

領域略称名：ネオ・セルフ

領域番号：3804

令和3年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「ネオ・セルフの生成・機能・構造」

領域設定期間

平成28年度～令和2年度

令和3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

## **研究組織**

- |   |                |   |
|---|----------------|---|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究           | 3 |

## **研究領域全体に係る事項**

- |    |                                   |    |
|----|-----------------------------------|----|
| 3  | 交付決定額                             | 7  |
| 4  | 研究領域の目的及び概要                       | 8  |
| 5  | 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 10 |
| 6  | 研究目的の達成度及び主な成果                    | 12 |
| 7  | 研究発表の状況                           | 17 |
| 8  | 研究組織の連携体制                         | 22 |
| 9  | 研究費の使用状況                          | 23 |
| 10 | 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況             | 25 |
| 11 | 若手研究者の育成に関する取組実績                  | 26 |
| 12 | 総括班評価者による評価                       | 27 |

**研究組織**

(令和3年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

**1 総括班・総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 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 ～ 令和2年度	松本 満	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	2
Y00 国	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 ～ 令和2年度	松本 満	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	2
計	16H06496 胸腺におけるネオ・セルフ生成機 構	平成28年度 ～ 令和2年度	松本 満	徳島大学・先端酵素学研究所・教授	2
計	16H06497 金属・薬剤によるネオ・セルフの 生成機構	平成28年度 ～ 令和2年度	小笠原 康悦	東北大学・加齢医学研究所・教授	1
計	16H06498 腫瘍におけるネオ・セルフ生成機 構	平成28年度 ～ 令和2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
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 ～ 令和2年度	岸 裕幸	富山大学・学術研究部医学 系・教授	1
計	16H06500 ネオ・セルフの立体構造解析	平成28年度 ～ 令和2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
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 ～ 令和2年度	横須賀 忠	東京医科大学・医学部・主 任教授	2
計	16H06502 ネオ・セルフの遺伝子解析	平成28年度 ～ 令和2年度	椎名 隆	東海大学・医学部・教授	2
<b>総括班・総括班以外の計画研究 計 9 件 (廃止を含む)</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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・大学院医科学研究科・教授	2

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
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
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
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
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・生命医科学研究センター・教授	3
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・口腔歯学部・教授	4
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・生命医科学研究センター・免疫制御研究チーム・チームリーダー	1
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・生命医科学研究センター・チームリーダー	1
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
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・医学系研究科・准教授	2
公	19H04800 iNKT 細胞の胸腺内分化運命決定とネオ・セルフ抗原の役割	令和元年度 ～ 令和 2 年度	木村 元子	千葉大学・大学院医学研究院・准教授	1
公	19H04801 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	令和元年度 ～ 令和 2 年度	堀 昌平	東京大学・大学院薬学系研究科・教授	1

公	19H04802 T細胞レパトア選択における胸腺ネオ・セルフ抗原の意義	令和元年度 ～ 令和2年度	新田 剛	東京大学・大学院医学系研究科・准教授	1
公	19H04804 核抗原への自己抗体産生における変性自己抗原の役割の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	鏝田 武志	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授	1
公	19H04805 「リポペプチド」抗原提示機構の解明～分子構造、細胞機能そして個体へ～	令和元年度 ～ 令和2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
公	19H04806 スプライシング因子変異細胞のネオ・セルフとがん免疫療法	令和元年度 ～ 令和2年度	依田 成玄	京都大学・医学研究科・特定准教授	1
公	19H04807 ヒト免疫細胞と再生組織を用いた自己免疫疾患モデルの樹立	令和元年度 ～ 令和2年度	河本 宏	京都大学・再生医科学研究所・教授	1
公	19H04808 ネオセルフ化ペプチドによる新規免疫制御機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	荒瀬 尚	大阪大学・微生物病研究所・教授	1
公	19H04809 細胞内膜ネオセルフ・ネオノンセルフ維持機構とその破綻による疾患発症機序の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	山本 雅裕	大阪大学・微生物病研究所・教授	1
公	19H04810 ネオセルフを標的とした CAR T細胞療法の開発	令和元年度 ～ 令和2年度	保仙 直毅	大阪大学・医学系研究科・教授	1
公	19H04812 紫外線により誘導されるネオ・セルフ特異的制御性 T細胞の新しい機能と治療戦略	令和元年度 ～ 令和2年度	山崎 小百合	名古屋市立大学・大学院医科学研究科・教授	2
公	19H04813 ネオ・セルフ生成における免疫プロテアソームの機能的および病理的意義の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	改正 恒康	和歌山県立医科大学・先端医学研究所・教授	1
公	19H04815 ネオ・セルフ脂質抗原分子ライブラリ構築と免疫調節機能解析	令和元年度 ～ 令和2年度	藤本 ゆかり	慶應義塾大学・理工学部・教授	2
公	19H04816 クロマチン抑制因子の破綻によるネオセルフ生成	令和元年度 ～ 令和2年度	竹馬 俊介	慶應義塾大学・医学部・講師	1

公	19H04817 脳内炎症における制御性 T 細胞 のネオセルフ認識	令和元年度 ～ 令和 2 年度	伊藤 美菜子	九州大学・生体防御医学研 究所・准教授	1
公	19H04818 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	令和元年度 ～ 令和 2 年度	北村 大介	東京理科大学・生命医科学 研究所・教授	2
公	19H04819 口腔感染症において病原微生物 がネオ・セルフとしてはたす役割 の解明	令和元年度 ～ 令和 2 年度	田中 芳彦	福岡歯科大学・口腔歯学 部・教授	1
公	19H04820 ネオ・セルフ抗原認識を T 細胞 分化制御に転換する分子機構の 解明	令和元年度 中途終了	谷内 一郎	理化学研究所・生命医科学 研究センター・免疫制御研 究チーム・チームリーダー	1
公	19H04821 胸腺依存的自己寛容を誘導する 新規転写因子の欠損によるネオ・ セルフ形成	令和元年度 ～ 令和 2 年度	秋山 伸子	理化学研究所・生命医科学 研究センター・疾患遺伝研 究チーム・上級研究員	1
公	19H04822 CD4T 細胞による「セルフ」の攻 撃に作用する「ネオセルフ」抗原 刺激の追求	令和元年度 ～ 令和 2 年度	関谷 高史	国立研究開発法人国立国 際医療研究センター・肝 炎・免疫研究センター免疫 制御研究部・室長	1
公	19H04799 小胞体内 MHC の立体構造構築 の理解	令和元年度 ～ 令和 2 年度	奥村 正樹	東北大学・学際科学フロン ティア研究所・助教	4
公	19H04811 造血細胞移植に関わる新たなア ロ免疫認識機構の解明	令和元年度 ～ 令和 2 年度	森島 聡子	琉球大学・医学系研究科・ 准教授	2
公	19H04814 光標識技術による細胞間相互作 用の 1 細胞トランスクリプトー ム解析	令和元年度 ～ 令和 2 年度	口丸 高弘	自治医科大学・分子病態治 療研究センター・講師	1
公募研究 計 44 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 28 年度	269,880,000 円	207,600,000 円	62,280,000 円
平成 29 年度	278,590,000 円	214,300,000 円	64,290,000 円
平成 30 年度	278,460,000 円	214,200,000 円	64,260,000 円
令和元年度	282,360,000 円	217,200,000 円	65,160,000 円
令和 2 年度	278,330,000 円	214,100,000 円	64,230,000 円
合計	1,387,620,000 円	1,067,400,000 円	320,220,000 円

## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

(1) 研究領域の研究目的及び全体構想：ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果、多種多様な遺伝子が疾患感受性に強く影響していることが、より明確になってきた。これら疾患感受性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する。しかし、なぜ抗原提示という本来の機能をもつMHCが疾患発症と強く関わるのか、現在もその謎は解かれていない。ゆえに疾患が発症するときの抗原提示の形や、免疫細胞がそれをどのように認識しているかの全貌を明らかにできれば、多くのMHCに感受性の高い疾患の病態解明につながると考えた。それらを解決するためには、従来、免疫細胞が行う「セルフ」対「ノン・セルフ」の識別機構に当てはまらない抗原提示・認識様式として「新たな自己 (ネオ・セルフ)」の概念を提唱する必要があった。これまで「セルフ」抗原とは免疫応答を惹起しない抗原として定義されてきたが、実際には自己免疫疾患の多くでセルフに対する免疫応答が引き金となることから、その起源を問わず疾患発症に関わる抗原を「ネオ・セルフ」と定義し、その解明を本研究領域の目的とした。さらに、本来「セルフ」であり免疫細胞による排除が不十分な腫瘍細胞も研究対象に加え、ネオ・セルフ化することで有効な腫瘍免疫を誘導し、それに基づく新たな癌免疫療法の開発基盤を提案した。また最新のテクノロジーを集約し、ゲノム・構造・イメージングの視点から新たな抗原ペプチド-MHC複合体 (p-MHC) の存在を実証し、このp-MHCがさまざまな疾患において実際にその原因になることを示すことで、ネオ・セルフの概念確立を目指した。

(2) 研究成果の概要：ネオ・セルフの機能的理解を目指し、研究項目A01 (ネオ・セルフの機能的理解)の松本班では、胸腺での免疫学的自己の発現に関わる転写調節因子Aireの機能解析に取り組んだ。これまでAireを欠損した胸腺髄質上皮細胞 (Aire欠損mTEC) では自己抗原が発現低下し、それが自己免疫病態の主因と考えられて来たが、さらにその詳細なメカニズムをSingle-cell analysisを用いて明らかにした。Aire欠損mTECでの自己抗原の発現低下の他にも、免疫調節遺伝子のAire欠損mTECにおける異所性発現が自己免疫病態に関与している可能性が新たに見つかった。この知見は、免疫寛容を誘導する胸腺間質組織のネオ・セルフの発現機構と、その破綻による自己免疫病態を説明する新たな視点である。松本班の吉開は、外来抗原ではあるが自己抗原と同じ組成 (免疫原性) をもつ抗原をネオ・セルフと考え、反応するinnate T細胞とネオ・セルフ抗原の同定に取り組んだ。innate T細胞はIFN- $\gamma$ 産生またはIL-17A産生 $\gamma\delta$ 型T細胞に大別されるが、吉開は未だ存在しなかったV $\gamma$ 6<sup>+</sup> $\gamma\delta$ 型T細胞に対する特異抗体を樹立し、V $\gamma$ 6<sup>+</sup> $\gamma\delta$ 型T細胞の胸腺分化と末梢での活性化に寄与するネオ・セルフ抗原の同定を試みた。各種微生物由来の糖脂質中からは対応抗原 (ネオ・セルフ) を見出せなかったが、作製した抗体はinnate T細胞研究において世界中で利用されている。小笠原班では金属アレルギーの病態を明らかにすべく、それ単独では抗原性を持たないハプテンがp-MHCをどのように修飾し、それをT細胞受容体 (TCR) がどう認識するかを解析した。その結果、歯科金属アレルギーの原因物質であるパラジウム (Pd) が抗原提示細胞のp-MHC発現を一過性に低下させ、p-MHCの再発現に伴いTCRレパートリーが変化する現象を見出した。すなわち、ハプテンが抗原性を持つようになるという従来の機序ではなく、Pdによるp-MHCの量的変動がネオ・セルフを創出するという新たな発見である。宇高班では、本来自分の細胞であり自己抗原を生成している細胞が腫瘍化に伴い腫瘍抗原としてのネオ・セルフを生み出すことに着目し、次世代ペプチド免疫療法の論理的確立を基に、より有効な抗腫瘍療法の開発に取り組んだ。宇高はHLA結合性腫瘍抗原ペプチド予測platformを開発し (特許第6218175、日本・中国・独・仏・英)、また西村はゲノムワイドcDNAマイクロアレイ解析ならびにRNA-seq解析により、腫瘍細胞に特有で正常細胞にはほとん

ど発現しない腫瘍関連抗原、ならびに遺伝子変異により発生するネオ抗原 (neo-antigen) を多数同定し、細胞傷害性T細胞およびヘルパーT細胞をより効率的に誘導できるペプチド (ネオ・セルフ) を同定した。岸班はネオ・セルフ反応性TCRの簡便かつ迅速な同定法・機能解析法の開発に取り組んだ。この技術を基に、さまざまな疾患において自己抗原を提示するHLA class I対立遺伝子のみならず、自己抗原反応性TCRも同定した。この技術開発成功の意義は、単一細胞から正確にTCR $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖のペアを同定し、逆行性にそのTCR $\alpha\beta$ 鎖に結合するネオ・セルフを検出できるシステムを構築したことにある。

**研究項目 A02 (ネオ・セルフの構造的理解)**の横山班では、ネオ・セルフとは「p-MHC が TCR を強く活性化できる状態」を意味するとの考えから、ネオ・セルフの構造的実体解明に取り組んだ。HLA-DP5 とスギ花粉抗原 Cryj1 ペプチドとの結晶構造解析を行い、まず HLA-DP5 の 6 量体構造を解明し、このクラスタリングが TCR 活性化を著しく増強している可能性を示した。次いで、HLA-DP5 の 6 量体構造に結合する TCR 側の構造解析を行い、TCR も多量体を形成することを明らかにした。この HLA-DP5–Cryj1–TCR の多量体構造の形成は、T 細胞活性化に至る HLA-II・TCR 複合体に普遍的であったことから、ネオ・セルフを基礎付ける構造的実体であると結論づけた。この知見に基づき、分担研究者の笹月は HLA が寄与する免疫関連疾患であるスギ花粉症、グレーブス病・橋本病、慢性 B 型肝炎および移植片拒絶病態について HLA・ペプチド相互作用、HLA・ペプチド・TCR 相互作用の構造的理解へと発展させた。横須賀班では、末永が中心となりミスフォールド蛋白質が疾患感受性 HLA 分子によって細胞表面へ運ばれ、ネオ・セルフとして異常な免疫応答を引き起こし自己抗体の産生に至るメカニズムを種々の自己免疫疾患で明らかにした。また、超解像顕微鏡による先端的分子イメージングを用いて、免疫シナプスを超小型化した新規特徴的構造 (マイクロシナプス) を明らかにしただけでなく、補助刺激受容体やキメラ抗原受容体 (CAR) からの活性化シグナルの補助がある場合、本来セルフ抗原の認識ではクラスタリングしない TCR が p-MHC をネオ・セルフと認識し、TCR マイクロクラスターとして活性化シグナルを伝えることを明らかにした。椎名班では、ゲノム、遺伝子多型、遺伝子発現、転写調節、エピジェネティクス制御に関する種々の革新的な解析技術を開発し、HLA に起因する自己応答性 (ネオ・セルフ化現象) を可視化し、HLA 関連疾患の発症機序を統合的に理解することを目指した。分担者の細道とともに、日本人の HLA 多型や遺伝子発現に関する基礎的データを本領域から発信するとともに、臨床現場で役立つ HLA 関連疾患に関する解析成果を数多く報告した。以上のように、計画班では「ネオ・セルフ」の定義づけと、その実体を解明するというミッションに向けて多角的に取り組み、これまで原因が十分に解明されてこなかった自己免疫疾患やアレルギーについて、抗原の側の詳細な解析が両病態の解明に大きく資することを示した。分子生物学、細胞生物学、構造生物学の総力を結集して原因不明の難病に対する学術研究を展開したことは、広く生命科学研究の発展に寄与するモデルケースを提示し得たと考える。

総括班は班員の研究連携を強化し、国際活動支援班は海外派遣を通じて若手研究者の育成と国際ネットワークの構築に取り組んだ。公募班には、異なった視点からのネオ・セルフの解明につながる異分野からの提案を含む 19 名 (第一期) および 20 名 (第二期) の班員が参加し、免疫細胞によるネオ・セルフの生成・認識機構の機能的解明に取り組んだ (研究項目 A01)。また、研究項目 A02 にはネオ・セルフの構造解明のための最新テクノロジーを提案する研究者が参加し (2 名: 第一期および 3 名: 第二期)、公募班員の多様性は免疫学分野のみならず医科学全般の研究活性化にも貢献した。COVID-19 の蔓延に伴い、2020 年以降の国際活動支援班の活動は厳しく制限され、1 年間の研究期間延長を申請するに至った (2022 年 3 月末まで)。また、2 計画班および 5 公募班において研究費の繰越し申請がされ (詳細は後述)、一部の研究に遅れが生じたが、着実にネオ・セルフの具体的事象を積み上げ、各研究者が解明したそれぞれのネオ・セルフを統合し、領域全体として共通概念の確立がほぼ達成されたものと考えている。研究期間延長を申請した国際活動班の活動を通じてネオ・セルフ概念の国際的認識を高めて行くことが今後のミッションである。

## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### (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)

#### 【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】本研究領域は、1) HLA-DP5 と抗原として隣接領域を含む13残基のスギ花粉ペプチド (pCryj1) との複合体の結晶構造から、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事例と(横山班)、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、この複合体が細胞表面に輸送され自己免疫疾患に関わる自己抗体産生を誘導するという現象(横須賀班)の2つの事例から、疾患を誘導する新たな概念ネオ・セルフを提唱して研究を開始した。領域発足にあたり、同様なセルフ対ノン・セルフという既存の概念では説明が困難な現象を探求している研究者と共に計画班を組織した。その中には、胸腺での自己反応性 T 細胞の除去にはたらく自己抗原発現制御機構の解明(松本班)、アレルギーの原因となる金属や薬剤によって修飾されたペプチド抗原の提示機構の解明(小笠原班)、腫瘍免疫の標的となる腫瘍抗原本体の解明(宇高班)などが含まれる。さらに第一期公募班研究として、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)などを加え、ネオ・セルフの事例を増やすことによって帰納的にその概念を明確化する戦略をとった。指摘を受けた立体構造からのアプローチに対しては横山班が取り組み、当初提案した p-MHC のユニークな複合体の解析をさらに発展させ、TCR を含む3者複合体の構造解析へと展開することができた。

#### 【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】第一期公募班にはシャペロン研究者は含まれなかったが、第二期公募班として小胞体内 HLA の品質管理に関わる因子 PDI family の構造機能相関研究に取り組む奥村班が参加した。研究期間中、奥村らは PDI family の一つである P5 の構造を決定し、二量体を形成することを明らかにした(*Structure* 2021)。PDI family は小胞体に挿入された新生ポリペプチド鎖の酸化的フォールディングにはたらきかけるだけでなく(*iScience* 2021)、PDI family のうち ERp57 は MHC の assembly に関与することからも(*Int. J. Mol. Sci.* 2020)、PDI family の機能不全は神経変性疾患やII型糖尿病など一般に免疫系の関与が低いと考えられる様々な病態形成に関わっている可能性が示された(*Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2020)。さらに、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た。生化学的なアプローチによってネオ・セルフの実体解明を目指して、プロテアソームの専門家(新田班、改正班)が参画するとともに、自然免疫受容体のリガンドとして炎症の惹起に寄与する脂質抗原もネオ・セルフ抗原となる可能性から脂質研究者(杉田班、藤本班)が構成員となり、他の生命科学分野への波及効果を図った。

#### 【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があらうとの意見があった。

【対策】人工的にネオ・セルフを作り出す試みとして、Aire を過剰発現するノックインマウスを作出したが、Aire 欠損マウスと同様に胸腺髄質上皮細胞からの自己抗原の発現が低下するという意外な結果を得た（松本班）。Single-cell analysis の結果、Aire が胸腺髄質上皮細胞の分化促進によって二次的に自己抗原の発現を誘導するのに対して、Fezf2 は自己抗原遺伝子を直接の標的として発現制御を行うという点で、両者は全く異なる機序によって自己抗原の発現に寄与することが明らかとなった（投稿中）。

【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】これまでの癌ペプチドワクチン開発の経緯からも、腫瘍免疫への理解が、単なる腫瘍抗原の同定だけで解決しないことは明白であり、新たな視点を導入する必要があった。自分の体内で生まれる自己の細胞を標的とする腫瘍免疫においては、抗原提示細胞と T 細胞が適切な環境下で出会う「反応の場」を作ることが重要である。腫瘍局所あるいは所属リンパ節といった「反応の場」の違いにより腫瘍抗原がセルフにもネオ・セルフにもなる可能性に注目し、時空間的なファクターを考慮した腫瘍の免疫原性の増強を目指した。この点に関し宇高班の西村は、ヘルパー T 細胞や細胞傷害性 T 細胞の誘導が IL-6 シグナルを介して抑制されることを発見し、抗 IL-6 抗体の投与による腫瘍免疫の増強と腫瘍の縮小を確認した。また、ネオ抗原ペプチドの同定には、ネオ抗原反応性 T 細胞および TCR の同定が必須であるが、岸班では、多数の TCR の機能を網羅的に解析することにより、ネオ抗原ペプチド反応性 TCR を迅速に同定する方法を開発した（がん免疫学会 2020）。この技術的進歩により、今後、腫瘍におけるネオ・セルフの生成機構の解明が進展すると期待される。

（中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況）

【指摘】本研究領域は、従来の「セルフ」・「ノン・セルフ」の識別機構に当てはまらない新たな抗原提示・抗原認識様式を「ネオ・セルフ」と提唱し、その概念確立を目指してネオ・セルフの生成機構と各種因子の立体構造解析の 2 点から研究が進められている。TCR を介する T 細胞応答の検討や、スギ花粉ペプチド複合体様式の解析の新しい研究成果による進展が認められた。また、胸腺組織からのシングルセル解析の条件確立が図られたことなど、技術面での重要な進捗が示された。研究領域運営においては、サイトビジットによる共同研究促進、国際シンポジウム開催や若手研究者の海外派遣などの国際活動が活発に行われた点は十分に評価できる。採択時の所見への対応として、自己抗原認識後の転写因子 Aire の新機能や、MHC 分子の会合、ミスホールディング蛋白質の提示がネオ・セルフの概念に重要であることを裏付ける成果が示されたが、これらの成果によりネオ・セルフが生成される仕組みを説明するには更なる検討が必要である。研究領域全体の研究成果を通して、申請時のネオ・セルフの定義からやや解釈が拡大していることが懸念されるが、新しい概念を提唱し得る抗原提示様式を明確化し、そのシステムの普遍性を追求されることを期待したい。

【対策】この評価に対して、A01のネオ・セルフの機能的理解につながる自己免疫疾患やアレルギーに関する課題を第二期からの公募研究により強化するとともに、領域内外の共同研究の一層の推進を図った。さらに、主に最新のテクノロジーを用いて研究を行う計画研究A02を強化すべく、計画研究A02班員の、より一層の共同研究推進を促した。これらの対応は、いずれもネオ・セルフという新しい概念を明確化するためのものであり、その成果については後述する。一方、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点については高い評価を得たが、研究期間延長を申請した国際活動班の活動を通じてネオ・セルフ概念の国際的認識を高めて行くことは今後の重要なミッションである。COVID-19の感染状況をふまえて検討して行く。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

### (1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

#### ○ 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) に発現する転写調節因子 Aire の自己抗原発現機構を明らかにすることで、免疫細胞がどのように自己寛容を獲得しているかを明らかにしたいと考えた (*J. Immunol.* 2017, *J. Immunol.* 2018)。そのため従来の Aire 欠損マウスに加え、Aire を過剰に発現する遺伝子改変マウスを作製した (以下、3xAire-KI と記す)。Aire の標的遺伝子を明らかにする目的で、Aire 欠損 mTEC で発現低下し、かつ 3xAire-KI mTEC で発現増強する遺伝子を検索したところ比較的少数の遺伝子にとどまり、それらの遺伝子は mTEC の分化に関わる重要な遺伝子群であることが判明した。この Transcriptome 解析と併行して両遺伝子改変マウスの mTEC を用いて Single-cell analysis を行ったところ、Aire の増減によって成熟 mTEC の細胞構成が大きく異なることが明らかとなった (*J. Autoimmunity* 2018, 投稿中)。一方、Aire 依存的な変動を示す mTEC クラスターの中から Aire 欠損によって異所性に発現する免疫調節遺伝子を見出し、Aire 欠損に伴う自己免疫病態への関わりを検討した。大変興味深いことに、Aire と当該遺伝子との二重欠損マウスでは自己免疫症状が緩和され、しかもこの二重欠損マウス mTEC における自己抗原の発現レベルは Aire 欠損マウス mTEC と同じく低発現のままであった。すなわち、mTEC からの Aire 依存的な自己抗原の発現のみが胸腺内での自己寛容の成立に寄与しているのではない可能性が示唆された (投稿中)。他方、分担研究者の吉開は、自己抗原と共通の組成 (免疫原性) をもつ外来抗原 (ネオ・セルフ) に反応する innate T 細胞の胸腺における分化機構と末梢での機能発現機構の解明を目指した。その結果、1) 胎生早期の胸腺で既に IFN- $\gamma$ /IL-17 産生能が獲得されていること、2) IFN- $\gamma$ 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞には Bcl2 依存性に DN3 から分化する CD5<sup>+</sup>Nk1.1<sup>-</sup>タイプと Bcl2 非依存性に DN2a ステージの胸腺細胞から分化する CD5<sup>+</sup>Nk1.1<sup>+</sup>タイプが存在すること、3) IL-17A 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞は DN2b ステージ胸腺細胞から直接分化できることを明らかにした (*Cell Reports* 2017, *Immunol. Lett.* 2017, *Front. Immunol.* 2018)。さらに V $\gamma$ 6 特異的モノクローナル抗体を樹立して V $\gamma$ 6<sup>+</sup> $\gamma\delta$ 型 T 細胞が、1) 胎生期の胸腺で IL-17 産生能を獲得して新生児期胸腺でその数がピークとなること、2) 胸腺の mTEC に接して存在すること (松本との共同)、3) MHC クラス II 非依存性かつ SLAMFAP 依存性に分化することを明らかにした (*Life Science Alliance* 2019)。一方、末梢では Bcl-11b 非依存性 IFN- $\gamma$ 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞は肝臓に多く存在し、1) リステリア感染早期の防御にはたらくこと (*Cell Reports* 2017)、2) IL-17A 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞は IL-17 子宮頸部粘膜下層、大腸の粘膜固有層、腹腔、肺、皮膚真皮に多く存在すること、3) 大腸菌および肺炎桿菌の感染早期の防御にはたらくこと、4) 好中球を誘導し、皮膚の炎症を惹起することを明らかにした (*J. Infect. Dis.* 2016, *Life Science Alliance* 2019, *J. Autoimmunity* 2019, *Mucosal Immunol.* 2020, *Eur. J. Immunol.* 2021)。両研究は胸腺における自己寛容の成立に関わるネオ・セルフの役割を明確にした。

##### 計画・小笠原班：金属・薬剤によるネオ・セルフの生成機構

T細胞によって認識される抗原ペプチド-MHC複合体 (p-MHC) と異なり、金属や薬剤などの分子は単独では免疫原性を持たないハプテンとして機能する。しかしながら、ハプテンが関わる免疫応答の実態については十分な検討が成されていない。そこで、ハプテンを介するT細胞の認識抗原としてのネオ・セルフの解明を目指した。すなわち、金属ハプテンによって修飾されたp-MHCがTCRにどのように認識されるかを明らかにする目的で、1) 金属・薬剤特異的TCRの決定、2) 金属・薬剤特異的TCRとp-MHCとの構

造解析を当初の目標として、歯科金属として汎用されているパラジウム (Pd) の金属アレルギーマウスモデルを用いて研究を実施した。その過程で、高精度TCR遺伝子解析技術の基盤となる遺伝子特異的非バイアス増幅法を開発し（欧州特許：3263716、米国特許：10829809、日本特許：6793959）、これを用いてTCRレパートリー解析を行った。その結果、TRAV7がPd特異的に反応するTCRであること、CDR3コンセンサス配列はCAAXSGSWQLIFであることが判明し（*Int. J. Mol. Sci.* 2017）、当初の目標である金属ハプテン化p-MHC特異的TCRを特定することができた。その際、MHC class Iが金属アレルギーの発症に重要であること、クロムによる金属アレルギーやニッケルでの炎症機構にもT細胞が重要な役割を担っていることを明らかにした（*Autoimmunity* 2019, *Sci. Rep.* 2018）。次に、金属ハプテンによって修飾されたp-MHCがネオ・セルフとして認識される機構について研究を進めた。in vitro細胞培養系においてp-MHCを特異的に認識する抗体を用いて反応強度を測定したところ、抗原提示細胞にPd溶液を添加するとT細胞の反応性が変化した。この現象は抗原提示細胞からの一過性のMHC class Iの発現低下によるものであった。また、その発現低下から回復したp-MHCに反応するTCRレパートリーはPd添加前のものとは異なっていた。すなわち、ハプテンによって発現変動したp-MHCがTCRレパートリーの変化を誘導しており、ハプテン化抗原がネオ・セルフとして機能すると考えられた。研究開始時にはハプテンによるp-MHCの構造変化がネオ・セルフを誘導すると考え、金属・薬剤特異的TCRとp-MHCとの構造解析を行う予定であったが、その必要性はなくなり、研究開始時の目的を達成することができたと言える。

#### 計画・宇高班：腫瘍におけるネオ・セルフ生成機構

有効な腫瘍免疫を構築するためには、腫瘍組織をネオ・セルフ化するとともに、適切な免疫反応の「場」を提供する必要がある。そのためにはMHCとの結合にすぐれ、T細胞によって認識される腫瘍由来のペプチドを同定することが必須である。また、抗原提示に最適な腫瘍微小環境の特徴を理解することも重要であると考え研究に着手した。まず、HLA class I結合性ペプチドについては研究開始時には限られたallele（HLA-A\*02:01, A\*02:06, A\*24:02）の解析に留まっていたため、新たにHLA-Aのほとんどのalleleのペプチド解析に適したモノクローナル抗体およびCRISPR/Cas9システムを用いたTAP欠損細胞の作製を行った

（*Immunogenetics* 2020）。これらの新規試料を用いて、世界最多だが解析の進んでいなかったHLA-A\*11:01分子について質問学習法を活用してペプチド自動予測platformを作製した（論文作成中、同定した腫瘍抗原ペプチドは特許出願準備中）。HLA class II結合性ペプチドの予測についても質問学習法を活用してHLA-DRB1\*04:05予測platformを構築し、3つの腫瘍抗原ペプチドを同定することに成功している（論文作製中、同定した腫瘍抗原ペプチドは特許出願準備中）。一方、分担研究者の西村は細胞傷害性T細胞（CTL）とヘルパーT細胞（Th細胞）を同時に誘導できる長鎖ペプチドの探索と、腫瘍組織における免疫抑制的環境を回避する新しい複合癌免疫療法の確立を目指した。すなわち、ゲノムワイドcDNAマイクロアレイ解析ならびにRNA-seq解析により、腫瘍細胞に特有で正常細胞にほとんど発現しない腫瘍関連抗原、ならびに遺伝子変異により発生するいわゆるネオ抗原（neo-antigen）を多数同定するとともに、MHCクラスIまたはクラスII分子に結合してCTLやTh細胞を誘導するペプチド（ネオ・セルフ）をアルゴリズムにより推定した。これらのペプチドを合成し樹状細胞に付加してマウスに免疫したところ、CTLとTh細胞の同時誘導による治療効果が観察された（*OncolImmunology* 2018, *J. Immunother.* 2019）。その際、抗PD-1抗体との著明な併用効果も観察した（論文作成中）。また担癌個体ではIL-6および可溶性IL-6受容体が増加し、IL-6シグナルを介してCTLやTh細胞の誘導が抑制されていることを発見した。抗IL-6抗体の投与によって、腫瘍免疫を増強するための腫瘍微小環境を作り出すことにも成功した（*Cancer Res.* 2017, 2018, *Cancer Science* 2018）。

#### 計画・岸班：ネオ・セルフ認識受容体のレパートリー解析

岸班はネオ・セルフ反応性 TCR の同定法・機能解析法の開発に取り組んだ。単一細胞レベルでの TCR 解析法を発展させ、活性化された腫瘍浸潤リンパ球（TIL）より TCR を取得し、患者 HLA を発現させた

癌細胞株や患者腫瘍から培養した癌細胞に対する反応性を解析することで、標的抗原が未知の場合でも腫瘍特異的 TCR を取得できることを示した (*Cancer Immunol. Res.* 2018, *Eur. J. Immunol.* 2020)。また、一部のクローナルに増殖した TIL の TCR の腫瘍反応性を解析するのみならず、より多くの TCR の腫瘍反応性を検討するため、癌細胞に対する TCR 反応性を網羅的に解析する方法 (cFIT 法、*Eur. J. Immunol.* 2021)、および抗原ペプチドをパルスした抗原提示細胞に対する TCR の反応性を網羅的に解析する TCR-TAP-Jurkat 法を開発した。cFIT 法を応用し、妊娠時の脱落膜中の胎児特異的 TCR を CD8<sup>+</sup> effector T 細胞から取得し (*Front. Immunol.* 2020)、現在、その抗原解析に取り組んでいる。また、TCR-TAP-Jurkat 法を用い、腫瘍浸潤 CD8<sup>+</sup> T 細胞よりネオ・セルフ抗原反応性 TCR を同定できることを示し、**日本がん免疫学会 2020** で発表した。さらなるネオ・セルフ反応性 TCR の取得を目的として、ペプチド/HLA/ $\beta$ 2 ミクログロブリンの 3 分子をリンカーでつないだ単鎖三量体を動物細胞で簡便に作製する方法も開発し (*N. Biotechnol.* 2019)、単一 B 細胞解析法と併用して TCR と同様にペプチド/HLA 複合体を認識する TCR 様抗体が取得できることを示した (*Eur. J. Immunol.* 2021)。TCR レパトア解析では、正常妊娠で起きる脱落膜中の制御性 T 細胞のクローナルな増殖が妊娠高血圧腎症では起きないこと (*Front. Immunol.* 2018)、CD8<sup>+</sup> effector memory T 細胞のクローナルな増殖や PD-1 の発現低下が妊娠初期や後期の異常妊娠に関連すること (*Front. Immunol.* 2020) を示した。さらに、後天性再生不良性貧血患者において自己抗原を提示する HLA class I 対立遺伝子を同定し (*Blood* 2017)、自己抗原反応性 TCR を決定した (*Blood Adv.* 2018)。このように、単一細胞レベルでの TCR 解析法によって、逆にネオ・セルフの特徴を明らかにする当初の目標を達成した。これらは計画班のみならず、公募班との多数の共同研究の成果である。

#### ○ 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

横山班では、ネオ・セルフとは HLA 分子による抗原ペプチド提示が TCR を強く活性化できる様式であることをふまえ、ネオ・セルフの構造的実体解明に取り組んだ。TCR の活性化には TCR の多量体化が関わること、また抗原ペプチドを提示する HLA-II もクラスターを形成することに注目した。具体的には、HLA-DP5 とスギ花粉抗原 Cryj1 のペプチドとの複合体の立体構造解析に基づく研究を展開し、HLA-DP5 の 6 量体構造を解明し、このクラスタリングが TCR 活性化を著しく増強していることを明らかにした。続いて、HLA-DP5 の 6 量体構造に結合する TCR 側の多量体構造を明らかにした。このような TCR 多量体構造の形成は T 細胞活性化に至る HLA-II・TCR 複合体に普遍的で、ネオ・セルフを基礎付ける構造的実体であると結論した (投稿中)。また、6 量体中の HLA-DP5 分子間相互作用部位への変異導入によって T 細胞活性化がほぼ消失したことから、HLA-II 6 量体形成の TCR 活性化における重要性が明らかになった。この発見により、HLA-II のクラスタリングの構造基盤を解明することができた (論文作成中)。さらに、HLA-DP5 の 6 量体と結合する TCR 側の立体構造を検討したところ、2 種類の会合様式の組み合わせで 4 量体を形成することが分かり、HLA-DP5 の 6 量体化によって TCR が 4 量体化し、強く活性化すると考えられた。このような HLA-II の 6 量体と TCR の 4 量体の相互作用は比較的強い免疫応答 (病原体、アレルゲン等) の HLA-II・TCR 複合体構造に共通するものであり、一連の研究から、TCR を活性化に導く多量体構造 (ネオ・セルフ) の実体を構造生物学の観点から明らかにすることができた (論文作成中)。分担研究者の笹月は、こうした知見を HLA が寄与する免疫関連疾患であるスギ花粉症、グレーブス病・橋本病、慢性 B 型肝炎および移植片拒絶病態について HLA・ペプチド相互作用、HLA・ペプチド・TCR 相互作用への構造的理解へと発展させた (*Adv. Immunol.* 2016, *Sci. Rep.* 2016, *Haematologica* 2016, *Blood* 2018)。荒瀬班・横須賀班との共同研究。

##### 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

HLA (MHC) クラス II アリルの遺伝子多型による疾患発症機構は重要な謎である。横須賀班はミスフォールド蛋白質が疾患感受性 HLA 分子によって細胞表面へ運ばれ、ネオ・セルフとして異常な免疫応答を引き起こし、疾患発症に至ることのメカニズムの解明と診断・治療への応用への分子基盤の確立を目

指した。自己抗体による HLA クラス II 分子と様々な自己免疫疾患のミスフォールド蛋白質の複合体への結合性が、多発血管炎をはじめとする自己免疫疾患の HLA の感受性と相関することから、HLA による疾患感受性のメカニズムが明らかとなった (*Arthritis Rheumatol.* 2017, *Int. Immunol.* 2019)。また、蛋白質だけでなく、DNA も HLA クラス II 分子によって提示され、抗 DNA 自己抗体による DNA/HLA 分子複合体への結合が HLA に依存し、全身性エリテマトーデス感受性に関係することを発見した (*Arthritis Rheumatol.* in press)。さらに、グレーブス病モデルマウスの作製、インバリアント鎖 (Ii) の誘導性ノックアウトによる全身性エリテマトーデス様の動物モデル作製により、*in vivo* でのミスフォールド蛋白質によるネオ・セルフ生成メカニズムの解明にも迫りつつある (*BBRC* 2019a, 2019b)。また、ネオ・セルフ認識における MHC 分子と LILRB1, B2 分子の関与を解析した際、LILRB1, B2 がマラリア原虫由来分子 Rifin と結合し、マラリア病原虫が宿主免疫からの逃避機構を有していることを世界で初めて明らかにした (*Nature* 2017, *BBRC* 2021)。以上は荒瀬班・横山班との共同研究。一方、横須賀はネオ・セルフの認識機構を超解像顕微鏡による先端的分子イメージングを用いて可視化すべく、免疫細胞がネオ・セルフを認識するときのシグナロソームを探求した。まず TCR マイクロクラスターがネオ・セルフに近似した極微量なノン・セルフ抗原 p-MHC を認識する際、免疫シナプスを超小型化した新規特徴的構造「マイクロシナプス」を必要とすることを明らかにした (*J. Exp. Med.* 2016)。また T 細胞補助刺激受容体の研究により、免疫チェックポイント受容体 PD-1 の翻訳後修飾による機能調節機構 (*Cell Reports* 2018)、および PD-L2 が誘導する PD-1 抑制性マイクロクラスターの性状を明らかにし (*Commun. Biol.* 2021)、補助刺激が存在する場合はセルフ抗原が T 細胞を活性化させること、つまりセルフ抗原のネオ・セルフ化が起り、活性化の程度がマイクロクラスターの数や大きさなどの物理的なファクターとして評価できること、ネオ・セルフを認識するというアナログな T 細胞応答をデジタルでアウトプットできることを見出した。さらに CAR が骨髄腫抗原を認識するときにも TCR がセルフ抗原をネオ・セルフとして検知しクラスターリングすることを明らかにし、腫瘍免疫へと展開させている (論文作成中)。

#### 計画・椎名班：ネオ・セルフの遺伝子解析

椎名班では、ゲノム、遺伝子多型、遺伝子発現、転写調節、エピジェネティクス制御に関する種々の革新的な解析技術を開発し (*J. Hum. Genet.* 2015)、それらを駆使することにより、HLA に起因するネオ・セルフ現象を可視化し、HLA 関連疾患の発症機序を統合的に理解することを目指した。椎名は、95 種類の HLA ゲノム領域ホモ接合体の既知ゲノム塩基配列を用いて詳細なハプロタイプの分類とハプロタイプ間の相違を明らかにした (*Front. Genet.* 2020, *Front. Genet.* 2021)。また、日本人に代表的な遺伝子全領域を網羅する HLA アレル塩基配列を収集した (*Front. Immunol.* 2018)。HLA DNA タイピングによる疾患関連解析から、壊死性ミオパチー (*Neurology* 2016)、PD-1 阻害薬副作用筋炎 (*JAMA Neurol.* 2017) および封入体筋炎 (*PLoS One* 2020) は異なる HLA アレルが異なった感受性を示すことを見出した。また、同種造血幹細胞移植に伴う急性 GVHD との関連性を HLA-DPB1 座に同定した (*Blood* 2018)。さらに、HLA 遺伝子 12 座の転写レベルをアレル毎に検出する Capture RNA-Seq 法を開発し (*Front. Immunol.* 2020)、HLA を中心とした網羅的・統合的解析方法によって免疫疾患、生活習慣病、悪性腫瘍などの疾患と身長、肥満、血液検査値、生理検査結果などの多彩な表現型との関連を網羅的に調べるフェノムワイド関連解析へと発展させた (細道) (*Nat. Genet.* 2019)。さらに再生不良性貧血 (*Blood* 2021, *Haematologica.* 2019, *Blood Adv.* 2018, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018, *Blood.* 2017)、強皮症 (*J. Invest. Dermatol.* 2017)、多発性硬化症 (*J. Neuroinflammation* 2019)、血栓性血小板減少性紫斑病 (*Blood* 2020)、円形脱毛症 (*EBioMedicine* 2020)、顎骨骨髓炎 (*J. Dent. Res.* 2020) など数多くの HLA 関連疾患を報告した。このように、椎名班では種々の技術的問題を克服し、日本人の HLA 多型や遺伝子発現に関する基礎的データを発信するとともに臨床につながる HLA 関連疾患解析に関する研究成果を数多く発表し、当初の目的を達成し得た。

#### (2) 本研究領域により得られた成果について

公募班においてもネオ・セルフの概念に寄与する知見を数多く得ており、代表例を以下に列挙する。

#### ○ 研究項目 A01：ネオ・セルフの機能的理解

(1) 新田班では、胸腺プロテアソーム因子 PSMB11 の遺伝子多型が胸腺「ネオ・セルフ」ペプチドを生成させ、T細胞レパトアの形成と疾患感受性に影響を与えることを示した (*Sci. Immunol.* 2017)。(2) 鏑田班は核酸や糖鎖など非タンパク質自己抗原への自己抗体産生のメカニズムを解明し、これらの自己抗原への自己抗体産生にB細胞が主要な役割を果たすことを示した。またB細胞が発現する抑制性受容体 CD72 が核酸関連自己抗原を認識することで、核酸関連自己抗原への自己抗体産生を抑制していることを明らかにし (*J. Autoimmunity* 2021)、ネオ・セルフの認識における抑制性受容体の役割を初めて明らかにした。(3) 荒瀬班では計画班の末永とともに、MHC分子と構造が似た病原体分子を検索し、熱帯熱マラリア原虫の Rifin が MHC クラス I 分子と同様な構造をとり、MHC クラス I を認識する抑制性受容体である LILRB1 や LILRB2 に結合して免疫応答を抑制することを明らかにした (*Nature* 2017, *Nature* 2020, *BBRC* 2021)。(4) 保仙班では、癌と正常細胞の両方に発現するが、その高次構造の違いによって生じるネオ・セルフを標的にした CAR-T 細胞療法が可能か否かを検討し、インテグリン $\beta$ 7 のケースに続き (*Nat. Med.* 2017)、CD98 heavy chain が癌に高発現するパートナー蛋白質との複合体形成によって新たなタイプのネオ・セルフとなることを示した (投稿中)。ネオ・セルフはアミノ酸組成のみによって決まるのではなく、高次構造の違いによっても生まれ、それを標的とする新たな腫瘍免疫の可能性を示した。(5) 藤本班では、ネオ・セルフ脂質抗原としてアレルギー疾患に関わる環境中あるいは生体内の脂質抗原に関わる因子を探索し、複合脂質抗原による免疫調節の一端を初めて解明した (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, *Org. Biomol. Chem.* 2020, *Sci. Rep.* 2020)。また、脂質構造変化に起因する抗原提示の役割についてモデル構造を用いて明らかにし (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019, *ACS Chem. Biol.* 2020, *Sci. Rep.* 2020)、結合親和性が高く選択的に IL-4 および IL-17A を誘導する脂質分子を見出した (*Sci. Rep.* 2020)。(6) 竹馬班では老化に伴うエピゲノム不全が免疫細胞にも起こり、その結果発現する内在性レトロウイルスなどの不要遺伝子がネオ・セルフ抗原として発現し、炎症反応に関与することを示した (*J. Immunol.* 2021)。(7) 秋山班では、胸腺上皮細胞特異的に発現する新規転写因子を見出し、当該遺伝子の欠損マウスの胸腺上皮細胞では Aire 非依存的な組織特異的自己抗原の発現が低下することを見出した。すなわち、この転写因子は Aire とは異なる機構によって胸腺におけるネオ・セルフの発現に関わると考えられる。公募班においても計画班や公募班間の共同研究が活発に行われ、その代表例を記す。畠山班は TCR および免疫原の質量分析による解析を小笠原と、ヒト MHC-II 抗原発現細胞株等のデータの共有による研究の推進を荒瀬と行った。穂積班は堀から複数の遺伝子改変マウスの供与を受けるとともに、松本に再凝集胸腺器官培養の技術提供を行った。新田班は小笠原と次世代シーケンスによる TCR 決定に関する共同研究を行い、松本から Aire 研究材料の提供受け、竹馬とは胸腺上皮細胞解析に関する技術協力を行った。竹馬班は荒瀬と内在性ウイルス遺伝子産物がネオ・セルフ化することで自己抗体の標的になることを示した。また、横須賀とは PD-1 を細胞膜に安定に発現させるフコシル化の共同研究を行った。山崎班は改正と紫外線で誘導されたネオ・セルフを提示する皮膚樹状細胞の解析を行った。改正班は CRISPR 法による遺伝子改変マウスの作製に山本の協力を得た。また、T細胞のレパトアの Single cell 解析を岸と共同で行った。さらに横山とはケモカイン受容体の構造解析に共同で取り組んでいる。藤本班は木村と共同で複合脂質抗原を認識する NKT 細胞サブセットの研究を行った。田中班は小笠原と口腔内常在微生物である歯周病原細菌を特異的に認識する T 細胞レパトリー解析を行った。

#### ○ 研究項目 A02 : ネオ・セルフの構造的理解

(1) 森島班は急性GVHDの発症におけるHLA-DPB1遺伝子の解析、および成人T細胞白血病リンパ腫の患者検体で腫瘍細胞と非腫瘍細胞のHLA class I/II遺伝子全領域の解析を椎名と共同で実施した。(2) 口丸班は岸と共同で、癌細胞-血球系細胞の相互作用の可視化技術の開発に取り組んだ。

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和3年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### 研究項目 A01：ネオ・セルフの機能的理解

#### 計画・松本班

1. 【雑誌論文】 Break JT, Matsumoto M (33/42), \*Lionakis MS. Aberrant type 1 immunity drives mucosal fungal infection susceptibility. *Science* 371: eaay5731, 2021.
2. Tun X, \*Yoshikai Y (7/7).  $V\gamma 6^+ \gamma\delta$  T cells are critical for protection against infection by *Escherichia coli* in mice. *Eur J Immunol*. 2021 Online ahead of print.
3. Matsumoto M, Hosomichi K (4/6), Matsumoto M (5/6), \*Nishijima H. Tissue-specific autoimmunity controlled by Aire in thymic and peripheral tolerance mechanisms. *Int. Immunol*. 32: 117-131, 2020.
4. Hatano S, Matsumoto M (7/8), \*Yoshikai Y (8/8). Development of a new monoclonal antibody specific to mouse  $V\gamma 6$  chain. *Life Sci Alliance*. 2: e201900363, 2019.
5. Morimoro J, Hosomichi K (11/13), \*Matsumoto M (13/13). Aire controls in trans the production of medullary thymic epithelial cells expressing Ly-6C/Ly-6G. *J. Immunol*. 201: 3244-3257, 2018.
6. Nishijima H, \*Matsumoto M (18/18). Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmune regulator (AIRE). *J. Autoimmun*. 86: 75-92, 2018.
7. Shimba A, Yoshikai Y (11/13), \*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.
8. Mouri Y, \*Matsumoto M (7/7). 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.
9. Hatano S, Murakami T, Noguchi N, Yamada H, \*Yoshikai Y (5/5).  $CD5^-NK1.1^+\gamma\delta$ T cells that develop in a Bcl11b-independent manner participate in early protection against infection. *Cell Rep*. 21:1191-1202, 2017.
10. Toyonaga K, Yoshikai Y (18/21), Yamasaki S. C-type lectin receptor DCAR recognizes mycobacterial phosphatidylinositol mannosides and promotes Th1 response during infection. *Immunity* 45:1245-1257, 2016.
11. 【国際学会発表】 Mitsuru Matsumoto (1/4). 20th Global Congress on Biotech, London, March 5-6, 2018.
12. 【招待講演】 松本満 Tissue-specific autoimmune response Pfizer Science Day 2017 横浜 2017年10月10日
13. 吉開泰信  $\gamma\delta$ 型 T細胞-原始的 T細胞として 第90回日本細菌学会総会仙台 2017年3月20日
14. 【主催シンポ】 松本満 新学術領域「ネオ・セルフ」キックオフシンポジウム 東京大学 2017年1月31日
15. 松本満 新学術領域「ネオ・セルフ」第1回国際シンポジウム淡路夢舞台国際会議場 2018年7月10-11日

#### 計画・小笠原班

16. 【雑誌論文】 Kosuge M, \*Ogasawara K (5/5). Point mutation bias in SARS-CoV-2 variants results in increased ability to stimulate inflammatory responses. *Sci Rep*. 10, 17766, 2020.
17. Onodera R, Ogasawara K (5/7), \*Hirasawa N. Zinc ions have a potential to attenuate both Ni ion uptake and Ni ion-induced inflammation. *Sci Rep*. 8:2911, 2018.
18. Takeda Y, Ogasawara K (9/9)\* TRAV7-2\*02 expressing  $CD8^+$  T cells are responsible for Palladium allergy. *Int J Mol Sci*. 18(6), 2017.
19. Kawakami T, \*Ogasawara K (8/8). Cytotoxicity of natural killer cells activated through NKG2D contributes to the development of bronchiolitis obliterans in a murine heterotopic tracheal. *Am J Transplant*. 17(9):2338-2349, 2017.
20. Takeda K, Ogasawara K (4/10), \*Smyth M. IFN- $\gamma$  is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoeediting. *Nat Commun*. 24;8: 14607, 2017.
21. 【国際学会発表】 Ueda T, Ogasawara K (5/9). 28th European Conference on Biomaterials, Greece, Sep 4-8 2017.
22. 【招待講演】 小笠原康悦 金属アレルギー研究の最前線 第34回東北矯正学会 仙台 2018年5月26-27日
23. 【産業財産権】 特許番号 EP 3263716, Ogasawara K. Gene-specific unbiased amplification 2020年4月8日
24. 特許番号 US10829809, Ogasawara K. Gene-specific unbiased amplification method. 2020年11月10日
25. 特許番号 6793956, 小笠原康悦 遺伝子特異的非バイアス増幅法 2020年12月2日
26. 出願番号 (国際) PCT/JP2019/003363 Ogasawara K. A method of antigen-specific MHC 2019年1月31日
27. 出願番号 2018-015908 小笠原康悦 「抗原特異的 MHC 発現調節法」 2018年1月31日
28. 出願番号 (国際) US#15552971, Ogasawara K. Gene-specific unbiased amplification 2017年9月15日

#### 計画・宇高班

29. 【雑誌論文】 Yuba E, \*Udaka K (6/6). Carboxylated polyamidoamine dendron-bearing lipid-based assemblies for precise control of intracellular fate of cargo and induction of antigen-specific immune responses. *Biomater Sci*. 9:3076-3089, 2021.
30. Komatsu T, \*Udaka K (11/11). Development of a novel monoclonal antibody that binds to most HLA-A allomorphs

- in a conformation-dependent yet peptide-promiscuous fashion. *Immunogenetics*. 72:143-153, 2020.
31. \*Umamoto S, \*Nishimura Y (8/9), Senju S. Cancer therapy with MHC-deficient and interferon  $\beta$ -producing myeloid cells derived from allogeneic embryonic stem cells. *Cancer Sci*. 10: 3027-3037, 2019.
  32. Tsuruta M, \*Nishimura Y (16/16). 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*. *Onco Immunol*. 7: e1415687, 2018.
  33. \*Irie A, \*Nishimura Y (9/9). Accumulation of HLA-DR4 in colonic epithelial cells causes severe colitis in homozygous *HLA-DR4* transgenic mice. *Inflamm Bowel Dis*. 23: 2121-2133, 2017.
  34. \*Tsukamoto H, Fujieda K, Senju S, Nishimura Y. (12/12) Soluble IL-6R expressed by myeloid cells reduces tumor-specific Th1 differentiation and drives tumor progression. *Cancer Res*. 77: 2279-2291, 2017.
  35. Hirayama, M., \*Nishimura, Y (19/19). An oncofetal antigen, IMP-3-derived long peptides induce immune responses of both helper T cells and CTLs. *Onco Immunol*. 5: e1123368. 2016.
  36. [Review] \*Tsukamoto H, \*Nishimura Y. (6/6) Immune-suppressive effects of IL-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. *Cancer Sci*. 109: 523-530, 2018.
  37. 【国際学会発表】 Nishimura Y (1/10), Tsukamoto H. AACR Meeting, Mar. 29-Apr.03, 2019, Atlanta.
  38. 【招待講演】 宇高恵子 (1/5). Optimization of 第24回日本がん免疫学会総会 札幌 2020年10月7-9日
  39. 西村泰治 [教育講演] がん免疫療法の基礎免疫学 第76回日本癌学会学術総会 横浜 2017年9月30日
  40. 【受賞】 西村泰治 日本組織適合性学会学会賞「臨床応用をめざした HLA の機能解析」2019年9月22日
  41. 【産業財産権】 出願番号(日本) 特願 2016-224624 (国際) PCT/JP2017/040888 西村泰治 2016年11月18日
  42. 出願番号 (日本) 特願 2016-224625 (国際) PCT/JP2017/040889 西村泰治 MPHOSPH1 2016年11月18日
- 計画・岸班
43. 【雑誌論文】 \*Ozawa T, Kobayashi E, Kishi H(8/8). Rapid and efficient generation of T-cell receptor-like antibodies using chip-based single-cell analysis. *Eur J Immunol*. in press, 2021.
  44. \*Ozawa T, \*Kishi H (13/13). Physiologic target, molecular evolution, and pathogenic functions of a monoclonal anti-citrullinated protein antibody obtained from a patient with *Arthritis Rheumatol*. 72(12): 2040-2049, 2020.
  45. Morita K, \*Kishi H (9/10). Analysis of TCR repertoire and PD-1 expression in decidual and peripheral CD8<sup>+</sup> T cells reveals distinct immune mechanisms in miscarriage and preeclampsia. *Front Immunol*. 11: 1082, 2020.
  46. Sukegawa K, \*Kishi H (15/15). Relationship between T cell receptor clonotype and PD-1 expression of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Eur J Immunol*. 50: 1580-1590, 2020.
  47. Tsuda S, \*Kishi H (8/9), \*Saito S. Clonally Expanded Decidual Effector Regulatory T Cells Increase in Late Gestation of Normal Pregnancy, but Not in Preeclampsia, in Humans. *Front Immunol*. 9: 1934, 2018.
  48. Okumura M, \*Kishi H (12/13). Autoantibodies reactive to PEP08 are clinically related with morbidity and severity of interstitial lung disease in connective tissue diseases. *Eur J Immunol*. 48(10): 1717-1727, 2018.
  49. Shitaoka K., Hamana H., \*Kishi H. (3/18), Muraguchi A. Identification of tumoricidal TCRs from tumor-infiltrating lymphocytes by single-cell analysis. *Cancer Immunol Res*. 6(4): 378-388, 2018.
  50. 【国際学会発表】 Kishi H (1/1). 17th International Congress of Immunology, Beijing, October 19-23, 2019.
  51. 【招待講演】 岸裕幸 TCR-T細胞療法へ 第50回日本皮膚免疫アレルギー学会高知 2020年12月22-24日
  52. 【産業財産権】 出願番号 特願 2020-128124 岸裕幸 (1/2) タンパク質複合体を発見する 2020年7月29日
  53. 出願番号 特願 2019-202428 小澤龍彦, 岸裕幸 (2/3) TCR様抗体の製造方法およびその 2019年11月7日
  54. 出願番号 特願 2018-008947 珠玖洋, 岸裕幸 (5/5) T細胞レセプター 2018年1月23日
  55. 出願番号 特願 2016-220793 奥村麻衣子, 岸裕幸 (4/6) Ro52/TRIM21 タンパク質に 2016年11月11日
- 公募班
56. 【雑誌論文】
  57. Liu Y, \*Arase H (37/37). An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein *Cell*. 2021 in press
  58. Kato T, \*Izawa K, \*Kaisho T (18/18). Augmentation of STING-induced type I *Arthritis Rheumatol*. 2021 in press.
  59. Pulido AM, Kaisho T (10/17). \*B. Ruffell. The inhibitory receptor TIM-3 limits activation, *Immunity*. 2021 in press.
  60. Sasai M, \*Yamamoto M (11/11). Uncovering a novel role of PLC $\beta$ 4 in selectively, *J Exp Med*. 2021 in press.
  61. \*Chikuma S (1/10), Yoshimura A TRIM28 expression on dendritic cells prevents, *J Immunol*. 2021 in press.
  62. Sheikh AD, \*Tsubata T (13/13). A Guillain-Barré syndrome-associated *Siglec10* *J Autoimmun*. 116:102571, 2021.
  63. Masuda K, \*Kawamoto H. [Review] Possible NK cell-mediated immune respon, *Inflamm Regen*. 41(1):2, 2021
  64. Sakoguchi A, \*Arase H (12/12). Plasmodium falciparum RIFIN *Biochem Biophys Res Commun*. 548:167-173 2021
  65. Pradipta A, \*Yamamoto M (6/6). Plasmodium UIS3 avoids host cell-autonomous, *Parasitol Int*. 83:102335, 2021.
  66. Wang X, \*Kitamura D (3/3). A novel cancer immunotherapy using tumor-infiltrating. *PLoS One*. 16:e0245608, 2021.
  67. \*Sekiya T (1/6), Takaki S. Regulation of peripheral Th/Treg differentiation and, *iScience* 24: 102166-102166, 2021
  68. Andrews LP, Taniuchi I (10/17), \*Vignali DAA. Resistance to PD1 blockade in *Sci Immunol*. 5:eabc2728, 2020.
  69. Seo W, \*Taniuchi I (7/7). Runx-mediated regulation of CCL5 via antagonizing two *Nat Commun*. 11:1562, 2020.
  70. Kojo S, \*Taniuchi I (7/7). Constitutive CD8 expression drives innate CD8 *Life Sci Alliance*. 3:e202000642, 2020.
  71. Ito-Kureha T, Akiyama N (8/14), \*Yamamoto T. The CCR4-NOT deadenylase *Nat Commun*. 11(1):6169, 2020.
  72. Yasumatsu K, \*Tanaka Y (9/9). Bacterial-induced maternal interleukin17A pathway *Exp Anim*. 69:250-260, 2020.
  73. Toriyama K, \*Yamashita M (11/11). T cell-specific deletion of Pgam1 reveals a *Commun Biol*. 24:394-407, 2020.

74. Hirano KI, \*Hozumi K (8/8). Delta-like 1 and Delta-like 4 differently require their extracell *Elife* 9: e50979, 2020.
75. Tsukasaki M, Nitta T (9/16), \*Takayanagi H. Stepwise cell fate decision pathways *Nat Metab.* 2:1382-1390, 2020.
76. \*Nitta T (1/11), \*Takayanagi H. Fibroblasts as a source of self-antigens for *Nat Immunol.* 21, 1172-1180, 2020.
77. Morita D, \*Sugita M (5/5). Crystal structure of the ternary complex of TCR, *Int Immunol.* 32: 805-810, 2020.
78. Shima Y, \*Morita D, Sugita M (6/6). Crystal structures of lysophospholipid- *J Biol Chem.* 295: 6983-6991, 2020.
79. Yoshida N, Yoda A (9/10), \*Weinstock DM. Genomic landscape of young ATLL *Blood* 135: 1467-1471, 2020.
80. Kakiuchi N, Yoda A (27/55), \*Ogawa S. Frequent mutations that converge on the *Nature* 577: 260-265, 2020.
81. Sakaguchi N, \*Yamamoto M (7/7). Role of Gate-16 and Gabarap in Prevention *Front Immunol.* 11:561948, 2020.
82. Nishiyama S, \*Yamamoto M (4/4), T cell-derived interferon- $\gamma$  is required for host *Parasitol Int.* 75:102049,2020.
83. Lee Y, \*Yamamoto M (11/11). Initial phospholipid-dependent Irgb6s *Life Sci Alliance.* 18;3:e201900549, 2020.
84. Mizumoto Y, \*Kaisho T (20/20). Anticancer effects of chemokine-directed *Br J Cancer* 122:1185-1193, 2020.
85. Kimura S, Kaisho T (13/15), \*Hase K. Osteoprotegerin-dependent M-cell self-regulat *Nat Commun.* 11:234, 2020.
86. Inuki S, Kashiwabara E (3/11), \*Fujimoto Y (11/11). Polar functional group-containing *Sci Rep.* 10: 15766, 2020.
87. Kishi J, \*Inuki S (2/6), \*Fujimoto Y (6/6). Design and Discovery of Covalent *Chem Biol.* 15: 353-359, 2020.
88. Imura Y, Ando M, Kondo T, Ito M, \*Yoshimura A. CD19-targeted CAR *JCI Insight.* 23;5(14):e136185, 2020.
89. Haniuda K, \*Kitamura D (3/3). Metabolic reprogramming induces germinal center B *Cell Rep.* 33: 108333, 2020.
90. Nomura A, \*Taniuchi I (1/2). [Review] The role of CD8 downregulation *Trend Immunol.* 41(11):972-981, 2020.
91. Liu M, Taniuchi I (15/17), \*Li MO. TGF $\beta$  Suppresses Type 2 Immunity to Cancer. *Nature* 587:115-120, 2020.
92. \*Noguchi E (1/50), \*Matsunaga K. HLA-DQ and RBF0X1 as *J Allergy Clin Immunol.* 144: 1354-1363, 2019.
93. Yamada T, \*Yamashita M (9/9). Histone H3K27 Demethylase Negatively *J Immunol.* 202: 1088-1098, 2019.
94. Asano T, Nitta T (10/11), \*Takayanagi H. Soluble RANKL is physiologically *Nat Metab.* 1, 868-875, 2019.
95. \*Tsubata T. [Review] CD72 is a negative regulator of B cell responses to nuclear *Immune Netw.* 19(1):e1, 2019.
96. Yamamoto Y, Shiina T (8/11), \*Sugita M (11/11). Identification and Structure *J Immunol.* 202: 3349-3358, 2019.
97. Kotani S#, Yoda A# (2/24), \*Ogawa S (#equally). Molecular pathogenesis of disease *Leukemia* 33: 612-624, 2019.
98. Gong B, Kawamoto H (3/5), \*Katayama R. Secreted PD-L1 variants mediate *J Exp Med.* 216(4): 982-1000, 2019.
99. Shimizu Y, \*Arase H (6/6). Fc $\gamma$ RIIIA-mediated activation of NK cells by IgG *Int Immunol.* 31: 303-314, 2019.
100. Tsuchiya N, Kaisho T (20/25), \*Uemura Y. Type I interferon delivery by iPSC- *Cell Rep.* 29:162-175, 2019.
101. Kimura S, Kaisho T (13/15), \*Hase K. Sox8 is essential for M-cell maturation to *J Exp Med.* 216:831-846, 2019.
102. Orimo T, \*Kaisho T (22/22). Cholera toxin B induces interleukine-1 $\beta$  production *Int Immunol.* 31:657-668, 2019.
103. Tanoue T, Kaisho T (15/28), \*Honda K. A defined commensal consortium elicits CD8 *Nature.* 565:600-605, 2019.
104. Kishi J, Inuki S (2/7), \*Fujimoto Y (7/7). Structure-activity relationship *Bioorg Med Chem Lett.* 29:970-973, 2019.
105. Kondo T, Chikuma S (8/16), \*Yoshimura A. The Notch-FoxM1 Axis Plays a Key *Cancer Res.* 80: 471-483, 2019.
106. Ito M, Chikuma S (11/13), \*Yoshimura A Brain regulatory T cells suppress astrogliosis *Nature* 565:246-250, 2019
107. Koike T, \*Kitamura D (4/4). The quantity of CD40 signaling determines the differentiation *eLife* 8: e44245, 2019.
108. Ikezaki S, \*Tanaka Y (10/10). Mild heat stress affects on the cell wall structure in *Med Mycol J.* 60: 29-37, 2019.
109. Morii W, \*Noguchi E (7/7). Association of Japanese cedar pollinosis and sensitization *Allergol Int.* 67:61-66, 2018.
110. \*Demenais F, Noguchi E (116/175), \*Nicolae DL. Multiancestry association study *Nat Genet.* 50: 42-53, 2018.
111. Nabe S, \*Yamashita M (10/10). Reinforce the antitumor activity of CD8<sup>+</sup> T *Cancer Sci.* 109: 3737-3750, 2018.
112. Suzuki J, \*Yamashita M (12/12). The tumor suppressor menin prevents effector CD8 *Nat Commun.* 9:3296, 2018.
113. Koga S, Hozumi K (2/9), \*Moro K. Peripheral PDGFR $\alpha$ +gp38<sup>+</sup> mesenchymal *J Exp Med.* 215:1609-1626, 2018.
114. \*Kimura MY (1/12), Nakayama, T.: CD69 prevents PLZF<sup>hi</sup> innate precursors from *Nat Commun.* 9: 3749, 2018.
115. Inoue M, Nitta T (6/9), \*Takayanagi H. Arginine methylation controls the *Nat Immunol.* 19: 1265-1276, 2018.
116. Tsukasaki M, Nitta T (4/10), \*Takayanagi H. Host defense against oral microbiota by *Nat Commun.* 9: 701, 2018.
117. #Muro R, #\*Nitta T (2/6), \*Suzuki H. (#co-first author)  $\gamma\delta$ TCR recruits the Syk *J Clin Invest.* 128: 415-426, 2018.
118. \*Tsubata, T. Ligand recognition determines the role of inhibitory B cell co-recepto *Front Immunol.* 9: 2276, 2018.
119. Lino AC, Tsubata T (16/30), \*Fillatreau S. LAG-3 expression identifies immuno *Immunity* 49: 120-133, 2018.
120. Tenno M., Kawamoto H (10/12), \*Taniuchi I. Cbfb2 controls differentiation of *J Exp Med.* 215:595-610, 2018.
121. Chen HM, Arase H (14/18), \*Pan PY, \*Chen SH. Blocking immunoinhibitory *J Clin Invest.* 128:5647-5662, 2018.
122. Deng M, Arase H (32/45), \*An Z, \*Zheng J, \*Zhang N, \*Zhang CC. LILRB4 signal *Nature* 562:605-609, 2018.
123. \*Kayama H, Arase H (15/17), \*Kaisho T (16/17). Heme amelio *Proc Natl Acad Sci USA.* 115:8418-8423, 2018.
124. \*Kayama H, \*Kaisho T (16/17), \*Takeda K. Heme ameliorates *Proc Natl Acad Sci USA.* 115:8418-8423, 2018.
125. Gopinath S, Kaisho T (7/9), \*Iwasaki A. Topical application of aminoglycoside *Nat Microbiol.* 3:611-621, 2018.
126. Arai Y, Inuki S (7/10), \*Fujimoto Y (10/10). Time-lapse monitoring of *Org Biomol Chem.* 16: 3824-3830, 2018.
127. Hibino S, Chikuma S (2/7), \*Yoshimura A. Inhibition of Nr4a receptors *Cancer Res* 1;78(11):3027-3040 2018
128. Takatsuka S, \*Kitamura D (7/7). IL-9 receptor signaling in memory B cells *Nat Immunol.* 19: 1025-1034, 2018.
129. Tasaki S, \*Tanaka Y (10/10). Th17 cells differentiated with mycelial *FEMS Yeast Res.* 18(3): foy018, 2018.
130. \*Yanagi T, \*Hatakeyama S (11/11), Loss of TRIM29 alters keratin distribution *Cancer Res.* 78, 6795-6806, 2018.
131. \*Yaguchi H, Hatakeyama S (8/8). Anti-Sez6l2 antibody, detected in a patient with *J Neurol.*, 265: 962-965, 2018.
132. Watanabe M, \*Hatakeyama S (2/2) Fine-tuning of *Cell Moll Immunol.* (Research Highlight) 14: 957-959, 2017.
133. Takeuchi A. \*Saito T (2/2). [Review] CD4<sup>+</sup> CTL, a Cytotoxic Subset of CD4<sup>+</sup> T *Front Immunol.* 8:194, 2017.
134. Hashimoto-Tane A, Yokosuka T, \*Saito T (3/3). Analyzing the dynamics of *Methods Mol Biol.* 1584:51-64, 2017.
135. Hayatsu N, \*Hori S (14/14). Analyses of a Mutant Foxp3 Allele Reveal BATF as a *Immunity* 47: 268-83 e9, 2017.

136. Nitta T (1/10), \*Takayanagi H. Human thymoproteasome variations influence *Sci Immunol.* 2: ean5165, 2017.
137. Nagashima K, Nitta T (3/8), \*Takayanagi H. Identification of subepithelial *Nat Immunol.* 18: 675-682, 2017.
138. Seki M, Kawamoto H (19/44), \*Takita J. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high- *Nat Genet.* 49:1274-1281, 2017.
139. Miyazaki M, Kawamoto H (12/13), \*Murre C. The E-Id Protein Axis Specifies *Immunity* 46(5):818-834.e4, 2017.
140. Saito F, \*Arase H (19/19). Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via *Nature* 552:101-105, 2017.
141. \*Dai HS, Arase H (8/13), \*Caligiuri MA. The Fc Domain of Immunoglobulin *Immunity* 47:159-170.e10, 2017.
142. Hiwa R, \*Arase H (13/13). Myeloperoxidase/HLA Class II Complexes *Arthritis Rheumatol.* 69:2069-2080, 2017.
143. Shimokawa C, Kaisho T (9/10), \*Ohno H. Mast cells are crucial for induction of *Immunity* 46:863-874, 2017.
144. Brewitz A, Kaisho T (12/15), Kastenmüller W. CD8+ T cells orchestrate pDC-*Immunity* 46:205-219, 2017.
145. \*Chikuma S (1/1) [Review] CTLA-4, an Essential Immune-Checkpoint for *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017
146. Chikuma S (1/4), \*Yoshimura A SOCS: potential immune checkpoint molecules *Cancer Sci.*108(4):574-580, 2017
147. Hashimoto M, \*Tanaka Y (10/10). Identification of a novel *Int J Inflamm.* Article ID 1324735, 10 pages, 2017.
148. \*Kimura MY (1/10), \*Singer, A. Timing and duration of MHC I positive *Nat Immunol.* 17:1415-23, 2016.
149. 【国際学会発表】 Taniuchi I. Gene regulation by local and long, The Keystone Symposia, USA, Feb 3, 2019.
150. Tsubata T. The Inhibitory B cell co-receptor CD72 regulates tole, Keystone Symposia, June 21, Dresden, 2018.
151. Kaisho T. Immune regulation by a, 15th International Symposium on Dendritic Cells, Germany June 10-14, 2018.
152. Kitamura D. Regulatory mechanisms for memory B cell develop, Keystone Symposia, Germany June 17-21, 2018.
153. 【招待講演】 荒瀬尚第 63 回野口英世記念医学賞 2020 年 11 月 9 日
154. 【アウトリーチ活動】 藤本ゆかり 大阪大学女性科学者サミット 豊中/online 2021 年 3 月 11 日
155. Kitamura D. The 30th Anniversary International Symposium of Research Institute for, Tokyo, Oct 36, 2019
156. 荒瀬尚 第 18 回あわじ感染と免疫フォーラム 淡路 2019 年 9 月 10-13 日
157. 【産業財産権】 藤本ゆかり(1/3) 出願番号：未着、ニトロ基含有化合物又はその塩、2020 年 3 月 4 日
158. 北村大介 (6/6) 出願番号 (国際) PCT/JP2019/048916 Screening Method for Cells Produc 2019 年 12 月 13 日
159. 野口恵美子 特許出願 出願番号 JP2017-116482 脱アミド化小麦タンパク質 2017 年 6 月 14 日

#### 研究項目 A02：ネオ・セルフの構造的理解

##### 計画・横山班

160. 【雑誌論文】 Morishima S, Sasazuki T (12/13), \*Morishima Y. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. *Blood* 15:131(7):808-817, 2018
161. Nishida N, Sasazuki T (35/38), \*Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 19; 6:24767, 2016
162. \*Sasazuki T (1/4), Morishima Y. Gene Map of the HLA Region, Graves' Disease and Hashimoto Thyroiditis, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv Immunol.* 129:175-249, 2016
163. Morishima S, Sasazuki T (13/14), \*Morishima Y. High risk HLA alleles for severe acute graft-versus-host disease and mortality in unrelated donor bone marrow transplantation. *Haematologica.* 101(4):491-8, 2016
164. 【書籍】 Kimura-Someya T, \*Yokoyama S (6/6). Cell-Free Synthesis of Membrane Proteins. *Advanced Methods in Structural Biology.* (eds.) Toshiya Senda, Katsumi Maenaka, 123-135 Springer Japan, 2016.
165. 【国際学会発表】 Yokoyama S (1/1). Cell-free IRB Barcelona BioMed Conference. Spain, November 28, 2016.
166. 【アウトリーチ活動】 Sasazuki T. Germany-Japan Immunology Seminar 2018 Structure, Germany, Sep 6, 2018.

##### 計画・横須賀班

167. 【雑誌論文】 Takehara T, Wakamatsu \*Yokosuka T (9/9). PD-L2 suppresses T cell signaling via coinhibitory microcluster formation and SHP2 phosphatase recruitment. *Commun Biol.* 2021 in press
168. Tsuji H, Suenaga T (9/9), \*Arase H. Anti-dsDNA antibodies recognize DNA presented on HLA class II molecules of systemic lupus erythematosus risk alleles. *Arthritis Rheumatol.* in press
169. Matsumoto Y, Suenaga T (6/7), \*Arase H. A TCR-like antibody against a proinsulin-containing fusion peptide ameliorated type 1 diabetes in NOD mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 534:680-686,2021.
170. Yorifuji H, Suenaga T (5/7), \*Arase H. Transport of cellular misfolded proteins to the cell surface by HLA-B27 free heavy chain. *Biochem Biophys Res Commun.* 511: 862-868, 2019.
171. Shimizu Y, Suenaga T (6/7), \*Arase H. FcγRIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules. *Int Immunol.* 31: 303-314, 2019.
172. Shishido T, Suenaga T (6/7), \*Arase H. Invariant chain p41 mediates production of soluble MHC class II molecules. *Biochem Biophys Res Commun.* 509:216-221,2019.
173. Kong MS, \*Tane-Hashimoto A, Yokosuka T (5/12), \*Saito T. Inhibition of T cell activation and function by the adaptor protein CIN85. *Sci Signal.* 12:1609-1625, 2019.
174. Okada M, Yokosuka T, (6/8), \*Yoshimura A. Blockage of core fucosylation reduces cell-surface expression of PD-1 and promotes anti-tumor immune responses of T cells. *Cell Rep.* 1; 20(5):1017-1028, 2017.
175. Saito F, Suenaga T (14/19), \*Arase H. Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors. *Nature.* 552:101-105, 2017.
176. \*Hashimoto-Tane A, Yokosuka T (4/7), \*Saito T. Micro-adhesion rings surrounding TCR microclusters are essential for T cell activation. *J Exp Med.* 213(8): 1609-1625, 2016.
177. 【書籍】 Badr MES, \*Yokosuka T (5/5). The multifaced role of PD-1 in health and disease. *Chronic*

- inflammation* pp441-457, Springer 2016
178. 【国際学会発表】 Suenaga T. The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Hyogo Sep 11 2019.
179. 【招待講演】 Yokosuka T (1/6). The 23rd JFCR-ISCC Antitumor in the US, Europe and Japan, Tokyo Dec 13 2018.
180. 【アウトリーチ活動】 横須賀忠 免疫ふしぎ未来 2019 主催（実行委員長）来場 2,430 名 2019 年 8 月 4 日  
計画・椎名班
181. 【雑誌論文】 \*Kulski JK, Suzuki S, Shiina T. Haplotype switching and dimorphic transposable elements in the human extended MHC class II region. *Front Genet.* 2021 in press.
182. Hosokawa K, Hosomichi K (16/20), \*Nakao S. HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution *Blood.* 2021 in press.
183. \*Kulski JK, Suzuki S, Shiina T (3/3). Crossover Maps of Polymorphic Transposable Elements and HLA Genes Within MHC Class I Haplotype Blocks and Junction. *Front Genet.* 11:594318, 2021.
184. \*Kisu I, Kato Y, Shiina T (25/25). First successful delivery after uterus transplantation in MHC-defined cynomolgus macaques. *J Clin Med.* 9:3694, 2020.
185. \*Kisu I, Emoto K, Shiina T (23/23). Clinical features of irreversible rejection after allogeneic uterus transplantation in cynomolgus macaques. *Sci Rep.* 10:13910, 2020.
186. Okano M, \*Shiina T (8/8). Identification of novel alleles and structural haplotypes of major histocompatibility complex class I and DRB genes in domestic cat by a newly developed NGS-based *Front Genet.* 11:750, 2020.
187. Yamamoto F, Mizutani A, \*Shiina T (15/15). Capturing differential allele-level expression and genotypes of all classical HLA loci and haplotypes by a new capture RNA-Seq method. *Front Immunol.* 11:941, 2020.
188. Miyamae J, Yagi H, \*Shiina T (9/9). Evaluation of alloreactive T cells based on the degree of MHC incompatibility using flow cytometric mixed lymphocyte reaction assay in dogs. *Immunogenetics* 71:635-645, 2019.
189. \*Kisu I, Ishigaki H, Shiina T (24/24). Long-term outcome and rejection after allogeneic uterus transplantation in cynomolgus macaques. *J Clin Med.* 8:1572, 2019.
190. Shiina T (1/12), Suzuki S, \*Blancher A. Cynomolgus macaque IL37 polymorphism and control of SIV infection. *Sci Rep.* 9:7981, 2019.
191. Takezaki A, Hosomichi K (6/9), \*Yasutomo K. A homozygous SFTPA1 mutation drives necroptosis of type II alveolar epithelial cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 216:2724-2735, 2019.
192. Hirata J, Hosomichi K (2/19), \*Okada Y. Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population. *Nat Genet.* 51:470-480, 2019.
193. Suzuki S, Morishima S, \*Shiina T (17/17). Reference grade characterization of polymorphisms in full-length HLA class I and II genes with short-read sequencing on the Ion PGM system and long-reads generated by Single Molecule, Real-time (SMRT) Sequencing on the PacBio platform. *Front Immunol.* 9:2294, 2018.
194. Miyamae J, \*Shiina T (10/10). Identification of novel polymorphisms and two distinct haplotype structures in dog leukocyte antigen class I genes: DLA-88, DLA-12 and DLA-64. *Immunogenetics.* 70:237-255, 2018.
195. \*Shiba Y, Shiina T (12/18), Ikeda U. Allogeneic Transplantation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Regenerates non-Human Primate Hearts. *Nature* 538:388-391, 2016.
196. 【国際学会発表】 Tamaki K, Shiina T (12/13), Masuzaki H. 61st ASH Ann Meet and Expo, USA, Nov 13, 2019.
197. Hosomichi K (1/5), Shiina T (3/5), Inoue I. The 13th Int Congress of Human Genetics, Kyoto, April 6, 2016.
198. 【招待講演】 細道一善 ゲノム解析技術の革新と医学 第 56 回日本移植学会 Web, 2020 年 11 月 1 日
199. 椎名 隆, NGS による HLA DNA タイプ 第 36 回日本染色体遺伝子検査学会総会 東京 2018 年 12 月 16 日
200. 【産業財産権】 出願番号：(国際) PCT/JP2017/003902 細道一善(1/4) PROBE SET 2017 年 3 月 2 日
201. 【アウトリーチ活動】 椎名 隆 文部科学省知の拠点 To Collabo、DNA 抽出実験、2016 年 8 月 5-6 日  
公募班
202. 【雑誌論文】 \*Okumura M (1/13), Inaba K. A unique leucine-valine adhesive motif, *Structure.* 29 1-14, 2021.
203. Okumura M (1/3), \*Inaba K. [Review] Visualization of structural dynamic, *Curr Opin Struct Biol.* 66:49-57 2021.
204. Okada S, \*Okumura M (3/4), \*Muraoka T. Conjugate of Thiol and Guanidyl Units with, *Molecules.* 26: 879 2021.
205. \*Morishima S (1/16), Morishima Y. Transplantation. Individual, *Bone Marrow Transplant.* 56:646-654, 2021.
206. Kanemura S, \*Okumura M (4/4). PDI Family Members as Guides for Client, *Int J Mol Sci.* 21: E9351, 2020.
207. Matsusaki M, \*Okumura M (6/6). Protein Disulfide Isomerase, *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1864: 129338, 2020.
208. Tomori S, \*Morishima S (2/19), Masuzaki H. Transplant-related, *Bone Marrow Transplant.* 55:233-241, 2020.
209. Okuno Y, Morishima S (27/38), \*Kimura H. Defective Epstein-Barr virus in, *Nat Microbiol.* 4:404-413, 2019.
210. Yumimoto K (1/4), \*Nakayama KI. Potentials of C-C motif chemokine, *Cancer Sci.* 110(7): 2090-2099, 2019.
211. Tamaki K, \*Morishima S (2/27), Masuzaki H. Evaluation of two prognostic, *Cancer Sci.* 109:2286-2293, 2018.
212. \*Morishima S (1/13), Morishima Y. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects, *Blood.* 131:808-817, 2018.
213. \*Morishima Y, Morishima S (12/15), Yabe T. Japanese Cord Blood, *Stem Cells Transl Med.* 7:173-179, 2018.
214. 【産業財産権】 奥村正樹(1/5) 特願 2021- 033583 タンパク質のフォールディング剤 2021 年 3 月 3 日
215. 奥村正樹(1/5) 特願 2020-100517 液滴及びその製造方法 2020 年 6 月 9 日  
ニューズレターの発刊と領域ホームページ
216. 第 1 号 2017 年 11 月、第 2 号 2018 年 8 月、第 3 号 2019 年 12 月、第 4 号 2021 年 6 月予定、各 800 部
217. <http://www.tokyo-med.ac.jp/neoself/index.html>

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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いる点が挙げられる。この先進的かつ質の高いテクノロジーを班員に積極的に供与し、ネオ・セルフ研究に資することは本領域立ち上げ時からの基本方針である。このテクノロジー供与をはじめとする領域内共同研究は、**総括班**が主宰する**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**における研究者同士の密な情報交換が源となり創出された。また、2018年7月10日～11日に開催した**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、領域内研究の深化や国際共同研究の立案に貢献した。具体的な連携体制とその成果は以下の通りである。

研究代表者	分担研究者	連携体制（共同研究者）	共同研究による発表論文（論文発表者；共同研究先の順）
松本 満	吉開 泰信	吉開、細道、岸班	<i>Life Sci. Alliance</i> 2019（吉開；松本）
小笠原 康悦		西川、岸班、横須賀班、松本班、西村、椎名班、田中班、新田班、畠山班	<i>JCI Insight</i> 2021（西川；小笠原）
宇高 恵子	西村 泰治	岸班、椎名班、荒瀬班、小笠原班、西村	
岸 裕幸		横山班、宇高班、河本班、口丸班、松本班、西村、吉開、細道	<i>Blood</i> 2017（細道；岸） <i>OncoImmunology</i> 2018（西村；岸） <i>J. Immunol.</i> 2018（吉開；岸） <i>Blood Advances</i> 2018（細道；岸） <i>Haematologica</i> 2021（細道；岸）
横山 茂之	笹月 健彦	荒瀬班、横須賀班	
横須賀 忠	末永 忠広	横山班、竹馬班	
椎名 隆	細道 一善	杉田班、森島班、松本班、宇高班、岸班	<i>Blood</i> 2017（細道；岸） <i>J. Immunol.</i> 2018（松本；細道） <i>J. Immunol.</i> 2019（杉田；椎名） <i>J. Autoimmunity</i> 2018（松本；細道） <i>Int. Immunol.</i> 2020（松本；細道） <i>Haematologica</i> 2021（細道；岸）
以下は公募班員による。			
畠山 鎮次		小笠原班、荒瀬班	
山下 政克		北村班	
穂積 勝人		堀班、松本班	<i>J. Immunol.</i> 2018（松本；穂積）
新田 剛		小笠原班、松本班、竹馬班	
荒瀬 尚		竹馬班	
山崎 小百合		改正班	<i>J. Immunol.</i> 2018（山崎；改正） <i>J. Invest. Dermatol.</i> 2019（山崎；改正）
改正 恒康		山崎班、山本班、岸班、横山班	<i>Int. Immunol.</i> 2019（改正；山本）
藤本 ゆかり		木村班	
竹馬 俊介		荒瀬班、横須賀班	<i>Cell Reports</i> 2017（竹馬；横須賀） <i>J. Immunol.</i> 2021（竹馬；荒瀬）
田中 芳彦		小笠原班、松本班	
秋山 伸子		松本班	
森島 聡子		椎名班	<i>Blood</i> 2018（森島；椎名）
口丸 高弘		岸班	

## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

研究領域全体を通じ、研究推進を図るべく研究費の効果的使用を行った代表例を以下に示す。

### ○ 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 Ti ECLIPSE 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。さらに、本顕微鏡を管理する横須賀班では、ニコインスティック超解像用画像解析装置、高性能大型防振台、超解像用5レーザーユニット、デジタル CMOS カメラセットを追加装備し、同じく設置済みの Leica 共焦点レーザー顕微鏡 SP8 に Hybrid Detector を装備し、ネオ・セルフを対象とする MHC 分子1分子の挙動やクラスター形成の有無などを低コストで超解像に対応することで、横須賀班の研究のみならず、領域内他班の研究に用いた（横山班、竹馬班に供与）。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）（松本班、岸班、宇高班、椎名班、横須賀班、新田班、畠山班、田中班との共同研究）、横須賀班の SONY セルソーター SH800 を用いたセルソーティングによる癌免疫や疾患感受性などを鑑みた汎用性の高い MHC 分子導入細胞、CAR-T 細胞などの細胞樹立、フローサイトメーター（CytoFLEX S）はミスフォールド蛋白質/MHC 複合体解析に使用した（小笠原班、横山班、竹馬班との共同研究）。また、椎名班の HLA 遺伝子をはじめとした網羅的ゲノム解析（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松本班、宇高班、岸班、杉田班、森島班に提供した。

### ○ 各班における研究費

各班の研究費は、各班内の研究遂行に必要な物品（実験消耗品、実験動物）購入・維持、領域研究の発信と情報収集目的での関係学会への参加、Spring-8 など特殊機材使用にかかる費用・旅費（横山班）、研究スタッフの人件費など各班ごとに適切かつ効果的に使用された。本領域の特徴として、上記特殊設備を用いた小笠原班、横須賀班、椎名班による領域内への最先端技術供与のほか、各研究班が有する資材や技術を広く班員に供与することによって、効果的に研究費を執行してきた。岸班による TCR および抗体解析・クローニング技術は、松本班、横山班、宇高班、横須賀班、椎名班、河本班、口丸班、荒瀬班に供与された。また、宇高班による MHC 分子ごとに結合するペプチド予測とペプチド合成技術は、荒瀬班に提供された。横山班による構造解析技術は、横須賀班、改正班との共同研究に供された。

### ○ 総括班

総括班では、上記設備への研究費の拠出に加え、計画班開始年度のキックオフシンポジウム、定期的研究進捗状況の総括のための班員全員参加の全体班会議を計4回開催した。また、計画班員による計画班運営を適切に行うため、アドバイザー、文部科学省学術調査官も交えて助言を仰ぎながら総括班会議を計9回開催した。また、総括班の役割としての若手研究者の育成を目的に、若手の会を計3回開催した。これらの会合の会場設営、一部旅費などに総括班費用、キックオフシンポジウムにおける特別講演者として大阪大学・坂口志文教授の招聘、各班会議などでのアドバイザーの旅費、宿泊費などを拠出した。また、国内研究者へのネオ・セルフの発信のためにニューズレターを合計3号発刊しており（第4号を発行準備中）、印刷費、郵送費、さらに国内外に向けたアウトリーチ活動のための、日本語／英語の領域

ホームページ作成・管理費用とサーバー費用を拠出した。これらの業務を円滑に行うための事務職員の  
人件費においても有効に使用した。

### ○ 国際活動支援班

2017年の第1回国際シンポジウム開催の会場費、海外研究者4名（Monash大学 Jamie Rossjohn 教授、  
Washington 大学 Kenneth Murphy 教授、同 Takeshi Egawa 教授、Alabama 州立大学 David D. Chaplin 教授）  
を招聘し、旅費、宿泊費を拠出した。国際シンポジウムで招聘した研究者と希望する領域班員とが1対1  
で面談を行える時間を設けるなど有意義な機会も創出した。また、松本班と Helsinki 大学および  
Washington 大学、横山班と Cardiff 大学および Monash 大学、横須賀班と Baylor 大学との国際共同研究で  
の現地滞在費用と旅費を拠出し、領域の研究推進のみならず、海外への本領域研究の広報活動にも貢献  
した。また、領域内で作出した多数の新規遺伝子改変動物を米国ジャクソン研究所へ委託するための費  
用として使用し、本領域の国際的プレゼンスを高めることを図った。さらに、General transcription factor  
2-I (GTF2I) はヒト胸腺腫のサブタイプ特異的にアミノ酸変異 (L424H) を起こすことが報告さ  
れているため変異型 GTF2I に対する抗体を作製し、胸腺腫に合併する自己免疫病態との関連を  
検証すべく国内外の研究者コミュニティへの配布を進めている。

以上のように、計画班のみならず公募班を含め、各班においては研究費を適切に、かつ効果的に管理・  
運用した。

### ○ 研究費の繰越について

研究費の繰越については、研究協力者退職に伴う研究中断（横山班）のほか、ミスフォールド蛋白質/HLA  
分子複合体のネオ・セルフと自己免疫疾患の関係を示す論文査読に対する実験追加（横須賀班）、Aire 遺  
伝子と新規転写因子の二重欠損マウスによる新たな機能解析の必要性（秋山班）、成人 T 細胞白血病にお  
ける HLA 発現様式の解析の臨床サンプル数の増加の必要性（森島班）といった概ね領域研究をさらに推  
進することに不可欠といった事由でなされている。しかし、新型コロナウイルス感染症蔓延に伴う繰越  
事由も無視できないものとなっている。特に、研究遂行に必須なネオ・セルフ抗原と MHC のテトラマー  
作製を米国 NIH に依頼していたものの、米国での平常研究が停止したことで一時停止を余儀なくされ（横  
須賀班）、米国ベイラー医科大学との共同研究による CAR-T 細胞によるネオ・セルフ抗原認識の研究も、  
日本からアメリカへの出入国が難しく、現地での共同研究の遂行を中断せざるをえないという事由が生  
じている。また、他にも実験手技、技術の供与、提供といった国内外の共同研究者と直接面会を要する研  
究、サンプル解析、解析用試薬の欠品や納品遅滞、緊急事態宣言に伴う研究施設への立入制限といった事  
由による繰越がなされている（松本班、森島班、藤本班、関谷班、鏑田班）。さらに、総括班においても、  
往来が自粛されたことによるサイトビジットの延期、オンライン開催となった日本生物物理学会へは、  
当時の情報セキュリティの問題や研究班の成果をオンラインでのみの訴求力低下への懸念などから参加  
を見合わせたこと、対面開催に意義を有すると考えている第4回若手の会の開催の延期、研究班の研究  
総括のためのクロージングシンポジウムと目し共催を予定していた Kyoto T Cell Conference の延期など、  
拠出を予定していた項目の次年度使用のための繰越を行った。

このように国際活動支援班は COVID-19 蔓延の影響を大きく受けており、前述の横須賀班班員の渡米、  
国際シンポジウムである Kyoto T Cell Conference への拠出の延期をはじめとして研究期間延長（令和4年  
3月末日まで）が必要となった。

## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本研究領域は、「② 当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」として発足した。

免疫細胞がどのようなメカニズムによって自己免疫応答やアレルギー反応を起こすかという謎の解明は免疫学における最重要課題の一つである。この難題に対して「ネオ・セルフ」という新たなコンセプトの提案のもと、分子生物学、細胞生物学、構造生物学の総力を結集して数十人規模の連携体制で研究に取り組むことは、我国の免疫学の推進にきわめて大きな意義をもつものであった。具体的成果については別資料に譲るが、本研究領域遂行の妥当性を示す事例として、本領域活動中の2018年にPD-1阻害が癌治療に寄与することの実証によりノーベル賞が授与されたことが挙げられる。長らくその有効性が確立されてこなかった癌の免疫療法が、CTLA-4やPD-1に対する抗体療法の開発によって飛躍的な進展を遂げたのである。しかしながら、癌抗原は本来自己抗原であり、免疫系が認識し攻撃を仕掛ける癌抗原の実体は不明のままである。この点について宇高班（分担研究者・西村）の研究は、強力に免疫応答を誘導できる癌抗原の全貌解明に迫るものであり、CTLA-4やPD-1抗体によるチェックポイント療法を補完する抗原特異的癌免疫療法の基盤作りに貢献している。すなわち、このような癌ペプチド-MHC複合体はT細胞が全く反応性を示さないセルフとは異なる抗原であり、まさにネオ・セルフと定義し、その詳細を追求したことの適切さを支持するものである。同様に、2018年4月には班員の笹月と横山は、胸腺およびT細胞の発見者であるJacques Miller教授を豪州に訪ね意見交換を行ったが（ニュースレター第3号に報告）、Miller教授はその功績により、やはり本領域の研究期間中の2018年に日本国際賞を、また翌2019年にはラスカー賞を受賞した。このことは、胸腺を研究対象とする本領域の多くの会員にとって大変喜ばしい出来事であり、本領域の活動が正にタイムリーに行われていたことを示す事例と言える。翻って、本研究領域で5年間に渡り取り組んだ自己免疫疾患やアレルギーの原因追求は免疫システムの本質的な意味を問う課題であり、かつて物理学者シュレディンガーが問いかけ、今なお全ての生命学者が問い続ける「生命とは何か」という問いと同格のものである。20世紀の分子生物学の誕生によってサイトカイン、免疫受容体、遺伝子再構成の存在などの実体が次々と明かされて来たことは特筆すべきだが、その反面、「免疫細胞がどのように反応対象を認識し、どう反応するか」という基本原理の解明は大きく遅れを取っていると言わざるをえない。一方、同じく未解決ではあるが、HLAと疾患感受性の関係は自己免疫疾患やアレルギーの原因究明に大きな突破口を与えるものであるとの認識は世界中の免疫学者によって共有されている。この点において本領域は、先行研究領域「HLA進化と疾病」の理念を引き継ぎ発展させることができた。一連の活動は我国の免疫学研究が世界の免疫学研究に対して、「免疫細胞による抗原認識機構」という根本的課題に真正面から取り組む姿勢を顕示したものである。2018年7月に開催した国際シンポジウムには構造生物学を駆使したT細胞の抗原認識機構の研究において世界のトップランナーであるJamie Rossjohn教授を豪州から、また世界で最も広く読まれている免疫学テキスト**Immunobiology**の責任編集者であるKenneth Murphy教授を米国から招聘し、私達の提唱するネオ・セルフ概念の妥当性について賛同を得ることができた。本来であれば本領域の最終年度にあたる2021年3月に多数の世界的免疫学者と若手研究者を招集して国際シンポジウムを開催し、「ネオ・セルフ」のさらなる啓発に取り組む予定であったが、COVID-19の蔓延により中止せざるをえなかったことは誠に残念である。幸い国際活動支援班については2022年3月末までの研究期間延長が認められているので、COVID-19の感染状況をふまえつつ、本領域活動の総仕上げとして再び国際シンポジウムを開催することも視野に入れて取り組んでいきたいと考えている。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和3年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

### 若手研究者の海外派遣

上述のごとく、国際活動支援班予算を利用して若手研究者（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 教授の研究室に3ヶ月間にわた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、実際に海外派遣された若手研究者本人の個人的体験にとどめずに、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。また、同学生の派遣を通じて著明免疫学者との交流も生まれ、2018年7月10日～11日で開催した「The 1st International Symposium on NEO-SELF」には米国 National Academy 会員である上記 Kenneth Murphy 教授の招聘につながった点は意義深い。

### 若手の会の開催

次世代研究者の育成、若手研究者の研究交流を目的とした「ネオ・セルフ若手の会」を2017年度～2019年度の各年度ごとに1回、計3回開催した（2020年度はコロナ禍のため1年延期しての開催を計画中）。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。第1回には海外での研究活動に対してより興味を持たせるよう、16年間に渡り米国で研究生活を送っておられる日本人研究者（米国・ワシントン大学医学部・Associate professor 栄川健博士／現 Professor）を「ネオ・セルフ若手の会」に招聘し、米国での研究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関する意識の向上を図った。この若手の会での発表件数は1年目は45件であったが、2年目には60件、3年目には72件と回を重ねるごとに増加し、ネオ・セルフ若手の会は若手研究者コミュニティ形成のために重要な役割を果たしたと言える。

以下に具体的なプログラム内容を記す。

第1回：2018年1月9日(火)～10日(水)、兵庫県立淡路夢舞台国際会議場（兵庫）

口頭発表23件、ポスター発表22件

第2回：2019年1月10日(木)～11日(金)、ニューウェルシティ湯河原（静岡）

口頭発表26件、ポスター発表34件

第3回：2020年1月10日(金)～11日(土)、ラフォーレリゾート修善寺研修センター（静岡）

口頭発表29件、ポスター発表43件

## 12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

本領域発足時より、以下の3名の専門家に総括班評価者を依頼し、免疫学（菅村和夫先生）／ゲノム学（徳永勝士先生）／構造生物学（高木淳一先生）の観点から評価をいただいた。本事後評価時における各評価者からのコメントを以下に記す。

### 菅村和夫先

#### 東北大学医学系研究科・客員教授（本領域発足時の職位）

本領域研究では、過剰な免疫応答に起因する自己免疫やアレルギー疾患あるいは不十分な免疫応答により重症化する腫瘍や感染症の発症要因となる異常な免疫応答に関わる抗原を「ネオ・セルフ」と定義して、その実態解明に取り組み、以下の優れた研究成果が挙げられた。

松本班は自己免疫の主因とされる転写因子 Aire とは異なる免疫調節遺伝子もネオ・セルフ発現制御を介して自己免疫疾患に関与することを示した。小笠原班は従来 Pd ハプテンによる抗原性の付与ではなく、Pd による p-MHC から成るネオ・セルフの発現量の変化が金属アレルギーの原因となることを示した。宇高班はネオ・セルフの予測 platform の開発や網羅的なゲノム発現解析から、腫瘍免疫に関わる多くのネオ・セルフを同定した。岸班は単一 T 細胞から TCR $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖のペアを正確に同定する手技を開発し、様々な腫瘍細胞に発現するネオ・セルフや免疫疾患でのネオ・セルフの同定を可能にした。横山班はスギ花粉症のネオ・セルフが HLA-DP5 の 6 量体構造をとり、その受容体 TCR も多量体を形成し、この多量体構造が T 細胞活性化に普遍的な現象であることを示した。横須賀班はミスフォールド蛋白質がネオ・セルフとなり、自己抗体産生を誘導することを示した。椎名班は革新的なゲノム解析技術を開発し、日本人の HLA 関連疾患の解析に大きく貢献した。荒瀬班はマラリア原虫の Rifin が MHC-I 類似構造をとり、MHC-I に代わって抑制性受容体へ結合するために免疫応答が抑制されることを示した。保仙班は腫瘍免疫でのネオ・セルフがペプチド配列の違いだけではなく、高次構造の違いでも生じることを示した。

これらの研究成果は、その多くが難病とされる種々免疫疾患の発症機構の解明や治療法の開発に大きく貢献するばかりではなく、新たながん免疫療法の開発にも直結することで、高く評価できる。

### 徳永勝士先生

#### 東京大学大学院医学系研究科・教授（本領域発足時の職位）

本研究領域は、免疫応答における新たな識別様式として「ネオ・セルフ」の概念を提唱して、腫瘍免疫を含む各種の疾患発症と MHC (HLA) の関連の機序を解明しようとするものである。領域設定期間中に多くの注目すべき成果が得られたことは高く評価される一方で、「ネオ・セルフ」概念による疾患と MHC の関連の体系的あるいは統合的理解に向けて、より一層の成果が望まれる。

以下、各計画班における成果について述べる。松本班では、注目される Aire 依存的な自己抗原の発現以外に胸腺内での自己寛容に寄与する機序の存在が示唆されるという興味深い知見が得られたが、ネオ・セルフ自体の解析が今後の課題である。小笠原班はパラジウムによる金属アレルギーを解析し、p-MHC の発現低下によるネオ・セルフの生成という新たな知見を得た。この現象が他の金属アレルギーにおいても普遍的であるのか、今後の検討を期待する。宇高班は腫瘍免疫を主題として、HLA 結合性腫瘍抗原ペプチドの新たな予測プラットフォームを構築した。また、細胞障害性 T 細胞とヘルパー T 細胞を同時に誘導する腫瘍抗原ペプチドを用いる腫瘍免疫系の開発と応用を行った。岸班では単一細胞レベ

ルの TCR 解析技術を確立し、他の計画班や公募班との活発な共同研究によって腫瘍や妊娠における反応性 TCR を解析したことは特筆すべき活動である。横山班ではネオ・セルフの立体構造解析を主題として、スギ花粉抗原-HLA-TCR 複合体の多量体構造による強い免疫応答の惹起という興味深い知見を得た。今後は、このような現象の普遍性についての検討も期待される。横須賀班ではネオ・セルフとしてのミスフォールド蛋白と HLA の複合体による自己免疫疾患の発症機序の理解が進んだ。その過程で発見されたヒト LILRB1, B2 とマラリア原虫の Rifin の結合によるヒト免疫系からの逃避機構は高く評価される。椎名班は HLA のゲノミクス、エピゲノミクス解析のための技術開発を進め、各種疾患患者検体の解析に応用した。今後、抗原ペプチドや TCR 解析も加えて発症機序の解明にも寄与していただきたい。

## 高木淳一先生

### 大阪大学蛋白質研究所・教授（本領域発足時の職位）

新学術領域研究「ネオ・セルフの生成・機能・構造」は、正常な「自己抗原-MHC 複合体」とは質的、量的に異なる種々の形態を取る「自己抗原-MHC 複合体」を新たに「ネオ・セルフ」と定義し、その実体解明に挑んだ。この概念を設定することによって初めて、自己免疫疾患やアレルギー、そして自己の細胞である腫瘍細胞に対する免疫応答の基本原則を精緻に理解できるというのが代表らの発足当時の意気込みであった。本領域は手法としては最新のテクノロジーを結集することを重視し、ゲノム・構造・イメージングの視点から様々な先端的手法を導入した。代表の松本らは Aire 欠損もしくは過剰に発現する遺伝子改変マウスやその mTEC の Single-cell 解析などを駆使し、胸腺内での免疫寛容誘導の機構に関して新しい仮説を見出しつつある。計画班員の小笠原らは高精度 TCR 遺伝子解析技術の基盤となる遺伝子特異的非バイアス増幅法を開発して TCR レポートリー解析を行い、金属ハプテンで修飾された p-MHC に特異的な TCR の同定に成功した。計画班員の宇高らは CRISPR/Cas9 システムを用いた TAP 欠損細胞の作製や質問学習法を活用したペプチド自動予測 platform の開発を達成し、新規の腫瘍抗原ペプチドを同定することに成功した。岸班は癌細胞に対する TCR 反応性を網羅的に解析する方法（cFIT 法）や抗原ペプチドをパルスした抗原提示細胞に対する TCR の反応性を網羅的に解析する TCR-TAP-Jurkat 法を開発し、椎名班では、ゲノム、遺伝子多型、遺伝子発現、転写調節、エピジェネティクス制御に関する種々の革新的な解析技術を開発している。これらの新技術はそれぞれの班の課題解決に積極的に活かされ、投稿中を含む多くの論文発表につながった。単なる研究成果だけでなく、計画班、公募班を含めた共同研究が多数行われ、著名な海外研究者の招聘や逆にそれらのラボへの若手研究者の派遣、国際シンポジウムの開催などを通してこの分野の人材育成と国際的な情報発信にも大きく貢献したと言える。

「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あったが、その目的は十分に達成されたと評価する。