

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著、 共著の別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は 発表学会等の名称	概 要
(著書(欧文))				
(著書(和文))				
<p>(学術論文(欧文))</p> <p>1. B cell selection and affinity maturation during an antibody response in the mouse with limited B cell diversity. (査読付き)</p> <p>2. Reversible switching of immunoglobulin hypermutation machinery in a chicken B cell line. (査読付き)</p> <p>3. Genetic manipulation of an exogenous non-immunoglobulin protein by gene conversion machinery in a chicken B cell line. (査読付き)</p>	<p>共著</p> <p>共著</p> <p>共著</p>	<p>2002年12月</p> <p>2005年2月</p> <p>2006年1月</p>	<p>Journal of Immunology (169, 12, pp. 6865-6874)</p> <p>Biochemical and Biophysical Research communications (327, 1, pp70-75)</p> <p>Nucleic Acids Research (34, 2, e10)</p>	<p>B細胞の親和性成熟機構のメカニズムは生理学的、生化学的にも未だ不明な点が多い。そこで本論文では、B細胞レパトアが限定されたマウスとモデル抗原の組み合わせを用いて親和性および抗体遺伝子への変異の導入の生理学的、生化学的解析を行ったところ、すべての高親和性クローンにおいて特定の変異導入が認められたことから、このシステムは親和性成熟機構を解析するのに非常に適したモデルとなることが明らかとなった。</p> <p>本人担当：実験遂行 著者：Kanayama N, Kimoto T, <u>Todo K</u>, Nishikawa Y, Hikida M, Magari M, Cascalho M, Ohmori H</p> <p>容易な抗体分子の作成は生化学的研究手法からも重要である。DT40細胞は自発的に抗体遺伝子を改変し続けるため、培養するだけで抗体ライブラリを構築することができる。しかしながら、このライブラリを維持するためには抗体遺伝子の改変能を制御する必要がある。そこで抗体遺伝子改変を担うAID遺伝子をCre/loxPシステムを用いることで繰り返し発現制御ができるDT40-SW細胞の作製を行った。</p> <p>本人担当：計画立案、実験遂行、論文執筆 著者：Kanayama N, <u>Todo K</u>, Reth M, Ohmori H</p> <p>新規機能性タンパクを生化学手法により作成する方法としてgene shuffling法があるが、本研究では鳥類の抗体多様化機構であるgene conversionを利用し、非抗体タンパク分子（論文では蛍光タンパク）の機能改変を行うことができた。このin vivo gene shuffling法の技術は様々なタンパク分子の分子進化による機能改変に応用することが可能となる。</p> <p>本人担当：計画立案、実験遂行、論文執筆 著者：Kanayama N, <u>Todo K</u>, Takahashi S, Magari M, Ohmori H</p>

4. Development of a novel system for in vitro molecular evolution of antibodies and non-immunoglobulin proteins using a hypermutating B-cell line, DT40	単著	2006年9月	岡山大学博士学位論文	学術論文（欧文）2, 3, 5の内容を博士学位論文としてまとめた。
5. Novel in vitro screening system for monoclonal antibodies using hypermutation chicken B cell library. (査読付き)	共著	2006年11月	Journal of Bioscience and Bioengineering (102, 5, pp478-481)	容易な抗体分子の作成は生化学的研究手法からも重要である。先に発表したAIDの発現を自在にON/OFFできるDT40-SW細胞を用いて、抗体ライブラリーを構築し、モデル抗原に特異的な抗体を簡便に取得することに成功した。このDT40-SWを利用した抗体作成法は、これまでの動物を使った方法やファージディスプレイを使った方法よりも、より効率よく簡便に抗体を作成することができる画期的かつ新規なin vitro抗体作成システムである。 本人担当：計画立案、実験遂行、論文執筆 著者： <u>Todo K</u> , Miyake K, Magari M, Kanayama N, Ohmori H
6. Loss of calcineurin homologous protein-1 in chicken B lymphoma DT40 cells destabilizes Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger isoform-1 protein. (査読付き)	共著	2007年7月	American Journal of Physiology Cell Physiology (293, 1, C246-C254)	Calcineurin homologous protein-1 (CHP1) タンパクの生化学的な機能を解析するため、CHP1を欠失したDT40細胞を作成しその生化学機特性の解析を行った。CHP1の欠損はNa <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchangers (NHEs)の活性を有意に減少させ、欠損株へのCHP1の発現はこの活性を復活させることができた。このことからCHP1はNHE1の活性を直接制御していることを明らかとした。 本人担当：実験遂行 著者：Matsushita M, Sano Y, Yokoyama S, Takai T, Inoue H, Mitsui K, <u>Todo K</u> , Ohmori H, Kanazawa H
7. Enhancement of antibody production from a chicken B cell line DT40 by reducing Pax5 expression. (査読付き)	共著	2009年2月	Biochemical and Biophysical Research communications (107, 2, pp. 206-209)	容易な抗体分子の作成は生化学的研究手法からも重要である。先に発表したDT40-SW細胞を用いた新規抗体作製システムにおいて、容易に抗体を精製できるよう、DT40細胞自身の抗体分泌能の改変を行った。DT40細胞のPax5遺伝子を破壊することで、分泌する抗体量を飛躍的に上昇させることに成功した。 本人担当：計画立案、実験遂行 著者：Magari M, Aya T, Ikeda M, <u>Todo K</u> , Kanayama N, Ohmori H

<p>8. Conditional transformation of immunoglobulin mutation pattern from gene conversion into point mutation by controlling XRCC3 expression in the DT40 B cell line. (査読付き)</p>	<p>共著</p>	<p>2010年4月</p>	<p>Journal of Bioscience and Bioengineering (109, 4, pp. 407-410)</p>	<p>容易な抗体分子の作成は生化学的研究手法からも重要である。先に発表したDT40-SW細胞を用いた新規抗体作製システムにおいて、抗体ライブラリーの多様性を上昇させるために、本来ニフトリが持つ抗体の多様化機構であるgene conversionからより多様化が期待されるpoint mutationへの変換を試みた。DT40細胞のXRCC 3遺伝子を破壊することで、抗体多様化メカニズムをgene conversionからpoint mutationに変換することが可能となった。 本人担当：計画立案、実験遂行 著者：Kajita M, Magari M, <u>Todo K</u>, Kanayama N, Ohmori H</p>
<p>9. Enhancement of hypermutation frequency in the chicken B cell line DT40 for efficient diversification of the antibody repertoire. (査読付き)</p>	<p>共著</p>	<p>2010年5月</p>	<p>Biochemical and Biophysical Research communications (396, 2, pp. 353-358)</p>	<p>容易な抗体分子の作成は生化学的研究手法からも重要である。先に発表したDT40-SWを用いた新規抗体作製システムにおいて、効率よく抗体ライブラリーを作成できるよう、DT40細胞の変異導入効率を上昇させる試みを行った。AID遺伝子の変異体を導入することで、変異導入効率を上昇させ、抗体ライブラリー作成の効率化に成功した。 本人担当：計画立案、実験遂行 著者：Magari M, Kanehiro Y, <u>Todo K</u>, Ikeda M, Kanayama N, Ohmori H</p>
<p>10. Efficient affinity maturation of antibodies in an engineered chicken B cell line DT40-SW by increasing point mutation. (査読付き)</p>	<p>共著</p>	<p>2010年9月</p>	<p>Journal of Bioscience and Bioengineering (110, 3, pp. 351-358)</p>	<p>容易な抗体分子の作成は生化学的研究手法からも重要である。先に発表したDT40-SWを用いた新規抗体作製システムを改良し、より効率よく高親和性抗体を取得するシステムを開発した。強く抗原に結合する細胞をセルソーターで繰り返し単離することで、高親和性抗体を発現するクローンの取得が可能となり、効率よく高親和性抗体を取得すること可能となった。 本人担当：計画立案、実験遂行 著者：Kajita M, Okazawa T, Ikeda M, <u>Todo K</u>, Magari M, Kanayama N, Ohmori H</p>

<p>11. Activation-induced cytidine deaminase (AID)-dependent somatic hypermutation requires a splice isoform of the serine/arginine-rich (SR) protein SRSF1. (査読付き)</p>	<p>共著</p>	<p>2012年1月</p>	<p>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (109, 4, pp. 1216-1221)</p>	<p>抗体遺伝子への変異導入メカニズムの生化学的メカニズムの詳細は明らかでなく、特に変異導入を担うAID分子がなぜ抗体遺伝子だけに作用するかは明らかではない。本論文ではSRSF1のスプライシングアイソフォームが、このAID分子依存的な抗体遺伝子への変異導入に深く関与しており、AID分子が抗体遺伝子の変異を導入する現象に深く関与していることを明らかとした。 本人担当：計画立案、実験遂行、論文執筆 著者：Kanehiro Y*, <u>Todo K*</u>, Negishi M, Fukuoka J, Gan W, Hikasa T, Kaga Y, Takemoto T, Magari M, Li X, Manley JL, Ohmori H, Kanayama N (*equal contribution)</p>
<p>12. IgG1 cytoplasmic tail is essential for cell surface expression in Ig<math>\beta</math> down-regulated cells. (査読付き)</p>	<p>共著</p>	<p>2014年2月</p>	<p>Biochemical and Biophysical Research communications (445, 3, pp. 572-577)</p>	<p>B細胞の抗原受容体のIgGクラスが持つ数十アミノ酸の細胞内領域の生理的な意義や生化学的性質は明らかではない。本論文では、このIgG分子の細胞内領域がリン酸化されることが、IgG分子の細胞上への安定な発現に寄与していることを明らかとした。またこのことはIg<math>\beta</math>分子の発現依存的であることから、Ig<math>\beta</math>分子の発現とIgG分子の発現とが密接に関与していることを明らかとした。 本人担当：計画立案、実験遂行、論文執筆 著者：<u>Todo K</u>, Koga O, Nishikawa M, Hikida M</p>
<p>13. Modulation of Ig<math>\beta</math> is essential for the B cell selection in germinal center. (査読付き)</p>	<p>共著</p>	<p>2015年5月</p>	<p>Scientific Reports (5, 10303)</p>	<p>Ig<math>\beta</math>分子はB細胞でユビキタスに発現する分子であり、B細胞内への生化学的シグナルの伝達を担う分子であるが、胚中心B細胞ではこのIg<math>\beta</math>の発現量が著しく低下していることを発見した。この胚中心B細胞でのIg<math>\beta</math>発現制御が、高親和性抗体の産生のために非常に大事なメカニズムであることを明らかとし、この厳密な制御が胚中心でのB細胞の運命を厳格に決定していることを明らかにした。 本人担当：計画立案、実験遂行、論文執筆 著者：<u>Todo K</u>, Koga O, Nishikawa M, Hikida M</p>

<p>14. Oligomers imaging of amyloid-<math>\beta</math> 1-42 by scanning tunneling microscopy. (査読付き)</p>	<p>共著</p>	<p>2019年8月</p>	<p>Japanese Journal of Applied Physics (58, SI, SIIB30)</p>	<p>アルツハイマー病の原因となるアミロイド-<math>\beta</math>1-42は速やかに凝集することでその生化学的な毒性が強くなると考えられている。この凝集体の構造情報はアルツハイマー病の病因解明に重要であると考えられる。そこで本論文では、アミロイド-<math>\beta</math>1-42のオリゴマーのSTM顕微分析を行いその構造の解析を行った。 本人担当：実験遂行 著者：Naruse N, Satooka H, <u>Todo K</u>, Nakanishi A, Taguchi T, Mera M</p>
<p>15. Characterization of tumour-infiltrating lymphocytes in a tumour rejection cynomolgus macaque model. (査読付き)</p>	<p>共著</p>	<p>2020年5月</p>	<p>Scientific Reports (10, 8414)</p>	<p>ガンの免疫療法の効果を上げるには、腫瘍組織内に免疫細胞を効率よく誘導することが重要となるが、この腫瘍内に蓄積される免疫細胞(TIL)の動態の生理学的、生化学的な詳細は明らかではない。そこで、カニクイザルの担癌モデルを用い、腫瘍内に浸潤するTILの動態の解析を行った。これらの結果は、腫瘍移植サルが、新しい免疫療法の開発のための有用な前臨床モデルとなりうることを示している。 本人担当：実験遂行 著者：Satooka H, Ishigaki H, <u>Todo K</u>, Terada K, Agata Y, Itoh Y, Ogasawara K, Hirata T</p>
<p>(学術論文(和文))</p>				
<p>1. 変異機能のON/OFF制御可能なB細胞株を用いた抗体および変異タンパク質の作製システム</p>	<p>共著</p>	<p>2006年5月</p>	<p>実験医学 (24巻, 9号, 1331頁-1335頁)</p>	<p>我々はニワトリB細胞株DT40を用いた新規抗体作成システムの開発を行ってきた。本総説では、このシステムを用いた有用な抗体タンパクおよび変異タンパク作成方法を解説している。 本人担当：論文執筆、関連する実験の立案・遂行 著者：大森斉、<u>藤堂景史</u>、金山直樹</p>
<p>2. 培養B細胞を用いる in vitro抗体作製システムによる有用抗体の創製 (査読付き)</p>	<p>共著</p>	<p>2009年2月</p>	<p>薬学雑誌 (129巻, 1号, 11頁-17頁)</p>	<p>ニワトリB細胞株DT40の自発的変異誘発能を利用した新機構体制システムの開発を試みてきた。このシステムは従来の動物を利用するシステムよりも効率よく抗体を作成することが可能であると示唆される。そこで本総説では、このDT40を用いた新規抗体作成システムと従来法との比較を行いその有用性を議論している。 本人担当：関連する実験の立案・遂行 著者：金山直樹、<u>藤堂景史</u>、曲正樹、大森斉</p>

3. クラススイッチしたB細胞における新規な負の調節因子	共著	2015年6月	臨床免疫・アレルギー科 (63巻, 6号, 532頁-537頁)	B細胞は様々な表面分子を介して細胞内へとシグナルを伝達している。細胞内へのシグナルは細胞活動を促進するものや抑制するものがあるが、本総説では、我々が新規に発見したParm1という抑制性のシグナル分子に着目し、B細胞の記憶B細胞分化のメカニズムを議論している。 本人担当：論文執筆、関連する実験の立案・遂行 著者：藤堂景史、疋田正喜
4. 胚中心B細胞のシグナル伝達機構	共著	2015年11月	炎症と免疫 (23巻, 6号, 535頁-540頁)	B細胞は、2次リンパ組織の胚中心と呼ばれる微小環境で高親和性抗体発現クローンの選択や記憶B細胞などのエフェクター細胞への分化が行われる。その時の細胞の応答には、抗原受容体からのシグナルが大いに関与している。そこで本総説は抗原受容体からのシグナル伝達に注目し、胚中心でのB細胞応答を簡潔に解説している。 本人担当：論文執筆、関連する実験の立案・遂行 著者：藤堂景史、疋田正喜
5. 胚中心におけるB細胞選択機構と記憶B細胞の生成	共著	2017年4月	酵素工学ニュース (77号, 21頁-24頁)	B細胞は2次リンパ組織の胚中心と呼ばれる微小環境で高親和性抗体を発現するクローンの選択や記憶B細胞を含むエフェクター細胞への分化が行われる。本総説は、最近我々が発見した記憶B細胞分化に必須なシグナル分子に着目し、胚中心でおこる様々なB細胞の振る舞いについて解説している。 本人担当：関連する実験の立案・遂行 著者：疋田正喜、藤堂景史
(紀要論文)				
(辞書・翻訳書等)				
(報告書・会報等)				

<p>(国際学会発表)</p> <p>1. Molecular evolution system of antibodies and other proteins using AID-dependent hypermutation machinery in a chicken B cell line.</p> <p>2. An in vitro antibody generation system using a hypermutation chicken B cell line.</p> <p>3. An efficient in vitro antibody generation system using a hypermutation B cell line.</p> <p>4. A novel in vitro antibody generation system using a hypermutation chicken B cell line.</p> <p>5. Affinity maturation of a mouse monoclonal antibody in an in vitro antibody generation system using the hypermutation chicken B cell line.</p> <p>6. Physiological function of tyrosine phosphorylation in IgG1 cytoplasmic tail.</p> <p>7. Requirement for CD79b down-regulation in germinal center B cells for normal affinity maturation.</p>	<p>共著</p> <p>共著</p> <p>共著</p> <p>共著</p> <p>共著</p> <p>共著</p> <p>共著</p>	<p>2006年6月</p> <p>2006年12月</p> <p>2007年10月</p> <p>2008/8/1</p> <p>2010年8月</p> <p>2010年8月</p> <p>2011年3月</p>	<p>20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress</p> <p>GTCbio' s 2nd Modern Drug Discovery and Development Summit</p> <p>The International Journal Human Antibodies, 13th International Conference on Human Antibodies and Hybridomas</p> <p>The international symposium in the Korean Association for Biotechnology and Bioengineering 2008 Fall Meeting</p> <p>The 14th International Congress of Immunology</p> <p>The 14th International Congress of Immunology</p> <p>Keystone symposium B Cells: New Insights into Normal versus Dysregulated Function</p>	<p>学術論文 (欧文) 2, 3の内容の一部を 発表 発表者 : Kanayama N, <u>Todo K</u>, Magari M, Ohmori H</p> <p>学術論文 (欧文) 2, 3, 5の内容の一部 を発表 発表者 : Kanayama N, <u>Todo K</u>, Magari M, Ohmori H</p> <p>学術論文 (欧文) 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10の 内容の一部を発表 発表者 : Ohmori H, <u>Todo K</u>, Magari M, Kanayama N</p> <p>学術論文 (欧文) 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10の 内容の一部を発表 発表者 : Kanayama N, <u>Todo K</u>, Magari M, Ohmori H</p> <p>学術論文 (欧文) 5, 7, 8, 9, 10の内容 の一部を発表 発表者 : Kanayama N, Kojima S, Fujii S, Kitamura K, Inoue K, Okayama N, Matsuda S, Kanehiro Y, <u>Todo K</u>, Magari M, Ohmori H</p> <p>学術論文 (欧文) 12の内容の一部を 発表 発表者 : <u>Todo K</u>, Hikida M</p> <p>学術論文 (欧文) 12, 13の内容の一部 を発表 発表者 : <u>Todo K</u>, Hikida M</p>
--	---	---	--	--

8. Induced survival of antigen receptor-stimulated cells in the in vitro antibody generation system using DT40 chicken B cell line.	共著	2013年2月	The 6th International Symposium for Future Technology Creating Better Human Health and Society	学術論文(欧文) 5, 7, 8, 9, 10の内容の一部を発表 発表者: Watanabe K, <u>Todo K</u> , Fuukuoka J, Magari M, Tokumitsu H, Ohmori H, Kanayama N
9. AID-dependent IgV hypermutation requires isoform of the SR protein SRSF1.	共著	2013年8月	The 15th International Congress of Immunology	学術論文11の内容の一部を発表 発表者: Kanayama N, Kanehiro Y, <u>Todo K</u> , Kawaguchi Y, Miyazaki S, Watanabe K, Tokumitsu H, Manley JL, Magari M, Ohmori H
(国内学会発表)				
1. B細胞多様性の限定されたマウスにおける抗体の親和性成熟機構の解析	共著	2002年10月	創立80周年記念日本生物工学会大会	学術論文(欧文) 1の内容の一部を発表 発表者: <u>藤堂景史</u> 、木本崇文、曲正樹、金山直樹、大森斉
2. B細胞レパトアの限定されたマウスを用いるB細胞選択と親和性成熟の解析	共著	2002年10月	第75回日本生化学会大会	学術論文(欧文) 1の内容の一部を発表 発表者: 木本崇文、松浦正明、 <u>藤堂景史</u> 、曲正樹、疋田正喜、金山直樹、大森斉
3. B細胞多様性の限定されたマウスにおけるクローン選択と親和性成熟の解析	共著	2002年12月	第32回日本免疫学会総会・学術集会	学術論文(欧文) 1の内容の一部を発表 発表者: 木本崇文、 <u>藤堂景史</u> 、西川裕美子、疋田正喜、曲正樹、金山直樹、大森斉
4. ニワトリB細胞を用いる外来遺伝子の改変と発現	共著	2003年9月	第55回日本生物工学会大会	学術論文(欧文) 2, 3の内容の一部を発表 発表者: <u>藤堂景史</u> 、高橋佐都子、曲正樹、金山直樹、大森斉
5. ニワトリB細胞株を用いたタンパク分子改変系の構築: 外来遺伝子の遺伝子変換	共著	2004年9月	第56回日本生物工学会大会	学術論文(欧文) 3の内容の一部を発表 発表者: 高橋佐都子、 <u>藤堂景史</u> 、曲正樹、金山直樹、大森斉
6. ニワトリB細胞株を用いたタンパク分子改変系の構築: 変異位導入機能のON/OFF	共著	2004年9月	第56回日本生物工学会大会	学術論文(欧文) 2の内容の一部を発表 発表者: <u>藤堂景史</u> 、曲正樹、金山直樹、大森斉
7. ニワトリB細胞株を用いたタンパク分子進化系: 外来遺伝子の遺伝子変換	共著	2004年10月	第77回日本生化学会大会	学術論文(欧文) 3の内容の一部を発表 発表者: 高橋佐都子、 <u>藤堂景史</u> 、曲正樹、金山直樹、大森斉
8. ニワトリB細胞株を用いたタンパク分子進化系: 変異導入機構の制御	共著	2004年10月	第77回日本生化学会大会	学術論文(欧文) 2の内容の一部を発表 発表者: <u>藤堂景史</u> 、曲正樹、金山直樹、大森斉
9. B細胞の遺伝子改変能を利用したタンパク分子改変システムの構築	共著	2004年12月	第34回日本免疫学会総会・学術集会	学術論文(欧文) 2, 3の内容の一部を発表 発表者: <u>藤堂景史</u> 、高橋佐都子、曲正樹、金山直樹、大森斉



10. Gene shuffling of non-Ig genes using a B cell line undergoing spontaneous gene conversion.	共著	2005年10月	第78回日本生化学会大会	学術論文（欧文）3の内容の一部を発表 発表者：Todo K, Takahashi S, Kataoka D, Magari M, Kanayama N, Ohmori H
11. Antibody evolution system using a hypermutating B cell line.	共著	2005年10月	第78回日本生化学会大会	学術論文（欧文）5の内容の一部を発表 発表者：Kanayama N, Todo K, Magari M, Ohmori H
12. 培養B細胞株の変異機能を利用する新規なin vitro抗体作製システム	共著	2005年11月	第57回日本生物工学会大会	学術論文（欧文）5の内容の一部を発表 発表者：三宅健司、藤堂景史、曲正樹、金山直樹、大森斉
13. B細胞の遺伝子変換機構を利用する非抗体タンパクの機能改変	共著	2005年11月	第57回日本生物工学会大会	学術論文（欧文）3の内容の一部を発表 発表者：藤堂景史、高橋佐都子、片岡大輔、曲正樹、金山直樹、大森斉
14. B細胞の遺伝子変換機能を利用した非抗体タンパクのDNAシャフリングによる機能改変	共著	2005年12月	第28回日本分子生物学会年会	学術論文（欧文）3の内容の一部を発表 発表者：藤堂景史、高橋佐都子、片岡大輔、曲正樹、金山直樹、大森斉
15. 高頻度変異機能のON/OFF制御可能なB細胞株を用いるin vitro抗体作製システム	共著	2005年12月	第28回日本分子生物学会年会	学術論文（欧文）5の内容の一部を発表 発表者：金山直樹、藤堂景史、三宅健司、曲正樹、大森斉
16. 抗体遺伝子変換機能を利用した非抗体タンパクのDNAシャフリングによる機能改変	共著	2005年12月	第35回日本免疫学会総会・学術集会	学術論文（欧文）3の内容の一部を発表 発表者：藤堂景史、高橋佐都子、片岡大輔、曲正樹、金山直樹、大森斉
17. 点突然変異と遺伝子変換の制御によるニフトリB細胞株DT40からの高性能抗体ライブラリの構築	共著	2006年9月	第58回日本生物工学会大会	学術論文（欧文）8の内容の一部を発表 発表者：梶田真道、藤堂景史、曲正樹、金山直樹、大森斉
18. 培養B細胞株を用いた新規in vitro抗体作製システムによるモノクローナル抗体の取得	共著	2006年9月	第58回日本生物工学会大会	学術論文（欧文）5の内容の一部を発表 発表者：藤堂景史、岡澤貴裕、池田美香、藤田梨紗子、曲正樹、金山直樹、大森斉
19. In vitro antibody generation system using a hypermutating chicken B cell line.	共著	2006年12月	第36回日本免疫学会総会・学術集会	学術論文（欧文）2, 3, 5の内容の一部を発表 発表者：金山直樹、藤堂景史、岡澤貴裕、池田美香、藤田梨紗子、曲正樹、大森斉

20. ニワトリB細胞株 DT40-SWを用いる in vitro抗体作製システムの開発：抗原特異的クローンのセルソーターによる効率的単離	共著	2007年9月	第59回日本生物工学会大会	学術論文（欧文）10の内容の一部を 発表 発表者：岡澤貴裕、藤堂景史、梶田真道、曲正樹、金山直樹、大森斉
21. ニワトリB細胞株 DT40-SWを用いる in vitro抗体作製システムの開発：Pax5発現抑制による抗体産生の増強	共著	2007年9月	第59回日本生物工学会大会	学術論文（欧文）7の内容の一部を 発表 発表者：曲正樹、綾高広、藤堂景史、金山直樹、大森斉
22. ニワトリB細胞株 DT40-SWを用いる in vitro抗体作製システムの開発：変異導入の促進による迅速な抗体ライブラリーの構築	共著	2007年9月	第59回日本生物工学会大会	学術論文（欧文）9の内容の一部を 発表 発表者：金広優一、曲正樹、藤堂景史、金山直樹、大森斉
23. ニワトリB細胞株における抗体L鎖対立遺伝子のVJ組換えの誘導	共著	2007年12月	第30回日本分子生物学会年会/第80回日本生化学会大会	抗体遺伝子は機能的な組換えが失敗したときにのみ、その対立遺伝子の組換えが誘発される。しかしながら、この詳細なメカニズムは明らかではない。そこでニワトリB細胞株DT40の抗体軽鎖遺伝子を人為的に破壊することで、対立遺伝子の組換えを誘発するモデルを作ることに成功した。このモデルを用いることで、対立遺伝子の組換え誘発には小胞内ストレス応答が深く関与していることを明らかとした。 発表者：藤堂景史、松本奈央美、西川裕美子、曲正樹、金山直樹、大森斉
24. 培養B細胞株を用いる in vitro抗体作製システムによる有用抗体の創製	共著	2008年3月	日本薬学会第128年会	学術論文（欧文）5, 7, 8, 9, 10の内容の一部を 発表 発表者：金山直樹、藤堂景史、曲正樹、大森斉
25. ニワトリB細胞株 DT40-SWを用いた in vitro抗体システムの高機能化：変異様式の転換の高性能抗体作製への応用	共著	2008年8月	第60回日本生物工学会大会	学術論文（欧文）8の内容の一部を 発表 発表者：梶田真道、曲正樹、藤堂景史、金山直樹、大森斉
26. ニワトリB細胞株 DT40-SWを用いた in vitro抗体システムの高機能化：抗体遺伝子への変異導入効率の増強	共著	2008年8月	第60回日本生物工学会大会	学術論文（欧文）9の内容の一部を 発表 発表者：金広優一、曲正樹、藤堂景史、金山直樹、大森斉

27. 変異導入能力を有する培養B細胞株を用いたin vitro抗体作製システムの高機能化	共著	2008年12月	第31回日本分子生物学会年会/第81回日本生化学会大会	学術論文(欧文)7,8,9,10の内容の一部を発表 発表者:金山直樹、曲正樹、梶田真道、金広優一、 <u>藤堂景史</u> 、大森斉
28. ニワトリB細胞株を用いたin vitro抗体作製システムの高機能化:変異様式の変換による高性能抗体作製	共著	2009年9月	第61回日本生物工学会大会	学術論文(欧文)8の内容の一部を発表 発表者:梶田真道、曲正樹、池田美香、 <u>藤堂景史</u> 、金山直樹、大森斉
29. 変異能力を有するニワトリB細胞株を用いた抗体の親和性成熟:変異様式の変換による親和性成熟の効率化	共著	2009年12月	第32回日本分子生物学会年会	学術論文(欧文)8の内容の一部を発表 発表者:梶田真道、曲正樹、池田美香、 <u>藤堂景史</u> 、金山直樹、大森斉
30. 変異能力を有するニワトリB細胞株を用いた抗体の親和性成熟:DT40-SWを用いたマウスモノクローナル抗体の改変	共著	2009年12月	第32回日本分子生物学会年会	学術論文(欧文)7,8,9,10の内容の一部を発表 発表者:金山直樹、小島聡史、藤井忍、北村幸一、井上知恵、岡山展久、松田修一、 <u>藤堂景史</u> 、曲正樹、大森斉
31. 変異能力を有するニワトリB細胞株を用いた抗体の親和性成熟:外来の抗体可変部遺伝子のDT40-SWにおける発現・改良系の構築	共著	2009年12月	第32回日本分子生物学会年会	学術論文(欧文)10の内容の一部を発表 発表者:小島聡史、藤井忍、北村幸一、井上知恵、岡山展久、松田修一、 <u>藤堂景史</u> 、曲正樹、金山直樹、大森斉
32. 変異能力を有するニワトリB細胞株DT40-SWを用いたマウスモノクローナル抗体の親和性成熟	共著	2010年10月	第62回日本生物工学会大会	学術論文(欧文)10の内容の一部を発表 発表者:金山直樹、小島聡史、藤井忍、北村幸一、井上知恵、岡山展久、松田修一、鴨下佳代子、 <u>藤堂景史</u> 、池田美香、曲正樹、大森斉
33. 抗体遺伝子への体細胞突然変異におけるsplicing factor ASF/SF2の寄与	共著	2010年12月	BMB2010	学術論文(欧文)11の内容の一部を発表 発表者:金広優一、 <u>藤堂景史</u> 、根岸美咲、福岡純司、曲正樹、大森斉、金山直樹
34. 変異能力を有するニワトリB細胞株DT40-SWを用いたマウスモノクローナル抗体の親和性成熟	共著	2010年12月	BMB2010	学術論文(欧文)10の内容の一部を発表 発表者:鴨下佳代子、小島聡史、藤井忍、北村幸一、井上知恵、岡山展久、松田修一、 <u>藤堂景史</u> 、池田美香、曲正樹、大森斉、金山直樹
35. AIDに依存したIgV変異には、SRタンパク質SRSF1のスプライスアイソフォームが必要である	共著	2011年12月	第40回日本免疫学会総会・学術集会	学術論文(欧文)11の内容の一部を発表 発表者:金山直樹、金広優一、 <u>藤堂景史</u> 、根岸美咲、福岡純司、曲正樹、Li X, Manley JL, 大森斉

36. Requirement for Ig $\beta$ down-regulation in germinal center B cells for normal affinity maturation.	共著	2011年12月	第40回日本免疫学会総会・学術集会	学術論文（欧文）12, 13の内容の一部を 発表 発表者：Todo K, Hikida M
37. DT40細胞株を用いた in vitro抗体作製システムにおける、抗原レセプターの刺激に依存した生存による抗原特異的抗体産生細胞の選択砲の開発	共著	2012年12月	第35回日本分子生物学会年会	学術論文（欧文）11の内容の一部を 発表 発表者：渡邊康二、藤堂景史、福岡純司、曲正樹、大森斉、金山直樹
38. Roles of Ig $\beta$ in the generation of autoreactive B cells in BXS $\beta$ -Yaa autoimmune prone mice.	共著	2012年12月	第41回日本免疫学会総会・学術集会	学術論文（欧文）13の内容の一部を 発表 発表者：Todo K, Hikida M
39. Development of a novel model for germinal center B lymphoma genesis.	共著	2013年12月	第42回日本免疫学会総会・学術集会	ゲノム内におよそ10%含まれる内在性レトロウイルスに生理的役割があるかどうかは明らかではない。発現活性をもつ内在性レトロウイルスを獲得したマウスを人為的に免疫不全にしたところ、この内在性レトロウイルスを原因とするBリンパ腫が発生することを明らかとした。 発表者：Todo K, Hikida M
40. Screening of novel negative regulator in class-switched B cells.	共著	2014年12月	第43回日本免疫学会総会・学術集会	クラススイッチしたB細胞が主な役割を担う免疫記憶の分子レベルでのメカニズムは明らかではない。そこで、クラススイッチしたB細胞に特異的に発現する分子のスクリーニングを行ったところ、Parm-1分子を同定することができた。このParm-1の細胞レベルでの機能を調べたところ、細胞死に関わる膜結合型タンパクであることが明らかとなった。 発表者：Todo K, Hikida M
41. Physiological roles of Parm-1 in T-dependent immune responses.	共著	2015年11月	第44回日本免疫学会総会・学術集会	クラススイッチしたB細胞に有意に発現するParm-1分子の免疫システムにおける生理的意義は明らかではない。そこで、Parm-1欠損マウスを用い、モデル抗原を免疫するシステムで、生体内で誘導される免疫の詳細を解析したところ、免疫記憶が著しく減少していることが明らかとなった。Parm-1は免疫記憶応答に重要な分子であることが明らかとなった。 発表者：Todo K, Hikida M

42. Regulatory mechanism of Parm1 expression in IgG-expressing B cells.	共著	2016年12月	第45回日本免疫学会総会・学術集会	B細胞の免疫記憶を担う膜型分子であり、IgG発現B細胞に優位に発現するParm1は、細胞内尾部に様々な保存モチーフを持つ。このParm1分子の細胞内尾部の生理的な意義を調べたところ、これらのモチーフのリン酸化がParm1分子発現制御に著しく寄与していることを明らかとした。 発表者：Hikida M, <u>Todo K</u>
43. Endogenous retrovirus-induced lymphomagenesis and immune surveillance in mice.	共著	2016年12月	第45回日本免疫学会総会・学術集会	ゲノム内におよそ10%含まれる内在性レトロウイルスに生理的役割があるかどうかは明らかではない。発現活性をもつ内在性レトロウイルスを獲得したマウスを人為的に免疫不全にしたところ、この内在性レトロウイルスを原因とするBリンパ腫が発生することを明らかとした。また、これらのリンパ腫は恒常的に宿主の免疫監視システムにより監視され排除されていることも明らかとした。 発表者： <u>Todo K</u> , Hikida M
44. Regulatory mechanism for intracellular sorting of Parm1 by NPxY motif.	共著	2017年12月	第46回日本免疫学会総会・学術集会	B細胞の免疫記憶を担う膜型分子であるParm1は細胞内尾部にNPxYモチーフを持つ。このParm1分子のNPxYモチーフの生理的な意義を調べたところ、このモチーフのリン酸化による制御がParm1分子のタンパクレベルでの安定性に著しく寄与していることを明らかとした。 発表者：Ishikawa M, <u>Todo K</u> , Hikida M
45. HDF-DEPチップを用いた誘電泳動に基づく癌細胞の分離	共著	2018年1月	第2回Liquid Biopsy研究会	誘電泳動現象は、その粒子の物理的な性質の違いによって、引力・斥力が加わる。この現象を利用した新規なセルソーターの開発を行い、それを用い血中の癌細胞(CTC)の分離を試みた。 発表者：清水淳、西村友美、柴沼洋子、 <u>藤堂景史</u> 、脇坂嘉一、戸井雅和
46. 誘電泳動を利用した癌細胞の分離	共著	2018年5月	第26回日本乳癌学会学術総会	誘電泳動現象は、その粒子の物理的な性質の違いによって、引力・斥力が加わる。この現象を利用した新規なセルソーターの開発を行い、それを用い血中の癌細胞(CTC)の分離を試みた。 発表者：清水淳、西村友美、柴沼洋子、 <u>藤堂景史</u> 、脇坂嘉一、戸井雅和
47. Analysis of intracellular localization of Parm1 in B cells.	共著	2018年12月	第47回日本免疫学会総会・学術集会	B細胞の免疫記憶を担う膜型分子であるParm1はミエロイド系の細胞ではエンドソーム上の膜表面に存在するが、B細胞上では形質膜上に存在すると思われているが、これらについては明らかでない。そこで、蛍光タンパクでラベルしたParm1のB細胞上での局在を調べたところ、予想通り形質細胞上に存在することを明らかとした。 発表者：Sugiyama H, <u>Todo K</u> , Hikida M

48. Regulatory mechanism for intracellular sorting of Parm1 by phosphorylation of NPxY motif.	共著	2018年12月	第47回日本免疫学会 総会・学術集会	B細胞の免疫記憶を担う膜型分子であるParm1は細胞内尾部にNPxYモチーフを持つ。このParm1分子のNPxYモチーフの生理的な意義を調べたところ、このモチーフのリン酸化による制御がParm1分子のタンパクレベルでの安定性に著しく寄与していることを明らかとした。 発表者：Ishikawa M, <u>Todo K</u> , Hikida M
49. Roles of IgA cytoplasmic tail on cell surface expression.	共著	2019年12月	第48回日本免疫学会 総会・学術集会	膜結合型の免疫グロブリンの細胞内尾部は、各クラス間・動物種間で高度に保存されているが、この細胞内尾部の生理的役割は明らかでない。免疫グロブリンのクラスの一つであるIgAクラスの細胞内尾部の役割を調べたところ、膜型のIgAの膜上への安定性に寄与していることを明らかとした。 発表者：Sugawara K, <u>Todo K</u> , Hikida H.
50. Redox-mediated signaling in regulatory T cells is involved in the development of autoimmunity.	共著	2019年12月	第48回日本免疫学会 総会・学術集会	活性酸素(ROS)の慢性的な増加は慢性炎症などの免疫反応を誘導する。ROSは自己免疫疾患でも増加しているが、ROSの自己免疫疾患への影響は明らかではない。そこでROSが自己免疫疾患に関与するかどうかを明らかにするため、関節リウマチのモデルマウスを用い、抗酸化剤を投与することでROSの自己免疫疾患への関与を検討した。その結果、抗酸化剤投与により関節における制御性T細胞の数が著しく減少していること明らかとした。 発表者：Satooka H, Sato T, Nakamura Y, <u>Todo K</u> , Hirata T.
51. Phagocytic cells are induced by activation of resting splenic B cells.	共著	2019年12月	第48回日本免疫学会 総会・学術集会	獲得免疫系が成熟する場である胚中心には、そこで死んだ細胞を処理するためだけに存在する貪食細胞(TBM)が存在するが、この細胞の由来は明らかではない。そこでTBMの分化経路を明らかにするために、各種細胞に貪食細胞への分化刺激を加えたところ、予想外にもリンパ球であるB細胞が貪食性の細胞へと分化することが明らかとなった。 発表者：Asano K, <u>Todo K</u> , Hirata T.

52. Involvement of IgD-expressing cells in type I hypersensitivity.	共著	2019年12月	第48回日本免疫学会 総会・学術集会	I型アレルギーはアレルゲン特異的なIgE抗体がその根本的な原因であるが、このアレルゲン特異的IgE抗体の産生メカニズムの詳細は明らかでない。そこで、IgE抗体産生細胞の前駆体として、別のクラスの抗体産生細胞であるIgD抗体産生細胞に着目し、この細胞がアレルゲン特異的IgE産生細胞への分化に関与しているかの解析を行った。 発表者： <u>Todo K</u> , Asano K, Satooka H, Hirata T.
53. TおよびB細胞のナルディライジンによる抗体産生調節機構の解明	共著	2021年8月	第26回日本病態プロ テアーゼ学会学術集 会	ナルディライジンはメタロエンドペプチダーゼの一種であるが、その欠失は広範な器官においてさまざまな病態を示す。そこでこのナルディライジンが獲得免疫系に及ぼす影響を明らかにするため、コンディショナルノックアウトマウスを用いることで解析を行った。その結果、T細胞およびB細胞のいずれかでナルディライジンを欠損したマウスにおいて著しく、抗原に対する抗体産生能の低下が認められたことから、ナルディライジンは獲得免疫系の制御にも深く関与していることが明らかとなった。 発表者：茶谷元晴、藤井貴之、藤堂景史、大野美紀子、西清人、平田多佳子、安藤朗、西英一郎
54. Augmentation of auto-antibody production in Parml-deficient NZB mice.	共著	2021年12月	第50回日本免疫学会 学術集会	ParmlはクラススイッチしたB細胞に特異的に発現する分子であり、免疫記憶の形成に必須な分子である。そこで、このParmlが自己免疫疾患の病態形成にどのように関わっているかを明らかにするために、自己免疫疾患を誘発するNZBマウスのParml分子欠損体を作成し解析を行った。その結果、このマウスでは著しい自己抗体の産生の上昇が認められたことから、Parml分子は自己免疫疾患の病態形成に深く関与していることが示唆された。 発表者：Fukushima S, Ishikawa M, <u>Todo K</u> , Honda H, Hikida M.
55. Redox-mediated SOCS3 expression in regulatory T cells is involved in the development of autoimmunity.	共著	2021年12月	第50回日本免疫学会 学術集会	活性酸素(ROS)の慢性的な増加は慢性炎症などの免疫反応を誘導するが、それと同時に制御性T細胞の数の減少を引き起こし、それが原因で自己免疫疾患を誘発することを明らかとしてきた。そこでこの制御性T細胞の減少のメカニズムにアプローチしたところ、SOCS3の発現がROSの暴露により低下することを明らかとし、これが原因となり制御性T細胞が減少していることを明らかとした。 発表者：Satooka H, Nakamura Y, <u>Todo K</u> , Hirata T.

56. Production of secreted form of IgD during immune responses.	共著	2021年12月	第50回日本免疫学会 学術集会	IgD分子は抗原受容体としての機能は数多く研究されてきているが、分泌型の抗体分子としてはその特性はほとんど明らかではない。そこで、このIgD型の抗体がどのようなメカニズムで産生されるかにアプローチしたところ、IgD抗体は胚中心応答を伴う免疫応答で優位に産生されることを明らかとした。 発表者： <u>Todo K</u> , Satooka H, Hirata T.
57. ナルディライジンによる抗体産生調節機構の解明および DSS 腸炎モデルでの検討.	共著	202/7/1	第59回日本消化器免疫学会総会	ナルディライジンはメタロペプチダーゼの一種であるが、その欠失は広範な器官においてさまざまな病態を示す。そこでこのナルディライジンが獲得免疫系に及ぼす影響を明らかにするため、コンディショナルノックアウトマウスを用いたDSS腸炎モデルを作成した。その結果、ナルディライジンは獲得免疫系の制御および腸炎発症に著しく関与していることが明らかとなった。 発表者: 茶谷元晴、藤井貴之、藤堂景史、大野美紀子、西清人、平田多佳子、安藤朗、西英一郎
58. Augmentation of auto-antibody production in Parml-deficient NZB mice.	共著	2022年12月	第51回日本免疫学会 学術集会	ParmlはクラススイッチしたB細胞に特異的に発現する分子であり、免疫記憶の形成に必須な分子である。そこで、このParmlが自己免疫疾患の病態形成にどのように関わっているかを明らかにするために、自己免疫疾患を誘発するNZBマウスのParml分子欠損体を作成し解析を行った。その結果、このマウスでは著しい自己抗体の産生の上昇が認められたことから、Parml分子は自己免疫疾患の病態形成に深く関与していることが示唆された。 発表者: Fukushima S, <u>Todo K</u> , Honda H, Hikida M.
59. Immune response to endogenous retroviruses.	共著	2022年12月	第51回日本免疫学会 学術集会	ゲノム内におよそ10%含まれる内在性レトロウイルスに生理的役割があるかどうかは明らかではなく、特にそれらに対する免疫応答が引き起こされるか否かは定かではない。そこで発現活性をもつ内在性レトロウイルスを獲得したマウスを見出し、それらを人為的に免疫不全にしたところ、この内在性レトロウイルスの発現が認められたことから、生体内では内在性レトロウイルスに対する免疫応答が恒常的に引き起こされていることを明らかとした。 発表者: <u>Todo K</u> , Hikida M.
(演奏会・展覧会等)				
(招待講演・基調講演)				
(受賞(学術賞等))				



研 究 活 動 項 目						
助成を受けた研究等の名称	代表, 分担等の別	種 類	採択年度	交付・受入元	交付・受入額	概 要
(科学研究費採択)						
1. B細胞の変異能力を応用するタンパク分子進化システムの構築	代表	特別研究員奨励費	2005年度-2006年度	日本学術振興会・岡山大学	1,800千円	
2. 記憶B細胞の分化・維持におけるIgG抗原受容体の細胞質領域の果たす役割の解析	代表	若手研究(B)	2009年度-2010年度	日本学術振興会・京都大学	4,290千円	
3. 胚中心でのIg $\beta$ 発現量に依存する新規なB細胞選択経路の解析	分担	特定領域研究	2010年度-2011年度	日本学術振興会・京都大学	9,400千円	
4. 胚中心B細胞に発現するCD3分子の機能解析	代表	若手研究(B)	2014年度-2017年度	日本学術振興会・京都大学	3,900千円	
5. 内在性レトロウイルス依存的Bリンパ腫発生機構とその免疫監視機構の解析	代表	基盤研究(C)	2016年度-2019年度	日本学術振興会・京都大学	4,810千円	
6. I型アレルギーでのアレルギー特異的IgE生成におけるIgD抗体産生細胞の役割	代表	基盤研究(C)	2020年度-2023年度	日本学術振興会・滋賀医科大学、常磐大学	4,290千円	
(競争的研究助成費獲得(科研費除く))						
1. I型アレルギーでのアレルギー特異的IgE抗体産生におけるIgD抗体産生細胞の役割	代表	医学系研究助成(基礎)	2019年	武田科学振興財団・滋賀医科大学	2,000千円	2019年度武田科学振興財団医学系研究助成(基礎)
2. 末梢B細胞より発生する貪食性細胞の生理機能の解明	代表	基礎科学研究助成	2019年	住友財団・滋賀医科大学	1,600千円	2019年度住友財団基礎科学研究助成
3. I型アレルギー発症へのIgD型抗体の役割の解明	代表	研究助成	2022年	ホーユー科学財団・常磐大学	1,000千円	2021年度ホーユー科学財団研究助成
(共同研究・受託研究受入れ)						
(奨学・指定寄付金受入れ)						

(学内課題研究(共同研究))						
(学内課題研究(各個研究))						
1. アレルギー性鼻炎におけるアレルゲン特異的IgE抗体の産生メカニズムおよびその機能解析：粘膜免疫と全身免疫のクロストーク	代表	学長裁量経費(若手萌芽研究)	2018年	滋賀医科大学	500千円	平成30年度滋賀医科大学学内課題研究
2. IgD抗体が関与するI型アレルギー発症メカニズムの解明	代表	学長裁量経費(若手萌芽研究)	2019年	滋賀医科大学	800千円	平成31年度滋賀医科大学学内課題研究
3. I型アレルギー発症に関与するIgD抗体の機能解明	代表	学長裁量経費(若手萌芽研究)	2021年	滋賀医科大学	600千円	令和3年度滋賀医科大学学内課題研究
4. 茨城県のイカを用いた頭足類の獲得免疫系の解析	代表	研究助成(第II期)	2022年	常磐大学	400千円	2022年度常磐大学学内課題研究
5. 茨城県のイカを用いた頭足類の獲得免疫系の解析	代表	研究助成(第II期)	2023年	常磐大学	400千円	2022年度常磐大学学内課題研究(継続)
(知的財産(特許・実用新案等))						