

領域略称名：ネオ・セルフ  
領域番号：3804

平成30年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「ネオ・セルフの生成・機能・構造」

(領域設定期間)

平成28年度～平成32年度

平成30年6月

領域代表者 (徳島大学・先端酵素学研究所・教授・松本 満)

# 目 次

## 研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究の進展状況	8
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	11
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
5. 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）	16
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	21
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	23
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	24
9. 総括班評価者による評価	25
10. 今後の研究領域の推進方策	27

**研究組織** (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
総	16H06495 ネオ・セルフの生成・機能・構造の総括的理解	平成 28 年度 ～平成 30 年度	松本 満	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	2
支	16K21731 ネオ・セルフの生成・機能・構造に対する国際活動支援	平成 28 年度 ～平成 30 年度	松本 満	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	2
A01 計	16H06496 胸腺におけるネオ・セルフ生成機構	平成 28 年度 ～平成 30 年度	松本 満	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	3
A01 計	16H06497 金属・薬剤によるネオ・セルフの生成機構	平成 28 年度 ～平成 30 年度	小笠原 康悦	東北大学・加齢医学研究所・教授	2
A01 計	16H06498 腫瘍におけるネオ・セルフ生成機構	平成 28 年度 ～平成 30 年度	宇高 恵子	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授	2
A01 計	16H06499 ネオ・セルフ認識受容体のレパートリー解析	平成 28 年度 ～平成 30 年度	岸 裕幸	富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授	3
A02 計	16H06500 ネオ・セルフの立体構造解析	平成 28 年度 ～平成 30 年度	横山 茂之	理化学研究所・横山特別研究室・特別招聘研究員	2
A02 計	16H06501 ネオ・セルフとしてのミスフォールド蛋白質解析	平成 28 年度 ～平成 30 年度	横須賀 忠	東京医科大学・医学部・主任教授	3
A02 計	16H06502 ネオ・セルフの遺伝子解析	平成 28 年度 ～平成 30 年度	椎名 隆	東海大学・医学部・教授	3
総括・支援・計画研究 計 9 件					
A01 公	17H05784 TRIM ファミリータンパク質による抗原提示制御	平成 29 年度 ～平成 30 年度	畠山 鎮次	北海道大学・大学院医学研究院 生化学分野・教授	3

A01 公	17H05786 HLA 型に基づく経皮感 作小麦アレルギー関連 ペプチドの同定	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	野口 恵美子	筑波大学・医学医療系 遺伝医学・教 授	5
A01 公	17H05787 アンコンベンショナル T 細胞の分化と機能に おけるネオ・セルフ抗原 の関与とその役割	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	木村 元子	千葉大学・大学院医学研究院・准教 授	1
A01 公	17H05788 胸腺ネオ・セルフ抗原に よる T 細胞免疫系の制 御	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	新田 剛	東京大学・大学院医学系研究科・准 教授	2
A01 公	17H05789 制御性 T 細胞による組 織特異的自己免疫寛容 誘導・維持機構の解明	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	堀 昌平	東京大学・大学院薬学系研究科・教 授	2
A01 公	17H05790 エンドサイトーシスに よって生成するネオ・セ ルフへの免疫応答	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	鏑田 武志	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・ 教授	1
A01 公	17H05791 新たな抗原レパートリ ー「リポペプチド」の生 成・認識機構の解明	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	杉田 昌彦	京都大学・ウイルス・再生医科学研究 所・教授	1
A01 公	17H05792 腫瘍浸潤リンパ球中の ネオアンチゲン特異的 CTL クローンの頻度計 測と特性の解析	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	河本 宏	京都大学・ウイルス・再生医科学研究 所・教授	1
A01 公	17H05793 ネオ・セルフ化ペプチド による新規免疫制御機 構の解明	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	荒瀬 尚	大阪大学・微生物病研究所・教授	2
A01 公	17H05794 細胞老化によるネオ・セ ルフ生成の分子機構解 明	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	山下 政克	愛媛大学・大学院医学系研究科・教 授	3

A01 公	17H05798 紫外線で誘導されるネオ・セルフと制御性 T 細胞による自己免疫治療法の開発	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	山崎 小百合	名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授	2
A01 公	17H05799 ネオ・セルフ生成機構としての免疫プロテアソームの機能的意義	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	改正 恒康	和歌山県立医科大学・先端医学研究所・教授	2
A01 公	17H05800 ネオ・セルフ分子群としての脂質抗原の合成と機能解析	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	藤本 ゆかり	慶應義塾大学・理工学部・教授	2
A01 公	17H05801 遺伝子サイレンシング機構の破綻によるネオ・セルフ生成と、免疫活性化の検証	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	竹馬 俊介	慶應義塾大学・医学部・講師	1
A01 公	17H05802 ネオ・セルフとしての消化管抗原に対する T 細胞応答制御と Notch シグナルの意義解明	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	穂積 勝人	東海大学・医学部・教授	1
A01 公	17H05803 腫瘍浸潤 B 細胞が T 細胞に提示するがんネオ・セルフ抗原の同定	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	北村 大介	東京理科大学・生命医科学研究所・教授	3
A01 公	17H05804 ネオ・セルフとして共生する病原微生物が引き起こす病態の解明	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	田中 芳彦	福岡歯科大学・基礎医歯学部門・教授	4
A01 公	17H05805 ネオ・セルフ抗原認識を細胞分化制御に転換する核内装置の解明	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	谷内 一郎	理化学研究所・統合生命医科学研究センター・グループディレクター	1
A01 公	17H05806 自己認識による T 細胞活性化の制御	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	斉藤 隆	理化学研究所・統合生命医科学研究センター・グループディレクター	1

A02 公	17H05795 リン酸化プロテオミクスによるネオ・セルフを決定する胸腺 T 細胞シグナル伝達機構の解明	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	弓本 佳苗	九州大学・生体防御医学研究所・特任助教	2
A02 公	17H05797 造血細胞移植に関わる新たなアロ免疫認識機構の解明	平成 29 年度 ～平成 30 年 度	森島 聡子	琉球大学・大学院医学研究科・准教授	2
公募研究 計 21 件					

# 研究領域全体に係る事項

## 1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

### 1) 応募領域の着想に至った研究の学術的背景

次世代DNAシーケンスの進歩と普及に伴い、ゲノムワイド関連解析（GWAS）がさまざまな疾患に対して行われ、多種多様な遺伝子がそれぞれの疾患感受性に強く影響していることが分かってきた。その原因遺伝子群の中でも主要組織適合抗原複合体（Major Histocompatibility Complex：MHC、ヒトにおけるHLA）は、圧倒的に多くの疾患と関連しており、その疾患も、関節リウマチ、橋本病、グレーブス病、抗リン脂質抗体症候群、薬剤アレルギーなどの自己免疫・アレルギー疾患をはじめ、統合性失調症やナルコレプシーなどの精神神経疾患といった免疫関連疾患以外にまで広く及んでいる。しかしながら、なぜ、MHCが病気の発症と強く関わりを持っているのか、現在もその謎はほとんど解明されておらず、MHCが起因する疾患発症機構を明らかにすることは、MHCに関連する多くの病気の治療法開発へとつながるものと考えられる。このような観点から、生命科学分野の基礎研究においても臨床医学やトランスレーショナル分野においても、本新学術領域研究の目指す未だMHCに隠された生体機能の探求は、それによって幅広い研究分野が協調的に発展し得る重要な課題である。

しかしながら、MHC研究を進めるにあたり、逆に大きな障壁となる普遍的概念がある。MHC研究は過去2度のノーベル医学生理学賞受賞者を出し、その長い獲得免疫学研究の中で、司令塔ともいべきT細胞が、抗原を「自己（セルフ）」あるいは「非自己（ノン・セルフ）」のどちらかとして認識するというものである。すなわち、MHCが自己抗原を提示するときは免疫寛容を誘導し、外来抗原（非自己抗原）を提示するときに免疫応答を惹起されると考えられている。この自己・非自己の認識異常の結果、自己の誤認は自己免疫疾患を、一方、非自己に対する過剰応答はアレルギーとして顕性化する。しかしながら、後述するミスフォールド蛋白質の提示による自己抗体産生が関節リウマチを誘導するという我々のグループからの先行研究や、自己から発生するがん抗原に対して誘導されるがん免疫応答が存在するなどの事例を考慮すると、自己と非自己の識別だけでは説明の付かない現象が多数存在する。細菌の細胞壁や糖脂質など外来抗原を病原体関連分子パターンとして認識する自然免疫応答においても、核酸やATPなどの内在性物質が損傷関連分子パターンとして認識され、量や局在の異常を危険信号として認知することが判明したように、獲得免疫において「セルフ」であるはずの自己抗原も、組織環境、形態、量、局在が非生理的な形でMHC上に提示されると自己免疫疾患やアレルギーなどの原因になり得る。そこで本研究領域では、自己と非自己という二つの枠組みの他に、MHCによって提示されることで異常な免疫応答や疾患を誘導する新たな自己の形として「ネオ・セルフ」という概念を創出し、自己免疫疾患やアレルギー、がん免疫応答などの基本メカニズムを明らかにすることを目的としている。

### 2) 応募時までの研究成果とその内容

「ネオ・セルフ」という概念の創出には至らなかったが、GWASによって明らかにされているHLAアレルと疾患感受性との因果関係を解明すべく、本新学術領域計画班員である笹月が領域長となり、平成22～26年度の新学術領域研究「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（HLA進化と疾病、評価結果「A」）」を遂行した。HLAゲノム解析や実際に提示される抗原ペプチドの解析により、HLAの生物学的進化と疾患感受性、HLAの成り立ちの進化的な解明、免疫関連疾患におけるHLAの役割の解明、HLAを標的とした治療法開発等に取り組み、本新学術領域研究発足の契機となるコンセプトの提案、技術基盤や連携研究体制を整えた。その結果、疾病発症にかかわる抗原ペプチドの同定やHLA分子に結合する低分子化合物の同定と予測、および同化合物のデリバリーシステム開発は実臨床へ

の応用が進んでいる。さらに、同新学術領域の最終年度には2つの重要な発見が成され、現在の新学術領域研究「ネオ・セルフ」の中軸となっている。その1つは、花粉症に感受性の高いHLAクラスIIアレルに花粉症抗原ペプチドCryj1が載ることで、クラスIIのペプチド収容溝からはみ出したCryj1長鎖ペプチドのC末端領域（隣接領域）が、近傍の花粉症感受性クラスIIと結合し、Cryj1を載せたクラスIIのホモ会合体が形成され、このCryj1-感受性HLAクラスIIホモ会合体が強いT細胞応答を惹起し花粉症を誘発させるという現象の発見である。2つ目は、炎症などによりHLAクラスIIの発現が上昇する環境では、免疫グロブリンIgGの生合成の過程で30%程度、生ずるミスフォールドIgGが、関節リウマチに感受性の高いHLAクラスIIアレルと共にミスフォールドIgG-クラスII分子複合体を形成し、この提示されたIgGによって作られた抗IgG抗体（リウマチ因子）が関節リウマチ症状を引き起こすという現象である（*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; *Blood* 2015; *J. Biochem.* 2015）。新たな技術基盤としては、単一細胞から抗原特異的T細胞受容体（TCR）遺伝子をTCR $\alpha$ 鎖- $\beta$ 鎖のペアリングを保持しながら短期間に同定する技術開発に成功し、世界中で使用されている（*Nat. Med.* 19: 1542, 2013）。

これらの大きな発見を基軸として、本領域研究ではさらに免疫応答とその関連疾患をゲノム科学、構造生物学、分子免疫学、分子進化学から統合的に解析するための研究体制を整え、「ネオ・セルフ」の概念の確立と、ヒト免疫応答と疾病制御の仕組みを明らかにできるように研究推進に取り組んでいる。

### 3) 我が国の学術水準の向上・強化につながる点

本新学術領域が対象とする学問分野は、免疫学、特に分子免疫学および免疫病態学であり、この15年の自然免疫系の目覚ましい研究展開を例にとっても、日本が世界を牽引してきた領域である。研究の歴史が長いということは“継続可能なサイエンス（Sustainable science）”としての学問の特徴を有し、これまでに培われてきた研究基盤が次世代の研究者に着実に受け継がれ、さらなる研究分野の発展の礎にするための基盤が、既に備わっていると言える。しかし、これらの成果を維持し次世代へと発展させて行くためには、いま一度、「抗原提示」という獲得免疫の根本的な問題に立ち返る必要がある。なぜなら、現在、免疫学-がん研究-臨床医学を巻き込み、免疫チェックポイント阻害療法があらゆる分野で注目されているが、細胞傷害性T細胞の疲弊が、免疫チェックポイント阻害によって、どのように解除されるのか、MHCによるがん抗原のプライミングはどう行われているのかなど、そのメカニズムや実体の解明からは、ほど遠いという現状がある。事実、次世代チェックポイント阻害療法の開発や複合免疫療法の計画立案を目的とし、T細胞活性化のメカニズムを探求するというT細胞研究への「回帰」が起こっている状況にある。前述のCryj1-HLAクラスIIのホモ会合体形成によるアレルギー反応の誘導、ミスフォールドIgG-HLAクラスIIによる自己免疫応答の誘導に加え、本新学術領域は新たに、MHCによるがん抗原の提示とがん免疫応答の誘導や、金属イオンによるHLAや抗原ペプチドの修飾とアレルギー反応の惹起、胸腺上皮細胞が提示する質的・量的に不適切な自己抗原-MHCが誘導する自己免疫応答へと研究領域を広げ、より包括的なHLA研究を目指す。この継続可能なサイエンスに、さらに日本が得意とする技術的基盤としての構造生物学、分子進化学、ゲノミクス、プロテオミクス、イメージング、1細胞解析等の先端的な研究分野を融合させながら研究を推進することは、全ての分野において革新的技術を要する日本独自のサイエンスの創造につながる。また日本は民族的に比較的単一であり、遺伝的多様性の影響が小さな遺伝背景を持つため、HLA研究はアレル間での差が検討し易い日本でこそ行われるべき研究分野であり、世界的なイニシアティブをとれる領域である。社会的見地からも、免疫学は日本政府の目指す「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」に向けて克服すべき「感染症、慢性炎症、がん」の病態形成の根幹を成す生体応答である。当該分野は今後、益々国際的に激しい競争が予想され、我国の現在の優位性を保つためにも、多様な研究分野と幅広いテクノロジーに支えられたオールジャパン体制を確立し、本新学術領域の研究をより加速させ、国際的競争力を堅持する必要がある。

## 2. 研究の進展状況 [設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する] (3 ページ以内)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

### 研究項目 A01 : ネオ・セルフの機能的理解

#### 計画・松本班 : 胸腺におけるネオ・セルフ生成機構

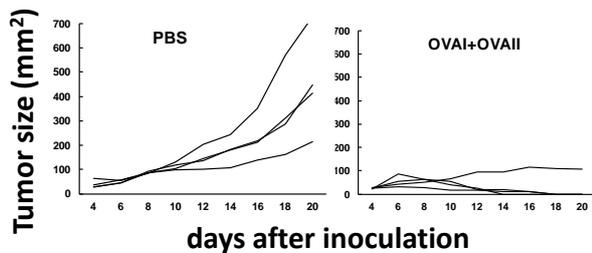
胸腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell: mTEC) に発現する Aire の自己寛容成立における役割、および早期の感染防御や自己免疫病態に関わる T 細胞 (innate T 細胞) の産生プロセスについて、T 細胞による抗原認識機構に焦点を当てて研究を進めている。自己反応性 T 細胞の負の選択と制御性 T 細胞 (Treg) の産生においては mTEC の発現する自己抗原が骨髄由来の抗原提示細胞 (bone-marrow derived antigen presenting cell: BM-APC) に受け渡されるプロセスが重要で、Aire はこのプロセスに作用していることが明らかになった。すなわち、Aire は単に mTEC における自己抗原の発現レベルを転写調節しているのではなく、T 細胞への自己抗原の適切な提示によって T 細胞の自己反応性をコントロールしていることが示唆された。一方、innate T 細胞の胸腺における分化と活性化にはたらく抗原認識機構を検討し、Bcl11b 非依存的に double-negative (DN) 2a 期から分化する innate  $\gamma\delta$ -T 細胞は CD5<sup>-</sup> NK1.1<sup>+</sup> および Granzyme B<sup>+</sup> を示し、TCR 刺激によって IFN- $\gamma$  を産生するのに対して、DN2b 期から分化する innate  $\gamma\delta$ -T 細胞は TCR 刺激で IL-17A を産生することを見出した。また、Bcl11b 非依存性 innate  $\gamma\delta$ -T 細胞は肝臓などの非リンパ系組織に豊富に存在し、Listeria 感染早期の生体防御に重要な役割を担っていた。すなわち、胸腺内における発生過程と同様に、innate  $\gamma\delta$ -T 細胞は末梢でもネオ・セルフ共通抗原を認識して活性化することが示唆された。こうした mTEC における Aire 機能の解明と innate T 細胞の抗原認識機構の研究はともに胸腺における T 細胞の発生と分化を制御する抗原 (ネオ・セルフ) の生成機構の解明に大きく寄与するものである。

#### 計画・小笠原班 : 金属・薬剤によるネオ・セルフの生成機構

金属や薬剤などのハプテンによって修飾された自己ペプチドを「ネオ・セルフ」と捉えている。本研究班では、ハプテンである金属に特異的に反応する T 細胞抗原受容体 (TCR) をもとに、ハプテンにより修飾された MHC と抗原ペプチドが、どのように TCR によって認識されるかを明らかにすることを目的に研究を展開してきた。これまで金属アレルギー動物モデルを用いて、金属に反応する TCR の探索を行い、パラジウムに反応する TCR は TRAV7 を有すること、MHC class I を認識して反応することなどを見出した。また、TCR の抗原認識部位と考えられる CDR3 領域のコンセンサス配列を決定し、この TCR の遺伝子クローニングを実現した。さらに本研究を推進する過程で、遺伝子を特異的、かつバイアスのかからない増幅方法を開発することができ、TCR を高精度かつ網羅的に解析することに成功している。現在までの 2 年間の研究で当初の計画通り、金属に反応する TCR を絞り込むことができ、TCR の遺伝子クローニングも達成した。今後は、A02 横山班、横須賀班と立体構造解析をはじめとした領域内共同研究によってさらに、詳細な解析を行う予定である。

#### 計画・宇高班 : 腫瘍におけるネオ・セルフ生成機構

腫瘍抗原をネオ・セルフたらしめる抗腫瘍活性の増強を目指し、次世代ペプチド免疫療法の論理的根拠を確立する。そのため、1) 血管内皮細胞の抗原提示機能を利用して、腫瘍特異的ヘルパー T 細胞 (Th) を細胞傷害性 T 細胞 (CTL) に加えて誘導し、T 細胞を腫瘍組織に送りこむ次世代ペプチド免疫療法の原理を明らかにしつつある。また、2) 腫瘍抗原 WT1 と SN の Th および CTL 誘導性ペプチドを同定し、HLA-A24 トランスジェニックマウスを用いて *in vivo* 免疫効果を調べた (次頁図)。また、岸班と共同で



抗腫瘍活性が格段に高い。

SN 反応性 TCR を同定した。3) MHC-II 結合性ペプチド解析法を開発した (特許 628175、中国、EP)。

左図：腫瘍抗原を認識する Th 細胞 (OVA-II ペプチドを認識) を誘導すると、細胞傷害性 T 細胞 (CTL: OVA-I を認識) を単独で誘導した場合より、*in vivo*

また分担研究者の西村は、1) ゲノムワイド解析により同定した腫瘍組織で高発現する腫瘍関連抗原を標的として、Th と CTL の両方のエピトープを内包する長鎖ペプチドを既に同定しており、さらに強い抗腫瘍活性を誘導するための免疫方法に関する基礎研究を行う。また、2) 腫瘍組織でミエロイド系細胞により産生される IL-6 あるいは可溶性 IL-6R が、Th1 細胞を介した抗腫瘍活性を減弱させるメカニズムを明らかにしており、IL-6 シグナル系を阻害することにより 1) により誘導される能動免疫を腫瘍組織において増強するための、新規併用免疫療法の開発を目指した基礎研究を行う。

#### 計画・岸班：ネオ・セルフ認識受容体のレパートリー解析

本研究では、岸らが独自に開発した単一リンパ球解析法を用いて、ネオ・セルフに反応する抗体や TCR を取得し、ネオ・セルフに対する反応性を解析しつつある。これらの解析結果をもとに、自己免疫疾患やアレルギーの発症機構、および腫瘍に対する免疫監視機構におけるネオ・セルフとその受容体の果たす役割を明らかにしつつある。現在までに様々な抗原や自己抗原に反応する抗体、および感染症や自己抗原、腫瘍に反応する TCR を取得している。特に、自己免疫疾患や腫瘍に関しては、自己免疫反応が起こっている組織や腫瘍組織に浸潤している T 細胞の中から、抗原の情報がない状況下で自己抗原や腫瘍細胞に反応する TCR を取得することに成功している。以上の結果は、これからのネオ・セルフ特異的抗原受容体の取得につながると期待できる。また、計画研究 A01 の西村、松本班、計画研究 A02 の末永、横山班、笹月との共同研究を進めており、必要とされる抗原受容体をクローニングし供給している。一方、可溶化ネオ・セルフの作製については、可溶化 MHC クラス II 分子の作製が進んでおらず、今後はこの点を重点的に改善していく必要がある。

#### 研究項目 A02：ネオ・セルフの構造的理解

##### 計画・横山班：ネオ・セルフの立体構造解析

「ネオ・セルフ」は、HLA 分子と抗原ペプチドとの複合体が、免疫反応を引き起こす様式で T 細胞に提示されるものとの考えから、本研究班は、「ネオ・セルフ」として機能する根幹のメカニズムの解明を目的として、アレルギー疾患や自己免疫疾患におけるネオ・セルフの構造と機能の研究に取り組んでいる。HLA-DP5 とスギ花粉抗原由来ペプチド(pCri j-1)との複合体の結晶構造解析によって、HLA-II ホモ会合体形成を発見した。この会合様式が、ネオ・セルフの抗原提示・認識の根幹のメカニズム、すなわち、抗原提示細胞によるペプチド提示・認識の高いアビディティ、ならびに、T 細胞による抗原認識に重要な TCR と HLA のクラスタリングを担う、という仮説に基づいて検証を進めている。領域開始からこれまでに、HLA-DP5・pCri j-1 複合体が実際に細胞表面でホモ会合体を形成すること、ホモ会合体が高いレベルのペプチド提示を引き起こし、さらに、T 細胞の活性化を著しく促進し、強い免疫応答を引き起こすこと、ペプチドの隣接領域や HLA-DP5 に特異的なアミノ酸残基が重要な役割を果たすこと、等を明らかにしている。HLA-DP5 のホモ会合体が、TCR の活性化に重要なナノクラスターと対応しているかを検証するため、

当初の計画より踏み込んで、独自の無細胞タンパク質合成法により、全長で膜貫通領域を含む TCR・CD3 ヘテロ 8 量体の試料調製に成功し、クライオ電顕の単粒子解析に着手した。これらにより、HLA のホモ会合と TCR クラスタリングに基づいた「ネオ・セルフ」の根本的な理解に迫ろうとしている。このような解明の普遍性を検証するために、同じ HLA-DP5 に結合する自己免疫抗原 thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR) 由来ペプチド領域の同定と TCR クローンの取得を進め、外来抗原と自己抗原との比較から、「ネオ・セルフ」と「セルフ」を分ける本質的な差異を見出そうとしている。ここで、「ネオ・セルフ」の概念を確立することを目指して、横須賀班の一分子イメージング技術、岸班の TCR クローニング技術等を駆使する研究等、領域横断的な共同研究を推進している。

#### 計画・横須賀班：ネオ・セルフとしてのミスフォールド蛋白質解析

本研究班では、ミスフォールド蛋白質が疾患感受性 HLA のシャペロン機能によって細胞表面に運ばれ、「ネオ・セルフ」として異常な免疫応答を誘導し疾患発症に至る機序を分子生物学、生化学、生理学、さらにこれらを融合した先端的分子イメージング法によって解明する。免疫細胞において受容体や MHC のクラスタリングは抗原認識において重要であるが、ネオ・セルフの研究という視点からは MHC のクラスタリングが異常免疫応答を誘導することを示唆する事例が多数出てきている。したがって、ミスフォールド蛋白質/HLA クラス II 分子複合体の構造や分子間相互作用の解明は、病態発症機序の解明とそれに基づく治療や診断技術の開発に極めて有用である。本研究開始からこれまでに、顕微鏡的多発血管炎におけるミエロペルオキシダーゼ蛋白質/MHC クラス II 複合体のネオ・セルフ形成や、MHC のリガンド LILRB1 とマラリア病原虫の宿主免疫からの逃避機構などを明らかにし、さらに今回新規に構築した人工脂質膜＋超解像全反射蛍光顕微鏡ユニット N-SIM TIRFM を用いて受容体やシグナル伝達分子の詳細な 1 分子挙動解析、エクソソームの放出のビデオレートでの画像取得などが可能になった。次の 2 年間では、グレープス病モデルマウスの作出による *in vivo* での病態把握、β2GPI 蛋白質/MHC クラス II 複合体という抗リン脂質抗体症候群の原因となる複合体（ネオ・セルフ）に対する抗体の検出を基盤とした高感度診断法の開発を行う予定である。さらに、ネオ・セルフの概念を確立するため、A01 小笠原班、岸班の 1 細胞解析と TCR クローニング技術、A02 椎名班の網羅的ゲノム解析、A02 横山班の結晶構造解析を取り入れた研究、公募班を含む領域横断的な研究を推進する計画である。

#### 計画・椎名班：ネオ・セルフの遺伝子解析

膨大な GWAS の解析結果から 12,000 もの疾患とゲノム多様性の関連が明らかとなったが、中でも HLA は 1,000 以上の形質について 2,000 以上の関連が報告されている。しかし、「なぜ HLA と疾患が関連するのか?」という疑問は未だ解決されていない。本計画研究ではこれまでに培ってきた革新的な next generation sequencing (NGS) 技術を駆使し、HLA 関連疾患、とりわけ「ネオ・セルフ」に起因する疾患の発症機序を理解することを目的としている。これまでに HLA 遺伝子全領域の高頻度・高精度アレル塩基配列の収集や種々の RNA 発現解析から、疾患と HLA 多型、HLA アレル特異的遺伝子発現および HLA 遺伝子の転写制御との関連解析を実施するための基盤情報を整備した。また、HLA アレルごとの特徴的な RNA 発現に伴う expression Quantitative Trait Locus (eQTL) など遺伝子発現量と疾患との関連解析の基盤についても整備した。さらに、NGS による高解像度 HLA タイピングと HLA imputation 法を組み合わせ、約 17 万人の GWAS データに適用することで複数の形質に共有される HLA 構造パターンを見出すことに成功した。このような基盤情報およびツールの整備は従来のゲノム解析では困難であった HLA 多型と疾患との因果関係を明確にする上で有用と考えられ、実際にアレル特異的な HLA 抗原発現量の違いによって HLA 多型と疾患との因果関係を説明しうる可能性も見えてきた。

### 3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

#### 【指摘】（留意事項）

・過去の採択領域を発展させた提案であるが、本研究領域においてどのようにして新たな概念や普遍的な概念の創出に結びつけるのか、また、ネオ・セルフの概念を研究領域全体でどのように統一していくのかをより明らかにする必要がある。特に、従来のセルフ又はノンセルフ抗原の識別と比べ、ネオ・セルフ抗原の識別にはどのような質的違いがあるのか、立体構造やシグナル伝達の観点から解明が期待される。

#### 【対策】

私どもは、1) HLA クラスII 分子の一種であるHLA-DP5 とスギ花粉抗原由来で隣接領域を含む13残基のペプチド（pCryj1）の複合体構造を決定したところ、HLA-DP5-スギ花粉抗原複合体は2量体を形成するとともに、収容溝から突出したペプチドの隣接領域が「留め金」として作用し、ペア同士が直線上に会合するという予想外の複合体形成を示すことを見出した。また、2) 小胞体内でミスフォールドした蛋白質がペプチドへと切断される前に HLAクラスII 分子と結合し、この複合体が自己免疫疾患における自己抗体の標的になるという、これら2つの事実に基づいて、免疫細胞が認識する抗原としての新たな概念「ネオ・セルフ」を提唱した。したがって、これまでの「セルフ」、「ノン・セルフ」という視点では説明が出来ないような他の事例に遭遇している研究者の参加を募り計画班を組織した。それらには胸腺における自己反応性T細胞の除去に働く自己抗原（松本班）、アレルギー反応の原因となる金属や薬剤によって修飾を受けたペプチド抗原（小笠原班）、腫瘍免疫の標的となる腫瘍抗原（宇高班）などが含まれる。さらに公募班の参加によって、小麦アレルギー（野口班）、紫外線過敏症（山崎班）、歯周病（田中班）、白血病骨髄移植（森島班）の4研究を加え、まずは「ネオ・セルフ」の事例を増やすことによって帰納的に「ネオ・セルフ」の概念を明確にする戦略をとっている。ご指摘いただいた立体構造の観点からのアプローチに対しては横山班が取り組んでおり、当初提案したMHCとペプチドのユニークな複合体の解明をさらに発展させ、TCRを含む3者複合体の構造解析にも着手している。また、シグナル伝達の観点からのアプローチについては計画班ではT細胞抗原受容体（TCR）のシグナル伝達にイメージングの手法を用いて横須賀班が取り組む他に、公募班員でも河本班、山下班、谷内班、竹馬班、斎藤班、弓本班が独自の実験系と解析方法を用いて検討する。さらにB細胞抗原受容体（BCR）のシグナル伝達の解析に取り組む公募班員（鰐田班・北村班）も参加しており、十分に対応できる陣容である。

#### 【指摘】（留意事項）

・公募研究で若手研究者の更なる多様性を導入することが必要である。特に、シャペロン研究者など異分野の研究者を入れることにより、他の生命科学分野への波及効果が期待される。

#### 【対策】

本領域の推進にあたっては、異分野融合による広い視点からの研究推進を企図しているが、この度の公募班にはシャペロン研究者は見当たらなかった。しかしながら、生化学的なアプローチによって「ネオ・セルフ」の実態解明を目指す試みとして、プロテアソームの専門家（松本班の研究連携者・村田や公募班の新田班、改正班）が参画するとともに、脂質抗原が「ネオ・セルフ」の構成要素となりうるとの視点から脂質研究者（杉田班、藤本班）が構成員となっており、他の生命科学分野への波及効果は十分に期待出来る。

【指摘】（参考意見）

・ネオ・セルフという新たな概念を明確化するためには、今後、人工的にネオ・セルフを作り出すことができるかがポイントと考えられる。ネオ・セルフの生成がAIRE依存性なのか、AIRE非依存性でFezf2依存性なのかは重要な検討課題であろうとの意見があった。

【対策】

人工的なネオ・セルフを作り出す試みとして、AIREを過剰発現するトランスジェニックマウスを作出したところ、逆説的に筋組織特異的な自己免疫応答を観察した（松本班）。この事例は胸腺髄質上皮細胞ならびに末梢の抗原提示細胞からのAIRE依存的な自己抗原の発現が自己免疫応答の標的となることを示しており、自己免疫疾患の原因究明にネオ・セルフの視点を導入することの妥当性を裏付ける結果である。詳細な病態解明が待たれる。現在のところFezf2依存性についての検討は不十分であり、松本班における重要取り組み課題として対応してゆく。

【指摘】（参考意見）

・計画研究「腫瘍におけるネオ・セルフ生成機構」による腫瘍免疫の研究は、研究代表者の最近の実績の点から実現性に疑問があるとの意見があった。更に、腫瘍抗原をネオ・セルフと言い換えることによって、ネオ・セルフという概念の成立に結びつけることができるのか不明であるという意見が複数あった。

【対策】

宇高の論文発表が不十分で、当然のご指摘である。人員不足に加え特許取得にかかる投稿保留が主たる原因である。学術的な側面では、抗原特異的な T 細胞のトラフィックの研究、および血管内皮細胞（EC）による抗原提示の研究は広く概念が認識されていないことも一因となって論文が採択されにくく、データを補強すべく追加実験を行っている。今後の対策として、新たに准教授 1 名の本研究テーマへの参画が決まり、さらに企業との共同研究を拡大して特任助教と実験補助員を確保することが出来た。論文の誌上発表については、最近、リンパ管の EC による抗原提示の論文が発表され（Rouhani et al., *Nat. Commun.* DOI: 10.1038/ncomms7771）、ケモカイン一辺倒の時代から EC による抗原提示へと認識が動き始めたので発表を急ぐ必要がある。

他方、腫瘍免疫が単に腫瘍抗原ペプチドを同定することだけでは解決できない課題であることは、初期のペプチド免疫療法の限界から見ても明らかであり、新たな視点の導入が必要である。自己抗原を標的とする腫瘍免疫においては、特に腫瘍局所およびリンパ節における抗原提示と T 細胞の移動・集積（トラフィック）を理解し、それらが適切な環境下で出会う“反応の場”を作ることがきわめて重要である。この反応場の解明と実用化に向けた基盤作りが本研究の目的である。

本領域におけるネオ・セルフとは、腫瘍抗原が場の違いによりセルフにもノン・セルフにもなり得る事実をふまえ、時空間的な“場”を加味した抗原性の変化を反映させた概念を意味する。このように、単に腫瘍抗原をネオ・セルフと言い換えるのではなく、より広い視点に立った次世代の腫瘍免疫を議論したいと考えている。

【指摘】（参考意見）

・計画研究「金属・薬剤によるネオ・セルフの生成機構」の person 費が 2 年目から研究費の半額を占め突出しているという指摘があった。

【対策】

参考意見を拝聴し person 費について見直した結果、実験補助員を他経費で雇用できる見通しがたった（小笠原班）。この person 費を物品費に変更することで、試薬などの物品を充実させ、研究を遂行したい。

#### 4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

##### 研究項目 A01：ネオ・セルフの機能的理解

###### 計画・松本班：胸腺におけるネオ・セルフ生成機構

免疫学的自己を表出する胸腺髄質上皮細胞（mTEC）に発現し、自己寛容の成立に必須の役割を担う転写調節因子 Aire は、mTEC が産生する自己抗原が骨髄由来の抗原提示細胞（BM-APC）に受け渡されるプロセスに重要な役割を担うことが明らかになった（*J. Immunol.* 199: 3959, 2017）。一方、mTEC および BM-APC の両方の抗原提示細胞で Aire を付加的に発現させたトランスジェニックマウスでは、逆説的に筋肉特異的な自己免疫病態が発生した（*J. Autoimmun.* 86: 75, 2018, doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.006. Epub 2017 Sep 18）。これらの結果は、Aire が単に mTEC における自己抗原の発現レベルを調節しているのみならず、T 細胞の自己反応性を決定するネオ・セルフの生成機構に働いていることを示唆する。他方、従来から知られている T 細胞とは異なる分化経路をとって胎生早期の胸腺で産生され、早期の感染防御や自己免疫病態に関わる T 細胞（innate T 細胞）を見出した。innate  $\gamma\delta$ -T 細胞は末梢でもネオ・セルフ抗原を認識して活性化することが示唆された（*Cell Reports* 21: 1191, 2017）（吉開）。

###### 計画・小笠原班：金属・薬剤によるネオ・セルフの生成機構

ハプテンによるネオ・セルフの生成機構を明らかにするため、マウス金属アレルギーモデルでパラジウムに反応する TCR の解析を行った。TCR は $\alpha$ 鎖、 $\beta$ 鎖の両鎖の解析を行い、パラジウムを接種しない対照群では、TRAV11 の TCR が優位であったが、パラジウム接種による金属アレルギー発症群では、TRAV7 の TCR が有意に反応していた。この TCR が認識する MHC を調べるため、MHC class I または class II を欠損するマウスを用いて金属アレルギーの発症ならびに TCR の解析を行い、MHC class I に TRAV7 の TCR が反応していることが判明した。また、CDR3 のコンセンサス配列は、CAAxSGSWQLIF（アミノ酸配列、x は 2~3 アミノ酸）であり、コンセンサス配列を決定することにも成功している（*Int. J. Mol. Sci* 18: 1162, 2017）。

###### 計画・宇高班：腫瘍におけるネオ・セルフ生成機構

腫瘍血管内皮細胞（EC）の抗原提示能を利用して、腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞（CTL）およびヘルパー T 細胞（Th）を腫瘍組織に動員する次世代ペプチド免疫療法の開発を目的として、WT1 および NS 腫瘍抗原について Th、CTL 誘導性ペプチドを同定した（5 件の関連特許を取得）。また、Th 細胞と CTL を共に誘導できる長鎖ペプチドを用いた能動免疫療法を新たに発見し、その作用機序を明らかにした。さらに腫瘍組織で産生される IL-6 あるいは可溶性 IL-6R が、I 型ヘルパー T（Th1）細胞による抗腫瘍活性を抑制する環境を作るという発見に基づき、IL-6 シグナル系を阻害して免疫抑制的環境を解除するという新規併用免疫療法に関する基盤的研究成果を得た（*Cancer Res* 77: 2279, 2017）。

###### 計画・岸班：ネオ・セルフ認識受容体のレパートリー解析

単一リンパ球解析により、HLA 分子（*Blood* 129: 2908, 2017）や自己抗原に特異的な抗体等を取得した。また、骨髄中の造血系幹細胞の一部が HLA を欠失する再生不良性貧血症例の末梢血から自己 HLA 特異的患者由来 T 細胞株を樹立し、患者骨髄中の活性化プライマリー T 細胞の TCR レパートリーを比較解析し、患者骨髄中の活性化 T 細胞中に、自己 HLA 反応性 T 細胞株と同じ TCR を発現する T 細胞が優位に増殖していることを見出した（*Blood Adv.* 2: 390, 2018）。現在、同定した TCR の自己 HLA 特異性を検証中である。さらに、腫瘍浸潤リンパ球の中から単一リンパ球解析により、MHC や抗原に依存せず、腫瘍特異的 TCR

を取得できることを示した (*Cancer Immunol. Res.* 6: 378, 2018)。

## 項目 A02: ネオ・セルフの構造的理解

### 計画・横山班: ネオ・セルフの立体構造解析

本研究班は、「ネオ・セルフ」として機能する根幹のメカニズムの解明を目的として、アレルギー疾患や自己免疫疾患におけるネオ・セルフの構造と機能の研究に取り組んでいる。HLA-DP5 とスギ花粉抗原由来ペプチド (pCry j-1) との複合体の結晶構造解析によって、HLA-II ホモ会合体形成を発見した。この会合様式が、ネオ・セルフの抗原提示・認識の根幹のメカニズム、すなわち抗原提示細胞によるペプチド提示・認識の高いアビディティ、ならびに T 細胞による抗原認識に重要な TCR と HLA のクラスタリングを担うという仮説の検証を進めている。これまでに、HLA-DP5・pCry j-1 複合体が実際に細胞表面でホモ会合体を形成すること、ホモ会合体がペプチドの提示量を増強し、さらに、T 細胞の活性化を著しく促進し強い免疫応答を引き起こすこと、ペプチドの隣接領域や HLA-DP5 に特異的なアミノ酸残基が重要な役割を果たすことを明らかにしている。HLA-DP5 のホモ会合体が、TCR の活性化に重要なナノクラスターと対応しているかを検証するため、当初計画より踏み込んで独自の無細胞タンパク質合成法により全長で膜貫通領域を含む TCR・CD3 ヘテロ 8 量体の試料調製に成功し、クライオ電顕の単粒子解析に着手した。

### 計画・横須賀班: ネオ・セルフとしてのミスフォールド蛋白質解析

疾患感受性に強く影響を与える遺伝子 MHC クラス II によるミスフォールド蛋白質の提示と自己抗体産生誘導に関して、MHC クラス II 分子が細胞内のミスフォールド蛋白質を細胞外へ輸送する関節リウマチ (RA)、抗リン脂質抗体症候群 (APS) の発症に寄与する自己抗体が、それぞれミスフォールド IgG、B2GPI 蛋白質/MHC クラス II 複合体であること、顕微鏡的多発血管炎の患者自己抗体の標的がミエロペルオキシダーゼ蛋白質/MHC クラス II 複合体であること、さらに患者好中球中にこの複合体が存在することなどを突き止めた (*Arthritis Rheumatol.* 69: 2069, 2017)。このように、ネオ・セルフ複合体を標的とする疾患誘導機構を明らかにすることが出来た。他方、マラリア病原虫感染赤血球上に発現するマラリア由来の分子 Rifin が、本来 MHC クラス I 分子が結合し免疫抑制を誘導する抑制性免疫細胞受容体 LILRB1 と結合することを見出した。すなわち、マラリア原虫の宿主免疫からの新たな逃避機構を発見した。本来ノン・セルフとして認識されるべきマラリア蛋白質が、セルフの認識機構を作動させる感染と免疫の攻防によって生物選択が生み出したネオ・セルフの 1 例と考えられる (*Nature* 552: 101, 2017)。

### 計画・椎名班: ネオ・セルフの遺伝子解析

NGS の革新的技術を駆使し、「ネオ・セルフ」に起因する疾患発症機序を明らかにすることに挑戦している。これまでに日本人に高頻度な HLA アレル、計 253 種類の塩基配列を遺伝子全領域レベルで決定した。同種造血幹細胞移植に伴う急性 GVHD は HLA-DPB1 のエキソン 3~3'UTR がリスクとなることを明らかにした (*Blood* 131: 808, 2018)。NGS による各 HLA 座のアレルごとの RNA 発現解析法を開発し、HLA-DRA を除けば 1.3-7.3 倍の RNA 発現量のアレル間差異があることを明らかにした。日本人 (n=1,120) の 33 個の HLA 遺伝子の NGS による高解像度 HLA タイピングとそれらの連鎖不平衡構造を元に HLA imputation のためのリファレンスを作成した。日本人集団における膨大な GWAS データ (n=166,190) の SNP データから HLA imputation を実施し、52 の表現型において顕著な遺伝子型-表現型の関連を同定した。HLA 領域における多型情報および HLA 遺伝子間の相関ネットワーク解析から、複数の HLA 遺伝子による構造パターンが異なる表現型間で共有されることを見出した (Hirata et al. submitted)。再生不良性貧血患者白血球における HLA 片アレル分子欠損を対象に NGS 解析から、HLA-B アレルを介した造血幹/前駆細胞による細胞傷害性 T 細胞への抗原提示が再生不良性貧血の発症機序となっている可能性を示した (*Blood* 129: 2908, 2017, *Blood Adv.* 2: 1000, 2018)。

## 公募班 A01

**堀班**：Foxp3<sup>A384T</sup>変異はバリア組織選択的に2型および3型の炎症を惹起する。このFoxp3<sup>A384T</sup>変異体は転写因子BATFの発現を抑制することでエフェクター型Tregサブセットの分化と組織への集積を障害することを明らかにした (*Immunity* 47: 268, 2017)。

**荒瀬班**：マラリア病原虫感染赤血球上に発現するマラリア由来の分子Rifinが、本来MHC クラスI分子が結合し免疫抑制を誘導する抑制性免疫細胞受容体LILRB1と結合し、マラリア原虫自身に対する免疫寛容を誘導するメカニズムを発見した (*Nature* 552: 101, 2017)。

**山崎班**：公募研究 A01 の班員である和歌山県立医科大学・改正恒康教授と共同研究を進め、紫外線照射した皮膚においてネオ・セルフを提示する樹状細胞サブセットを特定した (*J. Immunol.* 200: 119, 2018)。

**竹馬班**：A02 計画班である横須賀班との共同研究により、免疫抑制受容体 PD-1 の翻訳後糖鎖修飾と、T細胞抑制機能との関連を明らかにした。また、PD-1 の翻訳後修飾や、制御性 T 細胞の機能抑制をターゲットにした、がん免疫増強法に関する論文を発表した (*Cell Rep.* 20: 1017, 2017)。

**谷内班**：Bcl11b 転写因子の C 末端 Zinc-finger 領域が、TCR 信号による T 細胞系列決定遺伝子群 (Thpok、Runx3、Foxp3) の発現制御に必須であることを示す一連の成果を発表した (*Ann. Rev. Immunol.*, in press)。現在、アビジンビーズを利用した Bcl11b 会合分子の生化学的精製に取り組んでいる。

## 公募班 A02

**森島班**：計画研究 A02 椎名班と同種造血幹細胞移植に伴う急性 GVHD には、HLA-DPB1 のエキソン 3～3'UTR がリスクとなることを明らかにした (*Blood* 131: 808, 2018)。

## 5. 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）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

### <発表論文>

#### 研究項目 A01：ネオ・セルフの機能的理解

##### 計画・松本班（全て査読有）

- ▲Nishijima H, Kajimoto T, Matsuoka Y, Mouri Y, Morimoto J, Matsumoto M, Kawano H, Nishioka Y, Uehara H, Izumi K, Tsuneyama K, Okazaki IM, Okazaki T, Hosomichi K, Shiraki A, Shibutani M, Mitsumori K, \*Matsumoto M. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmune regulator (AIRE). *J. Autoimmun.* 86: 75-92, 2018.
- Shimba A, Cui G, Tani-ichi S, Ogawa M, Abe S, Okazaki F, Kitano S, Miyach H, Yamada H, Hara T, Yoshikai Y, Nagasawa T, Schütz G, \*Ikuta K. Glucocorticoids drive diurnal oscillations in T cell distribution and responses by inducing interleukin-7 receptor and CXCR4. *Immunity* S1074-7613(18)30004-30009, 2018.
- ▲Mouri Y, Ueda Y, Yamano T, Matsumoto M, Tsuneyama K, Kinashi T, \*Matsumoto M. Mode of tolerance induction and requirement for Aire are governed by the cell types that express self-antigen and those that present antigen. *J. Immunol.* 199: 3959-3971, 2017.
- ▲Hatano S, Murakami T, Noguchi N, Yamada H, \*Yoshikai Y. CD5-NK1.1<sup>+</sup>γδT cells that develop in a Bcl11b-independent manner participate in early protection against infection. *Cell Rep.* 21:1191-1202, 2017.
- ▲Mondoos S, \*Shibata K and Yoshikai Y. In vivo blockade of T cell development reveals alternative pathways for generation of intraepithelial lymphocytes in mice. *Immunol. Lett.* 191:40-46, 2017.
- Ohigashi I, Ohte Y, Setoh K, Nakase H, Maekawa A, Kiyonari H, Hamazaki Y, Sekai M, Sudo T, Tabara Y, Sawai H, Omae Y, Yuliwulandari R, Tanaka Y, Mizokami M, Inoue H, Kasahara M, Minato N, Tokunaga K, Tanaka K, Matsuda F, Murata S, \*Takahama Y. A human Psmb11 variant affects molecular processing of thymoproteasome and thymic production of CD8<sup>+</sup> T cells. *JCI Insight* 2, e93664, 2017.
- Uddin MM, Ohigashi I, Motosugi R, Nakayama T, Sakata M, Hamazaki J, Nishito Y, Rode I, Tanaka K, Takemoto T, \*Murata S, \*Takahama Y. Foxn1-β5t transcriptional axis controls CD8<sup>+</sup> T-cell production in the thymus. *Nat. Commun.* 8, 14419, 2017.
- Toyonaga K, Torigoe S, Motomura Y, Kamichi T, Hayashi JM, Morita YS, Noguchi N, Chuma Y, Kiyohara H, Matsuo K, Tanaka H, Nakagawa Y, Sakuma T, Ohmuraya M, Yamamoto T, Umemura M, Matsuzaki G, Yoshikai Y, Yano I, Miyamoto T, Yamasaki S. C-type lectin receptor DCAR recognizes mycobacterial phosphatidyl-inositol mannosides (PIM) and promotes Th1 response during infection. *Immunity* 45:1245-1257, 2016.
- ▲Murakami T, Hatano S, Yamada H, Iwakura Y, \*Yoshikai Y. Two types of IL-17A-producing γδ T cells in protection against pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* 214:1752-1761, 2016.
- ▲Huang Y, Matsumura Y, Hatano S, Noguchi N, Murakami T, Iwakura Y, Sun X, Oharad N, \*Yoshikai Y. IL-21 inhibits IL-17A-producing γδ T cell response after infection with *Bacillus Calmette-Guérin* via induction of apoptosis. *Innate Immun.* 22:588-597, 2016.
- Kincaid EZ, Murata S, Tanaka K, \*Rock KL. Essential role of specialized proteasome subunits in thymic selection of CD8 T cells. *Nat. Immunol.* 17, 938-945, 2016.

##### 計画・小笠原班（全て査読有）

- ▲Takeda Y, Suto Y, Ito K, Hashimoto W, Nishiya T, Ueda K, Narushima T, Takahashi T, Ogasawara K \* TRAV7-2\*02 expressing CD8<sup>+</sup> T cells are responsible for Palladium allergy. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(6), 2017. pii: E1162. doi: 10.3390/ijms18061162.
- ▲Kawakami T, Ito K, Matsuda Y, Noda M, Sakurada A, Hoshikawa Y, Okada Y, Ogasawara K. \* Cytotoxicity of natural killer cells activated through NKG2D contributes to the development of bronchiolitis obliterans in a murine heterotopic tracheal transplant model. *Am. J. Transplant.* 17(9):2338-2349, 2017.
- Takeda K, Nakayama M, Hayakawa Y, Ogasawara K, Okumura K, Kojima Y, Ikeda H, Imai N, Thomas D, Smyth M. IFN-γ is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoeediting. *Nat. Commun.* 24:8:14607, 2017.

##### 計画・宇高班（全て査読有）

- Ueda N, Uemura Y, Zhang R, Kitayama S, Iriguchi S, Kawai Y, Yasui Y, Tatsumi M, Liu T, Mizoro Y, Okada C, Watanabe A, Nakanishi M, Senju S, Nishimura Y, Kuzushima K, Kiyoi H, Naoe T, \*Kaneko S. Generation of TCR expressing innate lymphoid-like helper cells that induces cytotoxic T cell-mediated anti-leukemia cell response. *Stem Cell Reports* 2018, in press.
- ▲Tsuruta M, Ueda S, Yew PY, Fukuda I, Yoshimura S, Kishi H, Hamana H, Hirayama M, Yatsuda J, Irie A, Senju S, Yuba E, Kamba T, Eto M, Nakayama H, \*Nishimura Y. Bladder cancer-associated cancer-testis antigen-

derived long peptides encompassing both CTL and promiscuous HLA class II-restricted Th cell epitopes induced CD4<sup>+</sup> T cells expressing converged T-cell receptor genes *in vitro*. *OncoImmunology* 7(4): e1415687, 2018.

17. ▲\*Tsukamoto H, Fujieda K, Senju S, Ikeda T, Oshiumi H, \*Nishimura Y. Immune-suppressive effects of IL-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. *Cancer Sci.* 109 (3): 523-530, 2018.
18. \*Tsukamoto H, Fujieda K, Hirayama M, Ikeda T, Yunoo A, Matsumura K, Fukuma D, Araki K, Mizuta H, Nakayama H, Senju S, \*Nishimura Y. Soluble IL-6R expressed by myeloid cells reduces tumor-specific Th1 differentiation and drives tumor progression. *Cancer Res.* 77(9): 2279-2291, 2017.

#### 計画・岸班 (全て査読有)

19. ▲Shitaoka K, Hamana H., \*Kishi H., Hayakawa Y, Kobayashi E, Sukegawa K, Piao X, Lyu F, Nagata T, Sugiyama D, Nishikawa H, Tanemura A, Katayama I, Murahashi M, Takamatsu Y, Tani K, Ozawa T., Muraguchi A. Identification of tumoricidal TCRs from tumor-infiltrating lymphocytes by single-cell analysis. *Cancer Immunol. Res.* 6(4), 378-388, 2018.
20. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T., Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H., Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase K, \*Nakao S. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood* 129(21), 2908-2916, 2017.
21. Nakagawa H, \*Mizukoshi E, Kobayashi E, Tamai T, Hamana H., Ozawa T., Kishi H., Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Terashima T, Iida N, Fushimi K, Muraguchi A, Kaneko S. Association between high-avidity T-cell receptors, induced by  $\alpha$ -fetoprotein-derived peptides, and anti-tumor effects in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 152(6), 1395-1406. e10, 2017.

#### 研究項目 A02 : ネオ・セルフの構造的理解

##### 計画・横山班 (全て査読有)

22. Terada T, Kusano S, Matsuda T, Shirouzu M and \*Yokoyama S., "Cell-Free Protein Production for Structural Biology", Advanced Methods in Structural Biology, (eds.) Toshiya Senda, Katsumi Maenaka, 83-102, 2016
23. ▲\*Sasazuki T., Inoko H, Morishima S, Morishima Y, Gene Map of the HLA Region, Graves' Disease and Hashimoto Thyroiditis, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv. Immunol.*, 129:175-249, 2016.

##### 計画・横須賀班 (全て査読有)

24. Saito F, Hirayasu K, Satoh T, Wang CW, Lusingu J, Arimori T, Shida K, Palacpac NMQ, Itagaki S, Iwanaga S, Takashima E, Tsuboi T, Kohyama M, Suenaga T., Colonna M, Takagi J, Lavstsen T, Horii T, Arase H. Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors. *Nature* 552(7683), 101-105, 2017.
25. Okada M, Chikuma S, Kondo T, Hibino S, Machiyama H, Yokosuka T., Nakano M, Yoshimura A. Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T Cells. *Cell Rep.* 20(5):1017-1028, 2017.
26. Hashimoto-Tane A, Sakuma M, Ike H, Yokosuka T., Kimura Y, Ohara O, Saito T. Micro-adhesion rings surrounding TCR microclusters are essential for T cell activation. *J. Exp. Med.* 213(8):1609-1625, 2016.

##### 計画・椎名班 (全て査読有)

27. ▲Imi T, Katagiri T, Hosomichi K., Zaimoku Y, Hoang Nguyen V, Nakagawa N, Tajima A, Yoshizato T, Ogawa S, \*Nakao S. Sustained clonal hematopoiesis by HLA-lacking hematopoietic stem cells without driver mutations in aplastic anemia. *Blood Adv.* 2(9):1000-1012. 2018.
28. Shinmyo Y, Terashita Y, Dinh Duong TA, Horiike T, Kawasumi M, Hosomichi K., Tajima A, \*Kawasaki H. Folding of the Cerebral Cortex Requires Cdk5 in Upper-Layer Neurons in Gyrencephalic Mammals. *Cell Rep.* 20(9): 2131-2143, 2017.
29. ▲Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K., Ozawa T, Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H, Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase K, \*Nakao S. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood* 129(21): 2908-2916, 2017.
30. \*Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T, Wada Y, Ichimura H, Tanaka Y, Ogasawara T, Okada K, Shiba N, Sakamoto K, Ido D, Shiina T., Ohkura M, Nakai J, Uno N, Kazuki Y, Oshimura M, Ikeda U. Allogeneic Transplantation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Regenerates non-Human Primate Hearts. *Nature* 538(7625): 388-391, 2016.
31. Morita D, Yamamoto Y, Mizutani T, Ishikawa T, Suzuki J, Igarashi T, Mori N, Shiina T., Inoko H, Tanaka Y, Mikami B, \*Sugita M. Crystal structure of the lipopeptide-bound MHC class I complex. *Nat. Commun.* 7 10356, 2016.

#### 公募研究 (全て査読有)

1. Taniuchi I. CD4 helper/ CD8 cytotoxic T cell differentiation. *Ann. Rev. Immunol.* 2018 in press.
2. Lino AC, Dang VD, Lampropoulou V, Welle A, Joedicke J, Pohar J, Simon Q, Thalmensi J, Baures A, Fluehler V, Sakwa I, Stervbo U, Ries S, Jouneau L, Boudinot P, Tsubata T., Adachi T, Hutloff A, Doener T, Zimmer-Strobl U, de Vos AF, Dahlke K, Loh G, Komiotis S, Goosmann C, Weill J-C, Raynaud C-A, Kaufmann SHE, Walter J and Fillatreau S. LAG-3 expression identifies immunosuppressive natural regulatory plasma cells. *Immunity* 2018 in press.
3. Koga S, Hozumi K., Hirano K, Yazawa M, Terooatea T, Minoda A, Nagasawa T, Koyasu S and \*Moro K. Peripheral PDGFRA<sup>+</sup>gp38<sup>+</sup> mesenchymal cells support the differentiation of fetal liver-derived ILC2. *J. Exp. Med.* 2018 in press.
4. ▲Hibino S, Chikuma S., Kondo T, Ito M, Nakatsukasa H, Omata-Mise S, \*Yoshimura A. Inhibition of Nr4a receptors enhances anti-tumor immunity by breaking Treg-mediated immune tolerance.

- Cancer Res.* 2018 in press.
5. Demenais F, Noguchi E (116 番目), 他 174 名. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 50:42-53, 2018.
  6. Gopinath S, Kim M, Rakib T, Wong P, Van Zandt M, Barry N, Kaisho T, Goodman A, and \*Iwasaki A. Topical application of aminoglycoside antibiotics enhances host resistance to viral infections in a microbiota-independent manner. *Nat. Microbiol.* 3:611-621, 2018.
  7. Narita T, Nitta T, Nitta S, Okamura T, \*Takayanagi H. Mice lacking all of the Skint family genes. *Int. Immunol.* 2018 in press.
  8. Tamaki K, Morishima S, Nomura S, Nishi Y, Nakachi S, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Taira N, Tomoyose T, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Uchihara JN, Ohshiro K, Asakura Y, Kuba-Miyara M, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H. Evaluation of two prognostic indices for adult T cell leukemia/lymphoma in the subtropical endemic area, Okinawa, Japan. *Cancer Sci.* 2018, in press.
  9. ©▲ Time-lapse monitoring of TLR2 ligand internalization with newly developed fluorescent probes. Arai, Y., Yokoyama K, Kawahara Y, Feng Q, Ohta I, Shimoyama A, Inuki S, Fukase K, Kabayama K, \*Fujimoto Y. *Org. Biomol. Chem.* 2018, in press.
  10. ©▲ Site-specific effect of polar functional group-modification in lipids of TLR2 ligands for modulating the ligand immunostimulatory activity. Arai Y, Inuki S, Fujimoto Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, in press.
  11. Kato Y, Takabayashi T, Sakashita M, Imoto Y, Tokunaga T, Ninomiya T, Morikawa T, Yoshida K, Noguchi E, Fujieda S. The Expression and Functional Analysis of CST1 in Intractable Nasal Polyps. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2018, in press.
  12. Li, X., Gadzinsky, A., Gong, L., Tong, H., Calderon, V., Li, Y., Kitamura, D., Klein, U., Langdon, W.Y., Hou, F., Zou, Y.R. and \*Gu, H. Cbl ubiquitin ligases control B cell exit from the germinal-center reaction. *Immunity* 48: 530-541, 2018.
  13. Tenno M, Kojo S, Lawir DF, Hess I, Shiroguchi K, Ebihara T, Endo TA, Muroi S, Satoh R, Kawamoto H, Boehm T, and \*Taniuchi I. Cbfbeta2 controls differentiation of and confers homing capacity to prethymic progenitors. *J. Exp. Med.* 215:595-610, 2018.
  14. Tenno M, Kojo S, Lawir D-F, Hess I, Shiroguchi K, Ebihara T, Endo T, Muroi S, Satoh R, Kawamoto H, Boehm T, Taniuchi I. Cbfb2 controls differentiation of and confers homing capacity to pre-thymic progenitors. *J. Exp. Med.* 215:595-610, 2018.
  15. Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, \*Takayanagi H. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nat. Commun.*, 9, 701, 2018.
  16. Wada H, Ohno-Oishi M, Nike S, Muroi S, Taniuchi I. Requirement for intron structure in activating the Cd8a locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 115:3440-3445, 2018.
  17. Muro R, \*Nitta T, Nakano K, Okamura T, \*Takayanagi H, \*Suzuki H. gdTCR recruits the Syk/PI3K axis to drive proinflammatory differentiation program. *J. Clin. Invest.* 128, 415-426, 2018.
  18. ▲Morishima S, Shiina T, Suzuki S, Ogawa S, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Azuma F, Yabe T, Satake M, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y, Japan Marrow Donor P. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. *Blood* 131:808-817, 2018.
  19. Sang, Y., Li, Y., Song, L., Alvarez, A.A., Zhang, W., Lv, D., Tang, J., Liu, F., Chang, Z., Hatakeyama, S., Hu, B., Cheng, S. and \*Feng, H. TRIM59 promotes gliomagenesis by inhibiting TC45 dephosphorylation of STAT3. *Cancer Res.* 78, 1792-1804, 2018.
  20. Liu, J., Zhu, H., Qian, J., Xiong, E., Zhang, L., Chu, Y., Kubagawa, H., Tsubata, T. and Wang, J.-Y. FcμR promotes the survival and activation of marginal zone B cells and protects mice against bacterial sepsis. *Front. Immunol.* 9: 160, 2018.
  21. Kawamoto H, Masuda K, Nagano S and Maeda T. Cloning and expansion of antigen-specific T cells using iPS cell technology: development of “off-the-shelf” T cells for the use in allogeneic transfusion settings. *Int. J. Hematol.* 107:271-277, 2018.
  22. Jiménez-Alcázar, M., Rangaswamy, C., Panda, R., Bitterling, J., Simsek, Y.J., Long, A.T., Bilyy, R., Krenn, V., Renné, C., Renné, T., Kluge, S., Panzer, U. Mizuta, R., Mannherz, H.G., Kitamura, D., Herrmann, M., Napirei, M. and \*Fuchs, T.A. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science* 358:1202-1206, 2017.
  23. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Lin L, Kon A, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Masuda K, Kawamoto H, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Akiyama M, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Takagi M, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Iwama A, Mano H, Miyano S, Ogawa S, Takita J\*. *Nat. Genet.*49:1274-1281.2017.
  24. Hayatsu N, Miyao T, Tachibana M, Murakami R, Kimura A, Kato T, Kawakami E, Endo TA, Setoguchi R, Watarai H, Nishikawa T, Yasuda T, Yoshida H, and \*Hori S. Analyses of a Mutant Foxp3 Allele Reveal BATF as a Critical Transcription Factor in the Differentiation and Accumulation of Tissue Regulatory T Cells. *Immunity* 47:268-83 e9, 2017.
  25. Miyazaki M\*, Miyazaki K, Chen K, Jin Y, Turner J, Moore AJ, Saito R, Yoshida K, Ogawa S, Rodewald HR, Lin YC, Kawamoto H, Murre C\*. The E-Id Protein Axis Specifies Adaptive Lymphoid Cell Identity and Suppresses Thymic Innate Lymphoid Cell Development. *Immunity* 46:818-834.2017.
  26. Brewitz, S. Eickhoff, S. Dähling, T. Quast, S. Bedoui, R. A. Kroczek, C. Kurts, N. Garbi, W. Barchet, M. Iannacone, F. Klauschen, W. Kolanus, T. Kaisho, M. Colonna, R. N. Germain, \*W. Kastentmüller. CD8+ T cells orchestrate pDC-XCR1+ dendritic cell spatial and functional cooperativity to optimize priming.

- Immunity* 46:205-219, 2017.
27. Dai HS, Griffin N, Bolyard C, Mao HC, Zhang J, Cripe TP, Suenaga T, Arase H, Nakano I, Chiocca EA, Kaur B, Yu J, \*Caligiuri MA. The Fc Domain of Immunoglobulin Is Sufficient to Bridge NK Cells with Virally Infected Cells. *Immunity*. 47:159-170.e10. 2017.
  28. Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Tsutsumi M, Okamura T, Penninger JM, Nakashima T, \*Takayanagi H. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. *Nat. Immunol.*, 18, 675-682, 2017.
  29. Shan Q, Zeng Z, Xing S, Li F, Hartwig S, Gullicksrud A, Kurup S, Van Braeckel-Budimir N, Su Y, Martin MD, Verga MS, Taniuchi I, Harty JT, Peng W, Badovinac V, Xue Xue H-H. Runx3 guards cytotoxic CD8<sup>+</sup> effectors against Tfh deviation in acute viral infection. *Nat. Immunol.* 18:931-939, 2017.
  30. Tenno M, Shiroguchi K, Muroi S, Kawakami E, Koseki K, Kryukov K, Imanishi T, Ginhoux F, Taniuchi I. Cbfb2-deficiency preserves Langerhans cell precursors by lack of selective TGFβ receptor signaling. *J. Exp. Med.* 214:2933-2946, 2017.
  31. Maceiras AR, Almeida SCP, Mariotti-Ferrandiz E, Chaara W, Jebbawi F, Six A, Hori S, Klatzmann D, Faro J, and \*Graca L. T follicular helper and T follicular regulatory cells have different TCR specificity. *Nat. Commun.* 8:15067, 2017.
  32. Kondo T, Morita R, Okuzono Y, Nakatsukasa H, Sekiya T, Chikuma S, Shichita T, Kanamori M, Kubo M, Koka K, Miyazaki T, Kassai Y, \*Yoshimura A. Notch-mediated conversion of activated T cells into stem cell memory-like T cells for adoptive immunotherapy. *Nat. Commun.* 8: 15338, 2017.
  33. Kojo S, Tanaka H, Endo TA, Muroi S, Liu Y, Seo W, Tenno M, Kakugawa K, Naoe Y, Nair K, Moro K, Katsuragi Y, Kanai A, Inaba T, Egawa T, Venkatesh B, Minoda A, Kominami R, Taniuchi I. Priming of lineage-specifying genes by Bcl11b is required for lineage choice in post-selection thymocytes. *Nat. Commun.* 8: 702, 2017.
  34. ▲ Nitta T, Kochi Y, Muro R, Tomofuji, Y, Okamura T, Murata S, Suzuki H, Sumida T, Yamamoto K, \*Takayanagi H. Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection. *Sci. Immunol.*, 2, eaan5165, 2017.
  35. ▲ \*Okada M, Chikuma S, Kondo T, Hibino S, Machiyama H, Yokosuka T, Nakano M, \*Yoshimura A Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T cells. *Cell Rep.* 20(5): 1017-1028, 2017.
  36. Kakugawa K, Kojo S, Tanaka H, Seo W, Endo T, Kitagawa Y, Muroi S, Tenno M, Yasmin N, Kohwi Y, Sakaguchi S, Kohwi-Shigematsu, T, Taniuchi I. Essential roles of SATB1 in specifying T lymphocyte subsets. *Cell Rep.* 19:1176-1188, 2017.
  37. Yagami A, Aihara M, Ikezawa Z, Hide M, Kishikawa R, Morita E, Chinuki Y, Fukutomi Y, Urisu A, Fukushima A, Itagaki Y, Sugiura SI, Tanaka H, Teshima R, Kato Z, Noguchi E, Nakamura M, Saito H, Matsunaga K. Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap in Japan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 140: 879-881.e7, 2017.
  38. Ichise H, Nagano S, Maeda T, Miyazaki M, Miyazaki Y, Kojima H, Yawata N, Yawata M, Tanaka H, Saji H, Masuda K, and Kawamoto H\*. NK cell alloreactivity against KIR ligand-mismatched HLA-haploidentical tissue derived from HLA haplotype-homozygous iPS cells. *Stem Cell Reports* 12:9(3): 853-867.2017.
  39. Hiwa R, Ohmura K, Arase N, Jin H, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Terao C, Atsumi T, Iwatani H, Mimori T, \*Arase H. Myeloperoxidase/HLA class II complexes recognized by autoantibodies in microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 69:2069-2080, 2017.
  40. ▲ \*Yamazaki S, Odanaka, M, Nishioka, A, Kasuya, S, Shime, H, Hemmi, H, Imai, M, Riethmacher, D, Kaisho, T, Ohkura, N, Sakaguchi, S, Morita A. Ultraviolet B-induced maturation of CD11b-Type Langerin<sup>-</sup> dendritic cells controls the expansion of foxp3<sup>+</sup> regulatory t cells in the skin. *J. Immunol.*, 200: 119-129, 2017.
  41. © Funiculosin variants and phosphorylated derivatives promote innate immune responses via the Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor-2 complex. N. Okamoto, K. Mizote, H. Honda, A. Saeki, Y. Watanabe, T. Yamaguchi-Miyamoto, R. Fukui, N. Tanimura, Y. Motoi, S. Akashi-Takamura, T. Kato, S. Fujishita, T. Kimura, U. Ohto, T. Shimizu, T. Hirokawa, K. Miyake, K. Fukase, Y. Fujimoto, Y. Nagai, K. Takatsu. *J. Biol. Chem.*, 292, 15378-15394. 2017.
  42. Seo W, Muroi S, Akiyama K, Taniuchi I. Distinct requirement of Runx complexes for TCRβ enhancer activation at distinct developmental stages. *Sci. Rep.* 7:41351, 2017.
  43. Yamazaki, S., Tanaka, Y., Araki, H., Kohda, A., Sanematsu, F., Arasaki, T., Duan, X., Miura, F., Katagiri, T., Shindo, R., Nakano, H., Ito, T., Fukui, Y., Endo, S., and Sumimoto, H\*. The AP-1 transcription factor JunB is required for Th17 cell differentiation. *Sci. Rep.* 7: 17402, 2017.
  44. \*Yamashita M and Kuwahara M.: The critical role of Bach2 in regulating type-2 chronic airway inflammation. *Int. Immunol.* (2018), doi: 10.1093/intimm/dxy020
  45. ©▲ Convergent Synthesis of Digalactosyl Diacylglycerols. S. Inuki, J. Kishi, E. Kashiwabara, T. Aiba, Y. Fujimoto. *Org. Lett.*, 19, 6482. 2017.
  46. ▲ \*Chikuma S CTLA-4, an Essential Immune-Checkpoint for T cell Activation. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2017.
  47. Hashimoto, M., Nagao, J., Ikezaki, S., Tasaki, S., Arita-Morioka, K., Narita, Y., Cho, T., Yuasa, K., Altman, A. and Tanaka, Y\*. Identification of a novel alternatively spliced form of inflammatory regulator SWAP-70-like adapter of T cells. *Int. J. Inflamm.* Article ID 1324735, 2017.
  48. Takeuchi A. and Saito T. CD4<sup>+</sup> CTL, a Cytotoxic Subset of CD4<sup>+</sup> T cells, Their Differentiation and Function. *Front. Immunol.* 8:194, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.00194.
  49. \*Hatakeyama, S.: TRIM Family Proteins: Roles in Autophagy, Immunity and Carcinogenesis. *Trends Biochem. Sci.*, 42, 297-311, 2017.

1. 松本 満 徳島市立高校理数科の生徒を対象に、Junior Student Labとして受け入れ実験指導を開始  
(2名：徳島大学先端酵素学研究所) 2018年4月～
  2. 椎名 隆 次世代シーケンサーを用いた、HLA DNAタイピング実習 (16名：東海大学医学部)  
2018年3月9日～3月11日
  3. 藤本ゆかり 日本化学会第98春季年会 (2018) 講演企画小委員会 (市民講座および小学生向け実験教室企画) 2018年3月21日 (日本大学理工学部)
  4. 野口 恵美子 さくらサイエンスプログラム研究室体験 (筑波大学) 2018年2月27～3月6日
  5. 竹馬 俊介 福山大学グリーンサイエンス講演会2018 2018年1月18日
  6. 山崎小百合、他 名古屋市立大学最新医学講座 オープンカレッジ「免疫の制御で病気を治す新時代～名古屋ゆかりの免疫学者が世界へ発信する研究と治療戦略について」2017年11月～2018年1月
  7. 山下 政克 東温市いきいき健康講座 (40名) 2017年12月6日
  8. 藤本ゆかり なでしこScientistトーク 甲南 vs. 早慶 甲南研究サミット講演会「免疫システムを調節する“脂質”たち～疾患治療を目指した新規制御分子の創製～」2017年12月5日 (甲南大学)
  9. 小笠原 康悦 長野県伊那北高校生キャリア学習・研究室訪問 2017年11月16日
  10. 河本 宏 和歌山県立向陽高校1年環境科学科を対象に免疫学講義 (40名：京都大学ウイルス・再生医科学研究所)
  11. 山崎小百合 名古屋市立大学最新医学講座オープンカレッジ 2017年11月10日
  12. 改正 恒康 和歌山県立向陽高等学校にて免疫学講義 2017年11月8日
  13. 小笠原 康悦 東北大学片平まつり2017・パネル解説 (来場者1,011名) 2017年10月7～8日
  14. 小笠原 康悦 宮城県宮城第一高等学校キャリア学習・出前授業 2017年9月29日
  15. 松本 満 免疫ふしぎ未来・講演「免疫が自分の身体を攻撃する病気」 (来場者1,787名：日本科学未来館) 2017年8月6日
  16. 山崎小百合 免疫ふしぎ未来・講演「お肌の健康と制御性T細胞」 (来場者1,787名：日本科学未来館) 2017年8月6日
  17. 笹月 健彦 免疫サマースクール“HLAによる免疫応答と疾病の制御” (葉山) 2017年8月
  18. 横須賀 忠 免疫ふしぎ未来・パネル解説 (来場者1,787名：日本科学未来館) 2017年8月6日
  19. 河本 宏 免疫ふしぎ未来・ショートトーク (来場者1,787名：日本科学未来館) 2017年8月6日
  20. 吉開 泰信 LOVE LAB 2017・講演 (来場者200名) 2017年8月2日
  21. 河本 宏 第19回免疫サマースクール2017 in 湘南 (参加者95名) 2017年7月25日
  22. 横須賀 忠 三重県高田高校生キャリア学習 研究室訪問 2017年7月25日
  23. 野口恵美子 サマリーサーチプログラム 研究室体験 (筑波大学) 2017年7月18～21日
  24. 横山 茂之 「命を支えるタンパク質の形と働き ～タンパク質に挑んで30年～」三鷹ネットワーク大学 (三鷹) 2017年6月15日
  25. 横須賀 忠 免疫ふしぎ未来・パネル解説 (来場者2,018人) 2016年8月7日 (日本科学未来館)
- **Webの公開**：<http://www.tokyo-med.ac.jp/neoself/index.html>
  - **ニュースレターの発刊**：新学術領域ネオ・セルフ領域ニュースレター第1号 (2017年11月：800部)  
：新学術領域ネオ・セルフ領域ニュースレター第2号 (2018年6月予定：800部)

**6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）**

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本新学術領域において、A01ではネオ・セルフの認識機構と機能を中心に、また A02 では主にネオ・セルフを構造的観点から研究し、ネオ・セルフを統合的に理解する体制となっている（右図）。平成 29～30 年度は、A01 計画班 4 班と公募班 19 班、A02 計画班 3 班と公募班 2 班で構成されている。A01、A02 公募班構成が一見アンバランス



に見える理由として、先の新学術領域研究（HLA 進化と疾病）など歴史ある MHC（HLA）研究知見の蓄積があるにも関わらず、抗原提示機構と抗原認識機構に未解決な問題が多く、さらに本領域ネオ・セルフの概念の提唱のため、A01 の機能面に多くの研究者の興味が集まったためと考えられる。また、ゲノム解析、立体構造解析、一分子イメージングによる解析を用い、A02 の構造的な理解といった研究内容を内包しているにも関わらず、A01 課題として多くの公募班員が応募・採択されていることも一因と思われる。実際、表 1 にみられるように研究内容が多様かつ A01、A02 双方にまたがる研究班もあり、内容から見ると A01、A02 にバランスよく配置され、ネオ・セルフを解明するにあたり、計画班の研究内容を上手く補完できる形となっている。例えば、A01 松本班だけではカバーしきれない胸腺内ネオ・セルフ生成と T 細胞・NKT 細胞などの分化の解析、ネオ・セルフ生成に必要なプロテアソーム解析やネオ・セルフを認識する様々な T 細胞系列を転写因子のレベルから解析する体制をとっている。金属によるネオ・セルフが主体となる A01 小笠原班を補う形で、公募班はペプチド以外の脂質やリポペプチドによるネオ・セルフを解析している。腫瘍におけるネオ・セルフは、A01 宇高班が血管内皮など異所性の抗原提示機構と抗原ペプチド探索からネオ・セルフワクチンの分子基盤を解明するが、腫瘍免疫における他の主成分である T 細胞、B 細胞に焦点を当てた公募班も配置されている。A02 横山班は MHC-II-ペプチド-TCR の立体構造

表1 研究内容の多様性とA01、A02間のクロスオーバー

(計):計画班

A01 胸腺におけるネオ・セルフ生成、自然T細胞のネオ・セルフ認識	
A01 松本班 (計)	Aire1による胸腺内抗原提示制御とT細胞、自然T細胞選択
A01 木村班	胸腺内iNKT細胞分化
A01 新田班	胸腺プロテアソームPSMB11多型とMHC I抗原ペプチド変化
A01 改正班	免疫プロテアソームと胸腺内抗原生成機構
A01 谷内班	T細胞分化系列における各転写因子制御
A01 金属・薬剤(ペプチド以外)によるネオ・セルフの生成機構	
A01 小笠原班 (計)	パラジウム反応性TCRのレパトア解析
A01 野口班	加水分解小麦による小麦アレルギー誘発機構
A01 藤本班	ネオ・セルフ脂質抗原
A01 杉田班	リポペプチド抗原と特異的T細胞解析
A01 腫瘍におけるネオ・セルフ生成機構	
A01 宇高班 (計)	血管内皮細胞によるネオアンチゲン提示を利用した抗腫瘍ワクチン
A01 河本班	ネオアンチゲンを標的とした抗腫瘍細胞障害性T細胞の樹立
A01 北村班	抗原提示細胞及び抗体産生細胞としての腫瘍内B細胞
A01 ネオ・セルフ認識受容体のレパトリー解析	
A01 岸班 (計)	疾患特異的ネオ・セルフ認識TCR・BCRのレパトリー解析
A01 河本班	抗腫瘍T細胞のTCRレパトリー解析
制御性T細胞、Th17細胞等のT細胞サブセット	
A01 堀班	Foxp3変異によるTreg分化
A01 山崎班	紫外線によるTreg増殖
A01 穂積班	Notchシグナルによる消化管Treg、Tfh分化
A01 田中班	口腔内常在真菌由来抗原特異的Th17による真菌感染症制御

A02 ネオ・セルフの立体構造解析	
A02 横山班 (計)	花粉症、Graves病におけるHLA-DP5複合体の立体構造解析
A01 杉田班	MHC IIリポペプチドの立体構造解析
A02 ネオ・セルフとしてのミスフォールド蛋白質解析	
A02 横須賀班 (計)	疾患ミスフォールド蛋白質-MHC複合体の一分子解析
A01 鏑田班	ミスフォールドSm/RNPと自己抗体誘導機構
A01 荒瀬班	抗MHC II-ペプチド複合体抗体によるT細胞活性化抑制
A01 齊藤班	T細胞マイクロクラスターとT細胞シグナル
A01 野口班	加水分解小麦による小麦アレルギー誘発機構
A02 ネオ・セルフの遺伝子解析	
A02 椎名班 (計)	疾患関連性HLA遺伝子、HLAアレル発現量解析
A01 堀班	TregのRNA-Seq
A01 野口班	小麦アレルギーのHLA遺伝子解析
A01 竹馬班	TRIM28欠損細胞のトランスクリプトーム解析
A02 森島班	HLA-DPB1のSNPsとGVHDリスク
リン酸化プロテオームを利用したT細胞機能解析	
A02 弓本班	TCR刺激によるT細胞リン酸化タンパクとリン酸化部位の網羅的解析
MHC分子の発現制御機構と抗原提示細胞	
A01 畠山班	TREM分子によるMHCIIの発現機構
A01 山下班	Menin分子によるMHC発現制御とT細胞機能解析
A01 竹馬班	TRIM28による抗原提示機構
A01 山崎班	紫外線による新たな樹状細胞サブセット

解析を行っているが、MHC-Iの構造解析によるアプローチは公募班で行われている。A02 横須賀班のミスフォールド蛋白質が関与するネオ・セルフ解析は、表1にみられるように、A01に属する公募班からも小麦アレルギーやSLEなど他の疾患例の研究や、一分子イメージング解析を用いてT細胞シグナルなどを詳細に検討するなど、領域立上げ時の予想を上回る提案がなされている。A02 椎名班の次世代シーケンサーを駆使したネオ・セルフに関わる様々な遺伝子解析は、計画班がHLAを中心とした解析を行っているものの、同じHLA研究でも他の疾患に特化した研究やHLA以外の遺伝子研究によるネオ・セルフ研究がなされている公募班が存在する。また、ネオ・セルフの解明には重要であるが、計画班のみでは手薄である制御性T細胞・Th17細胞などのT細胞サブセット研究、MHC分子の発現制御研究、プロフェッショナルな抗原提示細胞である樹状細胞に焦点を当てた研究、また技術的側面からはプロテオームからのネオ・セルフ研究のアプローチが可能な公募班員も構成員となり研究を推進している。

本領域の計画班の特徴として、各班が独自のテクノロジーを有しており、この先進的かつ質の高いテクノロジーを各班員に積極的に供与し、

表2 領域内共同研究

提供元	供与内容	提供先	提供元	供与内容	提供先
松本班	共同研究	竹馬班、改正班	横須賀班	一分子イメージング	竹馬班
小笠原班	TCRレパトア解析	新田班、竹馬班	椎名班	ネオ・セルフの遺伝子解析	松本班、横山班、森島班
宇高班	ヒトHLA Tgマウス	荒瀬班	畠山班	ヒトMHC II発現細胞株	荒瀬班
岸班	一細胞TCR・BCRレパトア解析	松本班、宇高班、横山班、河本班、横須賀班	堀班	Foxp3 fateレポーターマウス	穂積班
横山班	ネオ・セルフの立体構造解析	横須賀班、改正班	北村班	IGB細胞培養系	山下班
			改正班	共同研究	山崎班

ネオ・セルフの研究に資することは、本領域立ち上げ時より掲げている基本方針である。特に A01 岸班はネオ・セルフ抗原・MHC分子複合体を検出するためのツールとしてマルチマーの作製、患者T細胞・B細胞から疾患特異的TCR・抗体を一細胞から単離する技術を有し、すでに多くの班員の研究に貢献している(表2)。また、A01 宇高班の腫瘍ネオ・セルフを形成するペプチド・変異ペプチド予測、ヒトHLA発現マウス、A01 小笠原班のTCRレパトア解析、A02 横山班の立体構造解析、A02 横須賀班一分子イメージング、A02 椎名班のネオ・セルフ遺伝子解析も、表2のように班員間で共有されている。

以上のように、領域計画時の目標であった多様なネオ・セルフを解析する研究体制は、公募班が出揃った時点である程度達成されていると思われるが、さらにこれらの研究の横断的な連携も上記表2の領域内共同研究のように増加しつつある。

このテクノロジー供与をはじめとした領域内共同研究については総括班を柱に構築されてきている。具体的には、総括班が年1回実施する全体班会議と若手研究者中心で運営される年1回の若手の会での研究者同士の密な情報交換が源になり共同研究が創出されている。今後はこれら以外に、領域内でのサイトビジットを奨励していく。また、本年7月10日～11日に国際活動支援班との共同で開催予定の国際シンポジウムも、ネオ・セルフ研究の発信の場となるだけでなく、領域内研究の深化あるいは国際共同研究の立案に貢献するものと期待される。

一方、領域成果の国外への発信には国際論文の発表、上記の国際シンポジウムの開催以外に、領域研究者が国際的評価の高い海外研究者の研究室を訪問・滞在し、活動内容を世界に広めることが重要である。逆に国外で発表された先進的なネオ・セルフ研究の導入のために、海外研究室への滞在も必要である。このような活動に対して国際支援班が財政的支援を行っており、既にワシントン大学への若手研究者派遣、ヘルシンキ大学、バイラー医科大学、モナッシュ大学への研究訪問と技術習得に班員を派遣している。

さらに総括班によって、国内研究者へのネオ・セルフの発信のために年1回ニュースレターを発刊している。得られた研究成果については、一般市民に対しても理解できるよう、本領域および各研究室のホームページ、新聞紙上などにおいて内容を分かりやすく解説・公開している。2016年より3回参加している「免疫ふしぎ未来」などのアウトリーチ活動も引き続き積極的に行う。

以上の領域全般の活動は、3名の評価者の同席のもと、年2回開催の総括班会議にて決定している。

## 7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

若手研究者（大学院博士課程1年次学生）を Lasker 賞受賞免疫学者である Emil R. Unanue 教授（米国・ワシントン大学医学部）に3ヶ月間に渡り派遣して国際共同研究を実施した。この活動内容については領域 HP で紹介するとともに、活動内容をニュースレター（第2号）にも掲載した。このように、若手派遣事業については、実際に海外派遣された若手研究者本人のみの個人的体験にとどめず、領域内の若手研究者の海外における研究活動を奨励するきっかけとなるように努めた。ちなみに、同学生の派遣を通じて著明免疫学者との交流も生まれ、本年7月に開催予定の国際シンポジウムには米国 National Academy 会員であり世界的にも評価の高い免疫学教科書「Immunobiology」の責任編集者を務める Kenneth Murphy 教授を招聘する運びとなった点も重要である。

総括班を構成する大きな目的である次世代研究者の育成のために、「ネオ・セルフ若手の会」を平成30年1月に開催し、約100名の参加があった。その際、若手研究者の参加に係る経済的負担を軽減するために、発表者に対しては宿泊に係る費用を領域経費から一部拠出した。若手の会においては、若手研究者を中心にプログラム作成を依頼し、座長も若手研究者自身が務めるなど若手研究者の活発な議論の場となるよう運営に工夫を凝らした。なお、上述の海外派遣大学院生を若手の会の最初の演者として発表させ、改めて海外での研究活動をより身近な事柄とすることが出来るようプログラムを編成した。さらに、海外での研究活動に対してより興味を持たせるよう、16年間に渡り米国での研究生生活を送っておられる研究者（米国・ワシントン大学医学部・Associate professor 栄川健博士）を「ネオ・セルフ若手の会」に招聘し、米国での研究生生活の現状や米国で研究室を主宰するに至った経緯を語っていただき、研究活動のグローバル化についての意識の向上を図った。

## 8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

### 設備等

総括班においては、東京医科大学に設置済みの全反射蛍光顕微鏡に、1分子解析を可能とする超解像光学ユニット（N-SIM 冷却カメラ）を併設した。それによって MHC の1分子観察に対応する性能が得られ、現在、各計画班研究のネオ・セルフが対象とする MHC 分子の挙動やクラスター形成の有無などを解析している。

総括班の1分子イメージングに加え、A01 小笠原班の TCR クローニング（NGS の購入：イルミナ社製 MiSeq システム）、A02 椎名班の網羅的ゲノム解析（NGS の購入：Ion S5 システム）といった特殊な最新テクノロジーを各班に提供することが重要で、共同研究によってこれらの設備の使用が可能であることを全体班会議などで周知している。これら技術供与を円滑に行えるよう、また班員の中で活用できるよう班会議などを中心に総括班にて情報共有に努めるようしている。

### 総括班・国際活動支援班

上記の技術的な支援に加えて、総括班の役割としての若手研究者の育成は若手の会の開催が主体となり、第一回目を開催した（平成30年1月9-10日）。さらに、班員間の研究の相互理解、研究リソースの利便性を高めるためのサイトビジットも適宜行い、領域内の共同研究促進に寄与している。国内研究者へのネオ・セルフの発信のために年1回、ニュースレターを発刊しており、平成29年11月の第1号の発刊に続き、平成30年6月には第2号を発刊予定である。

全期間を通じて、総括班の国外への発信には、領域研究者が積極的に国際的評価の高い海外研究者の研究室を訪問・滞在することとし、活動内容を世界に広めるが、こうした活動に対しては主に国際活動支援班を通じて財政的支援を行っている。

### 研究費の効果的使用

得られた研究成果については国際誌に誌上发表することは言うまでもなく、また一般市民に対しても本領域および各研究室のホームページ、新聞紙上などにおいてその内容を分かりやすく解説・公開している。アウトリーチ活動を積極的に行い、それに対する財政的支援も一部行っている。

領域ホームページを随時更新し、英文ホームページを利用して広く国際社会に情報発信し、本研究領域の活動を周知するために総括班でホームページを管理・運用している。

以上、計画班、公募班を含め、各班において研究費は適切に管理・運用されている。

## 9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

### 菅村 和夫（宮城県立がんセンター研究所 発がん制御研究部 特任部長）

本領域研究は、免疫学分野において最重要課題である「免疫認識機構」に関して新たな概念「ネオ・セルフ」を創出し、その確立を目標としている。HLAによって提示される「ネオ・セルフ」の実態解明は自己免疫疾患、アレルギー疾患、がん免疫応答などの基本メカニズムの理解に直結すると共に、HLAに起因する様々な疾患感受性の本態解明にも繋がる重要課題である。領域メンバーには免疫学に加えて先端テクノロジーを有するゲノム科学や構造生物学など異分野の研究者が名を連ねており、新学術領域研究に相応しい研究体制が確立している。

総括班は毎年全体班会議や若手の会を企画し、メンバー間で研究成果の討論・評価を行いながら情報交換を介して数々の共同研究を展開し、領域開始3年目にしてすでに優れた研究成果を上げている。

松本班は自己寛容成立に関わる転写因子 Aire が胸腺における自己抗原の細胞間受け渡し過程にも作用することを明らかにし、また胸腺や末梢における innate  $\gamma\delta$ -T 細胞の分化や活性化にネオ・セルフ共通抗原の存在を指摘した。小笠原班は金属アレルギー動物モデルを用いてパラジウム反応性 TCR として TRAV7 を同定した。宇高班は腫瘍抗原 WT1 と SN の Th および CTL 誘導性ペプチドや腫瘍組織で高発現する抗腫瘍活性ペプチドを同定した。岸班は単一リンパ球解析法を確立し、ネオ・セルフに反応する抗体や TCR を同定した。横山班は、HLA-DP5 とスギ花粉抗原の複合体がホモ会合体を形成し、異常免疫応答を惹起することを明らかにした。上記はいずれもネオ・セルフの実態解明に繋がる成果として高く評価できる。横須賀班は多発血管炎患者におけるミエロペルオキシダーゼ/HLA-II 複合体を同定し、ミスフォールドタンパク質によるネオ・セルフ形成の有用な解析系を提供した。また、マラリア原虫の宿主免疫逃避機構に MHC のリガンド LILRB1 が関与することを明らかにしたことも大きな成果である。椎名班による HLA 遺伝子全領域を対象とした基盤情報の整備や約17万人の GWAS データを基にした複数の形質に共有される HLA 構造パターンの同定は、今後本領域研究に広く活用できる成果として期待される。

### 高木 淳一（大阪大学 蛋白質研究所 教授）

新学術領域研究「ネオ・セルフの生成・機能・構造」は、MHC拘束性を基礎としたT細胞による免疫発動において、抗原が「自己（セルフ）」と「非自己（ノン・セルフ）」のどちらかとして認識されるという従来の二元論を越え、がん抗原やミスフォールドタンパク質のような「新たな自己（ネオ・セルフ）」に対する免疫反応の解析を通して、獲得免疫システムのより普遍的理解につなげようという意欲的な目標を掲げる領域である。免疫学上の特定問題というよりは、ヒト疾患の予防・治療にも結びつきうる社会的に重要なトピックであり、免疫学者に限らず、ゲノム研究者、腫瘍研究者、構造生物学者など多様な専門家を集結した領域として、採択時から大きな注目を集めている。領域の発足からまだ1年半しか経過しておらず、目に見える業績という形での成果を評価するのは時期尚早だが、それでも領域代表者の班を中心に複数の重要な発見が報告されており、未発表・未公表の結果の多くが今後の大きな発展を予想させるものである。個別研究の寄せ集めで無いことは、総括班の設定する研究方針に沿った技術開発や共同研究が着実に進行中であることから伺え、とくに一細胞クローニング、TCRレパトア解析、結晶構造解析、一分子イメージングなど、遺伝子から細胞までをカバーするネオ・セルフ研究の技術パイプラインが構築されつつあることは高く評価できる。

「ネオ・セルフ」の概念は世界に先駆けて本領域の研究者らが提唱したものであり、そのユニークな立場を維持発展させることは領域の主なミッションでもある。ともすれば個々の論文執筆だけで満足する傾

向のある我が国のアカデミア研究者であるが、領域代表はこの点でも自覚的に海外の研究者へのアピールを続けており、その努力は評価に値する。また、若手人材育成および国際化についても留意した運営に取り組んでおり、総括班および国際活動支援班がリードする形でイベントや様々な「仕掛け」を実施している。計画班員のそれぞれは世界を牽引する研究成果を上げている研究者なので、グループ内の若手研究者による独創的な研究を引き出し、二期目の公募班募集ではより若手の登用に努めるなど、「ネオ・セルフ」分野において世界をリードする立場を確立することを多いに期待したい。

**徳永 勝士（東京大学大学院 医学系研究科 人類遺伝学分野 教授）**

全体を通して、各班の研究が順調に進んでいる。特筆すべき成果は、マラリア原虫による感染の成立に寄与する新しい機序の発見であろう。すなわち、マラリア由来の分子 Rifinが、本来HLAクラスI分子をリガンドとする抑制性免疫細胞受容体LILRB1と結合し、自身に対する免疫寛容を誘導するメカニズムである。

また、先端的なタンパク構造解析法を駆使した、HLA-DP5とスギ花粉抗原由来ペプチド(pCrij-1)との複合体解析およびHLAクラスIIホモ会合体による強い免疫応答の惹起の発見も注目される。膜貫通領域を含むTCR・CD3ヘテロ8量体のクライオ電子顕微鏡による単粒子解析の成果が期待される。

次世代シーケンサーを活用して多数の日本人検体を解析し、HLA遺伝子全長の多型、およびアレル特異的なRNA発現量の違いを明らかにした。この成果は、HLAと疾患の関連の機序を構造と発現量の両面から考察するために有用な情報である。

独自に開発された単一リンパ球より抗体やTCRを解析する方法は、本新学術領域の他の研究班の研究にも大いに貢献できる。特に、腫瘍浸潤リンパ球からMHCや抗原に依存せず腫瘍特異的TCRを取得できたという最新の成果より、今後様々な研究課題への応用が期待される。

そのほか、胸腺髄質上皮細胞における自己寛容成立に関わるAireの役割、あるいは腫瘍のペプチド免疫療法等の研究においても着実な研究の進展が見られる。

## 10. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

本研究領域は「ネオ・セルフ」をキーワードとし、それに関連する現象に遭遇した研究者、各々が描く免疫認識における「自己像」を持ち寄り、議論し共同研究を実施することを全体のビジョンとして発足した。領域設立から2年を経過し、当初、思い描いていた領域像は着実に実現しつつあると感じている。

以下に各計画班における研究の展望を具体的に述べる。

### 研究項目 A01：ネオ・セルフの機能的理解

#### 計画・松本班：胸腺におけるネオ・セルフ生成機構

胸腺における自己寛容の成立にはたらく「ネオ・セルフ」の実像を明らかにするためには Aire 機能の全貌解明はもっとも具体的なアプローチ方法の一つであると考えられる。その点は胸腺が T 細胞産生のための臓器であることを初めて解明し、今年度の Japan Prize を受賞した豪州・Jacques F A P Miller 博士もエッセイの中で言及している (*Nat. Immunol.* 7: 3, 2006)。そのためには Aire の真の標的遺伝子を同定することが重要で、最近樹立に成功した新規ノックインマウスを用いた Chip-seq 解析を実施する必要がある。そのため、Infomatics 研究者の支援を受けながら確実に作業を進める必要がある。

#### 計画・小笠原班：金属・薬剤によるネオ・セルフの生成機構

独自に樹立した金属アレルギー動物モデルを用いて金属に反応する TCR を絞り込み、TCR の遺伝子クローニングも実現している。今後は、A02 横山班との領域内共同研究によって MHC と金属修飾を受けたペプチドとの立体構造解析を解明出来るか否かが「ネオ・セルフ」実態解明の鍵となる。

#### 計画・宇高班：腫瘍におけるネオ・セルフ生成機構

免疫チェックポイント阻害療法の開発によって大きく様変わりし注目度の高い研究領域である。本新学術領域においては、強い免疫応答を誘導出来る腫瘍関連抗原を「ネオ・セルフ」と捉え、ヘルパーT細胞 (Th) と細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を同時に誘導可能なエピトープを内包する長鎖ペプチド決定アルゴリズムの基盤となる関連特許を複数取得している。今後は、より完成度の高いペプチド予測プログラムの開発を目指すとともに、腫瘍内血管内皮細胞 (EC) の持つ抗原提示能や抗腫瘍免疫を阻害する IL-6 シグナル経路を制御することによって、より強力な抗腫瘍免疫を誘導する新たなアプローチを発展させる。

#### 計画・岸班：ネオ・セルフ認識受容体のレパートリー解析

単一リンパ球解析法を用いて、短期間にネオ・セルフに反応する抗体や TCR を取得する方法については既に完成度の高い技術を確立し、数多くの領域内共同研究に貢献している。これまで腫瘍免疫、自己免疫疾患およびアレルギーといった異なる病態に作用する TCR を明らかにしているため、TCR の側から見た、それぞれの病態にユニークなネオ・セルフ、あるいは共通するネオ・セルフの実像を明らかにする研究に取り組む。

### 研究項目 A02：ネオ・セルフの構造的理解

#### 計画・横山班：ネオ・セルフの立体構造解析

これまでに、構造解析によって HLA-DP5・pCryj-1 複合体が実際に細胞表面でホモ会合体を形成することを明らかにすることができたので、HLA-DP5 ホモ会合体と TCR ナノクラスターとの構造的基盤の解明にむけて、全長で膜貫通領域を含む TCR・CD3 ヘテロ 8 量体の構造解析へと進める。これらの研究には、横須賀班のイメージング、岸班の TCR クローニングといった領域横断的な共同研究をより強力に推

進める必要がある。

#### **計画・横須賀班：ネオ・セルフとしてのミスフォールド蛋白質解析**

今回新規に構築した人工脂質膜+超解像全反射蛍光顕微鏡ユニット N-SIM TIRFM を用いて受容体やシグナル伝達分子の詳細な 1 分子挙動解析やエクソソームの放出のビデオレートでの画像取得が可能になった。次の 2 年間ではグレーブス病モデルマウスの作出による *in vivo* での病態把握、 $\beta$ 2GPI 蛋白質/MHC クラス II 複合体という抗リン脂質抗体症候群の原因となる複合体（ネオ・セルフ）に対する抗体の検出を基盤とする高感度診断法の開発を目指す。

#### **計画・椎名班：ネオ・セルフの遺伝子解析**

基盤情報およびツールの整備は従来のゲノム解析では困難であった HLA 多型と疾患との因果関係を明確にする上で有用と考えられる。実際にアレル特異的な HLA 抗原発現量の違いによって HLA 多型と疾患との因果関係を説明しうる可能性が見えてきたので、その検証に取り組む。

#### **公募班 A01：ネオ・セルフの機能的理解**

審査結果の所見において、シャペロン研究者など異分野の研究者を入れることが推奨されていたが、この度の公募班申請者には当該研究分野からの提案はなかった。しかしながら、他の生命科学分野への波及効果を考慮し、次回の公募班を組織する時には、そうした申請を積極的に取り入れる。さらに、領域全体の目標達成に向けて、エピゲノム解析が重要なスキルであると考えられるので、そのような班員の参加によって領域の強化を図る。

#### **公募班 A02：ネオ・セルフの構造的理解**

ネオ・セルフの構造的な解析には横山班が取り組んでいるが、増加する構造解析依頼に対応するため、公募班においても同様なスキルを持つ研究者の参加を期待している。特にクライオ電子顕微鏡技術がネオ・セルフの構造解析に新たな突破口をもたらす可能性があるため、そのような申請は優先的に採択するとともに、研究費の増額についても考慮する。