

## [032]九州大学生体防御医学研究所年報 : 2017年

<https://hdl.handle.net/2324/2195867>

---

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 32, pp.1-, 2018. Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

バージョン :

権利関係 :

分 子 機 能 制 御 学 部 門  
Department of Molecular and Structural Biology

## エピゲノム制御学分野

### Division of Epigenomics and Development

教授：佐々木 裕之

Professor : Hiroyuki Sasaki, M.D., Ph.D.

平成 29 年度は、主幹教授・佐々木裕之、助教・鶴木元香、石内崇士、特任講師・藤英博の体制で研究・教育を行った。佐々木は副学長（研究担当）、エピゲノムネットワーク研究センター長、エピゲノミクス分野教授を兼務した。これらの教員に加え、博士課程学生 12 名（うち国費留学生 2 名）、学術研究員 1 名、テクニカルスタッフ 2 名、技術補佐員 1 名、事務補佐員 1 名の計 21 名が研究・教育活動の実施や支援を行った。

当分野は生体防御に重要なエピジェネティクス及びエピゲノムの制御機構の解明を中心研究テーマに据え、とくに生殖細胞におけるゲノムインプリンティングや発生・分化能のリプログラミング、X染色体不活性化の機構、エピジェネティクスによるゲノム安定性維持機構、エピゲノムと種間多様性などについて精力的に研究している。また、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム (IHEC) に参画し、ヒトのエピゲノム異常に基づく疾患の解明に資する研究を行っている（エピゲノミクス分野の項も参照）。

平成 29 年度は革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST)、科研費の新学術領域研究、基盤研究などの補助金による支援を受けた。

#### A. 生殖細胞系列の分化とゲノム刷り込みの制御機構

正常な配偶子の形成には DNA メチル化を含むエピゲノムの制御が重要であり、その制御機構の解明は不妊や流産などの克服に役立つ。我々は、京大・斎藤通紀らとの共同研究により、培養下で胚性幹細胞から作成された始原生殖細胞様細胞が、cAMP シグナル系の刺激により効率良く増殖することを発見した。さらに、網羅的な DNA メチル化解析により、効率良く増殖した始原生殖細胞様細胞のメチル化状態は、生体内のリプログラミング終了時の始原生殖細胞のそれに酷似することを明らかにした (EMBO J 2017)。さらに、維持 DNA メチル化に関わる蛋白質 Uhrf1 を卵子で欠損すると、卵子において転写が不活発なゲノム領域の *de novo* メチル化が一部障害され、受精後の卵割期胚における維持メチル化も障害されることが分かった。特に、父母由来に依存した単アレル性遺伝子発現を制御するゲノム刷り込み領域のメチル化が著しく障害されていた (PLoS Genet 2017)。これらの研究成果は、配偶子形成過程の解明、不妊の原因解明及び治療法開発に大きく寄与するものである。

#### B. 生殖細胞系列におけるレトロトランスポゾン制御

レトロトランスポゾンは哺乳類ゲノムの 40%を占める転移因子で、宿主のゲノム多

様性や遺伝子変異をもたらす。我々はレトロトランスポソンの一種である IAP の個々のコピー (>8,500 コピー) のエピゲノム状態を解析する新手法を開発し、尻尾の皮膚より精子において低メチル化状態の IAP コピーが多いことを明らかにした。さらに、そのようなコピーは特定の IAP サブファミリーに属し、雄性生殖細胞で発現する転写因子の結合配列を有することを示した (Mobile DNA 2017)。すなわち、生殖細胞系列で遺伝病の原因となるレトロトランスポソンの同定に有用な知見が得られた。また、Pld6 遺伝子及び Dnmt3l 遺伝子の変異マウスを用いた研究から、精子形成過程におけるレトロトランスポソンの抑制機構はその分化段階ごとに多様で、減数分裂前は piRNA (小分子 RNA の一種) による転写後制御、減数分裂以降は DNA メチル化による転写抑制が重要であることを示した (PLoS Genet 2017)。

### C. エピジェネティクス異常に基づくヒト疾患の解明

ICF 症候群は免疫不全、セントロメア不安定性、顔貌異常を主徴とする劣性遺伝病で、DNA メチル化酵素 DNMT3B (1 型 ICF 症候群)、核内蛋白質 ZBTB24 (2 型)、核内蛋白質 CDCA7 (3 型)、クロマチン再構成因子 HELLS/LSH (4 型) の遺伝子変異で生じる。しかし、その分子病態や発症機構の詳細は未だ不明である。今回我々は、その分子病態に DNA 修復機構の異常が関わることを見出した。1 型~4 型 ICF 症候群で共通に見られる症状や表現型を初めて合理的に説明できる大きな発見であり、治療法の開発にも役立つと考えられる (投稿準備中)。また、母体糖尿病モデルマウスから生まれた仔について、体格・体重・耐糖能の低下などの表現型があることを見出した。現在それらの仔の膵臓や肝臓に着目し、遺伝子発現とエピゲノムの視点から詳しい解析を実施している。

### D. 国際ヒトエピゲノム解読計画への参画

国際ヒトエピゲノムコンソーシアム (IHEC) に参画し、革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) の支援を受け、東北大・有馬隆博、成育医療セ・秦健一郎、及び当研究所・須山幹太らとの共同研究により、ヒトの胎盤及び子宮内膜から純化した細胞の高精度標準エピゲノムを決定し、IHEC データベースに登録した。このデータを利用し、胎盤及び胚盤胞からヒト胎盤幹細胞 (TS 細胞) の樹立に世界で初めて成功した (Cell Stem Cell 2018)。1998 年にマウス TS 細胞が樹立されて以来 20 年間誰も成し得なかった成果であり、mRNA やエピゲノムの網羅的解析の有用性を示すことができた。この細胞は今後様々な基礎研究・応用研究への利用が期待される。また、東大・鈴木穰らとの共同研究により、これらの標準エピゲノムやトランスクリプトームのデータをヒトゲノム情報と統合したデータベースを構築した (Nucleic Acids Res 2018)。

### E. X 染色体の不活性制御機構の解析

哺乳類の雌は2本のX染色体の片方を不活性化することで、X染色体を1本有する雄との間の遺伝子量の不均衡を是正する。近大・佐渡敬らとの共同研究により、X染色体不活性化に必須のXist RNA及びSmcHD1蛋白質の作用機序について、種々の解析を行った。まず、Xist RNAのAリピートと呼ばれる領域を欠失した変異型RNAを発現するマウスを作成し、その胎盤においてX不活性化が不完全であること、遺伝子発現への影響がX染色体にとどまらず常染色体に及ぶことを発見した（Development 2017）。また、このAリピートはXist RNAのクロマチンへのリクルートに必要で、それが欠損マウスの表現型に関与することを報告した（RNA 2017）。一方、SmcHD1を欠損した胚線維芽細胞では、不活性X染色体に特徴的なヒストン修飾の分布に異常があり、そのような領域に存在する遺伝子の多くが再活性化していた。すなわち、不活性化X染色体のエピジェネティック修飾が正常に確立されないことが再活性化の原因であると示唆された（投稿準備中）。

## F. 哺乳類におけるエピゲノム種間多型の解析

名大・一柳健司らとの共同研究により、エピジェネティック修飾の個体差が生物の多様性や進化にどのような影響を与えるのか明らかにするため、ヒト、チンパンジー及びニホンザルのゲノム網羅的なDNAメチル化状態の比較解析を行い、1 kb以下の小さな領域における種間メチル化の差は、転写因子結合配列の変化やレトロトランスポゾンの挿入等によって生じることを明らかにした。さらに、種間でメチル化レベルの異なる領域が精子と体細胞で全く異なり、ヒト精子のみで特異的に低メチル化状態を示すサブ Mb レベルの巨大ドメインが多数存在することを明らかにした（Hum Mol Genet 2017）。一方、哺乳類のミトコンドリアDNAにメチル化が存在するか否かは長い間論争の的であった。今回、医学研究院の安川武宏・康東天との共同研究により、種々の方法を複数組み合わせさせた厳密な解析を行い、ミトコンドリアにDNAメチル化は存在しない（検出限界以下）という明確な結論を得た（Sci Rep 2018）。これにより長年の論争に決着をつけた。

## G. 胎盤発生制御因子の同定と解析

哺乳類における胎盤の発生・形成は、次世代の生命の誕生に必須の事象である。しかしながら、その発生を支える分子基盤はあまり分かっていない。そこで、遺伝学的スクリーニングにより胎盤の発生を制御する新規の因子を探索したところ、Zfp281を候補因子として同定した。詳細な解析の結果、Zfp281は胎盤発生のための幹細胞で高発現し、マウスの胎盤発生に重要な機能を果たすことが明らかになった（投稿中）。Dに記載したヒトTS細胞の樹立（IHECの成果）とともに、胎盤・妊娠・胎児の発生の研究に大きなインパクトを与える成果である。

## 業績目録

### 原著論文

1. Ohta, H., Kurimoto, K., Okamoto, I., Nakamura, T., Yabuta, Y., Miyauchi, H., Yamamoto, T., Okuno, Y., Hagiwara, M., Shirane, K., Sasaki, H. & Saitou, M. 2017.  
In vitro expansion of mouse primordial germ cell-like cells recapitulates an epigenetic blank slate.  
**EMBO J.** 36, 1888-1907.
2. Fukuda, K., Inoguchi, Y., Ichianagi, K., Ichianagi, T., Go, Y., Nagano, M., Yanagawa, Y., Takaesu, N., Ohkawa, Y., Imai, H. & Sasaki, H. 2017.  
Evolution of the sperm methylome of primates is associated with retrotransposon insertions and genome instability.  
**Hum. Mol. Genet.** 26, 3508-3519.
3. Sakata, Y., Nagao, K., Hoki, Y., Sasaki, H., Obuse, C. & Sado, T. 2017.  
Defects in dosage compensation impact global gene regulation in the mouse trophoblast.  
**Development** 144, 2784-2797.
4. Inoue, K., Ichianagi, K., Fukuda, K., Glinka, M. & Sasaki, H. 2017.  
Switching of dominant retrotransposon silencing strategies from posttranscriptional to transcriptional mechanisms during male germ-cell development in mice.  
**PLoS Genet.** 13, e1006926.
5. Chigi, Y., Sasaki, H. & Sado, T. 2017.  
The 5' region of Xist RNA has the potential to associate with chromatin through the A-repeat.  
**RNA** 23, 1894-1901.
6. Maenohara, S., Unoki, M., Toh, H., Ohishi, H., Sharif, J., Koseki, H. & Sasaki, H. 2017.  
Role of UHRF1 in de novo DNA methylation in oocytes and maintenance methylation in preimplantation embryos.  
**PLoS Genet.** 13, e1007042.
7. Shimosuga, K., Fukuda, K., Sasaki, H. & Ichianagi, K. 2017.  
Locus-specific hypomethylation of the mouse IAP retrotransposon is associated with transcription factor-binding sites.  
**Mobile DNA** 8, 20.
8. Suzuki, A., Kawano, S., Mituyama, T., Suyama, M., Kanai, Y., Shirahige, K., Sasaki, H., Tokunaga, K., Tsuchihara, K., Sugano, S., Nakai, K. & Suzuki, Y. 2018.  
DBTSS/DBKERO for integrated analysis of transcriptional regulation.  
**Nucl. Acids Res.** 46, D229-D238.
9. Okae, H., Toh, H., Sato, T., Hiura, H., Takahashi, S., Shirane, K., Kabayama, Y., Suyama, M.,

Sasaki, H. & Arima, T. 2018.

Derivation of human trophoblast stem cells.

**Cell Stem Cell** 22, 50-63.

10. Rodriguez-Terrones, D., Gaume, X., Ishiuchi, T., Weiss, A., Kopp, A., Kruse, K., Penning, A., Vaquerizas, J.M., Brino, L. & Torres-Padilla, M.E. 2018.

A molecular roadmap for the emergence of early-embryonic-like cells in culture.

**Nat. Genet.** 50, 106-119.

11. Matsuda, S., Yasukawa, T., Sakaguchi, Y., Ichianagi, K., Unoki, M., Gotoh, K., Fukuda, K., Sasaki, H., Suzuki, T. & Kang, D. 2018.

Accurate estimation of 5-methylcytosine in mammalian mitochondrial DNA.

**Sci. Rep.** (in press).

## 総説

1. 中島達郎, 酒田祐佳, 佐渡敬. 2017.

lncRNA の遺伝学的解析.

**実験医学別冊 エピジェネティクス実験スタンダード** (牛島俊和・眞貝洋一・塩見春彦編集), 299-310.

2. 前之原章司, 鶴木元香. 2017.

領域特異的バイサルファイトシークエンシング

**実験医学別冊 エピジェネティクス実験スタンダード** (牛島俊和・眞貝洋一・塩見春彦編集), 36-42.

## 学会発表 (口頭発表)

1. 佐々木裕之 (2017.5.17) 招待講演

エピジェネティクスと細胞記憶と疾患

ゲノム創薬・医療フォーラム (第7回談話会) 東京

2. 中島達郎, 保木裕子, 佐々木裕之, 佐渡敬 (2017.6.7-9)

部分的機能欠損 Xist による X 染色体不活性化の異常

新学術領域合同若手勉強会 2017, 和歌山

3. 阿部周策, 石内崇士, 佐々木裕之 (2017.6.7-9)

ヒストン修飾の機能解明-conditional knock-in mouse をもちいて-

新学術領域合同若手勉強会 2017, 和歌山

4. 木部加奈子, 白根健次郎, 大石裕晃, 佐々木裕之 (2017.6.7-9)

マウスの発生における Dnmt3a PWWP ドメインの機能解析

新学術領域合同若手勉強会 2017, 和歌山

5. Shirane, K., Kurimoto, K., Hayashi, K., Saitou, M., Sasaki, H. (2017.7.13-16) 招待講演

Global landscape and regulatory principles of DNA methylation reprogramming during germ cell specification in vitro

The 50th Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, Washington, US

6. 鵜木元香 (2017.8.24) 招待講演  
ゲノムとエピゲノム～DNA に蓄えられた情報の取り出し方と使い方～  
ヤンマー倉敷研究所バイオイノベーションセンター倉敷ラボ, 岡山
7. 中島達郎, 保木裕子, 佐々木裕之, 佐渡敬 (2017.9.13)  
The defects in X-inactivation by partially dysfunctional Xist allele  
第 89 回遺伝学会, 岡山
8. Ishiuchi, T. (2017.9.4-5) 招待講演  
Epigenetic barrier screen identifies a regulator for extraembryonic development  
1st HMGU-Japan Mini Symposium “Epigenetics and chromatin”, Munich, Germany
9. 榎原祐樹, 長尾恒治, 佐々木裕之, Blewitt, M., 小布施力史, 佐渡敬 (2017.9.22-24)  
Role for SmcHD1 in the establishment of the proper epigenetic states on the inactive X chromosome  
第 5 回 X 染色体研究会, 東京
10. Ishiuchi, T., Sato, T., Ohishi, H., Suyama, M., Sasaki, H. (2017.10.31-11.1)  
Epigenetic barrier screen identifies a regulator for extraembryonic development  
The 27th Hot Spring Harbor International Symposium 2017, Fukuoka
11. Sasaki, H. (2017.11.6-8) 招待講演  
Epigenetic events in mammalian germ cell development  
France-Japan Epigenetics Workshop-2017: Chromatin and methylation mechanisms in development and disease, Paris, France
12. Unoki, M., Sasaki, H. (2017.11.6-8)  
ICF syndrome genes CDCA7 and HELLS are essential for DNA damage repair  
France-Japan Epigenetics Workshop-2017: Chromatin and methylation mechanisms in development and disease, Paris, France
13. 鵜木元香, 佐々木裕之 (2017.11.16)  
ICF 症候群の分子基盤  
日本人類遺伝学会第 62 回大会, 神戸
14. 佐々木裕之 (2017.12.6-9) 招待講演  
哺乳類の個体発生を支える卵子エピ遺伝学因子へのトランスオミクスアプローチ  
第 40 回日本分子生物学会年会 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 神戸
15. 鵜木元香, 佐々木裕之 (2017.12.6-9)  
エピジェネティック疾患 ICF 症候群の発症機序～DNA 修復機構の破綻と病態のリンク～



第40回日本分子生物学会年会 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 神戸

16. 佐々木裕之 (2017.12.15) 招待講演  
エピジェネティクスと個体発生と疾患：予測と偶然の科学  
第2回 生体調節研究所 内分泌代謝学 共同利用共同研究拠点 若手研究者育成プログラム  
セミナー, 前橋
17. Ishiuchi, T., Ohishi, H., Sato, T., Suyama, M., Sasaki, H. (2018.1.11-12) 招待講演  
Epigenetic barrier screen identifies a regulator for extraembryonic development  
KEY Forum: Stem Cell Traits and Developmental Systems, Kumamoto
18. 佐々木裕之 (2018.2.1) 招待講演  
エピジェネティクスと発生と疾患  
文部科学省共同利用・共同研究事業 徳島大学先端酵素学研究所シンポジウム「医学研究  
のインパクトと健康長寿社会への貢献」, 徳島
19. Sasaki, H. (2018.2.20) 基調講演, 招待講演  
Strategy and Serendipity in Science  
第10回ルドウィグボルツマンフォーラム, 東京
20. 佐々木裕之 (2018.3.3) 特別講演, 招待講演  
エピジェネティクスと細胞記憶と疾患  
第34回大分大学眼科研究会, 大分

## 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。

当分野は平成 29 年 4 月に発足し、保田朋波流（准教授）、古野名加（テクニカルスタッフ）が 4 月に、馬場朱美（テクニカルスタッフ）が 7 月に着任し、総勢 4 名で研究を進めた。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、テクニカルスタッフ 1 名、技術補佐員 18 名、技能補佐員 4 名で動物飼育管理および遺伝組換えマウス作製業務サービスを進めている。

平成 29 年度は革新的先端研究開発支援事業（AMED-PRIME）、AMED 難病研究課免疫アレルギー疾患等実用化研究事業、武田報償医学研究助成、科研費などの補助金による支援を受けた。

### A. 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亢進やクオリティーを変化させる。また、B 細胞は記憶 B 細胞へと分化し、免疫記憶の役割を担う。一方、B 細胞は自分自身を攻撃する抗体（自己抗体）を産生することもあり、自己免疫疾患の増悪因子にもなる。このように、適切な B 細胞分化が生体防御において重要であり、その仕組みを明らかにすることは疾患制御や医学応用への発展に貢献すると考えられる。私たちは、B 細胞の分化を支える細胞内因子（遺伝子発現、シグナル伝達、エピジェネティクス制御、BCR レパトア）や環境因子（場所、時間、老化、細胞間相互作用）を明らかにすることで、正常と異常な B 細胞分化を理解することを目指している。

今年度は、胚中心 B 細胞の分化機序を明らかにすることを試みた。胚中心は抗体、B 細胞レセプター（B cell receptor: BCR）の親和性を上昇させる場である。リンパ組織の胚中心では、B 細胞が抗原刺激を受けて活性化し、抗体の親和性を高めていくこと

から、胚中心の形成は抗体が効率良く病原体を排除するために必須のプロセスである。胚中心 B 細胞が活性化されるには、まず、BCR を介して濾胞性樹状細胞上に存在する抗原を認識し、BCR シグナルを受ける必要があるが、その意義は不明であった。われわれは、Ca<sup>2+</sup>レポーターマウスと抗原特異的 BCR を有するトランスジェニックマウスを利用し、2光子顕微鏡を用いて、胚中心 B 細胞の *in vivo* イメージングを行うことにより、胚中心 B 細胞が濾胞性樹状細胞と相互作用する時に、細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇することを見出した(未発表)。我々は、これまでに、小胞体 Ca<sup>2+</sup>センサーである STIM1 と STIM2 を欠損させると BCR 依存的 Ca<sup>2+</sup>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. U S A*, 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<sup>2+</sup>流入の重要性を検証したところ、Ca<sup>2+</sup>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(未発表)。現在、これら現象を支える分子機序の解明に取り組んでいる。

## B. 免疫応答を抑制する B 細胞の全容解明

B 細胞は自己免疫疾患、炎症、アレルギーの原因となったり病態を悪化させたりすることが知られているが、それとは逆に、免疫反応を抑制する B 細胞として“制御性 B 細胞”の存在が明らかにされ注目されている。特に、抗炎症性サイトカイン IL-10 を産生する制御性 B 細胞は、さまざまな疾患モデルマウスを用いた研究から、炎症や自己免疫疾患、さらには、感染免疫や腫瘍免疫などに対する抑制能がつつぎと示され、その制御の対象は多様であることが示されている。さらに、IL-10 以外の機序により免疫を抑制する制御性 B 細胞の存在も示唆されており、この研究領域は発展しつつある。私たちの研究室では、これまでに、生体内における IL-10 産生制御性 B 細胞として CD138<sup>+</sup>CD44<sup>hi</sup> プラズマブラストを同定し、多発性硬化症のマウスモデルである自己免疫性脳脊髄炎に対する抑制作用を示した (*Immunity*, 2014)。さらに、プラズマブラストの IL-10 産生には、TLR および BCR 刺激で活性化される IRF4 や NFAT が必要であることを明らかにした。現在、IL-10 産生プラズマブラスト特異的な遺伝子発現や分化の分子機序の解明を目指して研究を進めている。同時に、IL-10 以外の新規抑制作用を持った B 細胞の同定を試みており、今年度は、そのひとつの候補遺伝子の B 細胞特異的ノックアウトマウスを樹立し、機能解析の準備を整えた。

## C. カルシウムシグナルと免疫応答

B 細胞が抗原と出会い、活性化・分化するためには、BCR による抗原認識が必須となり、その情報はシグナル伝達として細胞内に伝わる。私たちは、この BCR シグナル伝達の分子メカニズムやその生理的な意義について研究を進めている。これまでに、STIM1 に結合するタンパク質を複数同定しているが、そのなかのひとつの新規分子(こ

ここでは、STBP1（STIM1 binding protein1 と呼ぶ）の機能解析を行った。STBP1 を欠損させた B 細胞株を樹立・解析したところ、STBP1 が欠失すると B 細胞が致死となることが判明した。生体での役割を検証するため、コンディショナルマウスを作製し、現在、B 細胞特異的 Cre と交配中である。

#### 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培養する方法の樹立を試みている。また、ヒトにしかみられない B 細胞型をマウスで再構築する試みにも着手した。

#### E. 発生工学技術支援

従来から行なっている CRISPR/Cas9 ゲノム編集を用いたノックアウトマウス作製はマイクロインジェクション法を用いていたが、今年度は、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立ち上げを行った。その結果、従来よりも効率よくノックアウトが可能になっただけでなく、これまで不可能であった点変異やノックインも可能となった。エレクトロポレーション法はモザイクのリスクも軽減し、冷蔵卵や凍結卵も使用可能なことから、来年度から本方法での支援業務を開始する。

### 業績目録

#### 原著論文

1. Kondo Y, Higa S, Iwasaki T, Matsumoto T, Maehara K, Harada A, Baba Y, Fujita M, Ohkawa Y. 2018.  
Sensitive detection of fluorescence in western blotting by merging images.  
PLoS One. 13, e0191532.
2. Ohba T, Watanabe H, Murakami M, Iino K, Adachi T, Baba Y, Kurosaki T, Ono K, Ito H. 2017.  
Stromal interaction molecule 1 haploinsufficiency causes maladaptive response to pressure overload.  
PLoS One. 12, e0187950.

3. Hosen N, Matsunaga Y, Hasegawa K, Matsuno H, Nakamura Y, Makita M, Watanabe K, Yoshida M, Satoh K, Morimoto S, Fujiki F, Nakajima H, Nakata J, Nishida S, Tsuboi A, Oka Y, Manabe M, Ichihara H, Aoyama Y, Mugitani A, Nakao T, Hino M, Uchibori R, Ozawa K, Baba Y, Terakura S, Wada N, Morii E, Nishimura J, Takeda K, Oji Y, Sugiyama H, Takagi J, Kumanogoh A. 2017.  
The activated conformation of integrin  $\beta 7$  as a target for multiple myeloma-specific chimeric antigen receptor T cell therapy.  
Nat. Med. 12, 1436-1443.
4. Lim HM, Woon H, Han JW, Baba Y, Kurosaki T, Lee MG, Kim JY. 2017.  
UDP-Induced Phagocytosis and ATP-Stimulated Chemotactic Migration Are Impaired in STIM1<sup>-/-</sup> Microglia In Vitro and In Vivo.  
Mediators Inflamm. 8158514.

## 著書

1. 馬場義裕 「B 細胞」実験医学増刊号 免疫ペディア (羊土社) vol.33 No. 12

## 学会発表 (招待講演のみ)

1. 馬場義裕 (2017, 8/24-8/25)  
胚中心 B 細胞におけるカルシウム流入の役割  
生体機能と創薬シンポジウム 2017, 京都
2. 馬場義裕 (2017, 7/29)  
B 細胞による炎症制御機構  
第 8 回 Q-PID 九州地区免疫不全症研究会, 福岡