precursor B cells of normal and B cell-deficient mutant mice. *Cell* 77:133-143, 1994.
2. Nagata K, et al. The Igα/Igβ heterodimer on m-negative proB cells is competent for transducing signals to induce early B cell differentiation. *Immunity* 7:559-570, 1997.
3. Mukai K, et al. Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells. *Immunity* 23:191-202, 2005.
4. Minegishi Y, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 448:1058-1062, 2007.
5. Egawa M, et al. Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4. *Immunity* 38:570-580, 2013.
6. Miyake K, et al. Single cell transcriptomics clarifies the basophil differentiation trajectory and identifies pre-basophils upstream of mature basophils. *Nat Commun* 14:2694, 2023.
7. Takasawa S, et al. Emerging roles of basophils in the resolution of the acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 66(5):2401150, 2025.

早期免疫プログラミングが規定する アレルギー発症機序の解明

講演者略歴

本村 泰隆

東京理科大学 生命医科学研究所 免疫アレルギー部門



免疫グロブリン E (IgE) は、本来、寄生虫感染に対する生体防御機構として進化した抗体クラスであり、寄生虫抗原に対する迅速な免疫応答や排除反応に重要な役割を担っている。IgE を中心とした免疫応答は、マスト細胞や好塩基球の活性化を介して寄生虫排除に寄与する一方で、厳密な制御のもとにおいてのみ生体に有益に機能する。しかし近年、食生活をはじめとする環境因子の変化により、この制御機構が破綻し、本来は防御的であるはずの IgE 応答が過剰に誘導され、アレルギー疾患へと偏倚すると考えられている。すなわち IgE は、寄生虫防御とアレルギー病態をつなぐ免疫学的分岐点に位置しており、その制御破綻の理解は、アレルギー疾患の本質的理解に不可欠である。

近年、乳児期における皮膚炎の発症、抗生物質の使用、食環境への曝露などが、生涯にわたる IgE 産生の亢進やアレルギー疾患発症リスクの増加と関連することを示す疫学的エビデンスが蓄積されてきた。これらの知見は、乳児期という限られた発達段階に受ける環境要因が、IgE 応答の制御機構を破綻させ、その後のアレルギー体質形成に深く関与する可能性を示唆している。そこで我々は、環境因子による IgE 産生誘導を再現するマウスモデルを構築し、詳細な解析を行った。その結果、ヒトで観察される現象と同様に、乳児期の皮膚炎を契機として、長期間にわたる IgE 産生の亢進が誘導されることを明らかにした。さらに、この IgE 増加は成長後のアレルギー病態を重症化させることから、乳児期における IgE 制御の破綻が、生涯にわたるアレルギー発症リスクを高めることが示された。

加えて、乳幼児期の IgE 産生亢進には自然免疫系の関与が強く示唆され、自然免疫を介した新たな IgE 産生機構の存在が明らかとなった。本機構の理解は、IgE 応答を精密に制御する新たな概念の確立につながるとともに、アレルギー病態の本質的解明および予防・制御戦略の創出に貢献することが期待される。

[略歴]

- 2005年 東京理科大学工学部 応用生物科学科卒業
- 2007年 東京理科大学大学院・生命科学研究科修了
- 2010年 東京医科歯科大学大学院・生命情報科学教育部高次生命科学専攻修了 (理学博士取得)
- 2010年 東京理科大学 ポスドク研究員
- 2014年 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 特別研究員 (2014-)、基礎科学特別研究員 (2015-)、研究員 (2018-)
- 2018年 大阪大学大学院医学系研究科 准教授
- 2024年 東京理科大学生命医科学研究所 免疫アレルギー部門 准教授

[専門分野] 免疫学

[所属学会] 日本免疫学会、日本分子生物学会

[発表論文]

- Otaki, N., Motomura, Y., Terooatea, T., Thomas Kelly, S., Mochizuki, M., Takeno, N., Koyasu, S., Tamamitsu, M., Sugihara, F., Kikuta, J., Kitamura, H., Shiraishi, Y., Miyanohara, J., Nagano, Y., Saita, Y., Ogura, T., Asano, K., Minoda, A., Moro, K*. Activation of ILC2s through constitutive IFN γ signaling reduction leads to spontaneous pulmonary fibrosis. Nat. Commun. 14, 8120, (2023)
- Hikichi, Y., Motomura, Y.*, Takeuchi, O., Moro, K*. Posttranscriptional regulation of ILC2 homeostatic function via tristetraproline. J Exp Med 218, (2021) *Co-co-responding
- Sudo, T., Motomura, Y., Okuzaki, D., Hasegawa, T., Yokota, T., Kikuta, J., Ao, T., Mizuno, H., Matsui, T., Motooka, D., Yoshizawa, R., Nagasawa, T., Kanakura, Y., Moro, K., and Ishii, M*. Group 2 innate lymphoid cells support hematopoietic recovery under stress conditions. J Exp Med 218, (2021)

免疫系による自己・非自己認識の相剋

新田 剛

東京理科大学 生命医科学研究所 分子病態学部門



免疫系が「非自己を攻撃し、自己を攻撃しない」という特徴は、T細胞によって担われ、主に胸腺における選択の過程で確立される。自己反応性の未熟T細胞は、胸腺内に存在する自己抗原に反応して負の選択を受けて排除される。特に、胸腺の髄質上皮細胞（mTEC）は、数千種類もの末梢組織特異的な自己抗原を発現し、自己反応性T細胞を排除する。さらに、mTEC自身が腸・皮膚の上皮細胞や筋肉細胞などに似た「模倣細胞」へと分化し、特有の自己抗原を発現する。mTECはこのように様々なメカニズムを動員して多様な自己抗原を胸腺内に提示させ、免疫自己寛容を成立させる。しかしそれにも関わらず、自己反応性T細胞は胸腺内で完全には排除されず、末梢に流出して様々な自己免疫の原因となる。胸腺での負の選択は本質的に不完全なしくみであると言わざるをえない。

mTECは、未熟T細胞に発現するサイトカインRANKLに応答して生成され、mTEC自身が産生するRANKL阻害因子OPGを介して、必要以上に生成されないように制御されている。胸腺上皮特異的にOPGを欠損させたマウス（OPGcKO）では、mTECの数が顕著に増加し、T細胞のTCRレパートリーが著しく低下していた。さらに、自己反応性T細胞が減少し、実験的自己免疫への耐性が示された。興味深いことに、OPGcKOマウスでは外来抗原反応性T細胞も減少し、ワクチンに対する応答も低下していた。すなわち、mTECが過剰に存在する条件では、自己免疫のリスクが低減される一方で、（おそらくは自己抗原との交叉反応によって）外来抗原に対する免疫反応も低下してしまう。胸腺での「自己と非自己の識別」はこのように設定されており、それゆえに私たちの免疫系は様々な病原体に対抗するポテンシャルと自己を攻撃するリスクを併せ持つのではないだろうか。本講演ではこのような免疫系の陰と陽について議論したい。

[略歴]

- 1996年 山口大学農学部生物資源科学科卒業
- 1998年 山口大学大学院農学研究科 生物資源科学専攻修士課程修了
- 2002年 東京医科歯科大学大学院医学系研究科 ウイルス制御学専攻博士課程修了
- 2002年 徳島大学ゲノム機能研究センター・遺伝子実験施設・講師（研究機関研究員）
～COE研究員～日本学術振興会・特別研究員（PD）～特任講師～講師
- 2011年 国立国際医療研究センター 研究所・免疫病理研究部・室長
- 2014年 東京大学大学院医学系研究科・免疫学講座・准教授
- 2024年 東京理科大学 生命医科学研究所 分子病態学部門・教授

[専門分野] 免疫学、分子生物学

[所属学会] 日本免疫学会、日本分子生物学会、日本免疫不全・自己炎症学会

[発表論文]

1. Muro R, Nitta T. It's Time to Unite: Diversity and Coordination of Thymic Stromal Cells for T Cell Selection and Organ Integrity. *Immunol Rev*, 332(1):e70040. 2025
2. Muro R, Nitta T, Nitta S, Tsukasaki M, Asano T, Nakano K, Okamura T, Nakashima T, Okamoto K, Takayanagi H. Transcript splicing optimizes the thymic self-antigen repertoire to suppress autoimmunity. *J Clin Invest*, 134, e179612, 2024.
3. Ota A, Iguchi T, Nitta S, Muro R, Mino N, Tsukasaki M, Penninger JM, #Nitta T, Takayanagi H. Synchronized development of thymic eosinophils and thymocytes. *Int Immunol*, dxae037, 2024. 【Outstanding Merit Award 2025 受賞】
4. Nitta T, Tsutsumi M, Nitta S, Muro R, Suzuki EC, Nakano K, Tomofuji Y, Sawa S, Okamura T, Penninger JM, Takayanagi H. Fibroblasts as a source of self-antigens for central immune tolerance. *Nat Immunol*, 21, 1172-1180, 2020.
5. Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I, Yano K, Ishimaru N, Hayashi Y, Matsumoto M, Matsuo K, Penninger JM, Takayanagi H, Yokota Y, Yamada H, Yoshikai Y, Inoue J, Akiyama T, Takahama Y. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. *Immunity* 29, 438-450, 2008.

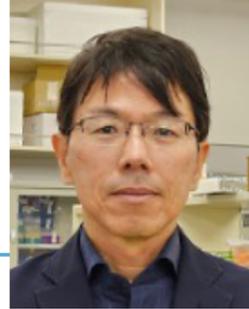
[著書]

「コウモリはウイルスを抱いて空を翔ぶ～生き物たちのネオ免疫学」新田剛（著）

白血病誘導モデルを用いた発症・再発機構の解明

伊川 友活

東京理科大学 生命医科学研究所 免疫アレルギー部門



急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia : ALL) は小児期に発症する悪性腫瘍の中で最も頻度が高く、その大半を B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL) が占める。近年、ALL の治療成績は飛躍的に向上しているものの、依然として予後不良な症例が存在する。こうした難治性・再発性 ALL の克服には、白血病発症および再発の分子機構の理解に基づいた新規治療法の開発が不可欠である。

17;19 転座型 (TCF3::HLF 型) B-ALL は B-ALL 全体の約 0.5% を占める稀な転座型であるが、極めて予後不良であり、有効な治療戦略の開発が急務である。

我々は最近、独自に樹立した多能血液前駆細胞株である、人工白血球幹 (induced Leukocyte Stem: iLS) 細胞 (Ikawa et al. Stem Cell Reports, 2015) を用い、ヒト病態を高精度に再現する TCF3::HLF 型 B-ALL 発症マウスモデルを確立した (Suzuki et al. Blood, in press)。すなわち、TCF3::HLF を iLS 細胞に導入し、これを放射線照射した野生型マウスに移植することで、ALL を 100% の効率で発症させることに成功した。本マウスモデルを用いた解析により、従来のモデルでは明らかにされてこなかった ALL 細胞の自己複製機構や、骨形成に及ぼす影響など、TCF3::HLF 型 B-ALL に特有の生物学的特徴が明らかとなりつつある。本講演では、これらの知見をもとに、新規治療モダリティの可能性について議論したい。

[略歴]

- 2001 年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了 (医学博士取得)
- 2001 年 日本学術振興会特別研究員 (京都大学再生医科学研究所)
- 2002 年 カリフォルニア大学サンディエゴ校博士研究員
- 2006 年 独立行政法人 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 免疫発生研究チーム 研究員
- 2011 年 JST「エピジェネティクスの制御と生命機能」領域さきがけ研究員
- 2012 年 独立行政法人 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 免疫細胞再生研究 YCI ラボ YCI
- 2013 年 独立行政法人 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 免疫細胞再生研究 YCI ラボ YCI
- 2018 年 東京理科大学生命医科学研究所 免疫生物学研究部門 准教授
- 2019 年 東京理科大学生命医科学研究所 免疫アレルギー部門 教授

[専門分野] 免疫学、血液学、エピジェネティクス

[所属学会] 日本免疫学会、日本血液学会、日本分子生物学会

[発表論文]

1. Suzuki A, Shigehiro T, Hirakawa M, Hirano R, Tamai M, Akahane K, Okamoto K, Takayanagi H, Terashima Y, Ueha S, Kitami T, Takagi M, Keino D, Kato K, Kawaguchi H, Hino M, Yoshimura A, Inukai T, and Ikawa T. Self-reinforcing IL-1 β signaling accelerates the development and recurrence of TCF3::HLF-positive B-ALL. Blood 2026 in press
2. Takano J, Ito S, Dong Y, Sharif J, Nakajima-Takagi Y, Umeyama T, Han YW, Isono K, Kondo T, Iizuka-Y, Mlyai T, Koseki Y, Ikegaya M, Sakihara M, Bardwell VJ, Nakayama M, Ohara O, Hasegawa Y, Hashimoto K, Arner E, Klose RJ, Iwama A, Koseki H, and Ikawa T. PCGF1-PRC links chromatin repression with DNA replication during hematopoietic cell lineage commitment. Nat Commun. 13(1):7159, 2022.
3. Miyai T, Takano J, Endo TA, Kawakami E, Agata Y, Motomura Y, Kubo M, Kashima Y, Suzuki Y, Kawamoto H, Ikawa T. Three-step transcriptional priming that drives the commitment of multipotent progenitors toward B cells. Genes Dev. 32:112-126, 2018
4. Ikawa T, Hirose S, Masuda K, Kakugawa K, Satoh R, Shibano-Satoh A, Kominami R, Katsura Y, and Kawamoto H. An essential developmental checkpoint for production of the T cell lineage. Science 329: 93-96, 2010

細胞競合マーカーの同定とその応用

昆 俊亮

東京理科大学 生命医科学研究所 がん生物学部門



最近のがんゲノミクスの研究成果より、がん変異を有する細胞は常に産生されており、がん変異集団のコロニーが至る所に散在することが明らかになっている。がん予防の観点からは、このようながん予備軍をいかに早期に発見し、さらにそれらを駆除するような制がん戦略が希求されている。上皮細胞層に少数のがん変異細胞が産生されたとき、この変異細胞と隣接する正常上皮細胞との間で互いに生存を争う「細胞競合」という現象が生じ、その結果、がん変異細胞は上皮層より排除されることが近年明らかとなっている。我々の研究グループは、培養細胞または独自に作出した細胞競合マウスモデルを用いて、活性化 Ras 変異 (RasV12) 細胞と正常上皮細胞が共存したとき、RasV12 変異細胞が細胞競合によって管腔側へと押し出されるように排除されることをこれまでに示してきた。一方、がん変異細胞が上皮層より逸脱する分子機構の理解は進んでいるものの、細胞競合現象の根幹である「正常上皮細胞がどのようにしてがん変異細胞を認識して、排除するのか？」という問いについては全く不明である。その要因として、がん変異細胞に隣接する正常細胞のみを特異的に標識することが極めて困難であるといった技術的背景があった。

そこで我々の研究グループは、新規の近接細胞蛍光標識法である secretory GPI-anchored Reconstitution-Activated Proteins Highlight Intracellular Connections (sGRAPHIC) プロローブに着目した。sGRAPHIC 法では、分割型の GFP (膜結合型 N 末端 GFP と分泌型 C 末端 GFP の 2 分割) をそれぞれ異なる細胞に導入し、両者が近接したときにのみ GFP が再構成し、蛍光を発する。我々の研究グループでは、ドキシサイクリン依存的に RasV12 変異体と分泌型 C 末端 GFP (cGRAPHIC) を発現する細胞株 (cGRAPHIC-RasV12 変異細胞)、ならびに正常細胞に膜結合型 N 末端 GFP (nGRAPHIC) を恒常的に発現する細胞株を樹立した (nGRAPHIC 細胞)。これらの細胞株を 1:50 の比率で混合培養し (cGRAPHIC-RasV12:nGRAPHIC=1:50)、細胞層形成後にドキシサイクリンを添加し細胞競合を誘導すると、RasV12 変異細胞に隣接する正常細胞のみを GFP 標識することに成功した。そして、これらの細胞を単離し、細胞競合特異的に発現増加する分子を探索した結果、RasV12 変異細胞を取り囲む正常細胞にて特異的に発現増加する分子を複数同定した。現在は、これらの分子を細胞競合マーカーとして確立するために多角的に検討しており、将来的には細胞競合マーカー分子を基軸とした「がん変異化した細胞を検出する方法」の確立、さらにはそれらの分子機能を摂動することによって「がん変異細胞の排除を促すがん予防法」の基盤構築を目指している。

[略歴]

2003年3月 東北大学工学部化学バイオ科 卒業
 2008年3月 東北大学生命科学研究科 博士後期課程 修了 (佐竹 正延 教授)
 2008年4月 東北大学加齢医学研究所 博士研究員 (佐竹 正延 教授)
 2009年4月 東北大学加齢医学研究所 助教 (佐竹 正延 教授)
 2013年7月 北海道大学遺伝子病制御研究所 助教 (藤田 恭之 教授)
 2017年7月 北海道大学遺伝子病制御研究所 講師 (藤田 恭之 教授)
 2018年4月 東京理科大学生命医科学研究所 独立講師
 2023年4月 東京理科大学生命医科学研究所 准教授

[専門分野] 腫瘍生物学

[所属学会] 日本癌学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会

[主な論文]

- Nakai, K., Akter, E. and Kon, S. : Basal invasion of cancer cells driven by cell-cell interactions: An affirmative role of cell competition in cancer progression. *Cancer Science*, 116, 2340-2346, 2025
- Nakai, K., Lin, H., Yamano, S., Tanaka, S., Kitamoto, S., Saitoh, H., Sakuma, K., Kurauchi, J., Akter, E., Konno, M., Ishibashi, K., Kamata, R., Ohashi, A., Koseki, J., Takahashi, H., Yokoyama, H., Shiraki, Y., Enomoto, A., Abe, S., Hayakawa, Y., Ushiku, T., Mutoh, M., Fujita, Y. and Kon, S. : Wnt activation disturbs cell competition and causes diffuse invasion of transformed cells through NF-κB-MMP21 pathway. *Nature Communications*, 14, 7048, 2023
- Akter, E., Tasaki, Y., Mori, Y., Nakai, K., Hachiya, K., Lin, H., Konno, M., Kamasaki, T., Umeda, Y., Yamano, S., Fujita, Y. and Kon, S. : Autophagic perturbation caused by reduced lysosomal activity is indispensable for cell competition. *Cell Reports*, 40, 111292, 2022
- Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., Soga, T., Miyazaki, J., Duchon, M, R., Nam, J, M., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujio-ka, Y., Ohba, Y., Sato, T. and Fujita, Y. : Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*, 19, 530-541, 2017

RNA 編集酵素による細胞動態制御

櫻井 雅之

東京理科大学 生命医科学研究所 生体生命制御部門



A-to-I RNA 編集酵素 ADAR1 は、二本鎖 RNA の編集を介して自然免疫活性化を抑制する因子として理解されてきた。一方で、核内アイソフォームである ADAR1p110 の細胞周期における動態と機能は十分に解明されていない。本発表では、ADAR1p110 が分裂期の染色体分配の正確性に必須であること、およびその分子基盤としてのセントロメア局在とリン酸化制御を概説する。まず、ヒト培養細胞における ADAR1p110 の急性枯渇は、metaphase での長時間停止を引き起こし、DNA 損傷応答の亢進とアポトーシスへと帰結した。これは ADAR1p110 が、分裂期進行のタイミング制御とゲノム安定性維持に関与することを示す。さらに蛍光イメージングにより、ADAR1p110 は分裂期に紡錘体近辺に局在することが示唆された。機序探索では、ADAR1p110 が分裂期タンパク質複合体中でコヒーシン構成因子 SMC3 と会合し、分裂期にセントロメア α サテライト DNA へ強く濃縮されることを見出した。DNA 免疫沈降と次世代シーケンスにより、分裂期同調条件下で ADAR1p110 の結合ピーク数は増加し、複数染色体のセントロメアに偏在した。反復配列解析では α サテライトや Satellite II が顕著であり、分裂期に特異的なセントロメア結合を支持した。さらに DRIP-seq 解析から、RNA:DNA ハイブリッドである R-loop がセントロメアで検出され、分裂期で増大すること、そして ADAR1p110 過剰発現によりそのシグナルが増強されることが示され、セントロメア結合が R-loop 蓄積と並行する可能性が示唆された。

分裂期特異的な制御としては ADAR1p110 の Ser614 (S614) が分裂期リン酸化部位であることを同定した。S614 リン酸化は ADAR1p110 のクロマチン結合と分裂期機能に必要であり、リン酸化模倣変異体は ADAR1 欠損に伴う分裂期異常を回復する一方、非リン酸化変異体は回復しなかった。上流キナーゼ探索では、阻害剤および RNAi により CDK13 が主要因子であることが示された。

以上より、ADAR1p110 は分裂期において、R-loop に富むセントロメアクロマチンヘリクルートされ、コヒーシンと機能的に連関することで、染色体動態と分配の正確性を支える新規分子軸を形成すると考えられる。

[略歴]

- 2021年 東京大学 工学部 化学生命工学科卒業
- 2003年 東京大学大学院 新領域創成科学研究科先端生命科学専攻 博士前期課程修了
- 2006年 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻 博士後期課程 (生命科学博士取得)
- 2006年 社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム (JBIC) 研究開発本部機能性 RNA プロジェクト 特別研究職員 (PI: 東京大学 鈴木勉 教授)
- 2010年 米国ペンシルヴァニア州フィラデルフィア ウィスター研究所 ポスドク 日本学術振興会 海外特別研究員 (PI: Dr. Kazuko Nishikura)
- 2011年 ウィスター研究所 スタッフサイエンティスト
- 2016年 ウィスター研究所 シニアスタッフサイエンティスト
- 2017年 ウィスター研究所 リサーチアシスタントプロフェッサー
- 2018年 東京理科大学生命医科学研究所 講師
- 2022年 東京理科大学生命医科学研究所 准教授

[専門分野] ゲノム・RNA 編集病態学

[所属学会] 日本 RNA 学会・日本分子生物学会

[発表論文]

1. Yang, Y., Sakurai, M.*, "Chemical Approaches to Detect A-to-I RNA Editing: Advances in Inosine-Specific Chemistry", *Methods Mol. Biol.* (2026 in press).
2. Yang, Y., Kubota, M., Hasegawa, K., Zeng, C., Nishikura, K., Hamada, M., and Sakurai, M.*, "Mitotic phosphorylation of ADAR1 regulates its centromeric localization and is required for faithful mitotic progression", *bioRxiv* [DOI: 10.1101/2025.05.28.656747] (in revision in *iScience*; 2025)
3. Ichihashi, E., Kubota, M., Shiromoto, Y., and Sakurai, M.*, "ADAR1 RNA editing enzyme regulates telomeric R-loop formation", *Methods Mol. Biol.* [DOI: 10.1007/978-1-0716-4670-0_6] (2025).
4. Yang, Y., Sakurai, M.*, "Advances in Detection Methods for A-to-I RNA Editing", *WIREs RNA* 16:e70014. [DOI: 10.1002/wrna.70014, PMID: 40223708] (2025)
5. Yang, Y., Nakayama, K., Okada, S., Sato, K., Wada, T., Sakaguchi, Y., Murayama, A., Suzuki, T., and Sakurai, M.*, "ICLAMP: A Novel Technique to Explore Adenosine Deamination via Inosine Chemical Labeling and Affinity Molecular Purification", *FEBS Lett.* 598:1080-1093. [DOI: 10.1002/1873-3468.14854, PMID: 38523059] (2024)

次世代へつなぐ：生殖細胞研究

林 克彦

大阪大学大学院 医学系研究科 ゲノム生物学講座



生殖細胞系列は、次世代の個体を生み出す唯一の細胞系列であり、この細胞系列を介して遺伝情報の永続性が担保されている。生殖細胞の分化過程における最大の特徴は、さまざまな分化段階を経た後、遺伝子の多様性を獲得しつつ、最終的には始まりとまったく同じ形態と機能をもつ配偶子へと回帰する点にある。この生殖細胞サイクルは種の存続を支える根幹であり、極めて堅牢なシステムによって維持されている（はずである）。このシステムの理解は、長い進化の過程で築かれた生殖適応の解明のみならず、その揺らぎや破綻が引き起こす不妊や発生異常の原因究明、さらには治療法の開発にも貢献する。

生殖細胞系列の分化過程には、三つの主要な特徴が認められる。すなわち、遺伝情報の永続性および個体の発生能を担保するためのエピゲノムリプログラミング、遺伝情報の多様性を創出する減数分裂、そして雌雄それぞれの遺伝情報の融合（接合）を可能にする性特異的な配偶子形成である。さらに、配偶子の性差の構築と雌雄の生殖腺機能の獲得は相互に依存しており、生殖細胞系列の分化は性ホルモンを介した個体の恒常性維持にも深く関与している。我々は、この一連の生殖細胞系列の分化過程を、多能性幹細胞を起点とする体外培養系により再現する「in vitro gametogenesis」の開発を進めている。これまでに、マウスの生殖細胞サイクルを体外培養で再構築することに成功し、さらに、性特異的な配偶子形成を支える生殖腺の体細胞環境の再現も可能になりつつある。これらの開発を通じて、生殖細胞サイクルの堅牢性を支えるメカニズム、とりわけ雌雄特異的な配偶子形成システムの実態を解明しつつある。加えて、in vitro gametogenesis を機能的な配偶子を創出する培養システムとして応用する可能性も見出している。本会では、生殖細胞サイクルの再構築と、そこから見えてきた生殖細胞の分化メカニズムについて、議論したい。

[略歴]

1996年	明治大学農学研究科修士課程修了
1996～2002年	東京理科大学・生命科学研究所・助手（助教）
2002～2005年	大阪府立母子保健総合医療センター研究所・病因病態部門・研究員
2004年	理学博士（論文博士：東京理科大学）
2005～2009年	ケンブリッジ大学・ガードン研究所・博士研究員
2009～2014年	京都大学医学研究科・機能微細形態学・講師（2012年より准教授）
2014～2021年	九州大学大学院医学研究院・ヒトゲノム幹細胞医学分野・教授
2021年～	大阪大学大学院医学系研究科・生殖遺伝学分野・教授

[専門分野] 発生学、生殖生物学

[所属学会] 日本分子生物学会（理事）、日本繁殖生物学会（理事）、日本生殖内分泌学会（理事）、日本生殖医学会、発生生物学会

[発表論文]

1. Yoshino T, (15 authors), *Hayashi K. Reconstitution of sex determination and the testicular niche using mouse pluripotent stem cells. Science in press.
2. Nagamatsu G, (6 authors), *Hayashi K. The intrinsic impact of mechanical stress on the maintenance of oocyte dormancy. PNAS in press.
3. Murakami K, (14 authors), Hayashi K. Generation of functional oocytes from male mice in vitro. Nature Mar 15. (2023)
4. Hayashi M, (14 authors), *Hayashi K. Robust induction of primordial germ cells of white rhinoceros on the brink of extinction. Sci Adv. 8: eabp9683 (2022)
5. Naitou Y, (6 authors), *Hayashi K. Dual role of *Ovo12* on the germ cell lineage segregation during gastrulation in mouse embryogenesis. Development 149: dev200319 (2022)
6. Yoshino T, (13 authors), *Hayashi K. Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells. Science 373: eabe0237 (2021)
7. *Hamazaki N, (11 authors), *Hayashi K. Reconstitution of the oocyte transcriptional network with transcription factors. Nature 589: 264–269 (2021)
8. *Nagamatsu G, (3 authors), *Hayashi K. Mechanical stress accompanied with nuclear rotation is involved in the dormant state of mouse oocytes. Sci Adv. 5: eaav9960. (2019)
9. Shimamoto S, (6 authors), *Hayashi K. Hypoxia induces the dormant state in oocytes through expression of *Foxo3*. PNAS 116:12321–12326. (2019)
10. Hikabe O, (9 authors), *Hayashi K. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. Nature. 539: 299–303. (2016)

B 細胞分化・活性化の制御機構の研究

北村 大介

東京理科大学 生命医科学研究所 がん生物学部門



個々の B 細胞は、遺伝子再構成によって著しく多様化した抗原受容体 (BCR) の 1 種類をそれぞれ発現し、この受容体で特定の抗原を認識すると活性化・増殖し、形質細胞へと分化して、BCR と同じ特異性の抗体を産生し分泌する。また、BCR の細胞表面での発現自体が B 細胞の生存維持に必要である。さらに、BCR の L 鎖が発現する前に、H 鎖は VpreB・λ 5 という代替 L 鎖と共に preBCR として発現し、プレ B 細胞の増殖、H 鎖対立遺伝子排除、小型プレ B 細胞への分化、L 鎖遺伝子再構成の誘導といった機能を果たす。研究室の後飯塚博士が発見したアダプター蛋白 BASH (BLNK) が、そうした BCR および preBCR のシグナル伝達を担うことを私達は明らかにした。また、BLNK 欠損マウスでは分化停止したプレ B 細胞が、preBCR と IL-7 受容体の発現遷延により白血病化すること BLNK が直接 Jak3 を抑制することを見出した。BLNK はアダプターとして種々の BCR シグナル因子と結合するが、われわれは独自にいくつかの BLNK 結合蛋白を同定し、それらの BCR シグナル伝達における機能を明らかにした。

BLNK は BCR シグナル伝達のハブではあるが、BLNK 欠損マウスの蛋白抗原等に対する抗体産生応答はほぼ正常であった。しかし、抗原特異的 IgE が長期に産生され、2 次免疫時にアナフィラキシーを起こした。その理由を究明する中で、胚中心において IgE にスイッチした B 細胞は、IgE 型 BCR から BLNK を介したシグナルによって直ちに短命の形質細胞に分化し、記憶 B 細胞や長期生存形質細胞への分化が妨げられることを明らかにした。

生命医科学研究所での前半は主に BLNK を軸とした BCR シグナル伝達の細胞制御機構の解明に注力したが、後半は B 細胞免疫応答の制御機構へと視野を広げた。特に、T 細胞依存性応答で産生される記憶 B 細胞の分化やリコール応答の分子機構といった未開拓の領域に挑戦した。まず、記憶 B 細胞に選択的に発現する IL-9 受容体に着目し、リコール応答において記憶 B 細胞自身が分泌する IL-9 がその形質細胞への分化を促進すると同時に胚中心形成を抑制することを見出した。また、リコール応答において、膜蛋白 gp49B が形質細胞への分化を抑制すること、免疫抗原と同じエピトープを有する T 細胞非依存性抗原は記憶 B 細胞の寛容を誘導すること、1 次応答時の CD40 シグナルの量的違いが異なる記憶 B 細胞サブセットへの分化を運命づけることなどを見出した。

現在、BLNK などの BCR シグナルが必須である 2 型 T 細胞非依存性応答のメカニズムに焦点を当てて研究を進めており、また新たな発見が生まれている。

[略歴]

- 1984 年 佐賀医科大学医学部医学科卒業
- 1985 年 九州大学生体防御医学研究所 特別聴講生
- 1988 年 佐賀医科大学大学院医学研究科博士課程修了
- 1988 年 九州大学生体防御医学研究所 助手 (1994 年まで)
- 1988 年 ケルン大学遺伝学研究所ポストドクトラルフェロー (1991 年まで)
- 1994 年 九州大学生体防御医学研究所 助教授
- 1995 年 東京理科大学生命医科学研究所 分子生物学研究部門 (現 がん生物学部門) 教授 (至現在)
- 2006 年 東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授 (兼任、2014 年まで)
- 2015 年 東京理科大学大学院 生命科学研究科 研究科長 (2025 年まで)

[所属学会] 日本免疫学会

[主な発表論文]

1. Higashiyama M, Haniuda K, Nihei Y, Kazuno S, Kikkawa M, Miura Y, Suzuki Y, Kitamura D. Oral bacteria induce IgA autoantibodies against a mesangial protein in IgA nephropathy model mice. *Life Sci. Alliance* 7: e202402588, 2024
2. Nihei, Y., Haniuda, K., Higashiyama, M., Asami, S., Iwasaki, H., Fukao, Y., Nakayama, M., Suzuki, H., Kikkawa, M., Kazuno, S., Miura, Y., Suzuki, Y., Kitamura, D. Identification of IgA autoantibodies targeting mesangial cells redefines the pathogenesis of IgA nephropathy. *Sci. Adv.* 9: eadd6734, 2023
3. Amano, S., Haniuda, K., Fukao, S., Aoki, H., Ueha, S., Kitamura, D. Commensal bacteria and the lung environment are responsible for Th2-mediated memory yielding natural IgE in MyD88-deficient mice. *J. Immunol.* 210:959-972, 2023
4. Koike, T., Harada, K., Horiuchi, S. and Kitamura, D. The quantity of CD40 signaling determines the differentiation of B cells into functionally distinct memory cell subsets. *eLife* 8: e44245, 2019
5. Takatsuka, S., Yamada, H., Haniuda, K., Saruwatari, H., Ichihashi, M., Renauld, J.-C. and Kitamura, D. IL-9 receptor signaling in memory B cells regulates humoral recall responses. *Nat. Immunol.* 19: 1025-1034, 2018
6. Haniuda, K., Fukao, S., Kodama, T., Hasegawa, H. and Kitamura, D. Autonomous membrane IgE signaling prevents IgE-memory formation. *Nat. Immunol.* 17: 1109-1117, 2016
7. Nojima, T., Haniuda, K., Moutai, T., Matsudaira, M., Mizokawa, S., Shiratori, I., Azuma, T. and Kitamura, D. In-vitro derived germinal centre B cells differentially generate memory B or plasma cells in vivo. *Nat. Commun.* 2:465, 2011
8. Hayashi, K., Yamamoto, M., Nojima, T., Goitsuka, R. and Kitamura, D. Distinct signaling requirements for D μ selection, IgH allelic exclusion, pre-B cell transition and tumor suppression in B-cell progenitors. *Immunity* 18: 825-836, 2003
9. Tsuji, S., Okamoto, M., Yamada, K., Okamoto, N., Goitsuka, R., Arnold, R., Kiefer, F. and Kitamura, D. B cell adaptor containing Src Homology 2 domain (BASH) links B cell receptor signaling to the activation of hematopoietic progenitor kinase1. *J. Exp. Med.* 194: 529-539. 2001

