

領域略称名：HLA進化と疾病  
領域番号：3224

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「先端技術を駆使したHLA多型・進化・疾病に関する  
統合的研究」

(領域設定期間)  
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 九州大学・高等研究院・特別主幹教授・笹月 健彦

## 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	.....	1
2. 研究の進展状況	.....	2
3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策	.....	3
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	.....	4
5. 研究成果の公表の状況	.....	1 7
6. 研究組織と各研究項目の連携状況	.....	2 7
7. 研究費の使用状況	.....	3 0
8. 今後の研究領域の推進方策	.....	3 1
9. 総括班評価者による評価の状況	.....	3 2

## 1. 研究領域の目的及び概要

研究領域名：先端技術を駆使したHLA多型・進化・疾病に関する統合的研究

研究期間：平成22年－平成26年

領域代表者：九州大学・高等研究院・特別主幹教授・笹月健彦

補助金額	平成22年度	230,400	千円
	平成23年度	239,100	千円
	平成24年度	230,900	千円
	平成25年度	220,200	千円
	平成26年度	209,500	千円

ヒトの主要組織適合遺伝子複合体であるHLAは、多様な病原体由来のペプチドを結合し、抗原特異的免疫応答を制御している。HLAは、多重遺伝子族を構成し、ヒトゲノムの中で最も多型性に富む遺伝子群である。また、各遺伝子座の特定の対立遺伝子間に強い連鎖不平衡があり、各人種ごとに特有のHLAハプロタイプが存在する。このHLAの比類ない特徴は、病原体との永い戦いを通して獲得されたと推測されるが、その機序は不詳で解決されるべき重要な課題である。

特定のHLA対立遺伝子が、自己免疫疾患、アレルギー疾患、感染症などと相関を示すことが報告されてきた。しかもナルコレプシーとHLA-DQ6のように相対危険度が1,468という例もあり、非HLA遺伝子の相対危険度の多くが2.0以下であるのと比べ、圧倒的に強い相関を示す。しかし、多くの例ではHLAハプロタイプ上のどの対立遺伝子が真の原因遺伝子か、そのHLAに結合する病因ペプチドは何か、など根本的疑問が解決されておらず、その解明による新しい医療の開発が喫緊の課題である。

本領域では、ゲノム科学とタンパク科学における先端技術と先端情報を駆使し、HLAの成り立ちの進化的解明、および免疫応答関連疾患におけるHLAの役割の解明と、これらに立脚した先駆的医療法開発への道を拓くことを目的とする。

この研究目的を達成するために、A01：HLA領域ゲノム多様性に関する研究、A02：HLA分子の立体構造と結合ペプチドに関する研究、A03：HLAと進化に関する研究、A04：HLAと疾病感受性ならびに免疫制御分子に関する研究、の4研究項目を組織した。これらの研究項目間の有機的な連携により、日本人集団に特異的かつ頻度の高いHLA、日本人で疾病と強く相関するHLAを対象として、HLA遺伝子を含む最長10Mbのゲノム解析、HLAタンパク高次構造解析、HLA結合ペプチド解析、ペプチドモチーフ解析、HLA・ペプチド結合阻止分子の開発、結合阻止分子の免疫応答阻止能解析を推進する。さらに、これらの情報を含む「HLA統合データベース」を構築し、本領域研究者間で共有する。これの活用および研究成果産物（低分子化合物等）の応用により、疾病発現におけるHLAの役割の解明、疾病の予防と制御、重症化阻止などのための分子創薬への道を拓く。

## 2. 研究の進展状況

### A01 : HLA ゲノムの多様性

HLA 領域リシークエンシング法を開発し、日本人に特徴的な計 17 種類の HLA ハプロタイプのゲノム塩基配列を、カバー率 91.1%~99.2%、重複度 63.5~1135.4 の精度にて決定した。さらに HLA 8 遺伝子座 (HLA-A, B, C, DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1) について、次世代シークエンシングを用いた高解像度タイピング法を開発した。データ共有のためのポータルサイト The HLA Information Resource (HLA-IR) を公開した。HLA に関する世界の主要なデータベースへのリンク集を動的に作成・表示するページを HLA-IR 内に設置した。また、HLA-DPB1 座にアレル特異的な DNA メチル化サイトを同定した。このように、HLA ゲノム多様性に関する新情報が集積しつつある。

### A02 : HLA 分子とペプチド

スギ花粉症抗原 Cryj1 由来のペプチドと HLA-DP5 の複合体を結晶化し、2.4 Å の回折データで構造解析を進め、HLA-DP5/Cryj1 複合体の結晶構造を得ることに成功した。一方、HLA ヘテロダイマーの安定性と疾患との関連について研究を進め、HLA-DQ ヘテロダイマーの低安定性と 1 型糖尿病との関連を見出した。HLA 結合ペプチド推定アルゴリズムを利用してクラス II 分子に結合する癌抗原ペプチドを推定し、Th1 細胞を誘導できるものを複数同定した。また、CD4+T 細胞依存性の CTL の腫瘍内浸潤に必要な遺伝子を同定した。このように、HLA 分子の高次構造と疾病との関連、応用可能な癌抗原ペプチドを明らかにした。

### A03 : HLA の進化

HLA 進化に関わる進化学的パラメータの再推定、ペプチド結合領域と結合ペプチドの進化パターンの解析、HLA ハプロタイプの進化と起源について研究を進めた。HLA のペプチド結合領域のアミノ酸座位は中立な座位と比較して、進化速度が速いことが知られているが、これまでに、アミノ酸置換の蓄積が、時間が経過しても変化していない対立遺伝子が存在することを明らかにした。

### A04 : HLA と疾病

HLA 6 遺伝子座と糖尿病との関連を詳細に解析し、感受性 HLA-DPB1\*05:01 は抵抗性 HLA-DRB1\*13:02 に対してエピスタティック (上位) であることを明らかにした。他方、抵抗性アレル DRB1\*13:02 が DPB1\*05:01 以外の感受性アレル (HLA-DRB1\*04:06) に対してエピスタティックに作用することを見出した。関節リウマチ、1 型糖尿病、原発性胆汁性硬化症については全ゲノム相関解析を行い、新規遺伝子を複数同定した。また、強直性脊椎炎発症において HLA-B27 ホモ二量体がペプチド非依存性に発症に関与していることを見出した。非血縁者間骨髄移植において、GVL を生じ重症 GVHD を生じない責任遺伝子の候補を複数同定し、その詳細な解析を進めている。HLA 分子の機能制御を目指した in silico 分子探索を進め、HLA-DP5 との高い親和性が予想される化合物を同定した。また、pH 応答性リボソームを作製し、内包物質を樹状細胞のエンドソーム

にデリバリーし、抗原特異的な免疫応答を誘導することに成功した。このように、複数の疾患の HLA および非 HLA 責任遺伝子を新たに同定し、HLA を介した免疫制御に向けた低分子化合物の探索法とデリバリーシステム開発が進んだ。

### 3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

研究は概ね順調に進んでおり大きな問題は生じていないが、いくつかの問題とそれへの対応、ならびに現在抱える問題点とその対応策について列挙した。

#### (1) これまでに生じた問題点とその対応

現在の HLA タイピングは蛍光ビーズ法および塩基配列直接決定法により行われているが、蛍光ビーズ法は高頻度アレルのみを同定する手法であり、低頻度のものを同定できない。また、塩基配列直接決定法では phase ambiguity に起因する曖昧なタイピング結果が得られるという問題点がある。そこで、ペアエンドの情報による物理的なハプロタイプの特特定とそれに基づく HLA 遺伝子配列決定の情報解析手法を確立した(A01 椎名、A02 井ノ上)。

#### (2) 現在の問題点とその対応策

高解像度 HLA DNA タイピング法については数多くの人種について、その正確性を検証する必要があるが、そのための DNA サンプルを入手することは必ずしも容易ではない。その解決策として“1000 人ゲノム”にて使用されたゲノム DNA サンプルを入手する(A01 椎名)。疾病研究においては多施設共同研究による多検体収集が不可欠である。ナルコレプシーにおいては、現在、従来の 2 倍規模(患者 450 人、対照 1500 人)で GWAS を実施中であり、新たな感受性遺伝子候補を検出しているが、再現実験のための新たな患者 DNA サンプルが必要となる。そこで、日本全国の 15 医療機関と共同研究体制を構築し、広範かつ集中的なサンプル収集を行っている(A04 徳永)。また哺乳類 MHC の進化研究を推進するためのサンプル入手が困難な状況にある。現在シドニー動物園から、各種毎の個体数は少ないものの、多種からの血液サンプルの供給を受けることを計画しており、これらのサンプルの解析により有袋類全体のより信頼度の高い情報を得る予定である(A03 野中)。

HLA 分子立体構造解明においては、HLA-DR53 について、目的タンパク質を発現させることに成功しているが、目的物の発現量や溶液中での試料安定性に課題がみられる。細胞発現系においては、効率的な分泌発現を狙ったシグナル配列の検討などの発現条件検討を予定し、無細胞発現系においては、酸化還元比調節下でタンパク質ジスルフィドイソメラーゼ(PDI)や分子シャペロンを存在させた状態での合成などさらに詳細な条件検討を予定している(A02 横山)。

細胞内の化合物デリバリーシステム開発において、サイトゾルおよびエンドソームのいずれかに種々の化合物を送り届けるリポソームの作製に成功した。今後の課題として、①取り込み効率の向上、②デリバリー精度の向上、の観点から研究を進める。ポリ

マー部分の立体構造の制御と最適化により HLA 結合ペプチドの高精度デリバリー制御を実現する (A04 河野)。

このように、個々の研究が直面している課題を解決するための方策が準備されており、これを着実に進めることによって研究の進展が期待される。

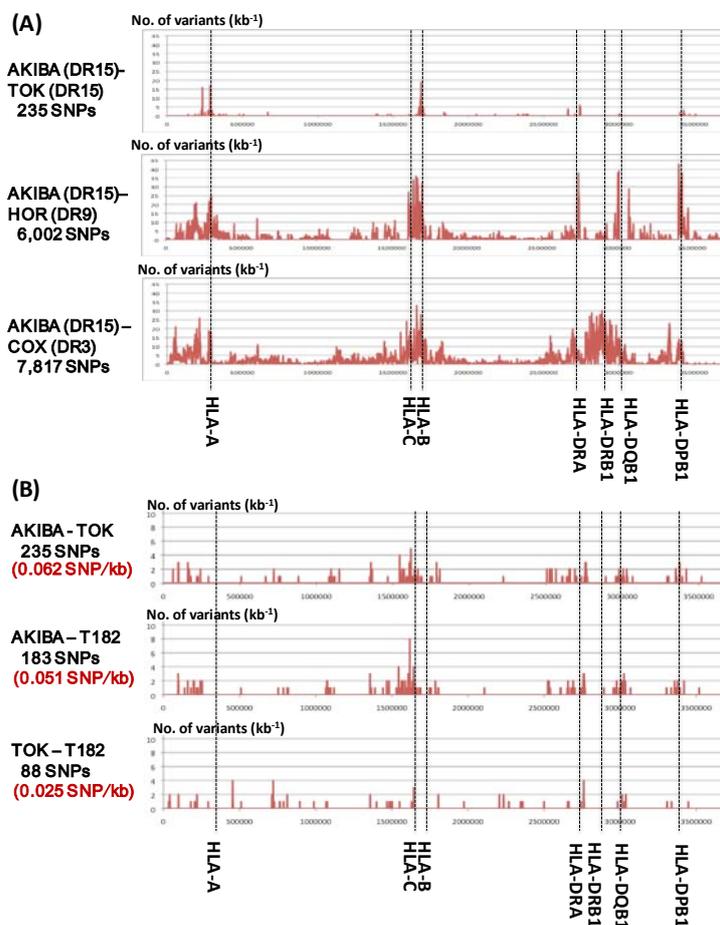
#### 4. 主な研究成果

##### A01 : HLA ゲノムの多様性

日本人集団に高頻度な HLA ハプロタイプについて、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列決定、ゲノム情報の編集、ゲノム多様性解析、および HLA 領域エピゲノム多様性解析を実施し、A01-A04 で得られた成果の領域内での共有と活用を目的としたデータベース、さらに、国外の HLA 関連分子情報の統合化データベースの構築を目指し、研究を進めている。

椎名らは、HLA 領域のリシーケンシングについてその方法論を開発した。すなわち、PCR 増幅ならびにシーケンスキャプチャアレイを用いて HLA 全領域を網羅する DNA 断片の回収法を開発した。この方法を用いて HLA 日本人集団に高頻度な上位 5 種類の HLA ハプロタイプ (HLA-A24-B52-DR15、HLA-A33-B44-DR13、HLA-A24-B7-DR1、HLA-A24-B54-DR4 および HLA-A2-B46-DR8) なら

びにヨーロッパ人集団に高頻度な 2 種類の HLA ハプロタイプ (HLA-A1-B8-DR3、HLA-A3-B7-DR15) ホモ接合細胞株、さらには HLA 型不明の胞状奇胎 10 種類のゲノム DNA、計 17 検体を用いて、次世代シーケンサー GAIIX (illumina)にて HLA 領域 3.76 Mb のゲノム配列の決定を試みた。その結果、ゲノムカバー率は 91.1%~99.2%、ゲノム重複度は 63.5~1135.4 であったことから、質の高い HLA 領域のゲノム配列を決定する技術開発に成功したと言える。また、それら配列間におけるゲノム多様性解析から、同一の HLA アリルの HLA



遺伝子の起源は同一であり、遺伝子内には多型や変異はみられないこと、同一の HLA ハプロタイプの起源は同一であり、その多型や変異は異なる HLA ハプロタイプ間に比べて少ないこと、異なる HLA ハプロタイプ間では、HLA 遺伝子近くに hitch-hiking 効果の結果と思われる多くの variation (塩基配列の違い) が、HLA 遺伝子の他に遺伝子間配列にも集積していることが明らかになった。前ページの図に、HLA ハプロタイプ間と内の多様性の比較 (A) と A\*2402-B\*5201-DRB1\*1502 ハプロタイプ内の多様性 (B) を示した。

さらに、EB-B 細胞株由来のゲノム配列には細胞株の継代によって生じる変異が含まれる可能性が考えられたため、末梢血由来のゲノム DNA の HLA 領域 3.76 Mb の塩基配列を決定し、培養細胞株由来のゲノム塩基配列との比較を行った。その結果、細胞株のみに 39 カ所の変異が認められたが、それらは信頼性が不明であったことから、EB-B 培養細胞株における培養中での変異の集積は観察されず、多様性解析には支障をきたさないであろうと考えられた。

また、HLA 遺伝子におけるゲノム多様性を理解するために、HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPB1 および -DPB1 遺伝子についてエンハンサーやプロモーター領域を含む遺伝子全領域 (5~11 kb) をそれぞれ特異的に PCR 増幅させ、その後、次世代シーケンシングにてその塩基配列を決定することにより HLA アリルを判定する高解像度 HLA DNA タイピング法を開発した。すなわち、A, B, C, DQA1, DQB1 および DPA1 では、それぞれ 1 種類のプライマーセット (A: 5.4 kb, B: 4.6 kb, C: 4.8 kb, DQA1: 7.5 kb, DQB1: 9.1 kb および DPA1: 9.7 kb) をそれぞれ網羅するプライマーセット、ならびに比較的遺伝子サイズの大きい DRB1 および DPB1 ではそれぞれ 2 種類のプライマーセット (DRB1: 6.1 kb~11.2 kb と 5.0 kb~6.2 kb, DPB1: 5.9 kb と 7.3 kb) を設計した。これらプライマーセットを用いた PCR 増幅ならびにその部分的な塩基配列決定から、目的の遺伝子の PCR 産物が得られていることを確認した。次世代シーケンシングにより A, B, C, DRB1, DQB1 では 8 桁レベルのアリル判定が、また DQA1, DPA1, DPB1 では 6 桁レベルのアリル判定がそれぞれ可能であることが示唆された。この方法は「HLA 遺伝子の DNA タイピング方法及びキット」として特許出願した。

今西らは、データ共有のためのホームページとして、ポータルサイト The HLA Information Resource (HLA-IR) を本研究領域の研究者向けに公開した (右図)。また、リンク自動管理システムの

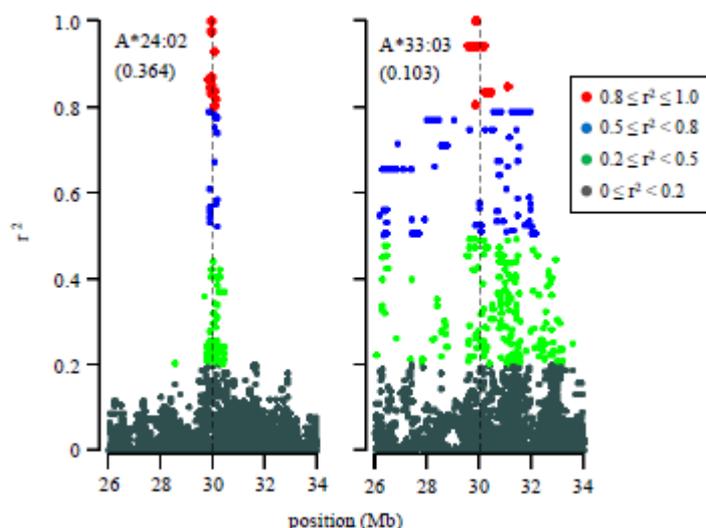


改良により、HLA 分子に関して世界の主要なデータベースへのリンク集を動的に作成・表示するページを作り、HLA-IR 内に設置した。HLA-IR 内には、HLA Class II 分子と結合するエピトープの予測が可能なデンマーク工科大学により開発された netMHC-3.2 を、大量のタンパク質配列に対して自動実行するシステムを構築し、予測結果を人間が見やすい形に整形・着色して表示する検索画面を作成している。

また、HLA ハプロタイプの多様化と進化の研究を進める中で、ゲノム配列の逆位が果たす役割について詳細な解析を行った結果、ヒトゲノム中に非常に微小な逆位 (ultramicro inversion) が存在することを発見した。さらに HLA 遺伝子領域の連鎖不平衡に関する研究を行い、HapMap プロジェクトの大量 SNP データの解析により、HLA 遺伝子領域の詳細な連鎖不平衡マップを作成した。

山本らは、HLA 領域のゲノムとエピゲノム多様性に関する解析を行った。まず、日本人由来 EB 細胞株 92 検体を用い、HLA-A, C, B, DRB1, DQB1, DPB1 座の各アレルと拡大 HLA 領域約 8Mb に位置する

6,502 個の日本人コモン SNP との連鎖不平衡について詳細に解析し、各アレルと強い連鎖不平衡にある SNP 座位ならびに SNP ハプロタイプを同定した。右図に HLA-A\*24:02 と -A\*33:03 と周囲の SNP との連鎖不平衡関係を示す。これにより、HLA と関連する疾患において考慮すべき非 HLA 遺伝子や SNP 遺伝子型からの HLA



遺伝子型予測が可能となる。また、HLA 各アレルに固有のエピゲノム修飾を、拡大 HLA 領域に位置する 14,224 個の DNA メチル化サイトを用いて探索し、DPB1\*05:01 と DNA メチル化レベルとの間に BF 補正後も有意である 28 サイトを同定した ( $P_c = 1.88 \times 10^{-6} \sim 3.35 \times 10^{-56}$ )。そのうち 21 サイトが DPA1 あるいは DPB1 座に位置していた (それぞれ 12 および 9 サイト)。この 21 サイトのうち、18 サイトは、\*05:01 のアレル数に応じてメチル化が減少する方向性を示していた。DPB1\*05:01 は、DPA1 および DPB1 遺伝子領域に位置する DNA メチル化サイトにおいて特有の低 DNA メチル化レベルを保持しており、それが  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖両者の発現レベルを上げている可能性がある。

以上のように、HLA 領域のゲノム多様性に関し、膨大な量の新情報が集積し、内外の HLA 情報を統合し、抗原ペプチド推定を容易にするデータベースの構築が進んだ。

<特許出願>

名称：HLA遺伝子のDNAタイピング方法及びキット

発明者：椎名 隆、鈴木進悟、尾崎有紀、光永滋樹、猪子英俊

産業財産権の種類、番号：特願 2011-159832

出願年月日：平成 23 年 7 月 21 日

## A02：HLA 分子とペプチド

HLA の細胞生物学的機能を解明する上で、立体構造の決定ならびに結合ペプチドの同定と結合モチーフの決定が基盤として最重要である。

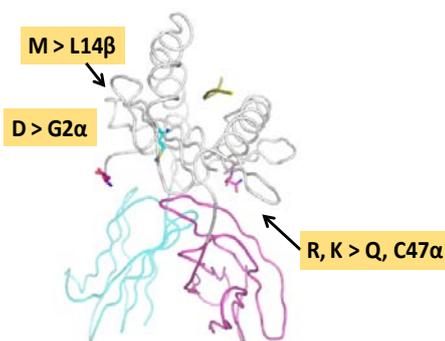
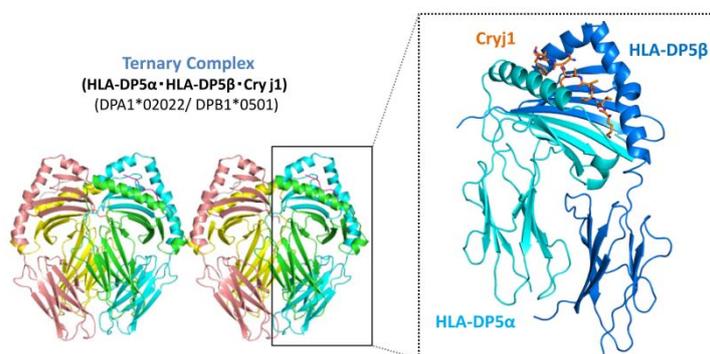
横山らは、スギ花粉症抗原 Cryj1 と HLA-DP5 複合体の構造決定を目標として、目的タンパク質の発現条件の検討および結晶化に向けた試料調製をおこなった。バキュロウイルス-昆虫細胞発現系にて過剰発現させ細胞外へ分泌させた画分から、アフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィーを一連とするカラムクロマトグラフィー法により夾雑物を取り除き、結晶化条件の最適化を経て、最終的に約  $150 \times 50 \times 15 \mu\text{m}$  の単結晶を生成した。大型放射光施設 [SLS(X06SA)] にて、Native 結晶の X 線回折実験を行い、 $2.4 \text{ \AA}$  の高解像度の回折データを取得した。同じ遺伝子座の中で唯一立体構造が報告されている HLA-DP2 構造を探索構造として分子置換法による位相決定後、Cryj1 分子のモデル構築をした。さらに複合体分子の精密化を経て、

HLA-DP5/Cryj1 複合体の最終構造を得ることに成功した

(右図)。構造精密化終了時の信頼度因子：R 値は 20%、R-free 値は 25%であり、解析した分子構造の妥当性が示された。また、結晶内の非対

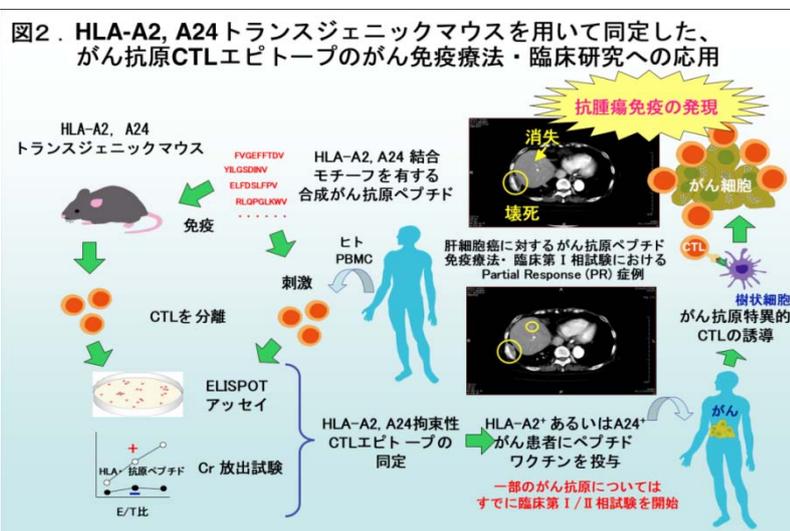
称単位には 4 つの HLA-DP5/Cryj1 複合体が含まれ、さらに結晶学的な対称操作により直鎖状の繰り返し構造が観察された。決定した立体構造は HLA 分子を標的とした免疫応答阻害剤の設計に利用し、その成果の応用によりスギ花粉症の予防と制御のための分子創薬への道を拓くと期待される。

宮寺らは、HLA ヘテロダイマー分子の安定性と疾患感受性との関連について研究を進めた。HLA-DQ ヘテロダイマー分子(140 種類)についてタンパク質安定性の網羅的解析を行い、安定性を決定するアミノ酸多型を複数同定し、HLA 分子を安定化出来る多型として、これらを特許出願した(右図)。さらに、HLA-DQ ヘテロダイマーの安定



性プロファイルと、欧米人・日本人を対象とした一型糖尿病関連解析データを基に、HLA-DQ ヘテロダイマーの不安定性が一型糖尿病感受性と関連することを見出した。これら一連の結果のデータ解析を終了した。また、HLA-DQ 安定性プロファイル解析において、HLA-DQ トランス型ヘテロダイマー形成パターンについても網羅的に解析した。これをもとに、ナルコレプシー疾患感受性・抵抗性メカニズムの解析、及び、HLA-DQ トランス型ヘテロダイマー形成と一型糖尿病感受性・抵抗性との関連解析を進めている。

西村らは、がん免疫療法に寄与する HLA 結合がん抗原ペプチドについて研究を進めている。がん抗原として同定された IMP-3, KIF20A (RAB6KIFL) および CDC45L について、そのアミノ酸配列から HLA-A2 あるいは A24 に結合する構造モチーフを有するペプチドを既存のアルゴリズムを利用して選出し、これらを HLA-A2 あるいは A24 を発現するトランスジェニックマウスに免疫して、HLA 拘束性マウス CTL を誘導できる、がん抗原ペプチドを同定した。これらのペプチドで、当該 HLA が陽性の当該がん患者の末梢血単核細胞を刺激することにより、がん細胞を傷害するヒト CTL を誘導できるペプチドを同定した。さらに同ペプチドで誘導したヒト CTL を、ヒトがん細胞を移植した免疫不全 (NOD-SCID, NOG) マウスに移入して、その in vivo における抗腫瘍効果を確認した (上図)。



また、クラス II 結合性ペプチドの推定アルゴリズムを利用した Th1 細胞の認識エピトープの同定を試み、これまでに、がん抗原である CDCA1, KIF20A および LY6K について、日本人で頻度が高いクラス II 分子に結合するペプチドを推定して合成し、ヒト末梢血中の CD4T 細胞を刺激することにより、Th1 細胞を誘導できるものを複数同定した。さらに、これらの Th1 細胞が樹状細胞の存在下に、組換がん抗原に対して免疫応答を示すことを確認し、このような Th1 細胞が腫瘍免疫を担いであることを示した。

宇高らは、腫瘍抗原特異的 CD4 T 細胞 (Th 細胞) の腫瘍内浸潤機構および CD4 T 細胞 (Th 細胞) 依存性の CTL の腫瘍内浸潤機構の解明を目的として研究を進めている。OVA を腫瘍抗原に見立てた in vivo 実験系を用いて、MHC クラス II ノックアウトマウスと野生型マウスの間で相互の骨髄キメラを作製し、Th の腫瘍内浸潤に関わる腫瘍内

抗原提示細胞を明らかにした。その結果、腫瘍特異的 Th の腫瘍内浸潤には血管内皮細胞と樹状細胞の両方に MHC クラス II 分子が発現される必要があることが明らかとなった。また、OVA 特異的な Th 細胞が OVA を発現する固形腫瘍内に浸潤すると、OVA 特異的 CTL が大量に腫瘍内に浸潤することを明らかにした。腫瘍抗原特異的 Th が浸潤した腫瘍では、IFN- $\gamma$  依存性ケモカインが血管内皮細胞で産生されており、これに寄与するケモカインレセプター、およびケモカインを同定した。

服部らは、強直性脊椎炎の原因遺伝子として同定された、小胞体アミノペプチダーゼ-1 (ERAP1) 遺伝子上の SNP (Arg528 および Glu730 をコードする非同義置換) に着目し、ERAP1 の機能変化と強直性脊椎炎発症との関連に関し研究を進めている。各アレルの ERAP1 リコンビナント酵素を作製し、そのペプチド消化能を検討した。その結果、検討したすべての酵素は、HLA-B27 結合ペプチド前駆体 (LSRHAFSFR) を成熟エピトープ (SRHHAFSFR) へと変換することができたが、強直性脊椎炎と高相関を示す Lys528Arg および Glu730Glu ERAP1 では強い基質阻害が観察され、基質ペプチド濃度が高い条件下では成熟エピトープ生成量が低下していた。このことと良く相関して、LSRHAFSFR ペプチド発現プラスミドを導入した HeLa 細胞に Lys528Arg あるいは Glu730Glu ERAP1 を導入した際には、野生型 ERAP1 導入時に比べて細胞表面 HLA-B27 量が顕著に低下していた。また、Ovalbumin 由来ペプチド (SIINFEKL) は ERAP1 の活性を上昇させることが知られている。そこで本ペプチドによる SNP 型 ERAP1 活性化の程度を検討したところ、変異型酵素間でペプチドに対する感受性が大きく異なっていることが明らかとなった。これらの結果から、変異型 ERAP1 酵素間では酵素学的性状に著しい差異が認められ、ERAP1 の活性が強直性脊椎炎の発症に寄与していることが強く示唆された。

井ノ上らは、薬剤副作用と強い相関を示す HLA を対象として、原因多型同定のためのリシーケンシングを A01 椎名らと共同で進めている。平成 23 年度は HLA タイピングの高解像度タイピング法の確立に寄与した。

このように、HLA タンパク分子に焦点をあてた解析では、特に、疾患と関連する HLA 分子の高次構造の解明、HLA ヘテロダイマーの疾患感受性における意義の解明、について大きな進展が見られた。

#### <特許出願>

- ・発明の名称：新規安定化組換え MHC タンパク質  
出願番号：特願 2010-274207 出願年月日：2010 年 12 月 09 日  
発明者：宮寺 浩子、徳永 勝士
- ・発明の名称：ヘルパー T 細胞誘導性ポリペプチドの改変  
出願番号：特願 2011-273922 出願年月日：2011 年 12 月 14 日  
発明者：宇高恵子

#### <出願予定>

- ・発明の名称：CDCA1 oligopeptides and vaccines including the same  
発明者：西村泰治、富田雄介、大沢龍司
- ・発明の名称：IMP-3 oligopeptides and vaccines including the same

- 発明者：西村泰治、富田雄介、大沢龍司  
 ・発明の名称：LY6K oligopeptides and vaccines including the same  
 発明者：西村泰治、富田雄介、大沢龍司

### A03 : HLA の進化

HLA 進化に関わる進化的パラメータの再推定、ペプチド結合領域と結合ペプチドの進化パターンの解析、HLA ハプロタイプの進化と起源について研究を進めている。

颯田らは、1990 年代前半に HLA 多型の維持に関わる進化的パラメータの推定を行った。しかし、当時手に入る対立遺伝子の塩基配列の数は、今と比較すると遥かに少ない。そこで、現在入手可能な塩基配列を用いた進化的パラメータの再推定を行った。推定には、集団中のコモンな対立遺伝子の情報が必要であるため、まず現存する対立遺伝子の遺伝子頻度をデータベースに基づき調べた。すると、現在入手可能な対立遺伝子の多くは頻度の低い稀な対立遺伝子であることがわかった。新たに得られた対立遺伝子の塩基配列のデータを加えて、再推定を行ったところ、20 年前の推定値と大きく違いないことが明らかとなった。

次に HLA-DRB1 アリル間の抗原認識レパートリーの構築について検討した。アリル間のペプチド結合領域 (PBR) に蓄積するアミノ酸置換の時系列変化をみるために、分岐年代が同じアリル間の PBR (72bp) の非同義置換の平均遺伝距離を算出した。各アリル間の分岐時間とそれらの PBR のアミノ酸置換蓄積数の関係を調べたところ、必ずしも時間に比例して増えていないことが明らかとなった。時間に比例して、アミノ酸置換が増えている区間 (I, III) とほぼ変わらない区間 (II, IV) を認めた (下図)。

これは、アリル間の抗原認識レパートリーが、時間とともに多様化していく一方で、あるレベルまでいくと制約がかかる (変化しない) ためと推測される。このアミノ酸多様性の変動パターンは、解析した他の HLA 遺伝子 (HLA-A、B、C、DQB1、DPB1) 全てで

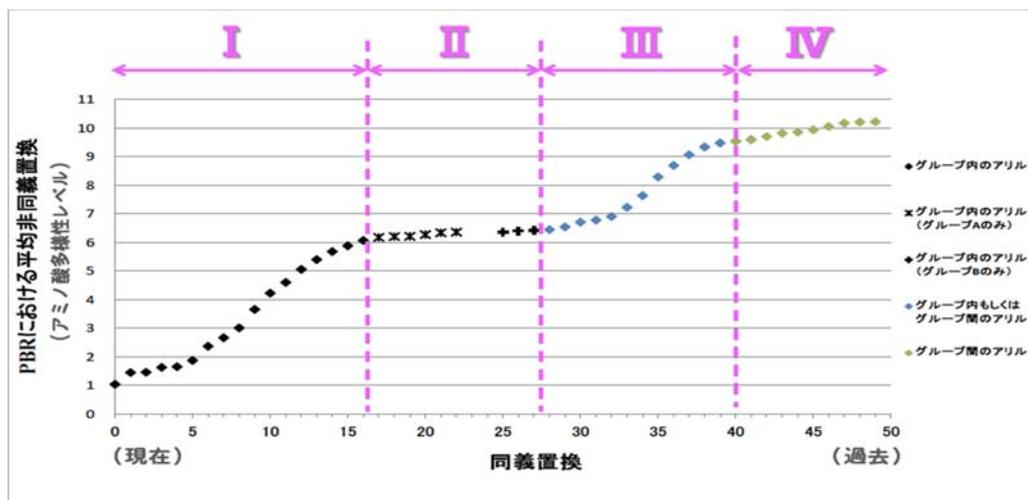
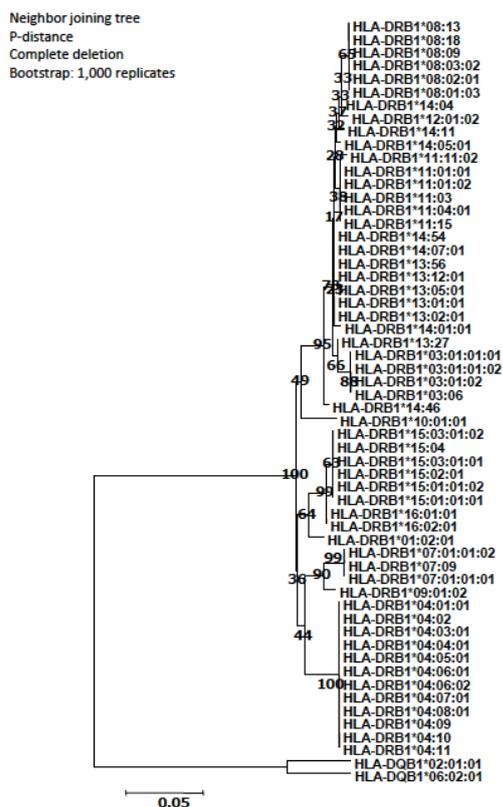


図1 HLA-DRB1アリル間の分岐時間とPBRのアミノ酸多様性レベルの関係：  
 横軸はアリル間の分岐時間を反映。縦軸はアリル間のPBRのアミノ酸多様性を反映。  
 プロットの色・形の違いは、各アリル間の系統的な違いを表す

観察された。自然選択の標的となる PBR では、進化速度が速いためある程度の分岐時間が経過した場合（区間 IV）には多重置換が観察されるのは予測できる。しかし、図 1 に示した区間 II で、アミノ酸置換が増えないのは、PBR の進化速度の加速されていることだけでは説明できない。

次に、区間 II で、PBR のアミノ酸置換が増えない理由を探るために、まず DRB1 を検討した。PBR を除いたアミノ酸配列をもとに系統樹を作成したところ、HLA-DRB1 アリルは大きく 2 つの系統グループ（A と B）に分けられた（下図）。この系統関係に基づき PBR のアミノ酸の変化を調査した。その結果、グループ A および B の中の対立遺伝子の



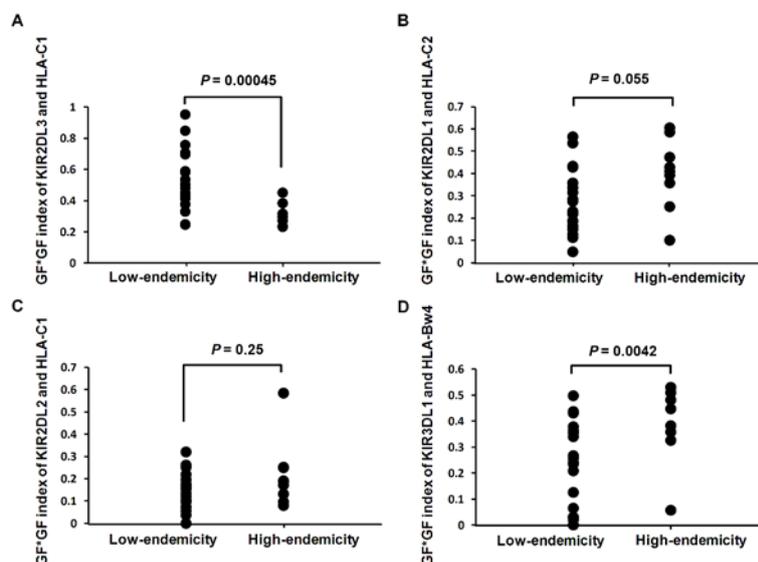
比較で、アミノ酸の多重置換（例えば サイト 28 では、Glu から Asp または Asp から Glu への置換）が多く生じていた事が明らかとなった。

この HLA-DRB1 アリルに HLA-DRB3、-DRB4、-DRB5 と、チンパンジーとマカクの DRB1 アリルのアミノ酸配列（PBR は除く）を加えて系統樹を作成した。すると HLA-DRB1 のグループ B 内では、チンパンジーとマカクのアリルが含まれていたのに対して、グループ A 内では、HLA-DRB1 アリルがチンパンジーとマカクのアリルとは別のクレードを形成していた。これは、グループ A のアリルがヒトの系統の中だけで拡大したか、あるいはヒト系統だけで残った可能性を示唆する。

HLA-DRB1 アリル間の同義置換数から分岐年代の推定を行った。突然変異率を  $1 \times 10^{-9}$  と仮定すると、グループ A の共通祖先年代（TMRCA）は約 2850 万年前であるのに対し、グループ B は約 4120 万年前まで遡ると推定された。つまり、グループ B はグループ A と比べると、古くからそのアリル系統が維持されてきたと考えられる。しかし、上述したグループ A のアリルがヒト系統の中だけで広がったという仮説は、およそ 600 万年前というヒトとチンパンジーの分岐年代からすると考えにくい。また、チンパンジー（Patr-DRB1\*03）とマカクの対立遺伝子グループ（Mamu-DRB1\*03）とグループ A との TMRCA は、それぞれ約 1650 万年前と約 4230 万年前と推定された。ヒトとマカクの分岐年代が約 3000 万年前だとすると、対立遺伝子の分岐年代からは、チンパンジーだけでなくマカクでも、ヒトのグループ A の対立遺伝子系統を持つ可能性は十分にある。しかし、Patr-DRB1\*03 と Mamu-DRB1\*03 とともに別クレードを形成しており、これらの対立遺

伝子系統も種特異的にみえる。DRB1\*03 の対立遺伝子系統が対応するペプチドに種特異性が存在することを示唆している。

大橋らは、タイ人熱帯熱マラリア患者を対象に、HLA 遺伝子と KIR 遺伝子遺伝子の組合せと脳性マラリア感受性との関連について調べた。脳性マラリア患者群と非脳性マラリア患者群とを比較したところ、脳性マラリア患者群中の、KIR2DL3 と HLA-C1 アリルとを同時保有する個体の頻度が有意に高い



ことが分かった (OR = 3.14, 95% CI 1.52-6.48, P = 0.00079) (上図中 A)。興味深いことに、熱帯熱マラリアが流行している地域・国では、そうではない地域・国に比較して、KIR2DL3 と HLA-C1 アリルとを同時に保有する個体の集団内頻度が低いことも確認された。脳性マラリアはもっとも重篤な症状の一つであり、死亡率も高いことから、今回の結果は、熱帯熱マラリア流行地域では、KIR2DL3 と HLA-C1 アリルとを同時に保有することが自然選択上不利であり、同時保有個体の集団頻度が減少してきた可能性を示唆している。

野中らは、顎口類の多くの種で二型性が認められる PSMB8 遺伝子が、ヒトを始めとする哺乳類の真獣類では二型性を失っていることに注目し、哺乳類の進化過程のどの段階でこの二型性の喪失が起ったのかを明らかにするために、有袋類のワラビー、オポッサムおよび単孔類のカモノハシを解析した。オーストラリア、アメリカおよび日本の研究者よりこの3種のゲノム DNA サンプルを 10-20 個体分の分与を受け、これまでに知られている全ての PSMB8 配列に適合する PCR プライマーを用いて PSMB8 遺伝子の一部を増幅し、直接塩基配列を決定することにより PSMB8 遺伝子のタイピングをおこなった。その結果、3種の全ての個体から二型のうちの同一の一型のみが検出された。イントロン配列を含めた詳細な解析結果より、殆どの個体で両アリの情報が得られていることが分かり、これらの動物では一型のみ存在するか、著しく一方に偏った形の二型が存在するかであることが示唆された。

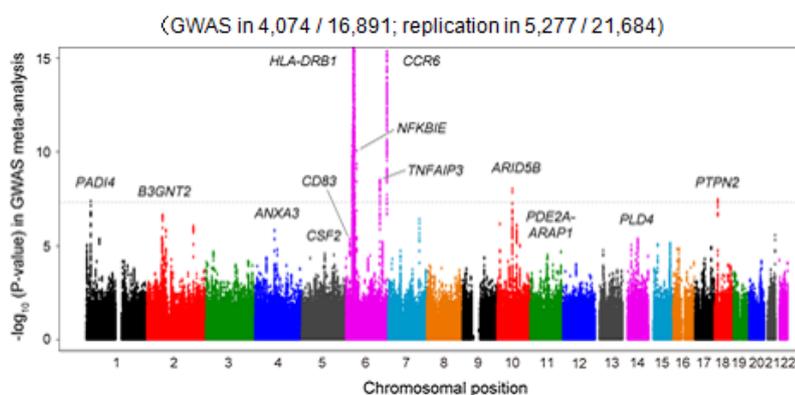
以上のように、長い時間をかけて作られた HLA の多様性と、短期間で適応する必要があった病原体の地域特性という、方向の異なる二つの進化的な力のもとで、どのように HLA の多様性が形成されたかを解明するための基盤情報が集積しつつある。

#### A04 : HLA と疾病

本項目では、ナルコレプシーやB型肝炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、サルコイドーシス、などについてのHLAを含む遺伝要因の詳細な解析、骨髄移植におけるGVLやGVHDに関わる遺伝子群の同定、A02で得られる情報と技術を基盤としたHLAと抗原ペプチドの結合を阻止する低分子化合物の同定、を推進し、疾病発現におけるHLAの役割の解明、疾病の予防と制御、重症化阻止などのための分子創薬への道を拓くことを目指している。

徳永らは、ナルコレプシーの遺伝要因について詳細に解析した。ナルコレプシーにはHLA以外にも感受性遺伝子が存在すると推定される。全ゲノム相関解析によって、新たな感受性遺伝子としてTCRA (T細胞レセプター $\alpha$ 遺伝子) およびP2RY11を同定した。HLAと相互作用するTCR遺伝子が同定されたことは機能的関連を示唆し興味深い。また、視床下部のオレキシン産生神経に局在するTrib2タンパクに対する抗体価がナルコレプシー患者血清で高いとの報告があり、日本人ナルコレプシー患者血清中のTrib2抗体価が有意に高いことを確認した。これらの成果より、ナルコレプシーの発症には一過性かつ限局性の自己免疫反応が関与していると推定される。また、2008年の全ゲノム相関解析からは脂肪酸 $\beta$ 酸化に関わる律速酵素をコードするCPT1Bを同定したが、これまでも $\beta$ 酸化やカルニチンが睡眠や覚醒の制御に関わるとの報告があることから、血清中アシルカルニチン濃度を測定したところ、患者群において異常低値を示す症例が有意に多いことを見出した。これらの結果は、長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化の機能低下もまたナルコレプシーの発症に関与することを示唆する。

さらに、関節リウマチについて、我が国最大規模の多施設共同研究による全ゲノム相関解析メタ解析に参加し、HLA-DR/DQ領域との最も強い関連を確認するとともに、9個の新たな座位 (B3GNT2, ANXA3, CSF2, CD83, NFKBIE, ARID5B, PDE2A-ARAP1, PLD4, PTPN2) を含む13個余りの感受性座位を検出した(右図)。



新規遺伝子 : B3GNT2, ANXA3, CSF2, CD83, NFKBIE, ARID5B, PDE2A-ARAP1, PLD4, PTPN2  
共通遺伝子 : SLE (ANXA3); Graves' disease (B3GNT2 and ARID5B)

Okada et al. Nat Genet (2012)

これらは関節リウマチの発症機序の解明に貢献する結果であるとともに、集団差を越えて共通する遺伝要因と共通しない遺伝要因が存在することを確認する結果である。興味深いことに、ANXA3は全身性エリテマトーデスと、B3GNT2およびARID5BはGraves'病と共通であり、これらの疾患の発症機序の一部が共通することが示唆される。

笹月らは、グレーブス病と HLA との相関について、HLA-A, -C, -B, -DRB1, -DQB1, -DPB1 の 6 座について詳細な相関解析を行った。その結果、これまで報告してきた感受性アレル DPB1\*05:01 に加え、DPB1\*05:01 マイナスの患者における新規感受性アレルとして DRB1\*04:06 を、またグレーブス病抵抗性アレルとして、クラス I および II にわたる 9 アレルを同定した。これら抵抗性アレルは、日本人において頻度の高いハプロタイプに属するものであった。感受性アレルである DPB1\*05:01 ならびに DRB1\*04:06 と抵抗性アレルである DRB1\*13:02 の相互作用を検討したところ、DRB1\*13:02 の存在下では、DPB1\*05:01 を有することがグレーブス病罹患に重要であり（上図）、DRB1\*04:06 は DRB1\*13:02 からの抑制を受けることが明らかとなった。このことは、DRB1\*13:02 が DRB1\*04:06 にエピスタティックにあることを示唆している（右図）。

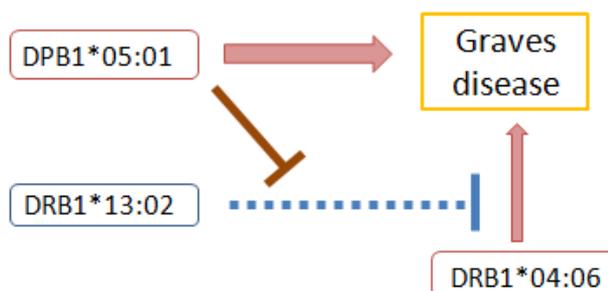
また、グレーブス病と同じ HLA-DPB1\*05:01 と強く相関するスギ花粉症が、グレーブス病の急性増悪に関わるということから、これまでに、抗スギ花粉抗体、TSHR 抗体、TG 抗体、甲状腺ホルモン測定値、などの臨床情報を約 1 年半にわたって追跡調査したスギ花粉症および自己免疫甲状腺炎患者検体を 500 名収集した。調査は現在も継続しているが、HLA 型とスギ花粉症状、スギ花粉抗体、ならびに甲状腺関連自己抗体価の推移との関連を検討し、その結果を基盤として、HLA と両疾患の相関を免疫学的に理解するための細胞生物学的実験を展開する（上図）。

水木らは、ベーチェット病、サルコイドーシスのゲノム解析を進めた。ベーチェット病においては HLA-B51 および A26 以外に炎症性サイトカインおよびレセプターである、IL10, IL23R/IL12RB2 との相関を発表したが、さらに、HLA-B51 と HLA 関連蛋白の遺伝子変異を同時に保有することが、疾患発症のリスクを大きく高めることを見出し報告した。サルコイドーシスについては、1000 人規模の全ゲノム相関解析が進行中である。

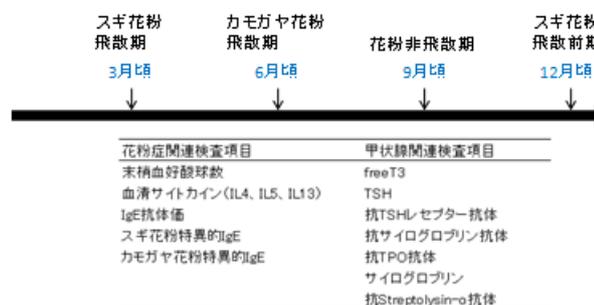
HLA-DPB1\*05:01 のオッズ比



HLA-DRB1\*13:02 のオッズ比



スギ花粉症、グレーブス病患者の検体収集（約3年間の追跡調査）



また、原田病に関しては患者検体を精力的に収集しているところであり、現在日本人患者 400 検体の収集が完了している。VKH 病はモンゴロイドに特異的に発症する自己免疫疾患であり、本病の病態解明および有効な治療法、予防法の確立を目指し、国内で大規模スタディを始めるためのコンソーシアムを構築している。

森島らは非血縁者間骨髄移植における GvH 反応と GvL 反応の差を決定する HLA 遺伝子及び非 HLA 遺伝子の解明を目的として研究を進めている。これまでに日本骨髄バンクの検体保存事業で得られたドナーと患者の DNA を用いて PCR-SBT 法により HLA 領域と non-HLA 領域における移植免疫反応への関与が示唆される 41 の SNP を解析し、HLA 領域内にある TNF-1031 の多型の急性 GVHD への関与、HLA 領域外の CTLA4 多型と急性 GVHD への関与、IL2-330 の多型と慢性 GVHD への関与を明らかにすることができた。今後は HLA 領域内の SNP 情報と HLA ハプロタイプブロックを用いた解析へと進める。

黒木らは、異常型 HLA-B27 重鎖ホモ二量体が、免疫制御受容体 LILR 群との相互作用により強直性脊椎炎 (AS) の病態を引き起こす分子機序を立体構造解析の観点から明らかにすることを目指し研究を進めている。B27 ホモ二量体と LILRB2 の相互作用

解析において、その結合はホモ二量体が提示するペプチド依存的事であることを示唆する初期データがこれまでに得られていたが、新しく、再度各ペプチドを用いた B27 ホモ二量体タンパク質の調製を行い、質量分析によってペプチドの存在を調べた。その結果、ホモ二量体にペプチドは実際提示されていないことが新たに分かった (右図)。今後、表面プラスモン共鳴法 (SPR)、等温滴定熱量計 (ITC) を用いた

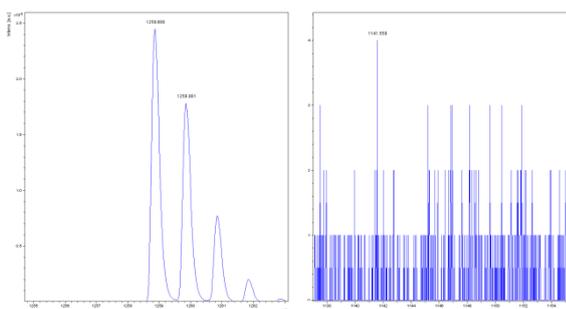
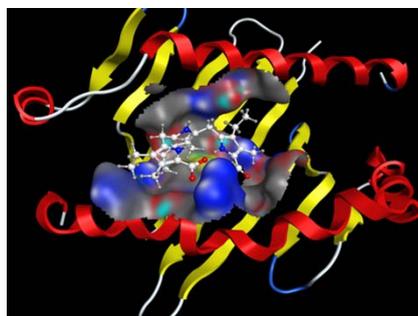


図1 質量分析 (TOF-MS) の結果の一例  
通常型 HLA-B27 ではペプチドが目的の質量として検出された (左) が、B27 ホモ二量体ではペプチドが検出されずノイズのみだった (右)。

速度論的、熱力学的相互作用解析を進め、受容体 LILRB2 との分子認識機構をより詳細に解析する。また、以上のことから、疾患発症へのペプチドの関与は通常の HLA-B27 に提示された際に重要であると予想されるため、各種ペプチドを提示した通常の HLA-B27 と LILRB2 との相互作用解析も行う。

平山らは、特定の HLA 分子の機能制御を目的にした in silico 分子探索、ならびに標的分子に結合する低分子性有機分子を in silico 探索する方法の基礎研究を進めている。これまでに X 線解析されている HLA クラス II の立体構造情報を活用し、HLA 分子自身および結合している抗原ペプチドの立体構造の特徴を解析した。その結果、実験的にまだ立体構造が決定されていない HLA クラス II の  $\alpha$  1 と  $\beta$  1 鎖の充分信頼出来る立体構造を、そのアミノ酸配列情報と既知の HLA 分子立体構造に基づきホモロジー・モデリング法により、構築できると判断した。また 50 種類余りの X 線構造の比較から、抗原ペ

プチドの結合によって誘導適合する領域を見出した。これらの知見を活用しながら、HLA 分子のホモロジー・モデルの構築及び HLA 分子と低分子のドッキングを行い、DP5 の構造ならびに結合低分子化合物を同定した(右図)。この低分子化合物の生物学的評価を領域内研究者と共同で進めている。また、標的分子に結合する可能性の高い化合物を予測する有用な方法の一つであるドッキング法を改良した *in situ* Protonate3D: *in situ* P3D) を開発し、LMMD の導入により、より精度の高いドッキングを実現した。



同定した低分子化合物を細胞内に導入し、効率よく HLA 分子に結合させることが重要である。河野らは、これを実現するためのデリバリーシステムの開発を進めた。これまでに2つのタイプのポリマー脂質とリン脂質の複合化によって pH 応答性リポソームを作製し、その細胞内デリバリーシステムとしての機能を評価した。pH 応答性ポリグリシドールとリン脂質を連結したポリマー脂質である CHexPG-PE を用いたリポソームは内包物質を樹状細胞のサイトゾルにデリバリーした。また、pH 応答性デンドロンを極性基とする脂質 (pH 応答性デンドロン脂質、CHex-DL) を新たに合成し、これを用いて pH 応答性リポソームを作製した。このリポソームは、エンドソーム内部に内包物質を放出した。これらの pH 応答性リポソームは、標的細胞のサイトゾルあるいはエンドソームに効率よく種々の化合物を運搬するキャリアとして有用であると考えられる。さらに、この pH 応答性リポソームの抗原デリバリーワクチンとしての機能について検討し、抗原特異的な免疫を誘導できることから抗原デリバリーシステムとして有用性が示唆された(右図)。

このように、HLA との関連が知られる疾患について、非 HLA を含む感受性遺伝子が多数同定され、HLA 遺伝子との相互作用研究が展開している。疾病発症に関わる抗原ペプチドを同定するために、今後、細胞免疫学実験を強力に推進する必要があるが、HLA と結合する低分子化合物同定手法が確立されつつあり、その細胞内へのデリバリーの効率を上げることにより、HLA を分子標的とした治療法開発への道が拓かれようとしている。

<特許出願>

河野健司、pH 応答性デンドロン脂質、(大阪府立大学) 特願 2012-110911 (2012. 5. 14)

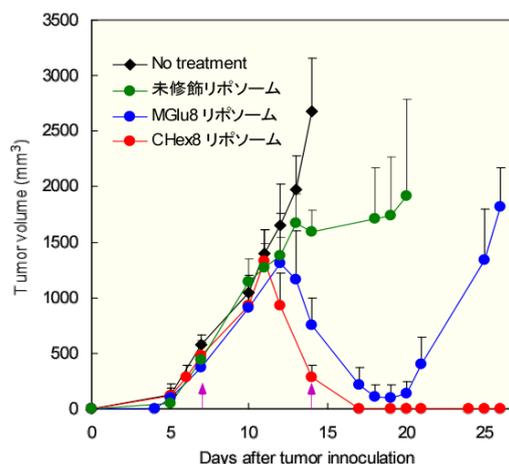


図. OVA を包埋した種々のリポソームの投与による EG7-OVA 細胞腫瘍の縮退効果。MGLu8 リポソームおよび CHex8 リポソームはともに、pH 応答性ポリグリシドール脂質含有リポソーム。腫瘍接種して7日後および14日後(矢印)にリポソームを皮下投与した。

## 5. 研究成果の公表の状況

### (1) 主な論文等一覧

A01

1. Suzuki M, Meguro A, Ota M, Nomura E, Kato T, Nomura N, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, \*Mizuki N: Genotyping HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles in Japanese patients with normal tension glaucoma. *Mol Vis* 16: 1874-1879, 2010.
2. Kurata R, Nakaoka H, Tajima A, Hosomichi K, Shiina T, Meguro A, Mizuki N, Ohono S, Inoue I, \*Inoko H: TRIM39 and RNF39 are associated with Behçet's disease independently of HLA-B\*51 and -A\*26. *Biochem Biophys Res Commun* 401: 533-537, 2010.
3. Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, \*Morishima Y: Japan Marrow Donor Program. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood* 115: 4664-4670, 2010.
4. Aarnink A, Estrade L, Apoil PA, Kita YF, Saitou N, Shiina T, \*Blancher A: Study of Cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) DRA polymorphism in four populations. *Immunogenetics* 62: 123-136, 2010.
5. Terabayashi Y, Morita K, Park JY, Saito S, Shiina T, Inoko H, Ishiwata I, Fujimori KE, \*Hirano T. Construction of Japanese BAC library Yamato-2 (JY2): a set of 330K clone resources of damage-minimized DNA taken from a genetically established Japanese individual. *Hum Cell* 24:135-145, 2011.
6. Mitsunaga S, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Shiina Y, Inoue I, \*Inoko H: Particular human leukocyte antigen alleles are associated with biochemical traits in the Japanese population. *Hum Immunol* 72: 566-570, 2011.
7. \*Shiina T, Kono A, Westphal N, Suzuki S, Hosomichi K, Kita YF, Roos C, Inoko H, Walter L: Comparative genome analysis of the major histocompatibility complex (MHC) class I B/C segments in primates elucidated by genomic sequencing in common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Immunogenetics* 63: 485-99, 2011.
8. Ohta Y, Shiina T, Lohr RL, Hosomichi K, Pollin TI, Heist EJ, Suzuki S, Inoko H, \*Flajnik MF: Primordial linkage of  $\beta$ 2-microglobulin to the MHC. *J Immunol* 186: 3563-3571, 2011.
9. Kobayashi C, Shiina T, Tokioka A, Hattori Y, Komori T, Kobayashi-Miura M, Takizawa T, Takahara K, Inaba K, Inoko H, Takeya M, Dranoff G, \*Sugita M: GM-CSF-independent CD1a expression in epidermal Langerhans cells: evidence from human CD1A genome-transgenic mice. *J Invest Dermatol* 132: 241-244, 2011.
10. \*Kulski JK, Shigenari A, Inoko H: Genetic variation and hitchhiking between structurally polymorphic Alu insertions and HLA-A, -B, and -C alleles and other retroelements within the MHC class I region. *Tissue Antigens* 78: 359-377, 2011.
11. Kita YF, Ando A, Tanaka K, Suzuki S, Ozaki Y, Uenishi H, Inoko H, Kulski JK, \*Shiina T: Application of high-resolution, massively parallel pyrosequencing for estimation of haplotypes and gene expression levels of swine leukocyte antigen (SLA) class I genes. *Immunogenetics* 64:187-199, 2012.
12. Arikata M, \*Itoh Y, Okamatsu M, Maeda T, Shiina T, Tanaka K, Suzuki S, Nakayama M, Sakoda Y, Ishigaki H, Takada A, Ishida H, Soda K, Pham VL, Tsuchiya H, Nakamura S, Torii R, Shimizu T, Inoko H, Ohkubo I, Kida H, Ogasawara K: Memory Immune Responses against Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus Induced by a Whole Particle Vaccine in Cynomolgus Monkeys Carrying Mafa-A1\*052:02. *PLoS One* 7: e37220, 2012.
13. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, \*Inoko H: Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol* 39: 231-241, 2012.
14. Mitsunaga S, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Inoue I, Kulski JK, \*Inoko H: Associations between six classical HLA loci and rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis. *Tissue Antigens* 80: 16-25, 2012.
15. 鈴木進悟、尾崎有紀、吉川枝里、重成敦子、岡晃、光永滋樹、椎名隆、\*猪子英俊、次世代シーケンサーを用いたHLAクラスI遺伝子の超高解像度DNAタイピング (Super high resolution Single molecule - Sequence Based Typing; SS-SBT) 法の開発、*MHC*, 19: 43-53, 2012.
16. Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Hirayasu K, Kashiwase K, Yabe T, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, \*Morishima Y: Single nucleotide polymorphisms and outcome risk in unrelated

mismatched hematopoietic stem cell transplantation: an exploration study. *Blood* 2012 May 14. [Epub ahead of print]

17. Hara Y, and \*Imanishi T Abundance of ultramicro inversions within local alignments between human and chimpanzee genomes. *BMC Evolutionary Biology* 11: 308, 2012.
18. Wen W, Cho YS, Zheng W, Dorajoo R, Kato N, Qi L, Chen CH, Delahanty RJ, Okada Y, Tabara Y, Gu D, Zhu D, Haiman CA, Mo Z, Gao YT, Saw SM, Go MJ, Takeuchi F, Chang LC, Kokubo Y, Liang J, Hao M, Le Marchand L, Zhang Y, Hu Y, Wong TY, Long J, Han BG, Kubo M, Yamamoto K, Su MH, Miki T, Henderson BE, Song H, Tan A, He J, Ng DP, Cai Q, Tsunoda T, Tsai FJ, Iwai N, Chen GK, Shi J, Xu J, Sim X, Xiang YB, Maeda S, Ong RT, Li C, Nakamura Y, Aung T, Kamatani N, Liu JJ, Lu W, Yokota M, Seielstad M, Fann CS; The Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) Consortium, Wu JY, Lee JY, Hu FB, Tanaka T, Tai ES, \*Shu XO. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nat Genet* 44: 307-311, 2012.
19. Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, \*Shirasawa S. Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet* 56: 772-778, 2011.
20. Cho YS, Chen CH, Hu C, Long J, Ong RTH, Sim X, Takeuchi F, Wu Y, Go MJ, Yamauchi T, Chang YC, Kwak SH, Ma R, Yamamoto K, Adair LS, Aung T, Cai Q, Chang LC, Chen YT, Gao Y, Hu FB, Kim HL, Kim S, Kim YJ, Lee J, Lee N, Li Y, Liu J, Lu W, Nakamura J, Nakashima E, Ng DPK, Tay WT, Tsai FJ, Wong TY, Yokota M, Zheng W, Zhang R, Wang C, So WY, Ohnaka K, Ikegami H, Hara K, Cho YM, Cho N, Chang TJ, Bao Y, Hedman A, Morris A, McCarthy M, DIAGRAM CONSORTIUM, MuTHER consortium, Takayanagi R, Park KS, Jia W, Chuang LM, Chan J, Maeda S, Kadowaki T, Lee JY, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Shu XO, Mohlke K, Kato N, Han BG, \*Seielstad M. East Asian Genome-Wide Association Meta-Analysis Identifies 8 New Loci for Type 2 Diabetes. *Nat Genet* 44: 67-72, 2011.
21. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, Tay WT, Chen CH, Zhang Y, Yamamoto K, Katsuya T, Yokota M, Kim YJ, Ong RT, Nabika T, Gu D, Chang LC, Kokubo Y, Huang W, Ohnaka K, Yamori Y, Nakashima E, Jaquish CE, Lee JY, Seielstad M, Isono M, Hixson JE, Chen YT, Miki T, Zhou X, Sugiyama T, Jeon JP, Liu JJ, Takayanagi R, Kim SS, Aung T, Sung YJ, Zhang X, Wong TY, Han BG, Kobayashi S, Ogihara T, Zhu D, Iwai N, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Cho YS, \*He J. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet* 43: 531-538, 2011.
22. Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H, An J, Ochi T, Suemori K, Yasumi T, Tauchi H, Koh K, Sato M, Morimoto A, Heike T, \*Ishii E, Yasukawa M. Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One*. 5: e14173, 2010.

## A02

1. \*Mazaki Y, Nishimura Y, Sabe H: GBF1 bears a novel phosphatidylinositol-phosphate binding module, BP3K, to link PI3K $\gamma$  activity with Arf1 activation involved in GPCR-mediated neutrophil chemotaxis and superoxide production. *Mol Biol Cell* in press
2. Tanaka T., \*Nakayama H., Yoshitake Y., Irie A., Nagata M., Kawahara K., Takamune Y., Yoshida R., Nakagawa Y., Ogi H., Shinriki S., Ota K., Hiraki A., Ikebe T., Nishimura Y., Shinohara M. : Selective inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B by nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator-binding domain peptide suppresses the metastasis of highly metastatic oral squamous cell carcinoma. *Cancer science* 103: 455-463, 2012.
3. Yonekawa T., Matsushita T., Minohara M., Isobe N., Masaki K., Yoshimura S., Nishimura Y., \*Kira, J.-I.: T cell reactivities to myelin protein-derived peptides in neuromyelitis optica patients with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology Asia* 16: 139-142, 2011.
4. Woo KC, Kim TD, Lee KH, Kim DY, Kim S, Lee HR, Kang HJ, Chung SJ, Senju S, Nishimura Y. \*Kim KT: Modulation of exosome-mediated mRNA turnover by interaction of GTP binding protein 1 (GTPBP1) with its target mRNAs. *FASEB Journal* 25: 2757-2769, 2011.
5. \*Senju S, Haruta M, Matsumura K, Matsunaga Y, Fukushima S, Ikeda T, Takamatsu K, Irie A., Nishimura Y.: Generation of dendritic cells and macrophages from human induced pluripotent stem cells aiming at cell therapy. *Gene Therapy* 18: 874-883, 2011.
6. Imai K, Hirata S, Irie A., Senju S, Ikuta Y, Yokomine K, Harao M, Inoue M, Tomita Y, Tsunoda T, Nakagawa H, Nakamura Y, Baba H, \*Nishimura Y.: Identification of HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel

- tumor-associated antigen, KIF20A, overexpressed in pancreatic cancer. *Brit J Cancer* 104: 300-307, 2011.
7. Tomita Y, Harao M, Senju S, Imai K, Hirata S, Irie A, Inoue M, Hayashida Y, Yoshimoto K, Shiraishi K, Mori T, Nomori H, Kohroggi H, \*Nishimura Y: Peptides derived from human insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA binding protein 3 can induce human leukocyte antigen-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes reactive to cancer cells. *Cancer Science* 102: 71-78, 2011.
  8. Tomita Y, Imai K, Senju S, Irie A, Inoue M, Hayashida Y, Shiraishi K, Mori T, Daigo Y, Tsunoda T, Ito T, Nomori H, Nakamura Y, Kohroggi H, \*Nishimura Y: A novel tumor-associated antigen, cell division cycle 45-like can induce cytotoxic T lymphocytes reactive to tumor cells. *Cancer Science* 102: 697-705, 2011.
  9. \*Senju S, Matsunaga Y, Fukushima S, Hirata S, Motomura Y, Fukuma D, Matsuyoshi H, Nishimura Y: Immunotherapy with pluripotent stem cell-derived dendritic cells. *Seminars in Immunopathology* 33: 603-612, 2011.
  10. Obayashi T, Irie A, Murakami Y, Nowak M, Potempa J, Nishimura Y, Shinohara M, \*Imamura T : Degradation of fibrinogen and collagen by staphopains, cysteine proteases released from Staphylococcus aureus. *Microbiology* 157: 786-792, 2011.
  11. Ikeda T, Hirata S, Fukushima S, Matsunaga Y, Ito T, Uchino M, \*Nishimura Y \*Senju S: Dual effects of TRAIL to suppress autoimmunity: the inhibition of Th1 cells and the promotion of regulatory T cells. *J Immunol* 185: 5259-5267, 2010.
  12. Inoue M, Senju S, Hirata S, Ikuta Y, Hayashida Y, Irie A, Harao M, Imai K, Tomita Y, Tsunoda T, Furukawa Y, Ito T, Nakamura Y, Baba H, \*Nishimura Y: Identification of SPARC as a candidate target antigen for immunotherapy of various cancers. *Int J Cancer* 127: 1393-1403, 2010.
  13. Yokomine K, Senju S, Nakatsura T, Irie A, Hayashida Y, Ikuta Y, Harao M, Imai K, Baba H, Iwase H, Nomori H, Takahashi K, Daigo Y, Tsunoda T, Nakamura Y, Sasaki Y, \*Nishimura Y: The Forkhead Box M1 Transcription Factor, as a Possible Immunotherapeutic Tumor-Associated Antigen. *Int J Cancer* 126: 2153-2163, 2010.
  14. Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, Ramagopalan S, Kawano Y, Nishimura Y, Ebers G, \*Kira JI: Influence of HLA-DRB1 alleles on the susceptibility and resistance to multiple sclerosis in Japanese patients with respect to anti-aquaporin 4 antibody status. *Multiple Sclerosis* 16: 147-155, 2010.
  15. Chen YZ, Liu G, Senju S, Wang Q, Irie A, Haruta M, Matsui M, Yasui F, Kohara M, \*Nishimura Y: Identification of SARS-CoV spike protein-derived and HLA-A2-restricted human CTL epitope by using a new muramyl dipeptide-derivative adjuvant. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 23: 165-177, 2010.
  16. \*Senju S, Hirata S, Motomura Y, Fukuma D, Matsunaga Y, Fukushima S, Matsuyoshi H, Nishimura Y: Pluripotent stem cells as source of dendritic cells for immune therapy. *Int J Hematol* 91: 392-400, 2010.
  17. \*Senju S, Matsunaga Y, Fukushima S, Hirata S, Matsuyoshi H, Nishimura Y: Pluripotent stem cell-derived dendritic cells for immunotherapy. *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 2, pp. 1520-1527, 2010.
  18. \*Miyagawa T, Miyadera H, Tanaka S, Kawashima M, Shimada M, Honda Y, Tokunaga K, Honda M\*: Abnormally low serum acylcarnitine levels in narcolepsy patients. *Sleep* 34: 349-353A, 2011.
  19. Goto Y, Ogawa K, Hattori A, \*Tsujiimoto M: Secretion of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 is involved in the activation of macrophages induced by lipopolysaccharide and interferon-gamma. *J Biol Chem* 286: 21906-21914, 2011.
  20. Goto Y, Yoshioka R, Arisaka N, Hattori A, \*Tsujiimoto M: Involvement of glutamine-238 in the substrate specificity of human laeverin/aminopeptidase Q. *Biol Pharm Bull* 34: 24-27, 2011.
  21. Evnouchidou I, Kamal RP, Seregin SS, Goto Y, Tsujimoto M, Hattori A, Voulgari PV, Drosos AA, Amalfitano A, York IA, \*Stratikos E: Coding single nucleotide polymorphisms of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 can affect antigenic peptide generation in vitro by influencing basic enzymatic properties of the enzyme. *J Immunol* 186: 1909-1913, 2011.
  22. Zervoudi E, Papakyriakou A, Georgiadou D, Evnouchidou I, Gajda A, Poreba M, Salvesen GS, Drag M, Hattori A, Swevers L, Vourloumis D, \*Stratikos E: Probing the S1 specificity pocket of the aminopeptidases that generate antigenic peptides. *Biochem J* 435: 411-420, 2011.
  23. \*Waditee-Sirisattha R, Hattori A, Shibato J, Rakwal R, Sirisattha S, Takabe T, Tsujimoto M: Role of the Arabidopsis leucine aminopeptidase 2. *Plant Signal Behav* 6: 1581-1583, 2011.
  24. \*Waditee-Sirisattha R, Shibato J, Rakwal R, Sirisattha S, Hattori A, Nakano T, Takabe T, Tsujimoto M: The Arabidopsis aminopeptidase LAP2 regulates plant growth, leaf longevity and stress response. *New Phytol* 191: 958-969, 2011.

25. Ohno Y, \*Hattori A, Ueda M, Kageyama S, Yoshiki T, Kakeya H\*: Multiple NF-Y-binding CCAAT boxes are essential for transcriptional regulation of the human C7orf24 gene, a novel tumor-associated gene. *FEBS J* 278: 4088-4099, 2011.
26. Hattori A, Goto Y, \*Tsumimoto M: Exon 10 coding sequence is important for endoplasmic reticulum retention of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1. *Biol Pharm Bull* 35: 601-605, 2012.
27. Horie A, \*Fujiwara H, Sato Y, Suginami K, Matsumoto H, Maruyama M, Konishi I, Hattori A: Laeverin/aminopeptidase Q induces trophoblast invasion during human early placentation. *Hum Reprod* 27: 1267-1276, 2012.
28. \*Hattori A, Maruyama M, Fujiwawra H, Tsumimoto M: Aminopeptidase Q/Laeverin. In *Handbook of Proteolytic Enzymes, 3rd Edn: Rawlings N and Salvesen G (ed) Elsevier*. in press, 2012.
29. Zhang L, Udaka K, Mamitsuka H, \*Zhu S: Toward more accurate pan-specific MHC-peptide binding current methods and tools. *Brief Bioinform* 13: 350-364, 2012.
30. 食と健康のための免疫学入門  
「第 10 章 がんとペプチドワクチン」 宇高恵子 p.177-198 京都健康フォーラム監修 上野川修一・吉川正明編集 建帛社 2012
31. ドラッグデリバリーシステムの新展開 I I -核酸医薬・抗体医薬を支える DDS 技術-  
「第 4 章 ワクチンへの展開 4. ペプチドがんワクチン」 宇高恵子 P. 181-188  
監修：永井恒司、岡田弘晃 シーエムシー出版 2012

#### A03

1. Hirayasu K, Ohashi J, Kashiwase K, Hananantachai H, Naka I, Ogawa A, Takashi M, Satake M, Nakajima K, Arase H, Tokunaga K, Patarapotikul J, \*Yabe T: Significant association of KIR2DL3-HLA-C1 combination with cerebral malaria and implications for co-evolution of KIR and HLA. *PLoS Pathogens* 8: e1002565, 2012.
2. Naka I, Nishida N, \*Ohashi J: No evidence for strong recent positive selection favoring the 7 repeat allele of VNTR in the DRD4 gene. *PLoS ONE* 6: e24410, 2011.
3. 大橋 順 Extended Haplotype Homozygosity (EHH) を用いる正の自然選択検出法の検出力比較. 統計数理 (in press) .
4. \*Nonaka MI, Aizawa K, Mitani H, Bannai HP, Nonaka M: Retained orthologous relationships of the MHC class I genes during euteleost evolution. *Mol Biol Evol* 28: 3099-3112, 2011.
5. Fujito NT, \*Nonaka M: Highly divergent dimorphic alleles of the proteasome subunit beta type-8 (*PSMB8*) gene of the bichir *Polypterus senegalus*. *Immunogenetics* 64: 447-453, 2012.
6. Tsukamoto K, Fujito NT, Yoshizaki G, \*Nonaka M: Long-lived dichotomous lineages of the proteasome subunit beta type 8 (*PSMB8*) gene surviving more than 500 million years as alleles or paralogs. *Mol Biol Evol* in press, 2012.

#### A04

1. \*Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, Shimada M, Tanaka S, Honda Y, Tokunaga K: Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1\*1501-DQB1\*0602 haplotype. *Journal of Human Genetics* 55: 63-65, 2010.
2. Shimada M, \*Miyagawa T, Kawashima M, Tanaka S, Honda Y, Honda M, Tokunaga K: An approach based on a genome-wide association study reveals candidate loci for narcolepsy. *Human Genetics* 128: 433-441, 2010.
3. Toyoda H, \*Tanaka S, Miyagawa T, Honda Y, Tokunaga K, Honda M: Anti-Tribbles homolog 2 autoantibodies in Japanese patients with narcolepsy. *Sleep* 33: 875-878, 2010.
4. Yuliwulandari R, Sachrowardi Q, Nakajima F, Kashiwase K, Hirayasu K, Mabuchi A, Salam A M, \*Tokunaga K: Association of HLA-A, -B, and -DRB1 with pulmonary tuberculosis in western Javanese Indonesia. *Human Immunology* 71: 697-701, 2010.
5. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S, Axtell RC, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A, Kassack MU, Han F, Knudsen S, Li J, Dong X, Winkelmann J, Plazzi G, Nevsimalova S, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Ton TG, Montplaisir J, Bourgin P, Kemlink D, Huang YS, Warby S, Einen M, Eshragh JL, Miyagawa T, Desautels A, Ruppert E, Hesla PE, Poli F, Pizza F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Strohl KP, Longstreth WT Jr, Kvale M, Dobrovolska M, Ohayon MM, Nepom GT, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Peppard P, Young T, Jennum P, Steinman L, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Hallmayer J, \*Mignot E: Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nature Genetics* 43: 66-71, 2011.

6. \*Miyagawa T, Miyadera H, Tanaka S, Kawashima M, Shimada M, Honda Y, Tokunaga K, \*Honda M: Abnormally low serum acylcarnitine levels in narcolepsy patients. *Sleep* 34: 349-353, 2011.
7. \*Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahaera Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya, S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT):HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type1A diabetes and their families. *Pediatric Diabetes* 13: 33-44, 2012.
8. Ozaki A, \*Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Usui A, Komada Y, Kobayashi M, Takahashi K.: Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: Comparison between patients on psychostimulants, drug-naïve patients and the general Japanese population. *Sleep Medicine* 13: 200-206, 2012.
9. Scammell TE, Matheson JK, Honda M, Thannickal TC, \*Siegel JM: Coexistence of narcolepsy and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 33:1318-1319, 2012.
10. Hirayasu K, Ohashi J, Kashiwase K, Hananantachai H, Naka I, Ogawa A, Takahashi M, Satake M, Nakajima K, Parham P, Arase H, Tokunaga K, Patarapotikul J, \*Yabe T: Significant association of KIR2DL3-HLA-C1 combination with cerebral malaria and implications for co-evolution of KIR and HLA. *PLoS Pathogens* 8: e1002565, 2012.
11. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl E, Kurreman F, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tani H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthigton J, Siminovitsh KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, \*Yamamoto K: Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple novel loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nature Genetics* 44: 511-517, 2012.
12. Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, \*Shirasawa S. Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet* 56: 772-778, 2011.
13. Doi K, Fujimoto T, Koyanagi M, Tsunoda T, Tanaka Y, Yoshida Y, Takashima Y, Kuroki M, Sasazuki T, \*Shirasawa S. ZFAT is a critical molecule for cell survival in mouse embryonic fibroblasts. *Cell Mol Biol Lett*. 16: 89-100, 2011.
14. Tsunoda T, Takashima Y, Tanaka Y, Fujimoto T, Doi K, Hirose Y, Koyanagi M, Yoshida Y, Okamura T, Kuroki M, Sasazuki T, \*Shirasawa S. Immune-related zinc finger gene ZFAT is an essential transcriptional regulator for hematopoietic differentiation in blood islands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107: 14199-141204, 2010.
15. Yoshida Y, Tsunoda T, Takashima Y, Fujimoto T, Doi K, Sasazuki T, Kuroki M, Iwasaki A, Shirasawa S. ZFAT is essential for endothelial cell assembly and the branch point formation of capillary-like structures in an angiogenesis model. *Cell Mol Biol Lett*. 15: 541-550, 2010.
16. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Fernández-Viña M, Geraghty DE, Holdsworth R, Hurley CK, Lau M, Lee KW, Mach B, Maiers M, Mayr WR, Müller CR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI, Tiercy JM, Trowsdale J. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens* 75: 291-455, 2010. Review.
17. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Fernández-Viña M, Geraghty DE, Holdsworth R, Hurley CK, Lau M, Lee KW, Mach B, Maiers M, Mayr WR, Müller CR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI, Tiercy JM, Trowsdale J. An update to HLA nomenclature, 2010. *Bone Marrow Transplant* 45: 846-848, 2010.
18. Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, \*Morishima Y; Japan Marrow Donor Program. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood* 115: 4664-4670, 2010.
19. Sasawatari S, Yoshizaki M, Taya C, Tazawa A, Furuyama-Tanaka K, Yonekawa H, Dohi T, Makriganis AP, Sasazuki T, Inaba K, Toyama-Sorimachi N. The Ly49Q receptor plays a crucial role in neutrophil polarization and migration by regulating raft trafficking. *Immunity* 32: 200-213, 2010.

20. Sakuyama K, Meguro A, Ota M, Ishihara M, Uemoto R, Ito H, Okada E, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Yuasa T, Ohno S, Inoko H, \*Mizuki N: Lack of association between IL10 polymorphisms and sarcoidosis in Japanese patients. *Mol Vis* 18: 512-518, 2012.
21. Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee EB, Kanda A, Noda K, Song YW, Park KS, Namba K, Ota M, Inoko H, Mizuki N, Ishida S, \*Ohno S: Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet's disease in a Korean population. *Rheumatology* 51: 983-986, 2012.
22. Kawagoe T, \*Mizuki N: Sarcoidosis. *Curr Opin Ophthalmol* 22: 502-507, 2011.
23. Ito R, Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Uemoto R, Nomura E, Nishide T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, Ohno S, Inoko H, \*Mizuki N: Investigation of association between TLR9 gene polymorphisms and VKH in Japanese patients. *Ocular Immunol Inflamm* 19: 202-205, 2011.
24. Yasumura R, Meguro A, Ota M, Nomura E, Uemoto R, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Ohno S, Inoko H, \*Mizuki N: Investigation of the association between SLC1A3 gene polymorphisms and normal tension glaucoma. *Mol Vis* 17: 792-796, 2011.
25. Nishida T, Shibuya E, Asukata Y, Nakamura S, Ishihara M, Hayashi K, Takeno M, Ishigatubo Y, \*Mizuki N: Clinical course before and after cataract and glaucoma surgery under systemic infliximab therapy in patients with Behcet's disease. *Case Report Ophthalmol* 2: 189-192, 2011.
26. Sato M, \*Kawagoe T, Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Ishihara M, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Toll-like receptor 2 (TLR2) gene polymorphisms are not associated with sarcoidosis in the Japanese population. *Mol Vis* 17:731-736, 2011.
27. \*Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Hirayasu K, Kashiwase K, Yabe T, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y: Single nucleotide polymorphisms and outcome risk in unrelated mismatched hematopoietic stem cell transplantation: an exploration study. *Blood* 2012. [Epub ahead of print]
28. Yamamura T, Hikita J, Bleakley M, Hirose T, Sato-Otsubo A, Torikai H, Hamajima T, Nannya Y, Demachi-Okamura A, Maruya E, Saji H, Yamamoto Y, Takahashi T, Emi N, Morishima Y, Kodera Y, Kuzushima K, Riddell SR, Ogawa S, \*Akatsuka Y: HapMap SNP Scanner: an online program to mine SNPs responsible for cell phenotype. *Tissue Antigens* 2012. [Epub ahead of print]
29. Fleischhauer K, \*Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, Dubois V, Horowitz MM, Madrigal JA, Morishima Y, Oudshoorn M, Ringden O, Spellman S, Velardi A, Zino E, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 13: 366-374, 2012.
30. \*Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y.: Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 119: 2409-2416, 2012.
31. Espinoza JL, \*Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One* 6: e26229, 2011.
32. Espinoza LJ, \*Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *PLoS One* 6: e23827, 2011.
33. Yagasaki H, \*Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood* 118: 3186-3190, 2011.
34. \*Tanabe T, Yamaguchi N, Matsuda K, Yamazaki K, Takahashi S, Tojo A, Onizuka M, Eishi Y, Akiyama H, Ishikawa J, Mori T, Hara M, Koike K, Kawa K, Kawase T, Morishima Y, Amano H, Kobayashi-Miura M, Kakamu T, Nakamura Y, Asano S, Fujita Y. Association analysis of the NOD2 gene with susceptibility to graft-versus-host disease in a Japanese population. *Int J Hematol* 93: 771-778, 2011.
35. Hirose T, Torikai H, Yanagisawa M, Kamei M, Imahashi N, Demachi-Okamura A, Tanimoto M, Shiraiishi K, Ito M, Miyamura K, Shibata K, Kikkawa F, Morishima Y, Takahashi T, Emi N, Kuzushima K, \*Akatsuka Y.:

- Mismatched human leukocyte antigen class II-restricted CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells may mediate selective graft-versus-leukemia effects following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Sci* 102:1281-1286, 2011.
36. \*Askar M, Sobecks R, Morishima Y, Kawase T, Nowacki A, Makishima H, Maciejewski J.: Predictions in the face of clinical reality: HistoCheck versus high-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1409-1415, 2011.
  37. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant* 46: 1455-1463, 2011.
  38. \*Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 46: 238-243, 2011.
  39. \*Morishima S, \*Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, \*Morishima Y; Japan Marrow Donor Program. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood* 115: 4664-4670, 2010.
  40. Kuroki K, Maenaka K: Analysis of receptor-ligand interactions by surface plasmon resonance. *Methods Mol Biol* 748: 83-106, 2011.
  41. Payeli SK, Kollnberger S, Osiris Marroquin B, Thiel M, McHugh K, Giles J, Shaw J, Kleber S, Ridley A, Wong-Baeza I, Keidel S, Kuroki K, Maenaka K, Wadle A, Renner C, \*Bowness P. Inhibiting HLA-B27 homodimer-driven immune cell inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012 May 10. doi: 10.1002/art.34538. [Epub ahead of print]
  42. Giles J, Shaw J, Piper C, Wong-Baeza I, McHugh K, Ridley A, Li D, Lenart I, Antoniou AN, DiGleria K, Kuroki K, Maenaka K, Bowness P, \*Kollnberger S: MOLECULAR AND STRUCTURAL IMMUNOLOGY HLA-B27 Homodimers and Free H Chains Are Stronger Ligands for Leukocyte Ig-like Receptor B2 than Classical HLA Class I. *J Immunol* May 16. doi:10.4049/jimmunol.1102711. 2012 [Epub ahead of print]
  43. 黒木喜美子, 北辻千展, 前仲勝実  
NK レセプターと HLA の最前線  
*MHC*. 18: 215-233, 2011.
  44. 黒木喜美子, 前仲勝実  
Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor (LILR) ファミリーの分子認識  
*生化学*, 83:715-726, 2012.
  45. Yuba E, Nakajima Y, Tsukamoto K, Iwashita S, Kojima C, Harada A, \*Kono K: Effect of unsaturated alkyl chains on transfection activity of poly(amidoamine)dendron-bearing lipids. *J Control Release* in press.
  46. \*Kono K, Ikeda R, Tsukamoto K, Yuba E, Kojima C, Harada A: Polyamidoamine dendron-bearing lipids as a non-viral vector: influence of dendron generation. *Bioconjugate Chem* 23: 871-879, 2012.
  47. 弓場英司, 河野健司, 「高感度 pH 応答性リポソームのワクチンへの応用」, ドラッグデリバリーシステムの新展開 II—核酸医薬・抗体医薬・ワクチン医療を支える DDS 技術—, pp. 189-197, 2012. シーエムシー
  48. \*Kono K: Dendrimer-based bionanomaterials produced by surface modification, assembly, and hybrid formation. *Polymer Journal* in press, 2012.

## (2) ホームページ

<http://hp.hla-singakujuutsu.jp/> にホームページを開設している。内容は以下の通りである。

1. 領域代表挨拶：領域の研究内容や目的等を分かりやすく説明している。
2. 領域概要：研究の内容をより詳しく説明し、領域外研究者にも対応している。
3. 研究組織：領域の構成員を記載している。
4. 活動：主に班会議の様子を記載し、プログラムがダウンロード可能となっている。

5. 研究成果：主に発表論文を挙げている。
6. ニュース：班会議の案内や、構成員が主催する研究会の情報を挙げている。
7. リンク：研究活動に有用なサイトへのリンクを設け、研究活動の円滑な推進に活用している。
8. ニュースレター（Web 版）を掲載し、成果の発信に努めている。

### （3）公開発表

#### <主催学会>

- 西村泰治：日本がん免疫学会総会「がん免疫療法橋渡し研究の現況と将来への展望」の主催：KKR ホテル熊本、2010年7月22-23日、参加者約300名
- 徳永勝士：第19回日本組織適合性学会大会主催、東京大学 本郷キャンパス、2010年9月17-19日、参加者約200名

#### <招待講演、教育講演>

- Oka A, Hayashi H, Ozawa A, Beck S, Inoko H: Genome-wide association studies using microsatellites identifies a new psoriasis susceptibility locus on chromosome 6. 2010 HGM (Human Genome Meeting) Workshop, 2010.
- Inoko H: Genome-wide association studies define IL23R/IL12RB2 and IL10 as susceptibility loci for Behçet's Disease. The 3rd Göttingen Workshop on Immunology and Immunogenetics, 2010.
- Oka A, Hayashi H, Ozawa A, Beck S, Inoko H: Genome-wide association studies using microsatellites identifies a new psoriasis susceptibility locus on chromosome 6. The 3rd Göttingen Workshop on Immunology and Immunogenetics, 2010.
- Shiina T, Hosomichi K, Suzuki S, Inoko H: Comparative genome analysis of the MHC regions in various species. Workshop "MHC" in International Veterinary Immunology Symposium, 2010.
- Hosomichi K, Shiina T, Suzuki S, Inoko H, Inoue I: Re-sequencing of the MHC region toward to biomedical application for various animal genomes. Workshop "MHC" in International Veterinary Immunology Symposium, 2010.
- 猪子英俊、ゲノムワイドな相関解析によるありふれた疾患の遺伝子の同定とゲノム創薬、第79回神奈川腎研究会 特別講演、2010
- 猪子英俊、身体はゲノムの単なる乗り物か？第67回日本臨床検査医学会関東甲信越支部例会、第21回神奈川臨床検査医学会大会 特別講演、2010.
- 猪子英俊：HLAの多型と疾患感受性、日本癌病態治療研究会学術講演会 特別講演、2010.
- 猪子英俊：次世代シーケンサーを用いたHLA領域のリシーケンシングによる多型解析、第9回日本組織適合性学会近畿地方会特別講演、2011.
- 津田とみ、猪子英俊：ペンギンを通して見る南極を取り巻く生物の多様性保全、日本DNA多型学会・公開シンポジウム「DNA多型から見た生物の多様性」、2011.
- 猪子英俊：次世代シーケンサーを用いた8桁レベルの完璧なHLA-DNAタイピング、第5回輸血検査研修会、2012.
- 猪子英俊：ベーチェット病と関節リウマチの遺伝子解析、第56回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「リウマチ性疾患の疾患感受性遺伝子」、2012.
- Yamamoto K: Search for genes susceptible to myocardial infarction by linkage analysis. Symposium of Trends in Genomics and Clinical Research in Cardiovascular Disease. Annual Meeting of Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology, Seoul, Korea. 2010, 5.17-19
- 山本健：DNAチップの可能性—相関、連鎖、エピジェネティクス—。第65回日本臨床眼科学会、東京。2011.10.7

- 西村泰治：理想的ながん抗原を標的とするがん免疫療法の開発。第14回日本がん免疫学会総会、KKRホテル熊本、2010年7月22日～23日
- 西村泰治：がん免疫療法：基礎から臨床への橋渡し研究。第29回日本口腔腫瘍学会総会学術大会、崇城大学市民ホール（熊本市民会館）、2011年1月26日
- 西村泰治：がん免疫療法：基礎から臨床への橋渡し研究。第32回癌免疫外科学研究会、和歌山マリーナシティ ロイヤルパインズホテル、2011年5月19日～20日
- 西村泰治：T細胞によるHLA・ペプチド複合体の識別：その基礎と臨床医学への応用、フォーサム2012横浜、パシフィコ横浜、2012年7月14日-16日
- Ituro Inoue, Kazuyoshi Hosomichi, HLA allele determination by sequence-based method, 2012 Illumina Asia Pacific Scientific Summit, Sheraton Mirage Resort& Spa Gold Coast (Brisbane), April 22-25, 2012
- Satta Y, Yasukochi Y: Human Evolution Revealed from Molecular evolution of Genes for Immunity. 第34回日本分子生物学会年会、ワークショップ Reconstruction of human evolutionary history by using huge amount of genome sequence data. 2011年12月横浜
- 颯田葉子、安河内彦輝：PBRの機能とHLAの進化、第20回日本組織適合性学会大会。2011年8月、静岡
- Satta Y: PBR, peptides, and functional divergence in MHC. Workshop Molecular biology and evolution of blood group and MHC antigens in primates in SMBE2011, July 2011, Kyoto
- 徳永勝士：疾患遺伝子を見出すゲノム全域探索とデータベース構築-、市民講座ゲノム情報がもたらす医療の革新、東京、2010.2.28.
- 徳永勝士：疾患関連ゲノム多型データベースと個別化医療、千里ライフサイエンスセミナー、大阪、2010.5.21.
- 徳永勝士：カルチニンと過眠症の意外な関係：ゲノム医学への招待、2010年度健康食品管理士会近畿支部総会第2回講演会、神戸、2010.8.8.
- Tokunaga K: Genome-wide search for disease susceptibility and drug response genes, 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses Luncheon Seminar, Yokohama, 2010.9.12.
- 徳永勝士：ゲノムワイド関連解析（GWAS）の現状と展望、情報計算化学生物学会2010年大会、東京、2010.9.16.
- Tokunaga K: Dissecting pathogenic mechanisms by genome-wide search for susceptibility genes, The 10th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies, 中国 泰安, 2010.10.9.
- 徳永勝士：大規模ゲノム解析時代の到来と課題、第55回日本人類遺伝学会大会ランチョンセミナー、大宮、2010.10.30.
- 徳永勝士：ゲノムワイド多様性解析によってわかること、国立遺伝学研究所共同研究会（日本DNA多型学会公開シンポジウム）、三島、2010.11.19.
- Tokunaga K: Lessons from genome-wide search for disease-related genes, The 20th Annual Conference of Korean Genome Organization, Gangneung, Korea, 2011.9.1-2.
- 徳永勝士：ヒトゲノムバリエーションデータベースの開発、トーゴーの日シンポジウム2011、東京、2011.10.5.
- Tokunaga K: Deciphering the genetic predisposition to human narcolepsy, World Sleep 2011, Kyoto, 2011.10.19.
- Juji T and Tokunaga K: HLA and population genetics, 22nd Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion, Taipei, 2011.11.21.
- Tokunaga K: Genome-wide approaches to complex disease: advances and perspectives, Genomic Analysis of Diseases Workshop, Nature Conference, Hangzhou, China, 2012.5.17-19.
- 徳永勝士：基調講演：疾患関連遺伝子のゲノム全域探索の現状と展望、「ワークショップ：最近の遺

伝子研究からみた肝臓病の現状と個別化医療への展望」第48回日本肝臓学会総会、金沢、2012.6.7.

- Meguro A, Ota M, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: BTNL2 and ANXA11 gene polymorphisms in Japanese patients with sarcoidosis. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- 笹月健彦: 尋常性乾癬の免疫遺伝学—HLA Revisited—. 第25回日本乾癬学会、宇部市、2010年9月3日.
- 笹月健彦: 個人化医療(テーラーメイド医療)への期待、平成22年度日本学術会議地域振興・東北地区フォーラム、仙台市、2011年1月28日.
- 笹月健彦: HLA研究への期待. 第20回日本組織適合性学会大会、静岡市、2011年8月29日.
- 笹月健彦: HLA controls the clinical difference, overlap and conversion between Graves disease and Hashimoto thyroiditis. ICAD Medical Science Forum, Tokyo, April 17, 2012.
- Ohno S, Mizuki N: Clinical features of ARN syndrome. 8th Congress of European Society of Ophthalmology, (Geneva, Switzerland), June 5, 2011
- Mizuki N: Behcet's disease: Role of regulatory T cells in disease remission. Autoimmune disease associated with uveitis. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- Mizuki N: Molecular genetics of Behcet's disease. Workshop on epidemiology and diagnosis of Behcet's disease. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- Mizuki N, Meguro A: Genome-wide association studies on multifactorial ocular diseases. The 52nd Annual Meeting of the Ophthalmological Society of Taiwan (Taipei, Taiwan), November, 2011.
- Mizuki N: Introduction and JCLS in Yokohama 2012. Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc. and CLAO Education & Research Foundation, 2012 Symposium and Congress, (Las Vegas, NV, USA), January 2012.
- Ohno S, Mizuki N, Meguro A, Kitaichi N, Namba K: Molecular genetics of Behcet's disease. Genetics of Ocular Inflammatory Disorder. World Ophthalmology Congress 2012, (Abu Dhabi, United Arab Emirates), February 2012.
- Mizuki N: Genome-wide association studies on Behcet's disease in Japan. 11th Annual Academic Meeting of the Korean Society for Behcet's Disease, (Seoul, Korea), October, 2010.
- Ohno S, Mizuki N: Molecular genetics of uveitis. International Symposium on Recent Trends in Uveitis, (Hyderabad, India), November, 2011.
- Ohno S, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Isogai E: Behcet's disease: An update and future prospects. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- Ohno S, Namba K, Iwata D, Kitaichi N, Mizuki N: The role of anti-TNF alpha in ocular inflammatory diseases. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- Ohno S, Namba K, Kitaichi N, Mizuki N: Treatment of Behcet's disease with infliximab. 3rd Japan-Korea Symposium on Behcet's Disease, Behcet's Disease Study Group, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, (Yokohama, Japan), December, 2011.
- Ohno S, Namba K, Kitaichi N, Mizuki N: Infliximab therapy of Behcet's disease. 3rd International Uveitis Symposium, (Chongqing, China), December, 2011.
- 平山令明: HLAの機能を制御できる低分子化合物のin silico探索・創製の試み、第20回日本組織適合性学会大会(静岡) ツインメッセ静岡 2011年8月30日(シンポジウム「HLAと創薬」:招待講演)

<受賞>

東京大学 助教 宮寺浩子

Jon van Rood Award (The Best Abstract Award)

"Allelic variation in the protein stability of HLA-DQ shapes genetic predisposition to autoimmunity"

Hiroko Miyadera, Jun Ohashi, and Katsushi Tokunaga

(16<sup>th</sup> International HLA and Immunogenetics Workshop and Conference/ 26<sup>th</sup> European Immunogenetics and Histocompatibility Conference)

## 6. 研究組織と各研究項目の連携状況

### (1) 研究項目間の連携

本領域では、HLA を中心に据えた多様な共同研究が進展している。特に、研究項目 A04 (HLA と疾病) 班員と HLA 基盤研究を進める A01 (HLA ゲノムの多様性)、A02 (HLA 分子とペプチド)、A03 (HLA の進化) 班員間の密な連携が特徴である。以下に具体的な例を示す。

- ✓ A04 笹月は、自己免疫性甲状腺炎の原因遺伝子、原因ペプチドを同定するために、A01 山本、A02 西村と共同研究を行っている。また、スギ花粉症と DP5 の立体構造解明に向けた共同研究を A02 横山と進めている。
- ✓ A04 森島は、A01 椎名と連携し、骨髄移植推進財団のデータ検体委員会と倫理委員会の了承を得て、日本骨髄バンクにおける非血縁者間骨髄移植ペアの保存検体の中から HLA homozygous な検体を HLA ハプロタイプと multi-SNP 情報に基づき選択している。また、A03 颯田と連携し、multi-SNPs に基づく HLA ハプロタイプとそのブロックの統計解析と系統樹作成を実施している。
- ✓ A04 水木は、ベーチェット病の HLA 遺伝子解析のため A01 椎名と共同研究を進めている。また、サルコイドーシスの遺伝子同定を目的として A01 山本と共同研究を実施している。Vogt-小柳-原田病の原因ペプチドを同定するために、A02 西村と HLA-DR4 トランスジェニックマウスを用いた共同研究が進行中である。
- ✓ A04 平山は、*in silico* 予測の結果を実験で検証する目的で、A04 笹月 (DP5 および DR53 の機能制御分子の探索)、A02 西村 (DP5 の機能制御分子の探索) および A04 水木 (DQ6 および DQ8 の機能制御分子の探索研究) らと共同研究を進めている。
- ✓ A04 黒木は、A02 服部と共同で強直性脊椎炎相関型 ERAP-1 依存的な HLA-B27 のリガンドペプチド同定に向けた共同研究を展開し、両者の相互作用解析や立体構造解析を行う。
- ✓ A02 宮寺は、A04 徳永との連携により、HLA-DQ トランス型ヘテロダイマー形成とナルコレプシー疾患感受性・抵抗性との関連のメカニズムを解析している。また、A03 大橋班との連携により、HLA-DQ 分子の機能的多様性を生み出した HLA-DQA1-DQB1 ハプロタイプの進化過程を解析している。
- ✓ A02 宇高は、A04 河野と共同で、リポソームを用いた高効率の Th 誘導型ペプチドの

抗原提示法開発に着手している。また、A03 颯田と共同で、ペプチドレパートリーの観点から HLA-A 遺伝子の進化について検討している。

- ✓ A02 井ノ上は薬剤副作用検索のための HLA 領域のリシーケンシングを A01 椎名と共同で進めている。
- ✓ A01 今西、A04 徳永、A02 西村らが中心となって、HLA 統合データベース構築に向けたデータベースのあり方やアルゴリズム作成、登録情報交換を行っている。

## (2) 研究組織

### <X01 総括班>

研究代表者	笹月 健彦	九州大学高等研究院・特別主幹教授
研究分担者	椎名 隆	東海大学医学部・准教授
研究分担者	猪子 英俊	東海大学医学部・教授
研究分担者	西村 泰治	熊本大学大学院生命科学研究部・教授
研究分担者	横山 茂之	理化学研究所生命分子システム基盤研究領域・領域長
研究分担者	颯田 葉子	総合研究大学院大学先端科学研究科・教授
研究分担者	徳永 勝士	東京大学大学院医学系研究科・教授
研究分担者	森島 泰雄	愛知県がんセンター（研究所）疫学予防部・研究員
研究分担者	平山 令明	東海大学医学部・教授
研究分担者	岡村 匡史	国立国際医療研究センター研究所・室長
研究分担者	今西 規	産業技術総合研究所バイオメディシナル情報研究センター・研究チーム長
研究分担者	山本 健	九州大学生体防御医学研究所・准教授
連携研究者	宮寺 浩子	東京大学大学院医学系研究科・助教
連携研究者	水木 信久	横浜市立大学医学研究科・教授
連携研究者	田中 啓二	東京都医学総合研究所・所長
連携研究者	福井 宣規	九州大学生体防御医学研究所・教授
研究協力者	菅野 純夫	東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授
研究協力者	宮坂 信之	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授
研究協力者	笠原 正典	北海道大学大学院医学研究科・教授
研究協力者	五條堀 孝	国立遺伝学研究所・教授
研究協力者	吉田 光昭	公益財団法人・がん研究会・がん化学療法センター・所長

### <A01 HLA ゲノムの多様性>

#### 計画研究 1 「リシーケンシングによる HLA ゲノム多様性解析」

研究代表者	椎名 隆	東海大学医学部・准教授
研究分担者	猪子 英俊	東海大学医学部・教授
研究分担者	大塚 正人	東海大学医学部・講師
研究分担者	太田 正徳	信州大学医学部・准教授
研究分担者	細道 一善	国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系人類遺伝研究部門・助教
研究分担者	今西 規	産業技術総合研究所バイオメディシナル情報研究センター・研究チーム長

#### 計画研究 2 「HLA 領域非コード RNA 群の多様性と機能解析」

研究代表者	山本 健	九州大学生体防御医学研究所・准教授
-------	------	-------------------

### <A02 HLA 分子とペプチド>

#### 計画研究 3 「HLA クラス I/II の高次構造解析」

研究代表者	横山 茂之	理化学研究所生命分子システム基盤研究領域・領域長
-------	-------	--------------------------

連携研究者 白水 美香子 理化学研究所生命分子システム基盤研究領域・システム研究チーム・上級研究員

計画研究4 「HLA クラス I/II 分子結合ペプチド・結合モチーフの解析と免疫療法への応用」

研究代表者 西村 泰治 熊本大学大学院生命科学研究部・教授

研究分担者 入江 厚 熊本大学大学院生命科学研究部・講師

連携研究者 栗井 博丈 熊本大学大学院生命科学研究部・助教

計画研究5 「HLA ヘテロダイマー分子の多様性」

研究代表者 宮寺 浩子 東京大学医学系研究科人類遺伝学分野・助教

公募研究1 「抗原トリミングアミノペプチダーゼの作用発現メカニズムと制御」

研究代表者 服部 明 京都大学薬学研・准教授

公募研究2 「血管内皮細胞MHC分子の抗原提示能の解析と臨床応用」

研究代表者 宇高 恵子 高知大学医療学系・教授

公募研究3 「HLA アレルと強く関連する薬剤副作用の惹起分子同定と作用機序」

研究代表者 井ノ上 逸朗 国立遺伝学研究所・教授

<A03 HLA の進化>

---

計画研究6 「HLA と病原菌・ウイルスとの共進化」

研究代表者 颯田 葉子 総合研究大学院大学先端科学研究科・教授

公募研究4 「HLA 遺伝子領域の多様性と自然選択の役割」

研究代表者 大橋 順 筑波大学医学医療系・准教授

公募研究5 「哺乳類MHC領域の多型の進化」

研究代表者 野中 勝 東京大学大学院理学系研究科・教授

<A04 HLA と疾病>

---

計画研究7 「HLA 遺伝子群の多様性と疾病解析」

研究代表者 徳永 勝士 東京大学大学院医学系研究科・教授

研究分担者 宮川 卓 東京大学大学院医学系研究科・助教

研究分担者 本多 真 東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・睡眠研究プロジェクトリーダー

計画研究8 「HLA-DP5-DR53 関連疾病のゲノム・免疫学的解析」

研究代表者 笹月 健彦 九州大学高等研究院・特別主幹教授

研究分担者 吉開 泰信 九州大学生体防御医学研究所・教授

研究分担者 岡村 匡史 国立国際医療研究センター研究所・室長

研究分担者 野田 光彦 国立国際医療研究センター病院・糖尿病・代謝症候群診療部 部長

研究分担者 岡村 建 九州大学・名誉教授

研究分担者 田中 芳彦 九州大学生体防御医学研究所・准教授

研究分担者 森 晶夫 国立病院機構相模原病院臨床研究センター先端技術開発研究部・研究部長

研究分担者 岸川 禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科・医長

連携研究者 古野 純典 九州大学大学院医学研究院・教授

連携研究者 中島 直樹 九州大学病院医療情報部・准教授

研究協力者 伊藤 公一 伊藤病院・院長

研究協力者 吉村 弘 伊藤病院・内科部長

研究協力者 小菅 由果 伊藤病院・医師

研究協力者 小山田 亜希 九州大学生体防御医学研究所・特任助教

計画研究9 「ベーチェット病などの HLA 関連遺伝性眼疾患における疾患特異的な多型の網羅的探索」

研究代表者 水木 信久 横浜市立大学医学研究科・教授

研究分担者 大野 重昭 北海道大学医学研究科・特任教授

研究分担者 河越 龍方 横浜市立大学医学部・特任助教

計画研究10 「GvH 反応と GvL 反応の差を決定する HLA 遺伝子および非 HLA 遺伝子の解明」

研究代表者 森島 泰雄 愛知県がんセンター（研究所）疫学予防部・研究員

研究分担者 森島 聡子 藤田保健衛生大学医学部・講師

計画研究 1 1 「HLA 分子を標的とした in silico 医薬分子探索」

研究代表者 平山 令明 東海大学医学部・教授

公募研究 6 「強直性脊椎炎病因蛋白質 HLA-B27 ホモ二量体の立体構造解析」

研究代表者 黒木 喜美子 北海道大学薬学研・助教

公募研究 7 「HLA 結合ペプチドの標的細胞内デリバリー制御システムの構築」

研究代表者 河野 健司 大阪府立大学・工学系研・教授

## 7. 研究費の使用状況

### (1) 設備の有効活用

本研究領域では、大量のシーケンスデータ、SNP データ、およびデータベース構築のためのデータ処理、ならびに、低分子化合物探索のための高度な計算処理を行うためのサーバーおよび計算機が必須である。本領域での経費で購入したワークステーションは、これらのデータを高効率で処理するためにフル稼働している。

また研究班に固有の設備として、A01 椎名は、次世代シーケンサー Roche 454 GS Junior を購入し、HLA 領域のリシーケンシングならびに高解像度 HLA DNA タイピング法の開発のために週に 1 回の割合で使用している。A02 宮寺は、全自動セルカウンター、高密度細胞培養システムを導入した。これにより従来使用していたプラスチック製品（細胞培養プレート）を大量に使用することなく、細胞培養を効率よく短時間で行うことが可能となった。A02 西村は、低温槽、純水製造装置、冷却遠心機などを購入した。これにより細胞や大腸菌などの遠心分離と凍結保存、ならびに遺伝子や蛋白質の解析をスムーズに遂行することが可能となっている。

### (2) 研究費の有効活用

高額設備を研究班間で活用するために積極的な共同研究が実施された。具体的には、A01 椎名が所有する次世代シーケンサー（A04 森島、A04 水木、A02 井ノ上）、A01 山本が所有する SNP タイピングプラットフォーム（A04 笹月、A04 水木）、A02 横山が所有するタンパク立体構造解析装置（A04 笹月、A02 西村）などによるデータ取得が挙げられる。

多検体を扱う疾病解析グループでは、それを管理あるいは実験を補助するスタッフが必須である。また、タンパク分子立体構造解析や進化解析、HLA 統合データベース構築、低分子化合物探索を効率よく進めるためには、高度な専門知識を有するポスドクやプログラマーが不可欠である。本領域の研究費の一部はそのための人件費として活用され、強力な支援が得られた。

また、若手研究者、大学院生を育成することは本領域の重要な責務の一つである。若手研究者ならびに大学院学生による、研究成果の国内学会での発表のための旅費・滞在費に研究費を充て、これにより研究成果を公表して批判を仰ぐと共に、他の研究者の発表より研究の遂行に参考になる重要な情報を入手することができた。特に国際 HLA 学会

(英国リバプール)での若手研究者の受賞(A02 宮寺)は、国内の若手 HLA 研究者を大いに鼓舞するものであった。本学会には、本領域の研究費を用い、11 名(うち若手研究者 5 名)が参加した。本領域に参画している若手研究者および大学院生は優れた研究成果を得つつあるとともに、後輩の大学院学生の指導にあたっており、本領域研究の推進に大きく貢献している。九州大学大学院二年生・上田彰による学会参加見聞録をニュースレターより抜粋し記す。

「2012 年 5 月 28 日から 6 月 3 日にリバプールで開催された国際 HLA 合同学会(16<sup>th</sup> International HLA and Immunogenetics Workshop and Conference/26<sup>th</sup> European Immunogenetics and Histocompatibility Conference)に参加し発表した(演題名“Epistatic interaction between protective HLA alleles and susceptible HLA-DP allele in autoimmune thyroid disease”)。世界各地から HLA に関連する幅広い専門領域の研究者が参加していた。Workshop は 10-20 名程度の少人数で各々の Session が行われ、Pharmacogenomics の Session では、欧米人での過敏性反応をもたらすカルバマゼピン等の薬物との HLA 解析を行うためのサンプル提供が求められた。協力姿勢が多数の参加者からみられ、Workshop における協調性が感じられた。学会前日の歓迎会では、熊本大学西村泰治教授のご紹介の元、Jon J. van Rood 氏、Steven Marsh 教授、Dominique Charron 教授ら HLA 領域において多大な貢献をされた科学者達と会話をすることができ、身が引き締まる思いであった。引き続き行われた学会全体の印象としては、KIR の領域と移植領域が特に賑わっていた。多発性硬化症の GWAS を行っているサンフランシスコのグループの発表は、GWAS を集団ではなく、個人に対する疾病の発症の risk 評価に用いていく新しい試みで、興味深いものであった。また、メルボルン大学の Mc Cluskey 教授は、分子レベルで HLA-B\*57:01 とアバカビルでの免疫応答の機構を明確に示し、感銘を受けた。私は、日本人における Graves 病での HLA 解析結果をポスター発表した。初の国際学会での発表であったが、海外の研究者と接し、新たな課題を見つけることもでき、有意義な時間を過ごせた。最後になりましたが、この度は貴重な機会を頂き有難うございました。」

## 8. 今後の研究領域の推進方策

本研究領域の後半期に向けた推進方策は以下のとおりである。

- ① HLA ゲノム多様性および HLA 分子構造を活用した免疫関連疾病発症における HLA の役割の解明とその理解に立脚した疾病制御法確立
- ② これを強力的に推進するために領域内研究者間連携のさらなる強化
- ③ 研究成果の社会への発信
- ④ 若手研究者育成事業の充実

### ① 免疫関連疾病発症における HLA の役割の解明と疾病制御法確立

これまでの約 2 年間で、徹底的なリシークエンシングによって日本人主要 HLA ハプロタイプのゲノム塩基配列の決定とゲノム多様性解析が進んだ。また、高解像度の HLA DNA タイピング法の開発に成功した。さらに、HLA-DP5 分子と花粉抗原ペプチド複合体の立体構造が解明された。これらの成果を基盤として、リシークエンシングによる疾患と関連する多型や変異の同定を推進するとともに、DP5 分子と花粉症抗原をモデルとして、免疫応答を阻止する低分子化合物を *in silico*、*in vitro* および *in vivo* の実験系を通して開発する。

さらにグレーブス病において、疾患感受性の HLA-DPB1\*05:01 と -DRB1\*04:06 に対し

て、疾患抵抗性の HLA-DRB1\*13:02 を同定した。しかも DPB1\*05:01 は DRB1\*13:02 に対しエピスタティックであること、逆に DRB1\*04:06 は DPB1\*05:01 に対してエピスタティックであることを明らかにした。このことは、DRB1\*04:06 を介した T 細胞免疫応答が DRB1\*13:02 を介した CD4T 細胞による免疫制御を受けることを推測させる。ゲノム情報に立脚してヒト免疫応答の制御機構を解明する戦略を世界に先駆けて確立することを目指す。

## ② 研究連携強化

本領域研究は、融合領域による総合科学として計画立案している。よって、異分野の研究者が密に連携し、技術、情報、知見を共有出来るよう運営することが重要である。

これまでの約 2 年間に於いて、特に、HLA ゲノム多様性を担当するグループ (A01) と疾病研究グループ (A04)、立体構造を含む HLA 分子を解析するグループ (A02) と疾病研究グループ (A04) の密な連携により着実な成果が得られた。後半期は、これに加え、進化 (A03) やデータベース担当 (A01) と疾病研究 (A04) の連携を強化したい。具体的方策として、A03 を主体とした研究会を開催し、HLA 進化を中心に据えた疾病罹患の理解を深める。また、HLA 統合データベースの講習会を開催し、疾病解析への応用について議論するとともに、より完成度の高いデータベースへと発展させる。

## ③ 成果発信

本研究領域での成果を論文として発表するのは勿論であるが、国際的に著名な研究者を招へいたシンポジウムを開催し、成果発表の場を設けることが必要である。自己免疫に関する世界の第一級の研究者 15 名を招へいし、平成 24 年 12 月に「Autoimmune Disease -Etiology and Therapeutics-」を福岡で開催し、本領域での成果を発信するとともに、若手研究者と一流の外国人研究者が議論を深める十分な時間を確保する。また、本領域で得られた成果を分かりやすく説明し、一般社会に発信するための市民講座を後半期に企画する。

## ④ 若手研究者育成

若手研究者育成については、これまでも国際学会参加に対する支援などを行ってきた。後半期においては、これを継続するとともに、若手研究者主催の研究集会を企画するなど、より積極的な支援を行い、本領域終了後も世界レベルでの研究を進める強靱な基盤と人的ネットワークの構築に努めたい。

## 9. 総括班評価者による評価の状況

総括班評価者による評価コメントは以下の如くである。

### (1) 研究領域全体の推進状況

本研究領域は、多重遺伝子族から成る HLA というヒトゲノムの中で最も多型性に富み、ヒト免疫応答と免疫関連疾患を制御すると考えられている分子群を中心に据えて、その進化的成り立ち、免疫応答と疾病の制御機構を解明し、最終的にはヒト免疫応答と

疾病の人為的制御法開発への道を拓くことを目的とした、国際的にも類のない共同研究である。開始から2年あまり経過した時点で、研究は非常に順調に進んでおり、新しい技術の開発、予期しなかった発見など、動的な運営による成果が認められる。

## (2) 研究項目毎の進展と成果

**A01:** 次世代シーケンサーを用いた完璧な8桁レベルのHLA DNAタイピング法の開発に成功したことは高く評価される。本研究領域の目的の一つである、疾病に関わる primary HLA アレルの同定、骨髄移植における HLA 寄与のメカニズムの解明に大きく貢献することとなろう。

**A02:** HLA-DP5 (DPB1\*05:01) の構造が解けたことは評価に値する。これまでのデータは、HLA-A, B, C, DR, DQ が大部分であり、DP については、P. Marrack のグループの HLA-DP2 と合わせて僅か2つだけである。しかも、DP5 は DP2 や HLA-DR, DQ では見られない特徴的なポリマーを形成しており、DP5 の機能を考える上で非常に興味深い。

**A03:** HLA と病原菌・ウイルスとの共進化に関する研究は MHC の存在意義、生物学的意義を理解する上で重要であるだけでなく、医学的にも重要である。ゲノム・遺伝子の解析と機能的な解析を統合していくことが望まれる。現在入手可能な塩基配列情報を用いての、進化学的パラメータの再推定や、PBR の進化の様相の解析等の新たな解析に取り組んでおり、特にハプロタイプ形成過程についての解析は、進化学的・集団遺伝学的に興味深い研究課題を多く含んでいる。本研究は、地域特異的な病原性への適応過程を明らかにするとともに、進化学的・集団遺伝学的にも新たな課題を含んでおり今後のなお一層の発展が期待される。また、免疫プロテアソーム遺伝子 PSMB8 の二型性が進化の過程で他の遺伝子にはみられないほど長期にわたり保存されているという知見は、定説では説明できない点を含んでおり興味深い。二型のプロテアソームの切断特異性にどのような差異が存在するのかを明らかにしていくことが期待される。

**A04:** ナルコレプシーの発症に関して、HLA との極めて強い関連から自己免疫機序が疑われてきたが、長年その証拠は得られていなかった。今回、国際共同研究を含む遺伝学および免疫化学的アプローチから自己免疫を支持する結果を得たことは、発症機序の解明に向けた目に見える成果として高く評価できる。関節リウマチ、小児1型糖尿病および成人1型糖尿病、原発性胆汁性肝硬変などについて、それぞれ国内最大規模の共同研究に参加することにより、HLA 遺伝子群の詳細な多型解析を実施したこと、またゲノムワイド関連解析 (GWAS) により多数の新規 non-HLA 遺伝子群を見出したことにより、発症機序の理解に向けて前進した。今後は、大規模ゲノム多型・変異解析を土台としつつ、他の研究チームとも協力して、発症機序の解明から新規治療標的の同定を目指すべきであろう。

HLA-DP5 (DPB1\*05:01) と強く相関するスギ花粉症、グレーブス病、橋本病に関し、



## 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）

平成22年度に発足した新学術領域研究（研究領域提案型）としての研究成果の公表状況は以下のとおりであるので、一部修正して再掲する。

### 5. 研究成果の公表の状況

#### (1) 主な論文等一覧

##### A01

1. Mitsunaga S, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Shiina Y, Inoue I, ***Inoko H***: Particular human leukocyte antigen alleles are associated with biochemical traits in the Japanese population. *Hum Immunol* 72: 566-570, 2011.
2. ***Shiina T***, Kono A, Westphal N, Suzuki S, ***Hosomichi K***, Kita YF, Roos C, ***Inoko H***, Walter L: Comparative genome analysis of the major histocompatibility complex (MHC) class I B/C segments in primates elucidated by genomic sequencing in common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Immunogenetics* 63: 485-99, 2011.
3. Ohta Y, ***Shiina T***, Lohr RL, ***Hosomichi K***, Pollin TI, Heist EJ, Suzuki S, ***Inoko H***, \*Flajnik MF: Primordial linkage of  $\beta$ 2-microglobulin to the MHC. *J Immunol* 186: 3563-3571, 2011.
4. Kobayashi C, ***Shiina T***, Tokioka A, Hattori Y, Komori T, Kobayashi-Miura M, Takizawa T, Takahara K, Inaba K, ***Inoko H***, Takeya M, Dranoff G, \*Sugita M: GM-CSF-independent CD1a expression in epidermal Langerhans cells: evidence from human CD1A genome-transgenic mice. *J Invest Dermatol* 132: 241-244, 2011.
5. \*Kulski JK, Shigenari A, ***Inoko H***: Genetic variation and hitchhiking between structurally polymorphic Alu insertions and HLA-A, -B, and -C alleles and other retroelements within the MHC class I region. *Tissue Antigens* 78: 359-377, 2011.
6. Kita YF, Ando A, Tanaka K, Suzuki S, Ozaki Y, Uenishi H, ***Inoko H***, Kulski JK, ***Shiina T***: Application of high-resolution, massively parallel pyrosequencing for estimation of haplotypes and gene expression levels of swine leukocyte antigen (SLA) class I genes. *Immunogenetics* 64:187-199, 2012.
7. Arikata M, \*Itoh Y, Okamatsu M, Maeda T, ***Shiina T***, Tanaka K, Suzuki S, Nakayama M, Sakoda Y, Ishigaki H, Takada A, Ishida H, Soda K, Pham VL, Tsuchiya H, Nakamura S, Torii R, Shimizu T, ***Inoko H***, Ohkubo I, Kida H, Ogasawara K: Memory Immune Responses against Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus Induced by a Whole Particle Vaccine in Cynomolgus Monkeys Carrying Mafa-A1\*052:02. *PLoS One* 7: e37220, 2012.
8. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, ***Inoko H***: Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol* 39: 231-241, 2012.
9. Mitsunaga S, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Inoue I, Kulski JK, ***Inoko H***: Associations between six classical HLA loci and rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis. *Tissue Antigens* 80: 16-25, 2012.
10. 鈴木進悟、尾崎有紀、吉川枝里、重成敦子、岡晃、光永滋樹、***椎名隆***、***猪子英俊***、次世代シーケンサーを用いた HLA クラス I 遺伝子の超高解像度 DNA タイピング (Super high resolution Single molecule - Sequence Based Typing; SS-SBT) 法の開発、*MHC*, 19: 43-53, 2012.
11. Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, ***Inoko H***, Hirayasu K, Kashiwase K, Yabe T, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, \*Morishima Y: Single nucleotide polymorphisms and outcome risk in unrelated mismatched hematopoietic stem cell transplantation: an exploration study. *Blood* 2012 May 14. [Epub ahead of print]
12. Hara Y, and ***Imanishi T*** Abundance of ultramicro inversions within local alignments between human and chimpanzee genomes. *BMC Evolutionary Biology* 11: 308, 2012.
13. Nakabayashi K, Tajima A, ***Yamamoto K***, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, \*Shirasawa S. Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet* 56: 772-778, 2011.

##### A02

1. Yonekawa T., Matsushita T., Minohara M., Isobe N., Masaki K., Yoshimura S., ***Nishimura Y***, \*Kira, J.-I.: T cell reactivities to myelin protein-derived peptides in neuromyelitis optica patients with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology Asia* 16: 139-142, 2011.
2. \*Senju S, Haruta M, Matsumura K, Matsunaga Y, Fukushima S, Ikeda T, Takamatsu K, ***Irie A***, ***Nishimura Y***: Generation of dendritic cells and macrophages from human induced pluripotent stem cells aiming at cell therapy. *Gene Therapy* 18: 874-883, 2011.
3. Imai K, Hirata S, ***Irie A***, Senju S, Ikuta Y, Yokomine K, Harao M, Inoue M, Tomita Y, Tsunoda T, Nakagawa H, Nakamura Y, Baba H, ***Nishimura Y***: Identification of HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel tumor-associated antigen, KIF20A, overexpressed in pancreatic cancer. *Brit J Cancer* 104: 300-307, 2011.
4. Tomita Y, Harao M, Senju S, Imai K, Hirata S, ***Irie A***, Inoue M, Hayashida Y, Yoshimoto K, Shiraishi, K, Mori T, Nomori H, Kohrogi H, ***Nishimura Y***: Peptides derived from human insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA binding protein 3 can induce human leukocyte antigen-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes reactive to cancer cells. *Cancer Science* 102: 71-78, 2011.
5. Tomita Y, Imai K, Senju S, ***Irie A***, Inoue M, Hayashida Y, Shiraishi K, Mori T, Daigo Y, Tsunoda T, Ito T, Nomori H, Nakamura Y, Kohrogi H, ***Nishimura Y***: A novel tumor-associated antigen, cell division cycle 45-like can induce cytotoxic T lymphocytes reactive to tumor cells. *Cancer Science* 102: 697-705, 2011.
6. \*Senju S, Matsunaga Y, Fukushima S, Hirata S, Motomura Y, Fukuma D, Matsuyoshi H, ***Nishimura Y***: Immunotherapy with pluripotent stem cell-derived dendritic cells. *Seminars in Immunopathology* 33: 603-612, 2011.
7. \*Miyagawa T, ***Miyadera H***, Tanaka S, Kawashima M, Shimada M, Honda Y, Tokunaga K, Honda M\*: Abnormally low serum

acylcarnitine levels in narcolepsy patients. *Sleep* 34: 349-353A. 2011.

8. Goto Y, Ogawa K, **Hattori A**, \*Tsujiimoto M: Secretion of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 is involved in the activation of macrophages induced by lipopolysaccharide and interferon-gamma. *J Biol Chem* 286: 21906-21914, 2011.
9. Goto Y, Yoshioka R, Arisaka N, **Hattori A**, \*Tsujiimoto M: Involvement of glutamine-238 in the substrate specificity of human laeverin/aminopeptidase Q. *Biol Pharm Bull* 34: 24-27, 2011.
10. Evnouchidou I, Kamal RP, Seregin SS, Goto Y, Tsujimoto M, **Hattori A**, Voulgari PV, Drosos AA, Amalfitano A, York IA, \*Stratikos E: Coding single nucleotide polymorphisms of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 can affect antigenic peptide generation in vitro by influencing basic enzymatic properties of the enzyme. *J Immunol* 186: 1909-1913, 2011.
11. Zervoudi E, Papakyriakou A, Georgiadou D, Evnouchidou I, Gajda A, Poreba M, Salvesen GS, Drag M, **Hattori A**, Swevers L, Vourloumis D, \*Stratikos E: Probing the S1 specificity pocket of the aminopeptidases that generate antigenic peptides. *Biochem J* 435: 411-420, 2011.
12. \*Waditee-Sirisattha R, **Hattori A**, Shibato J, Rakwal R, Sirisattha S, Takabe T, Tsujimoto M: Role of the Arabidopsis leucine aminopeptidase 2. *Plant Signal Behav* 6: 1581-1583, 2011.
13. \*Waditee-Sirisattha R, Shibato J, Rakwal R, Sirisattha S, **Hattori A**, Nakano T, Takabe T, Tsujimoto M: The Arabidopsis aminopeptidase LAP2 regulates plant growth, leaf longevity and stress response. *New Phytol* 191: 958-969, 2011.
14. Ohno Y, \***Hattori A**, Ueda M, Kageyama S, Yoshiki T, Kakeya H\*: Multiple NF-Y-binding CCAAT boxes are essential for transcriptional regulation of the human C7orf24 gene, a novel tumor-associated gene. *FEBS J* 278: 4088-4099, 2011.
15. **Hattori A**, Goto Y, \*Tsujiimoto M: Exon 10 coding sequence is important for endoplasmic reticulum retention of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1. *Biol Pharm Bull* 35: 601-605, 2012.
16. Horie A, \*Fujiwara H, Sato Y, Suginami K, Matsumoto H, Maruyama M, Konishi I, **Hattori A**: Laeverin/aminopeptidase Q induces trophoblast invasion during human early placentation. *Hum Reprod* 27: 1267-1276, 2012.
17. \***Hattori A**, Maruyama M, Fujiwara H, Tsujimoto M: Aminopeptidase Q/Laeverin. *In Handbook of Proteolytic Enzymes, 3rd Edn: Rawlings N and Salvesen G (ed) Elsevier*. in press, 2012.
18. Zhang L, **Udaka K**, Mamitsuka H, \*Zhu S: Toward more accurate pan-specific MHC-peptide binding current methods and tools. *Brief Bioinform* 13: 350-364, 2012.
19. 食と健康のための免疫学入門  
「第10章 がんとペプチドワクチン」 **宇高恵子** p. 177-198 京都健康フォーラム監修 上野川修一・吉川正明編集 建帛社 2012
20. ドラッグデリバリーシステムの新展開 I I ー核酸医薬・抗体医薬を支えるDDS技術ー  
「第4章 ワクチンへの展開 4. ペプチドがんワクチン」 **宇高恵子** P. 181-188  
監修：永井恒司、岡田弘晃 シーエムシー出版 2012

### A03

1. Hirayasu K, **Ohashi J**, Kashiwase K, Hananantachai H, Naka I, Ogawa A, Takanashi M, Satake M, Nakajima K, Arase H, Tokunaga K, Patarapotikul J, \*Yabe T: Significant association of KIR2DL3-HLA-C1 combination with cerebral malaria and implications for co-evolution of KIR and HLA. *PLoS Pathogens* 8: e1002565, 2012.
2. Naka I, Nishida N, \***Ohashi J**: No evidence for strong recent positive selection favoring the 7 repeat allele of VNTR in the DRD4 gene. *PLoS ONE* 6: e24410, 2011.
3. **大橋 順** Extended Haplotype Homozygosity (EHH)を用いる正の自然選択検出法の検出力比較. 統計数理 (in press) .
4. \*Nonaka MI, Aizawa K, Mitani H, Bannai HP, **Nonaka M**: Retained orthologous relationships of the MHC class I genes during euteleost evolution. *Mol Biol Evol* 28: 3099-3112, 2011.
5. Fujito NT, \***Nonaka M**: Highly divergent dimorphic alleles of the proteasome subunit beta type-8 (*PSMB8*) gene of the bichir *Polypterus senegalus*. *Immunogenetics* 64: 447-453, 2012.
6. Tsukamoto K, Fujito NT, Yoshizaki G, \***Nonaka M**: Long-lived dichotomous lineages of the proteasome subunit beta type 8 (*PSMB8*) gene surviving more than 500 million years as alleles or paralogs. *Mol Biol Evol* in press, 2012.

### A04

1. Shimada M, \***Miyagawa T**, Kawashima M, Tanaka S, Honda Y, **Honda M**, **Tokunaga K**: An approach based on a genome-wide association study reveals candidate loci for narcolepsy. *Human Genetics* 128: 433-441, 2010.
2. Toyoda H, \*Tanaka S, **Miyagawa T**, Honda Y, **Tokunaga K**, **Honda M**: Anti-Tribbles homolog 2 autoantibodies in Japanese patients with narcolepsy. *Sleep* 33: 875-878, 2010.
3. Yuliwulandari R, Sachrowardi Q, Nakajima F, Kashiwase K, Hirayasu K, Mabuchi A, Salam A M, \***Tokunaga K**: Association of HLA-A, -B, and -DRB1 with pulmonary tuberculosis in western Javanese Indonesia. *Human Immunology* 71: 697-701, 2010.
4. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S, Axtell RC, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A, Kassack MU, Han F, Knudsen S, Li J, Dong X, Winkelmann J, Plazzi G, Nevsimalova S, Hong SC, Honda Y, **Honda M**, Högl B, Ton TG, Montplaisir J, Bourgin P, Kemlink D, Huang YS, Warby S, Einen M, Eshragh JL, **Miyagawa T**, Desautels A, Ruppert E, Hesla PE, Poli F, Pizza F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Strohl KP, Longstreth WT Jr, Kvale M, Dobrovolska M, Ohayon MM, Nepom GT, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Peppard P, Young T, Jennum P, Steinman L, **Tokunaga K**, Kwok PY, Risch N, Hallmayer J, \*Mignot E: Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nature Genetics* 43: 66-71, 2011.
5. \***Miyagawa T**, Miyadera H, Tanaka S, Kawashima M, Shimada M, Honda Y, **Tokunaga K**, \***Honda M**: Abnormally low serum

acylcarnitine levels in narcolepsy patients. *Sleep* 34: 349-353, 2011.

6. \*Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahaera Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, [Tokunaga K](#), Amemiya, S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT):HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type1A diabetes and their families. *Pediatric Diabetes* 13: 33-44, 2012.
7. Ozaki A, \*Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, [Honda M](#), Usui A, Komada Y, Kobayashi M, Takahashi K.: Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: Comparison between patients on psychostimulants, drug-naïve patients and the general Japanese population. *Sleep Medicine* 13: 200-206, 2012.
8. Scammell TE, Matheson JK, [Honda M](#), Thannickal TC, \*Siegel JM: Coexistence of narcolepsy and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 33:1318-1319, 2012.
9. Hirayasu K, Ohashi J, Kashiwase K, Hananantachai H, Naka I, Ogawa A, Takanashi M, Satake M, Nakajima K, Parham P, Arase H, [Tokunaga K](#), Patarapotikul J, \*Yabe T: Significant association of KIR2DL3-HLA-C1 combination with cerebral malaria and implications for co-evolution of KIR and HLA. *PLoS Pathogens* 8: e1002565, 2012.
10. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl E, Kurreman F, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tani H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthigton J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, [Tokunaga K](#), Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, \*Yamamoto K: Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple novel loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nature Genetics* 44: 511-517, 2012.
11. Sakuyama K, Meguro A, [Ota M](#), Ishihara M, Uemoto R, Ito H, Okada E, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Yuasa T, [Ohno S](#), [Inoko H](#), \*[Mizuki N](#): Lack of association between IL10 polymorphisms and sarcoidosis in Japanese patients. *Mol Vis* 18: 512-518, 2012.
12. Horie Y, Meguro A, Kitaichi N, Lee EB, Kanda A, Noda K, Song YW, Park KS, Namba K, [Ota M](#), [Inoko H](#), [Mizuki N](#), Ishida S, \*[Ohno S](#): Replication of a microsatellite genome-wide association study of Behcet's disease in a Korean population. *Rheumatology* 51: 983-986, 2012.
13. [Kawagoe T](#), \*[Mizuki N](#): Sarcoidosis. *Curr Opin Ophthalmol* 22: 502-507, 2011.
14. Ito R, [Ota M](#), Meguro A, Katsuyama Y, Uemoto R, Nomura E, Nishide T, Kitaichi N, Horie Y, Namba K, [Ohno S](#), [Inoko H](#), \*[Mizuki N](#): Investigation of association between TLR9 gene polymorphisms and VKH in Japanese patients. *Ocular Immunol Inflamm* 19: 202-205, 2011.
15. Yasumura R, Meguro A, [Ota M](#), Nomura E, Uemoto R, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, [Ohno S](#), [Inoko H](#), \*[Mizuki N](#): Investigation of the association between SLC1A3 gene polymorphisms and normal tension glaucoma. *Mol Vis* 17: 792-796, 2011.
16. Nishida T, Shibuya E, Asukata Y, Nakamura S, Ishihara M, Hayashi K, Takeno M, Ishigatubo Y, \*[Mizuki N](#): Clinical course before and after cataract and glaucoma surgery under systemic infliximab therapy in patients with Behcet's disease. *Case Report Ophthalmol* 2: 189-192, 2011.
17. Sato M, \*[Kawagoe T](#), Meguro A, [Ota M](#), Katsuyama Y, Ishihara M, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, [Ohno S](#), [Inoko H](#), [Mizuki N](#). Toll-like receptor 2 (TLR2) gene polymorphisms are not associated with sarcoidosis in the Japanese population. *Mol Vis* 17:731-736, 2011.
18. \*Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Hirayasu K, Kashiwase K, Yabe T, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, [Morishima Y](#): Single nucleotide polymorphisms and outcome risk in unrelated mismatched hematopoietic stem cell transplantation: an exploration study. *Blood* 2012. [Epub ahead of print]
19. Yamamura T, Hikita J, Bleakley M, Hirose T, Sato-Otsubo A, Torikai H, Hamajima T, Nannya Y, Demachi-Okamura A, Maruya E, Saji H, Yamamoto Y, Takahashi T, Emi N, [Morishima Y](#), Kodera Y, Kuzushima K, Riddell SR, Ogawa S, \*Akatsuka Y: HapMap SNP Scanner: an online program to mine SNPs responsible for cell phenotype. *Tissue Antigens* 2012. [Epub ahead of print]
20. Fleischhauer K, \*Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, Dubois V, Horowitz MM, Madrigal JA, [Morishima Y](#), Oudshoorn M, Ringden O, Spellman S, Velardi A, Zino E, Petersdorf EW; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 13: 366-374, 2012.
21. Espinoza JL, \*Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, [Morishima Y](#), Fukuda T, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One* 6: e26229, 2011.
22. Espinoza LJ, \*Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, [Morishima Y](#), Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *PLoS One* 6: e23827, 2011.
23. \*Tanabe T, Yamaguchi N, Matsuda K, Yamazaki K, Takahashi S, Tojo A, Onizuka M, Eishi Y, Akiyama H, Ishikawa J, Mori T, Hara M, Koike K, Kawa K, Kawase T, [Morishima Y](#), Amano H, Kobayashi-Miura M, Kakamu T, Nakamura Y, Asano S, Fujita Y.

Association analysis of the NOD2 gene with susceptibility to graft-versus-host disease in a Japanese population. *Int J Hematol* 93: 771-778, 2011.

24. \*Askar M, Sobecks R, Morishima Y, Kawase T, Nowacki A, Makishima H, Maciejewski J.: Predictions in the face of clinical reality: HistoCheck versus high-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1409-1415, 2011.
25. Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant* 46: 1455-1463, 2011.
26. \*Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S; Japan Marrow Donor Program. A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 46: 238-243, 2011.
27. \*Morishima S, \*Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, \*Morishima Y; Japan Marrow Donor Program. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood* 115: 4664-4670, 2010.
28. Kuroki K, Maenaka K: Analysis of receptor-ligand interactions by surface plasmon resonance. *Methods Mol Biol* 748: 83-106, 2011.
29. Payeli SK, Kollnberger S, Osiris Marroquin B, Thiel M, McHugh K, Giles J, Shaw J, Kleber S, Ridley A, Wong-Baeza I, Keidel S, Kuroki K, Maenaka K, Wadle A, Renner C, \*Bowness P. Inhibiting HLA-B27 homodimer-driven immune cell inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012 May 10. doi: 10.1002/art.34538. [Epub ahead of print]
30. Giles J, Shaw J, Piper C, Wong-Baeza I, McHugh K, Ridley A, Li D, Lenart I, Antoniou AN, DiGleria K, Kuroki K, Maenaka K, Bowness P, \*Kollnberger S: MOLECULAR AND STRUCTURAL IMMUNOLOGY HLA-B27 Homodimers and Free H Chains Are Stronger Ligands for Leukocyte Ig-like Receptor B2 than Classical HLA Class I. *J Immunol* May 16. doi:10.4049/jimmunol.1102711. 2012 [Epub ahead of print]
31. 黒木喜美子, 北辻千展、前仲勝実  
NK レセプターと HLA の最前線  
*MHC*. 18: 215-233, 2011.
32. 黒木喜美子, 前仲勝実  
Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor (LILR) ファミリーの分子認識  
*生化学*, 83:715-726, 2012.
33. Yuba E, Nakajima Y, Tsukamoto K, Iwashita S, Kojima C, Harada A, \*Kono K: Effect of unsaturated alkyl chains on transfection activity of poly(amidoamine)dendron-bearing lipids. *J Control Release* in press.
34. \*Kono K, Ikeda R, Tsukamoto K, Yuba E, Kojima C, Harada A: Polyamidoamine dendron-bearing lipids as a non-viral vector: influence of dendron generation. *Bioconjugate Chem* 23: 871-879, 2012.
35. 弓場英司, 河野健司, 「高感度 pH 応答性リポソームのワクチンへの応用」, ドラッグデリバリーシステムの最新展開 II -核酸医薬・抗体医薬・ワクチン医療を支える DDS 技術-, pp. 189-197, 2012. シーエムシー
36. \*Kono K: Dendrimer-based bionanomaterials produced by surface modification, assembly, and hybrid formation. *Polymer Journal* in press, 2012.

## (2) ホームページ

<http://hp.hla-singakujuutsu.jp/> にホームページを開設している。内容は以下の通りである。

1. 領域代表挨拶：領域の研究内容や目的等を分かりやすく説明している。
2. 領域概要：研究の内容をより詳しく説明し、領域外研究者にも対応している。
3. 研究組織：領域の構成員を記載している。
4. 活動：主に班会議の様子を記載し、プログラムがダウンロード可能となっている。
5. 研究成果：主に発表論文を挙げている。
6. ニュース：班会議の案内や、構成員が主催する研究会の情報を挙げている。
7. リンク：研究活動に有用なサイトへのリンクを設け、研究活動の円滑な推進に活用している。
8. ニュースレター（Web 版）を掲載し、成果の発信に努めている。

## (3) 公開発表

### <主催学会>

- 西村泰治：日本がん免疫学会総会「がん免疫療法橋渡し研究の現況と将来への展望」の主催：KKR ホテル熊本、2010年7月22-23日、参加者約300名
- 徳永勝土：第19回日本組織適合性学会大会主催、東京大学 本郷キャンパス、2010年9月17-19日、参加者約200名

## <招待講演、教育講演>

- Oka A, Hayashi H, Ozawa A, Beck S, Inoko H: Genome-wide association studies using microsatellites identifies a new psoriasis susceptibility locus on chromosome 6. 2010 HGM (Human Genome Meeting) Workshop, 2010.
- Inoko H: Genome-wide association studies define IL23R/IL12RB2 and IL10 as susceptibility loci for Behçet's Disease. The 3rd Göttingen Workshop on Immunology and Immunogenetics, 2010.
- Oka A, Hayashi H, Ozawa A, Beck S, Inoko H: Genome-wide association studies using microsatellites identifies a new psoriasis susceptibility locus on chromosome 6. The 3rd Göttingen Workshop on Immunology and Immunogenetics, 2010.
- Shiina T, Hosomichi K, Suzuki S, Inoko H: Comparative genome analysis of the MHC regions in various species. Workshop "MHC" in International Veterinary Immunology Symposium, 2010.
- Hosomichi K, Shiina T, Suzuki S, Inoko H, Inoue I: Re-sequencing of the MHC region toward to biomedical application for various animal genomes. Workshop "MHC" in International Veterinary Immunology Symposium, 2010.
- 猪子英俊、ゲノムワイドな相関解析によるありふれた疾患の遺伝子の同定とゲノム創薬、第79回神奈川腎研究会 特別講演、2010
- 猪子英俊、身体はゲノムの単なる乗り物か？第67回日本臨床検査医学会関東甲信越支部例会、第21回神奈川県臨床検査医学会大会 特別講演、2010.
- 猪子英俊：HLAの多型と疾患感受性、日本癌病態治療研究会学術講演会 特別講演、2010.
- 猪子英俊：次世代シーケンサーを用いたHLA領域のリシーケンシングによる多型解析、第9回日本組織適合性学会近畿地方会特別講演、2011.
- 津田とみ、猪子英俊：ペンギンを通して見る南極を取り巻く生物の多様性保全、日本DNA多型学会・公開シンポジウム「DNA多型から見た生物の多様性」、2011.
- 猪子英俊：次世代シーケンサーを用いた8桁レベルの完璧なHLA-DNAタイピング、第5回輸血検査研修会、2012.
- 猪子英俊：パーチェット病と関節リウマチの遺伝子解析、第56回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「リウマチ性疾患の疾患感受性遺伝子」、2012.
- Yamamoto K: Search for genes susceptible to myocardial infarction by linkage analysis. Symposium of Trends in Genomics and Clinical Research in Cardiovascular Disease. Annual Meeting of Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology, Seoul, Korea. 2010, 5.17-19
- 山本健：DNAチップの可能性—相関、連鎖、エピジェネティクス—. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.10.7
- 西村泰治：理想的ながん抗原を標的とするがん免疫療法の開発。第14回日本がん免疫学会総会、KKRホテル熊本、2010年7月22日～23日
- 西村泰治：がん免疫療法：基礎から臨床への橋渡し研究。第29回日本口腔腫瘍学会総会学術大会、崇城大学市民ホール（熊本市市民会館）、2011年1月26日
- 西村泰治：がん免疫療法：基礎から臨床への橋渡し研究。第32回癌免疫外科研究会、和歌山マリーナシティ ロイヤルパインズホテル、2011年5月19日～20日
- 西村泰治：T細胞によるHLA・ペプチド複合体の識別：その基礎と臨床医学への応用、フォーサム2012横浜、パシフィコ横浜、2012年7月14日-16日
- Ituro Inoue, Kazuyoshi Hosomichi, HLA allele determination by sequence-based method, 2012 Illumina Asia Pacific Scientific Summit, Sheraton Mirage Resort & Spa Gold Coast (Brisbane), April 22-25, 2012
- Satta Y, Yasukochi Y: Human Evolution Revealed from Molecular evolution of Genes for Immunity. 第34回日本分子生物学会年会、ワークショップ Reconstruction of human evolutionary history by using huge amount of genome sequence data. 2011年12月横浜
- 颯田葉子、安河内彦輝：PBRの機能とHLAの進化、第20回日本組織適合性学会大会、2011年8月、静岡
- Satta Y: PBR, peptides, and functional divergence in MHC. Workshop Molecular biology and evolution of blood group and MHC antigens in primates in SMBE2011, July 2011, Kyoto
- 徳永勝士：疾患関連ゲノム多型データベースと個別化医療、千里ライフサイエンスセミナー、大阪、2010.5.21.
- 徳永勝士：カルチニンと過眠症の意外な関係：ゲノム医学への招待、2010年度健康食品管理士会近畿支部総会第2回講演会、神戸、2010.8.8.
- Tokunaga K: Genome-wide search for disease susceptibility and drug response genes, 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses Luncheon Seminar, Yokohama, 2010.9.12.
- 徳永勝士：ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の現状と展望、情報計算化学生物学会2010年大会、東京、2010.9.16.
- Tokunaga K: Dissecting pathogenic mechanisms by genome-wide search for susceptibility genes, The 10th Annual

Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies, 中国 泰安, 2010.10.9.

- 徳永勝士: ゲノムワイド多様性解析によってわかること、国立遺伝学研究所共同研究会 (日本 DNA 多型学会公開シンポジウム)、三島、2010.11.19.
- Tokunaga K: Lessons from genome-wide search for disease-related genes, The 20th Annual Conference of Korean Genome Organization, Gangoe-myeon, Korea, 2011.9.1-2.
- Tokunaga K: Deciphering the genetic predisposition to human narcolepsy, World Sleep 2011, Kyoto, 2011.10.19.
- Juji T and Tokunaga K: HLA and population genetics, 22nd Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion, Taipei, 2011.11.21.
- Tokunaga K: Genome-wide approaches to complex disease: advances and perspectives, Genomic Analysis of Diseases Workshop, Nature Conference, Hangzhou, China, 2012.5.17-19.
- 徳永勝士: 基調講演: 疾患関連遺伝子のゲノム全域探索の現状と展望、「ワークショップ: 最近の遺伝子研究からみた肝臓病の現状と個別化医療への展望」第48回日本肝臓学会総会、金沢、2012.6.7.
- Meguro A, Ota M, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: BTNL2 and ANXA11 gene polymorphisms in Japanese patients with sarcoidosis. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- 笹月健彦: 尋常性乾癬の免疫遺伝学-HLA Revisited-. 第25回日本乾癬学会、宇部市、2010年9月3日.
- 笹月健彦: 個人化医療 (テーラーメイド医療) への期待、平成22年度日本学術会議地域振興・東北地区フォーラム、仙台市、2011年1月28日.
- 笹月健彦: HLA研究への期待. 第20回日本組織適合性学会大会、静岡市、2011年8月29日.
- 笹月健彦: HLA controls the clinical difference, overlap and conversion between Graves disease and Hashimoto thyroiditis. ICAD Medical Science Forum, Tokyo, April 17, 2012.
- Ohno S, Mizuki N: Clinical features of ARN syndrome. 8th Congress of European Society of Ophthalmology, (Geneva, Switzerland), June 5, 2011
- Mizuki N: Behcet's disease: Role of regulatory T cells in disease remission. Autoimmune disease associated with uveitis. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- Mizuki N: Molecular genetics of Behcet's disease. Workshop on epidemiology and diagnosis of Behcet's disease. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- Mizuki N, Meguro A: Genome-wide association studies on multifactorial ocular diseases. The 52nd Annual Meeting of the Ophthalmological Society of Taiwan (Taipei, Taiwan), November, 2011.
- Mizuki N: Introduction and JCLS in Yokohama 2012. Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc. and CLAO Education & Research Foundation, 2012 Symposium and Congress, (Las Vegas, NV, USA), January 2012.
- Ohno S, Mizuki N, Meguro A, Kitaichi N, Namba K: Molecular genetics of Behcet's disease. Genetics of Ocular Inflammatory Disorder. World Ophthalmology Congress 2012, (Abu Dhabi, United Arab Emirates), February 2012.
- Mizuki N: Genome-wide association studies on Behcet's disease in Japan. 11th Annual Academic Meeting of the Korean Society for Behcet's Disease, (Seoul, Korea), October, 2010.
- Ohno S, Mizuki N: Molecular genetics of uveitis. International Symposium on Recent Trends in Uveitis, (Hyderabad, India), November, 2011.
- Ohno S, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Isogai E: Behcet's disease: An update and future prospects. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- Ohno S, Namba K, Iwata D, Kitaichi N, Mizuki N: The role of anti-TNF alpha in ocular inflammatory diseases. The 11th International Ocular Inflammation Society Congress, (Goa, India), November, 2011.
- Ohno S, Namba K, Kitaichi N, Mizuki N: Treatment of Behcet's disease with infliximab. 3rd Japan-Korea Symposium on Behcet's Disease, Behcet's Disease Study Group, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, (Yokohama, Japan), December, 2011.
- Ohno S, Namba K, Kitaichi N, Mizuki N: Infliximab therapy of Behcet's disease. 3rd International Uveitis Symposium, (Chongqing, China), December, 2011.
- 平山令明: HLA の機能を制御できる低分子化合物の in silico 探索・創製の試み、第20回日本組織適合性学会大会 (静岡) ツインメッセ静岡 2011年8月30日 (シンポジウム「HLAと創薬」: 招待講演)

#### <受賞>

東京大学 助教 宮寺浩子

Jon van Rood Award (The Best Abstract Award)

"Allelic variation in the protein stability of HLA-DQ shapes genetic predisposition to autoimmunity"

Hiroko Miyadera, Jun Ohashi, and Katsushi Tokunaga

(16<sup>th</sup> International HLA and Immunogenetics Workshop and Conference/ 26<sup>th</sup> European Immunogenetics and Histocompatibility Conference)