

平成28年度～令和2年度
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）
（新学術領域研究（研究領域提案型））
研究成果報告書

「ネオ・セルフの生成・機能・構造」

令和5年6月

領域代表者 松本 満

徳島大学・先端酵素学研究所・教授

はしがき

長い間、「自己（セルフ）」対「非自己（ノン・セルフ）」の枠組みが免疫認識のフレームワークと考えられてきた。ところが、新学術領域研究（HLA進化と疾病）から、HLA同士のホモ会合体がT細胞に抗原提示するという事実、ならびにミスフォールド蛋白質がHLAと結合して自己抗体の標的になるという二つの事実が明らかになり、免疫細胞による抗原認識機構として「新たな自己（ネオ・セルフ）」の概念を創出するに至った。また、胸腺での自己寛容の成立、金属・薬剤アレルギー病態、腫瘍に対する免疫応答などの局面でも「ネオ・セルフ」という新たな枠組みを設定することで、これまで不明であった様々な謎が解ける可能性がある。本研究領域では構造生物学、ゲノム情報解析、イメージング、数理工学的アプローチ、1細胞解析などの多面的・最新の方法論を結集して新たな免疫認識機構を統合的に理解し、免疫難治性疾患の病態解明に取り組んだ。

1. 研究開始当初の背景

臓器移植の成否を決める主要組織適合複合体（Major histocompatibility complex : MHC）（ヒトでは Human leukocyte antigen (HLA) と呼ばれる）は主に白血球に発現され、個人ごとで多様性に富む。このHLA分子の型が、さまざまな疾患の感受性と関連するが、なぜHLAの型が疾患感受性を決めるのかという理由については未だに不明である。HLAによる疾患感受性は特に自己免疫疾患で多くの例がみられるが、大規模ゲノム解析によると、これまでのところ免疫異常が原因とは考えられていない統合失調症やナルコレプシーといった精神・神経疾患においてさえもHLAが重要な遺伝要因であることが明らかになっている。MHCの免疫学的役割の重要性については、MHCに関する発見に対してノーベル賞が授与されていることから明確である。他方、T細胞やB細胞といった免疫担当細胞が発現する抗原受容体（レセプター）が、どのように抗原を認識しているかについても十分に解明されているとは言いがたい。T細胞が抗原（ペプチド）を認識する際、抗原提示細胞が発現するMHCの溝にペプチドがはさまった状態でT細胞抗原受容体によって認識されるが、実際にその構造を明らかにした研究は比較的少数にとどまる。同様に、薬物アレルギーや金属アレルギーの場合のT細胞による抗原認識の仕組みも不明な点が多く残されている。こうした未解決の問題は、MHCという謎の多い分子を軸に免疫細胞がどのように抗原を認識するかという基本的な問題を解くことによって解決されなければならない、それによって免疫が関係する病気の原因を明らかにできる可能性がある。こうした状況をふまえ、本研究領域では抗原提示細胞が発現する抗原を従来の「自己（セルフ）」および「非自己（ノン・セルフ）」の枠組みによって分類するのではなく、それに替わる新たな概念「新規自己（ネオ・セルフ）」を提案した。この新たな概念を適用することによって、これまで不明であったMHCと疾患感受性の謎や自己免疫疾患・アレルギーの原因などに迫ることが本研究領域のミッションである。

2. 研究の目的

従来、セルフは免疫細胞に対して免疫応答を引き起こさないことを原則として定義されてきた。しかしながら、実際にはセルフの抗原に対する免疫応答が自己免疫疾患の共通現象であることをふまえ、本研究領域では自己免疫応答を含め免疫反応を惹起する抗原をその起源を問わず「ネオ・セルフ」と定義するというコンセプトを打ち出した。この新規の抗原提示・抗原認識機構の詳細を明らかにすることによって免疫関連疾患の病態を解明するとともに、自己の細胞に由来する腫瘍組織に対する有効な腫瘍免疫誘導法への展開も目指した。一連の研究には最新のテクノロジーを集約し、これまで知られていなかったタイプの抗原ペプチド—MHC複合体（p-MHC）の実証と、このp-MHCが実際に病気の原因になることを示し、「ネオ・セルフ」の概念を確立することが本領域の研究目的である。

研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究

領域代表者 松本 満 (徳島大学・先端酵素学研究所・教授)

(総括班)

研究代表者 松本 満 (徳島大学・先端酵素学研究所・教授)

研究分担者 横須賀 忠 (東京医科大学・医学部・主任教授)

(国際活動支援班)

研究代表者 松本 満 (徳島大学・先端酵素学研究所・教授)

研究分担者 横須賀 忠 (東京医科大学・医学部・主任教授)

(計画・松本班)

研究代表者 松本 満 (徳島大学・先端酵素学研究所・教授)

研究分担者 吉開 泰信 (九州大学・生体防御医学研究所・学術研究員)

(計画・小笠原班)

研究代表者 小笠原 康悦 (東北大学・加齢医学研究所・教授)

(計画・宇高班)

研究代表者 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)

研究分担者 西村 泰治 (熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・名誉教授)

(計画・岸班)

研究代表者 岸 裕幸 (富山大学・学術研究部医学系・教授)

(計画・横山班)

研究代表者 横山 茂之 (国立研究開発法人理化学研究所・科技ハブ産連本部・特別招聘研究員)

研究分担者 笹月 健彦 (九州大学・高等研究院・特別主幹教授)

(計画・横須賀班)

研究代表者 横須賀 忠 (東京医科大学・医学部・主任教授)

研究分担者 末永 忠広 (福島県立医科大学・医学部・准教授)

(計画・椎名班)

研究代表者 椎名 隆 (東海大学・医学部・教授)

研究分担者 細道 一善 (金沢大学・医学系・准教授)

2 公募研究

平成 29 年度～平成 30 年度

(公募・畠山班)

研究代表者 畠山 鎮次 (北海道大学・医学研究院・教授)

(公募・野口班)

研究代表者 野口 恵美子 (筑波大学・医学医療系・教授)

(公募・木村班)

研究代表者 木村 元子 (千葉大学・大学院医学研究院・准教授)

(公募・新田班)

研究代表者 新田 剛 (東京大学・大学院医学系研究科・准教授)

(公募・堀班)

研究代表者 堀 昌平 (東京大学・大学院薬学系研究科・教授)

(公募・鏝田班)

研究代表者 鏝田 武志 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授)

(公募・杉田班)

研究代表者 杉田 昌彦 (京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授)

(公募・河本班)

研究代表者 河本 宏 (京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授)

(公募・荒瀬班)

研究代表者 荒瀬 尚 (大阪大学・微生物病研究所・教授)

(公募・山下班)

研究代表者 山下 政克 (愛媛大学・医学系研究科・教授)

(公募・山崎班)

研究代表者 山崎 小百合 (名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授)

(公募・改正班)

研究代表者 改正 恒康 (和歌山県立医科大学・先端医学研究所・教授)

(公募・藤本班)

研究代表者 藤本 ゆかり (慶應義塾大学・理工学部・教授)

(公募・竹馬班)

研究代表者 竹馬 俊介 (慶應義塾大学・医学部・講師)

(公募・穂積班)

研究代表者 穂積 勝人 (東海大学・医学部・教授)

(公募・北村班)

研究代表者 北村 大介 (東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・教授)

(公募・田中班)

研究代表者 田中 芳彦 (福岡歯科大学・口腔歯学部・教授)

(公募・谷内班)

研究代表者 谷内 一郎 (国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー)

(公募・斉藤班)

研究代表者 斉藤 隆 (国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー)

(公募・弓本班)

研究代表者 弓本 佳苗 (九州大学・生体防御医学研究所・特任助教)

(公募・森島班)

研究代表者 森島 聡子 (琉球大学・医学系研究科・准教授)

令和元年～令和2年度

(公募・木村班)

研究代表者 木村 元子 (千葉大学・大学院医学研究院・准教授)

(公募・堀班)

研究代表者 堀 昌平 (東京大学・大学院薬学系研究科・教授)

(公募・新田班)

研究代表者 新田 剛 (東京大学・大学院医学系研究科・准教授)

(公募・鏝田班)

研究代表者 鏝田 武志 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授)

(公募・杉田班)

研究代表者 杉田 昌彦（京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授）

（公募・依田班）

研究代表者 依田 成玄（京都大学・医学研究科・特定准教授）

（公募・河本班）

研究代表者 河本 宏（京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授）

（公募・荒瀬班）

研究代表者 荒瀬 尚（大阪大学，微生物病研究所，教授）

（公募・山本班）

研究代表者 山本 雅裕（大阪大学・微生物病研究所・教授）

（公募・保仙班）

研究代表者 保仙 直毅（大阪大学・医学系研究科・教授）

（公募・山崎班）

研究代表者 山崎 小百合（名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授）

（公募・改正班）

研究代表者 改正 恒康（和歌山県立医科大学・先端医学研究所・教授）

（公募・藤本班）

研究代表者 藤本 ゆかり（慶應義塾大学・理工学部・教授）

（公募・竹馬班）

研究代表者 竹馬 俊介（慶應義塾大学・医学部・講師）

（公募・伊藤班）

研究代表者 伊藤 美菜子（九州大学・生体防御医学研究所・准教授）

（公募・北村班）

研究代表者 北村 大介（東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・教授）

（公募・田中班）

研究代表者 田中 芳彦（福岡歯科大学・口腔歯学部・教授）

（公募・谷内班）

研究代表者 谷内 一郎 (国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー)

(公募・秋山班)

研究代表者 秋山 伸子 (国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・上級研究員)

(公募・関谷班)

研究代表者 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)

(公募・奥村班)

研究代表者 奥村 正樹 (東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教)

(公募・森島班)

研究代表者 森島 聡子 (琉球大学・医学系研究科・准教授)

(公募・口丸班)

研究代表者 口丸 高弘 (自治医科大学・医学部・講師)

3 交付決定額（配分額）

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
総計	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

(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る。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、本来ならば「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 で自己抗原の発現低下の他にも、今回新たに同定した免疫調節遺伝子の 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あった。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- γ 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 γ 6⁺ $\gamma\delta$ 型 T 細胞に対する特異抗体を樹立し、V γ 6⁺ $\gamma\delta$ 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。この成功の鍵は、単一細胞から正確に TCR α 鎖と β 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 を少しだけ『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 側の結晶構造解析を行い、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、研究分担者の笹月 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、その実態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これらの病態の解明に

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、免疫学研究にとどまらず、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ものと考えられる。

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23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、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られる。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 研究目的の主な成果

○ 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ていた（投稿中）。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。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 細胞に注目し、その胸腺での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- γ /IL-17 産生能が獲得されていること、2) IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞には Bcl2 依存性に DN3 から分化する CD5⁺Nk1.1⁻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⁺Nk1.1⁺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 γ 6 特異的モノクローナル抗体を樹立して V γ 6⁺ $\gamma\delta$ 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 SLAM-SAP 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- γ 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T細胞抗原受容体 (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を特定することが出来た。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が、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原因であると考えられた。研究を開始した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出来たとと言える。

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。さらに、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細胞の誘導による治療効果が観察された (*OncoImmunology* 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 解析法を進展させ、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 を取得出来ることを示した (*Cancer Immunol. Res.* 2018, *Eur. J. Immunol.* 2020)。これらの研究では、TIL の TCR レパートアを網羅的に解析したが、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にとどまり、多くの TCR の腫瘍反応性が解析されないまま残されていた。この点を改善するため、癌細胞に対する TCR の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⁺ 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⁺ 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/β2 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を使って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 様抗体を取得出来ることを示した (*Eur. J. Immunol.* 2021)。TCR レパートア解析では、正常妊娠で起こ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こらないこと (*Front. Immunol.* 2018)、CD8⁺ 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 を同定した (*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することが出来た。これらは計画班のみならず、公募班と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-II6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のクラスティングの構造基盤を解明することが出来た（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出来た（論文作成中）。研究分担者の笹月は、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な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各自己免疫疾患の 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（投稿中）。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、横須賀班はネオ・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索した。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・セルフ化が起こり、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ティ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。

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アレルがそれぞれ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 (*Nat. Genet.* 2019) (細道)。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関連疾患について報告した。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 の遺伝子多型性が胸腺「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 細胞療法が可能かどうかを検討し、インテグリンβ7 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・セルフはその構成アミノ酸によってのみ決まるのではなく、高次構造の違いによっても生み出されること、それを標的とする新たな腫瘍免疫の可能性を示すことができた。(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との、あるいは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 クラス 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供与を受けるとともに、松本に再凝集胸腺器官培養 (RTOC 法) の技術提供を行なった。新田班は小笠原と次世代シーケンスによる TCR 配列

決定に関する共同研究を行い、松本から Aire に関する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の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なった。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の樹状細胞の解析、および乾癬の IL-17 を中心とした炎症が血糖のコントロールに重要である可能性を示した。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 レベル解析を岸と共同で行った。さらに横山と s 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について NKT 細胞サブセットの検出とサイトカイン産生 profile に関する研究を行った。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

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。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。

6 研究発表

研究項目 A01：ネオ・セルフの機能的理解

計画・松本班

【雑誌論文】

1. Break TJ, Oikonomou V, Dutzan N, Desai JV, Swidergall M, Freiwald T, Chauss D, Harrison OJ, Alejo J, ...Matsumoto M (33/42), Hickman HD, Murphy PM, Anderson MS, Lim JK, Holland SM, Filler SG, Afzali B, Belkaid Y, Moutsopoulos NM, Lionakis MS. Aberrant type 1 immunity drives susceptibility to mucosal fungal infections. *Science*. 査読あり 371, 2021, 1-46.
2. Tun X, Hatano S, Mine K, Noguchi N, Iwakura Y, Sun X, Yoshikai Y. V γ 6(+) $\gamma\delta$ T cells are critical for protection against infection by Escherichia coli in mice. *Eur J Immunol*. 査読あり 51, 2021, 2093-2096.
3. Matsumoto M, Tsuneyama K, Morimoto J, Hosomichi K, Matsumoto M, Nishijima H. Tissue-specific autoimmunity controlled by Aire in thymic and peripheral tolerance mechanisms. *Int Immunol*. 査読あり 32, 2020, 117-131.
4. Hatano S, Tun X, Noguchi N, Yue D, Yamada H, Sun X, Matsumoto M, Yoshikai Y. Development of a new monoclonal antibody specific to mouse V γ 6 chain. *Life Sci Alliance*. 査読あり 2, 2019, 1-12.
5. Morimoto J, Nishikawa Y, Kakimoto T, Furutani K, Kihara N, Matsumoto M, Tsuneyama K, Kozono Y, Kozono H, Hozumi K, Hosomichi K, Nishijima H, Matsumoto M. Aire Controls in Trans the Production of Medullary Thymic Epithelial Cells Expressing Ly-6C/Ly-6G. *J Immunol*. 査読あり 201, 2018, 3244-3257.
6. 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*. 査読あり 86, 2018, 75-92.
7. Shimba A, Cui G, Tani-Ichi S, Ogawa M, Abe S, Okazaki F, Kitano S, Miyachi H, Yamada H, Hara T, Yoshikai Y, Nagasawa T, Schütz, Gikuta K. Glucocorticoids Drive Diurnal Oscillations in T Cell Distribution and Responses by Inducing Interleukin-7 Receptor and CXCR4. *Immunity*. 査読あり 48, 2018, 286-298.
8. 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*. 査読あり 199, 2017, 3959-3971.
9. Hatano S, Murakami T, Noguchi N, Yamada H, Yoshikai Y. CD5(-)NK1.1(+) $\gamma\delta$ T Cells that Develop in a Bcl11b-Independent Manner Participate in Early Protection against Infection. *Cell Rep*. 査読あり 21, 2017, 1191-1202.
10. 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 (18/21), Yano I, ..., T, Yamasaki S. C-Type Lectin Receptor DCAR Recognizes Mycobacterial Phosphatidyl-Inositol Mannosides to Promote a Th1 Response during Infection. *Immunity*. 査読あり 45, 2016, 1245-1257.

【国際学会発表】

11. Mitsuru Matsumoto (1/4). 20th Global Congress on Biotech, London, March 5-6, 2018.

【招待講演】

12. 松本満 Tissue-specific autoimmune response Pfizer Science Day 2017 横浜 2017年10月10
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

【主催シンポ】

14. 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
- 【雑誌論文】
16. Kosuge M, Furusawa-Nishii E, Ito K, Saito Y, Ogasawara K. Point mutation bias in SARS-CoV-2 variants results in increased ability to stimulate inflammatory responses. *Sci Rep*. 査読あり 10, 2020, 17766.
17. Onodera R, Asakawa S, Segawa R, Mizuno N, Ogasawara K, Hiratsuka M, Hirasawa N. Zinc ions have a potential to attenuate both Ni ion uptake and Ni ion-induced inflammation. *Sci Rep*. 査読あり 8, 2018, 2911.
18. Takeda Y, Suto Y, Ito K, Hashimoto W, Nishiya T, Ueda K, Narushima T, Takahashi T, Ogasawara K. TRAV7-2*02 Expressing CD8⁺ T Cells Are Responsible for Palladium Allergy. *Int J Mol Sci*. 査読あり 18, 2017, 1162.
19. 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*. 査読あり 17, 2017, 2338-2349.
20. Takeda K, Nakayama M, Hayakawa Y, Kojima Y, Ikeda H, Imai N, Ogasawara K, Okumura K, Thomas DM, Smyth MJ. IFN- γ is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoeediting. *Nat Commun*. 査読あり 8, 2017, 14607-14620.
- 【国際学会発表】
21. Ueda T, Ogasawara K (5/9). 28th European Conference on Biomaterials, Greece, Sep 4-8, 2017.
- 【招待講演】
22. 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
- 【産業財産権】
23. 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
- 【雑誌論文】
29. Yuba E, Sugahara Y, Yoshizaki Y, Shimizu T, Kasai M, Ueda K, Kono K. Carboxylated polyamidoamine dendron-bearing lipid-based assemblies for precise control of intracellular fate of cargo and induction of antigen-specific immune responses. *Biomater Sci*. 査読あり 9, 2021, 3076-3089.
30. Komatsu T, Shimizu T, Kanoh M, Miyakawa T, Satta Y, Yasukochi Y, Fujimoto R, Tada M, Machida K, Kataoka S, Ueda K. Development of a novel monoclonal antibody that binds to most HLA-A allomorphs in a conformation-dependent yet peptide-promiscuous fashion. *Immunogenetics*. 査読あり 72, 2020, 143-153.
31. Umemoto S, Haruta M, Sakisaka M, Ikeda T, Tsukamoto H, Komohara Y, Takeya M, Nishimura Y, Senju S. Cancer therapy with major histocompatibility complex-deficient and interferon β -producing myeloid cells derived from allogeneic embryonic stem cells. *Cancer Sci*. 査読あり 110, 2019, 3027-3037.
32. 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(+) T cells expressing converged T-cell receptor genes in vitro. *Oncoimmunology*. 査読あり 7, 2018, e1415687.
33. Irie A, Imamura T, Michibata Y, Kubo T, Takeda N, Shibuya I, Sogo S, Araki K, Nishimura Y. Accumulation of HLA-DR4 in Colonic Epithelial Cells Causes Severe Colitis in Homozygous HLA-DR4 Transgenic Mice. *Inflamm Bowel Dis*. 査読あり 23, 2017, 2121-2133.
34. Tsukamoto H, Fujieda K, Hirayama M, Ikeda T, Yuno A, Matsumura K, Fukuma D, Araki K, Mizuta H, Nakayama H, Senju S, Nishimura Y. Soluble IL6R Expressed by Myeloid Cells Reduces Tumor-Specific Th1 Differentiation and Drives Tumor Progression. *Cancer Res*. 査読あり 77, 2017, 2279-2291.
35. Hirayama M, Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Imamura Y, Sayem MA, Irie A, Yoshitake Y, Fukuma D, Shinohara M, Hamada A, Jono H, Yuba E, Kono K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakayama H, Nishimura Y. An oncofetal antigen, IMP-3-derived long peptides induce immune responses of both helper T cells and CTLs. *Oncoimmunology*. 査読あり 5, 2016, e1123368.
36. Tsukamoto H, Fujieda K, Senju S, Ikeda T, Oshiumi H, Nishimura Y. Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. *Cancer Sci*. 査読あり 109, 2018, 523-530.
- 【国際学会発表】
37. Nishimura Y (1/10), Tsukamoto H. AACR Meeting, Mar. 29-Apr.03, 2019, Atlanta.
- 【招待講演】
38. 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
- 【受賞】
40. 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
- 【産業財産権】
41. 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

【アウトリーチ】

43. 宇高恵子 第 23 回日本がん免疫学会総会会長公開シンポ 高地 2019 年 8 月 21 日

計画・岸班

【雑誌論文】

44. Ozawa T, Kobayashi E, Hamana H, Nakamura T, Lyu F, Hayashi A, Muraguchi A, Kishi H. Rapid and efficient generation of T-cell receptor-like antibodies using chip-based single-cell analysis. *Eur J Immunol*. 査読あり 51, 2021, 1850-1853.
45. Ozawa T, Ouhara K, Tsuda R, Munenaga S, Kurihara H, Kohno H, Hamana H, Kobayashi E, Taki H, Tobe K, Sugiyama E, Muraguchi A, Kishi H. Physiologic Target, Molecular Evolution, and Pathogenic Functions of a Monoclonal Anti-Citrullinated Protein Antibody Obtained From a Patient With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 査読あり 72, 2020, 2040-2049.
46. Morita K, Tsuda S, Kobayashi E, Hamana H, Tsuda K, Shima T, Nakashima A, Ushijima A, Kishi H, Saito S. Analysis of TCR Repertoire and PD-1 Expression in Decidual and Peripheral CD8(+) T Cells Reveals Distinct Immune Mechanisms in Miscarriage and Preeclampsia. *Front Immunol*. 査読あり 11, 2020, 1082.
47. Sukegawa K, Shitaoka K, Hamana H, Kobayashi E, Miyahara Y, Fujii K, Tsuda K, Saeki S, Nagata T, Ozawa T, Saito S, Fujii T, Muraguchi A, Shiku H, Kishi H. Relationship between T cell receptor clonotype and PD-1 expression of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Eur J Immunol*. 査読あり 50, 2020, 1580-1590.
48. Tsuda S, Zhang X, Hamana H, Shima T, Ushijima A, Tsuda K, Muraguchi A, Kishi H, Saito S. Clonally Expanded Decidual Effector Regulatory T Cells Increase in Late Gestation of Normal Pregnancy, but Not in Preeclampsia, in Humans. *Front Immunol*. 査読あり 9, 2018, 1934.
49. Okumura M, Ozawa T, Hamana H, Norimatsu Y, Tsuda R, Kobayashi E, Shinoda K, Taki H, Tobe K, Imura J, Sugiyama E, Kishi H, Muraguchi A. Autoantibodies reactive to PEP08 are clinically related with morbidity and severity of interstitial lung disease in connective tissue diseases. *Eur J Immunol*. 査読あり 48, 2018, 1717-1727.
50. 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 Tumorcidal TCRs from Tumor-Infiltrating Lymphocytes by Single-Cell Analysis. *Cancer Immunol Res*. 査読あり 6, 2018, 378-388.

【国際学会発表】

51. Kishi H (1/1). 17th International Congress of Immunology, Beijing, October 19-23, 2019.

【招待講演】

52. 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

【産業財産権】

53. 出願番号 特願 2020-128124 岸裕幸 (1/2) タンパク質複合体を発現する 2020 年 7 月 29 日
54. 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
55. 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
56. 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

【雑誌論文】

57. Liu Y, Soh WT, Kishikawa JI, Hirose M, Nakayama EE, Li S, Sasai M, Suzuki T, Tada A, Arakawa A, Matsuoka S, Akamatsu K, Matsuda M, Ono C, Torii S, Kishida K, Jin H, Nakai W, Arase N, ..., Arase H. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. *Cell*. 査読あり 184, 2021, 3452-3466.e3418.
58. Kato T, Yamamoto M, Honda Y, Orimo T, Sasaki I, Murakami K, Hemmi H, Fukuda-Ohta Y, Isono K, Takayama S, Nakamura H, Otsuki Y, Miyamoto T, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R, Matsubayashi T, Izawa K, Kaisho T. Augmentation of Stimulator of Interferon Genes-Induced Type I Interferon Production in COPA Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 査読あり 73, 2021, 2105-2115.
59. de Mingo Pulido Á, Hänggi K, Celas DP, Gardner A, Li J, Batista-Bittencourt B, Mohamed E, Trillo-Tinoco J, Osunmakinde O, Peña R, Onimus A, Kaisho T, Kaufmann J, McEachern K, Soliman H, Luca VC, Rodriguez PC, Yu X, Ruffell B. The inhibitory receptor TIM-3 limits activation of the cGAS-STING pathway in intra-tumoral dendritic cells by suppressing extracellular DNA uptake. *Immunity*. 査読あり 54, 2021, 1154-1167.e1157.
60. Sasai M, Ma JS, Okamoto M, Nishino K, Nagaoka H, Takashima E, Pradipta A, Lee Y, Kosako H, Suh PG, Yamamoto M. Uncovering a novel role of PLCβ4 in selectively mediating TCR signaling in CD8+ but not CD4+ T cells. *J Exp Med*. 査読あり 218, 2021, 1-21.
61. Chikuma S, Yamanaka S, Nakagawa S, Ueda MT, Hayabuchi H, Tokifuji Y, Kanayama M, Okamura T, Arase H, Yoshimura A. TRIM28 Expression on Dendritic Cells Prevents Excessive T Cell Priming by Silencing Endogenous Retrovirus. *J Immunol*. 査読あり 206, 2021, 1528-1539.
62. Alborzian Deh Sheikh A, Goma S, Li X, Routledge M, Saigoh K, Numoto N, Angata T, Hitomi Y, Takematsu H, Tsuiji M, Ito N, Kusunoki S, Tsubata T. A Guillain-Barré syndrome-associated SIGLEC10 rare variant impairs its recognition of gangliosides. *J Autoimmun*. 査読あり 116, 2021, 102571.
63. Masuda K, Kawamoto H. Possible NK cell-mediated immune responses against iPSC-derived cells in allogeneic transplantation settings. *Inflamm Regen*. 査読あり 41, 2021, 2.
64. Sakoguchi A, Saito F, Hirayasu K, Shida K, Matsuoka S, Itagaki S, Nakai W, Kohyama M, Suenaga T, Iwanaga S, Horii T, Arase H. Plasmodium falciparum RIFIN is a novel ligand for inhibitory immune receptor LILRB2. *Biochem*

- Biophys Res Commun.* 査読あり 548, 2021, 167-173.
65. Pradipta A, Bando H, Ma JS, Tanaka S, Sasai M, Yamamoto M. Plasmodium UIS3 avoids host cell-autonomous exclusion that requires GABARAPs but not LC3 and autophagy. *Parasitol Int.* 査読あり 83, 2021, 102335.
 66. Wang X, Asami S, Kitamura D. A novel cancer immunotherapy using tumor-infiltrating B cells in the APCmin/+ mouse model. *PLoS One.* 査読あり 16, 2021, e0245608.
 67. Sekiya T, Kagawa S, Masaki K, Fukunaga K, Yoshimura A, Takaki S. Regulation of peripheral Th/Treg differentiation and suppression of airway inflammation by Nr4a transcription factors. *iScience.* 査読あり 24, 2021, 102166.
 68. Andrews LP, Somasundaram A, Moskovitz JM, Szymczak-Workman AL, Liu C, Cillo AR, Lin H, Normolle DP, Moynihan KD, Taniuchi I, Irvine DJ, Kirkwood JM, Lipson EJ, Ferris RL, Bruno TC, Workman CJ, Vignali DAA. Resistance to PD1 blockade in the absence of metalloprotease-mediated LAG3 shedding. *Sci Immunol.* 査読あり 5, 2020, 1-28.
 69. Seo W, Shimizu K, Kojo S, Okeke A, Kohwi-Shigematsu T, Fujii SI, Taniuchi I. Runx-mediated regulation of CCL5 via antagonizing two enhancers influences immune cell function and anti-tumor immunity. *Nat Commun.* 査読あり 11, 2020, 1562.
 70. Kojo S, Ohno-Oishi M, Wada H, Nieke S, Seo W, Muroi S, Taniuchi I. Constitutive CD8 expression drives innate CD8(+) T-cell differentiation via induction of iNKT2 cells. *Life Sci Alliance.* 査読あり 3, 2020, 1-13.
 71. Ito-Kureha T, Miyao T, Nishijima S, Suzuki T, Koizumi SI, Villar-Briones A, Takahashi A, Akiyama N, Morita M, Naguro I, Ishikawa H, Ichijo H, Akiyama T, Yamamoto T. The CCR4-NOT deadenylase complex safeguards thymic positive selection by down-regulating aberrant pro-apoptotic gene expression. *Nat Commun.* 査読あり 11, 2020, 6169.
 72. Yasumatsu K, Nagao JI, Arita-Morioka KI, Narita Y, Tasaki S, Toyoda K, Ito S, Kido H, Tanaka Y. Bacterial-induced maternal interleukin-17A pathway promotes autistic-like behaviors in mouse offspring. *Exp Anim.* 査読あり 69, 2020, 250-260.
 73. Toriyama K, Kuwahara M, Kondoh H, Mikawa T, Takemori N, Konishi A, Yorozuya T, Yamada T, Soga T, Shiraishi A, Yamashita M. T cell-specific deletion of Pgam1 reveals a critical role for glycolysis in T cell responses. *Commun Biol.* 査読あり 3, 2020, 394.
 74. Hirano KI, Suganami A, Tamura Y, Yagita H, Habu S, Kitagawa M, Sato TH, Ozumi K. Delta-like 1 and Delta-like 4 differently require their extracellular domains for triggering Notch signaling in mice. *Elife.* 査読あり 9, 2020, 1-18.
 75. Tsukasaki M, Huynh NC, Okamoto K, Muro R, Terashima A, Kurikawa Y, Komatsu N, Pluemsakunthai W, Nitta T, Abe T, Kiyonari H, Okamura T, Sakai M, Matsukawa T, Matsumoto M, Kobayashi Y, Penninger JM, Takayanagi H. Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution. *Nat Metab.* 査読あり 2, 2020, 1382-1390.
 76. Nitta T, Tsutsumi M, Nitta S, Muro R, Suzuki EC, Nakano K, Tomofuji Y, Sawa S, Okamura T, Penninger JM, Takayanagi H. Fibroblasts as a source of self-antigens for central immune tolerance. *Nat Immunol.* 査読あり 21, 2020, 1172-1180.
 77. Morita D, Iwashita C, Mizutani T, Mori N, Mikami B, Sugita M. Crystal structure of the ternary complex of TCR, MHC class I and lipopeptides. *Int Immunol.* 査読あり 32, 2020, 805-810.
 78. Shima Y, Morita D, Mizutani T, Mori N, Mikami B, Sugita M. Crystal structures of lysophospholipid-bound MHC class I molecules. *J Biol Chem.* 査読あり 295, 2020, 6983-6991.
 79. Yoshida N, Shigemori K, Donaldson N, Trevisani C, Cordero NA, Stevenson KE, Bu X, Arakawa F, Takeuchi M, Ohshima K, Yoda A, Ng SY, Weinstock DM. Genomic landscape of young ATLL patients identifies frequent targetable CD28 fusions. *Blood.* 査読あり 135, 2020, 1467-1471.
 80. Kakiuchi N, Yoshida K, Uchino M, Kihara T, Akaki K, Inoue Y, Kawada K, Nagayama S, Yokoyama A, Yamamoto S, ..., Yoda A (27/55), ..., Hirota S, Ikeuchi H, Nakase H, Marusawa H, Chiba T, Takeuchi O, Miyano S, Seno H, Ogawa S. Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis. *Nature.* 査読あり 577, 2020, 260-265.
 81. Sakaguchi N, Sasai M, Bando H, Lee Y, Pradipta A, Ma JS, Yamamoto M. Role of Gate-16 and Gabarap in Prevention of Caspase-11-Dependent Excess Inflammation and Lethal Endotoxic Shock. *Front Immunol.* 査読あり 11, 2020, 561948.
 82. Nishiyama S, Pradipta A, Ma JS, Sasai M, Yamamoto M. T cell-derived interferon- γ is required for host defense to *Toxoplasma gondii*. *Parasitol Int.* 査読あり 75, 2020, 102049.
 83. Lee Y, Yamada H, Pradipta A, Ma JS, Okamoto M, Nagaoka H, Takashima E, Standley DM, Sasai M, Takei K, Yamamoto M. Initial phospholipid-dependent Irgb6 targeting to *Toxoplasma gondii* vacuoles mediates host defense. *Life Sci Alliance.* 査読あり 3, 2020, 1-16.
 84. Mizumoto Y, Hemmi H, Katsuda M, Miyazawa M, Kitahata Y, Miyamoto A, Nakamori M, Ojima T, Matsuda K, Nakamura M, Hayata K, Fukuda-Ohta Y, Sugiyama M, Ohta T, Orimo T, Okura S, Sasaki I, Tamada K, Yamaue H, Kaisho T. Anticancer effects of chemokine-directed antigen delivery to a cross-presenting dendritic cell subset with immune checkpoint blockade. *Br J Cancer.* 査読あり 122, 2020, 1185-1193.
 85. Kimura S, Nakamura Y, Kobayashi N, Shiroguchi K, Kawakami E, Mutoh M, Takahashi-Iwanaga H, Yamada T, Hisamoto M, Nakamura M, Udagawa N, Sato S, Kaisho T, Iwanaga T, Hase K. Osteoprotegerin-dependent M cell self-regulation balances gut infection and immunity. *Nat Commun.* 査読あり 11, 2020, 2020234.
 86. Inuki S, Hirata N, Kashiwabara E, Kishi J, Aiba T, Teratani T, Nakamura W, Kojima Y, Maruyama T, Kanai T, Fujimoto Y. Polar functional group-containing glycolipid CD1d ligands modulate cytokine-biasing responses and prevent

- experimental colitis. *Sci Rep*. 査読あり 10, 2020, 15766.
87. Kishi J, Inuki S, Kashiwabara E, Suzuki T, Dohmae N, Fujimoto Y. Design and Discovery of Covalent α -GalCer Derivatives as Potent CD1d Ligands. *ACS Chem Biol*. 査読あり 15, 2020, 353-359.
 88. Imura Y, Ando M, Kondo T, Ito M, Yoshimura A. CD19-targeted CAR regulatory T cells suppress B cell pathology without GvHD. *JCI Insight*. 査読あり 5, 2020, 1-16.
 89. Haniuda K, Fukao S, Kitamura D. Metabolic Reprogramming Induces Germinal Center B Cell Differentiation through Bcl6 Locus Remodeling. *Cell Rep*. 査読あり 33, 2020, 108333.
 90. Nomura A, Taniuchi I. The Role of CD8 Downregulation during Thymocyte Differentiation. *Trends Immunol*. 査読あり 41, 2020, 972-981.
 91. Liu M, Kuo F, Capistrano KJ, Kang D, Nixon BG, Shi W, Chou C, Do MH, Stamatiades EG, Gao S, Li S, Chen Y, Hsieh JJ, Hakimi AA, Taniuchi I, Chan TA, Li MO. TGF- β suppresses type 2 immunity to cancer. *Nature*. 査読あり 587, 2020, 115-120.
 92. Noguchi E (1/50), Akiyama M, Yagami A, Hirota T, Okada Y, ..., Seishima M, Tajiri A, Tomura A, Taniguchi H, Kojima H, Tanaka H, Sakai A, Morii W, Nakamura M, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M, Tamari M, Saito H, Matsunaga K. HLA-DQ and RBF1X1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 査読あり 144, 2019, 1354-1363.
 93. Yamada T, Nabe S, Toriyama K, Suzuki J, Inoue K, Imai Y, Shiraishi A, Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M. Histone H3K27 Demethylase Negatively Controls the Memory Formation of Antigen-Stimulated CD8(+) T Cells. *J Immunol*. 査読あり 202, 2019, 1088-1098.
 94. Asano T, Okamoto K, Nakai Y, Tsutsumi M, Muro R, Suematsu A, Hashimoto K, Okamura T, Ehata S, Nitta T, Takayanagi H. Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone. *Nat Metab*. 査読あり 1, 2019, 868-875.
 95. Tsubata T. CD72 is a Negative Regulator of B Cell Responses to Nuclear Lupus Self-antigens and Development of Systemic Lupus Erythematosus. *Immune Netw*. 査読あり 19, 2019, e1.
 96. Yamamoto Y, Morita D, Shima Y, Midorikawa A, Mizutani T, Suzuki J, Mori N, Shiina T, Inoko H, Tanaka Y, Mikami B, Sugita M. Identification and Structure of an MHC Class I-Encoded Protein with the Potential to Present N-Myristoylated 4-mer Peptides to T Cells. *J Immunol*. 査読あり 202, 2019, 3349-3358.
 97. Kotani S, Yoda A (2/24), Kon A, Kataoka K, Ochi Y, ..., Yoshizato T, Yoshida K, Nakagawa MM, Nannya Y, Kakiuchi N, Yamauchi T, Aoki K, Shiraishi Y, Miyano S, Maeda T, Maciejewski JP, Takaori-Kondo A, Ogawa S, Makishima H. Molecular pathogenesis of disease progression in MLL-rearranged AML. *Leukemia*. 査読あり 33, 2019, 612-624.
 98. Gong B, Kiyotani K, Sakata S, Nagano S, Kumehara S, Baba S, Besse B, Yanagitani N, Friboulet L, Nishio M, Takeuchi K, Kawamoto H, Fujita N, Katayama R. Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. *J Exp Med*. 査読あり 216, 2019, 982-1000.
 99. Shimizu Y, Kohyama M, Yorifuji H, Jin H, Arase N, Suenaga T, Arase H. Fc γ RIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules. *Int Immunol*. 査読あり 31, 2019, 303-314.
 100. Tsuchiya N, Zhang R, Iwama T, Ueda N, Liu T, Tatsumi M, Sasaki Y, Shimoda R, Osako Y, Sawada Y, Kubo Y, Miyashita A, Fukushima S, Cheng Z, ..., Kaisho T (20/25), Nishimura Y, Senju S, Endo I, Nakatsura T, Uemura Y. Type I Interferon Delivery by iPSC-Derived Myeloid Cells Elicits Antitumor Immunity via XCR1(+) Dendritic Cells. *Cell Rep*. 査読あり 29, 2019, 162-175.e169.
 101. Orimo T, Sasaki I, Hemmi H, Ozasa T, Fukuda-Ohta Y, ..., Kitauchi M, Yamaguchi T, Sato Y, Tanaka T, Hoshino K, Katayama KI, Fukuda S, Miyake K, Yamamoto M, Satoh T, Furukawa K, Kuroda E, Ishii KJ, Takeda K, Kaisho T (22/22). Cholera toxin B induces interleukin-1 β production from resident peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome. *Int Immunol*. 査読あり 31, 2019, 657-668.
 102. Tanoue T, Morita S, Plichta DR, Skelly AN, Suda W, Sugiura Y, Narushima S, Vlamakis H, Motoo I, Sugita K, ..., Kaisho T (15/28), ..., Bucci V, Inoue T, Kawakami Y, Olle B, Roberts B, Hattori M, Xavier RJ, Atarashi K, Honda K. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nature*. 査読あり 565, 2019, 600-605.
 103. Kishi J, Inuki S, Hirata N, Kashiwabara E, Yoshidome D, Ichihara O, Fujimoto Y. Structure-activity relationship studies of Bz amide-containing α -GalCer derivatives as natural killer T cell modulators. *Bioorg Med Chem Lett*. 査読あり 29, 2019, 970-973.
 104. Kondo T, Ando M, Nagai N, Tomisato W, Srirat T, Liu B, Mise-Omata S, Ikeda M, Chikuma S, Nishimasu H, Nureki O, Ohmura M, Hayakawa N, Hishiki T, Uchibori R, Ozawa K, Yoshimura A. The NOTCH-FOXO1 Axis Plays a Key Role in Mitochondrial Biogenesis in the Induction of Human Stem Cell Memory-like CAR-T Cells. *Cancer Res*. 査読あり 80, 2020, 471-483.
 105. Ito M, Komai K, Mise-Omata S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, Sakai R, Matsuo K, Nakayama T, Yoshie O, Nakatsukasa H, Chikuma S, Shichita T, Yoshimura A. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature*. 査読あり 565, 2019, 246-250.
 106. Koike T, Harada K, Horiuchi S, Kitamura D. The quantity of CD40 signaling determines the differentiation of B cells into functionally distinct memory cell subsets. *Elife*. 査読あり 8, 2019, 1-25.
 107. Ikezaki S, Cho T, Nagao JI, Tasaki S, Yamaguchi M, Arita-Morioka KI, Yasumatsu K, Chibana H, Ikebe T, Tanaka Y. Mild Heat Stress Affects on the Cell Wall Structure in *Candida albicans* Biofilm. *Med Mycol J*. 査読あり 60, 2019, 29-37.

108. Morii W, Sakai A, Ninomiya T, Kidoguchi M, Sumazaki R, Fujieda S, Noguchi E. Association of Japanese cedar pollinosis and sensitization with HLA-DPB1 in the Japanese adolescent. *Allergol Int.* 査読あり 67, 2018, 61-66.
109. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J, Ang W, Barr RG, Beaty TH, Becker AB, ..., Noguchi E (175/116), ..., Widén E, Willemsen G, Williams LK, Wouters IM, Yang JJ, Zhao JH, Moffatt MF, Ober C, Nicolae DL. Multiethnicity association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet.* 査読あり 50, 2018, 42-53.
110. Nabe S, Yamada T, Suzuki J, Toriyama K, Yasuoka T, Kuwahara M, Shiraishi A, Takenaka K, Yasukawa M, Yamashita M. Reinforce the antitumor activity of CD8(+) T cells via glutamine restriction. *Cancer Sci.* 査読あり 109, 2018, 3737-3750.
111. Suzuki J, Yamada T, Inoue K, Nabe S, Kuwahara M, Takemori N, Takemori A, Matsuda S, Kanoh M, Imai Y, Yasukawa M, Yamashita M. The tumor suppressor menin prevents effector CD8 T-cell dysfunction by targeting mTORC1-dependent metabolic activation. *Nat Commun.* 査読あり 9, 2018, 3296.
112. Koga S, Hozumi K, Hirano KI, Yazawa M, Terooatea T, Minoda A, Nagasawa T, Koyasu S, Moro K. Peripheral PDGFR α (+)gp38(+) mesenchymal cells support the differentiation of fetal liver-derived ILC2. *J Exp Med.* 査読あり 215, 2018, 1609-1626.
113. Kimura MY, Igi A, Hayashizaki K, Mita Y, Shinzawa M, Kadakia T, Endo Y, Ogawa S, Yagi R, Motohashi S, Singer A, Nakayama T. CD69 prevents PLZF(hi) innate precursors from prematurely exiting the thymus and aborting NKT2 cell differentiation. *Nat Commun.* 査読あり 9, 2018, 3749.
114. Inoue M, Okamoto K, Terashima A, Nitta T, Muro R, Negishi-Koga T, Kitamura T, Nakashima T, Takayanagi H. Arginine methylation controls the strength of γ c-family cytokine signaling in T cell maintenance. *Nat Immunol.* 査読あり 19, 2018, 1265-1276.
115. 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.* 査読あり 9, 2018, 701.
116. Muro R, Nitta T, Nakano K, Okamura T, Takayanagi H, Suzuki H. $\gamma\delta$ TCR recruits the Syk/PI3K axis to drive proinflammatory differentiation program. *J Clin Invest.* 査読あり 128, 2018, 415-426.
117. Tsubata T. Ligand Recognition Determines the Role of Inhibitory B Cell Co-receptors in the Regulation of B Cell Homeostasis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 査読あり 9, 2018, 2276.
118. Lino AC, Dang VD, Lampropoulou V, Welle A, Joedicke J, Pohar J, Simon Q, Thalmensi J, Baures A, Flühlner V, ..., Tsubata T (16/30), ..., Dahlke K, Loh G, Korniotis S, Goosmann C, Weill JC, Reynaud CA, Kaufmann SHE, Walter J, Fillatreau S. LAG-3 Inhibitory Receptor Expression Identifies Immunosuppressive Natural Regulatory Plasma Cells. *Immunity.* 査読あり 49, 2018, 120-133.e129.
119. Tenno M, Kojo S, Lawir DF, Hess I, Shiroguchi K, Ebihara T, Endo TA, Muroi S, Satoh R, Kawamoto H, Boehm T, Taniuchi I. Cbf β 2 controls differentiation of and confers homing capacity to prethymic progenitors. *J Exp Med.* 査読あり 215, 2018, 595-610.
120. Chen HM, van der Touw W, Wang YS, Kang K, Mai S, Zhang J, Alsina-Beauchamp D, Duty JA, Mungamuri SK, Zhang B, Moran T, Flavell R, Aaronson S, Hu HM, Arase H, Ramanathan S, Flores R, Pan PY, Chen SH. Blocking immunoinhibitory receptor LILRB2 reprograms tumor-associated myeloid cells and promotes antitumor immunity. *J Clin Invest.* 査読あり 128, 2018, 5647-5662.
121. Deng M, Gui X, Kim J, Xie L, Chen W, Li Z, He L, Chen Y, Chen H, Luo W, ..., Arase H (32/45), ..., Unni N, Lewis C, Chen GQ, Fu YX, Liao XC, An Z, Zheng J, Zhang N, Zhang CC. LILRB4 signalling in leukaemia cells mediates T cell suppression and tumour infiltration. *Nature.* 査読あり 562, 2018, 605-609.
122. Kayama H, Kohyama M, Okuzaki D, Motooka D, Barman S, Okumura R, Muneta M, Hoshino K, Sasaki I, Ise W, Matsuno H, Nishimura J, Kurosaki T, Nakamura S, Arase H, Kaisho T, Takeda K. Heme ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis through providing intestinal macrophages with noninflammatory profiles. *Proc Natl Acad Sci USA.* 査読あり 115, 2018, 8418-8423.
123. Gopinath S, Kim MV, Rakib T, Wong PW, van Zandt M, Barry NA, Kaisho T, Goodman AL, Iwasaki A. Topical application of aminoglycoside antibiotics enhances host resistance to viral infections in a microbiota-independent manner. *Nat Microbiol.* 査読あり 3, 2018, 611-621.
124. Arai Y, Yokoyama K, Kawahara Y, Feng Q, Ohta I, Shimoyama A, Inuki S, Fukase K, Kabayama K, Fujimoto Y. Time-lapse monitoring of TLR2 ligand internalization with newly developed fluorescent probes. *Org Biomol Chem.* 査読あり 16, 2018, 3824-3830.
125. Hibino S, Chikuma S, Kondo T, Ito M, Nakatsukasa H, Omata-Mise S, Yoshimura A. Inhibition of Nr4a Receptors Enhances Antitumor Immunity by Breaking Treg-Mediated Immune Tolerance. *Cancer Res.* 査読あり 78, 2018, 3027-3040.
126. Takatsuka S, Yamada H, Haniuda K, Saruwatari H, Ichihashi M, Renaud JC, Kitamura D. IL-9 receptor signaling in memory B cells regulates humoral recall responses. *Nat Immunol.* 査読あり 19, 2018, 1025-1034.
127. Tasaki S, Cho T, Nagao JI, Ikezaki S, Narita Y, Arita-Morioka KI, Yasumatsu K, Toyoda K, Kojima HT, anaka Y. Th17 cells differentiated with mycelial membranes of *Candida albicans* prevent oral candidiasis. *FEMS Yeast Res.* 査読あり 18, 2018, 1-10.
128. Yanagi T, Watanabe M, Hata H, Kitamura S, Imafuku K, Yanagi H, Homma A, Wang L, Takahashi H, Shimizu H, Hatakeyama S. Loss of TRIM29 Alters Keratin Distribution to Promote Cell Invasion in Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res.* 査読あり 78, 2018, 6795-6806.

129. Yaguchi H, Yabe I, Takahashi H, Watanabe M, Nomura T, Kano T, Watanabe M, Hatakeyama S. Anti-Sez612 antibody detected in a patient with immune-mediated cerebellar ataxia inhibits complex formation of GluR1 and Sez612. *J Neurol*. 査読あり 265, 2018, 962-965.
130. Watanabe MHatakeyama S. Fine-tuning of thymocyte development by ubiquitination-mediated stability control of the ESCRT protein CHMP5. *Cell Mol Immunol*. 査読あり 14, 2017, 957-959.
131. Takeuchi A, Saito T. CD4 CTL, a Cytotoxic Subset of CD4(+) T Cells, Their Differentiation and Function. *Front Immunol*. 査読あり 8, 2017, 194.
132. Hashimoto-Tane A, Yokosuka T, Saito T. Analyzing the Dynamics of Signaling Microclusters. *Methods Mol Biol*. 査読あり 1584, 2017, 51-64.
133. 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 HH, ori 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*. 査読あり 47, 2017, 268-283.e269.
134. 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*. 査読あり 2, 2017, 1-15.
135. 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*. 査読あり 18, 2017, 675-682.
136. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Lin L, Kon A,..., Kawamoto H (19/44),..., Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Iwama A, Mano H, Miyano S, Ogawa S, Takita J. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 査読あり 49, 2017, 1274-1281.
137. 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*. 査読あり 46, 2017, 818-834.e814.
138. 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*. 査読あり 552, 2017, 101-105.
139. 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*. 査読あり 47, 2017, 159-170.e110.
140. 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*. 査読あり 69, 2017, 2069-2080.
141. Shimokawa C, Kanaya T, Hachisuka M, Ishiwata K, Hisaeda H, Kurashima Y, Kiyono H, Yoshimoto T, Kaisho T, Ohno H. Mast Cells Are Crucial for Induction of Group 2 Innate Lymphoid Cells and Clearance of Helminth Infections. *Immunity*. 査読あり 46, 2017, 863-874.e864.
142. Brewitz A, Eickhoff S, Dähling S, Quast T, Bedoui S, Kroczeck RA, Kurts C, Garbi N, Barchet W, Iannacone M, Klauschen F, Kolanus W, Kaisho T, Colonna M, Germain RN, Kastentmüller W. CD8(+) T Cells Orchestrate pDC-XCR1(+) Dendritic Cell Spatial and Functional Cooperativity to Optimize Priming. *Immunity*. 査読あり 46, 2017, 205-219.
143. Chikuma S. CTLA-4, an Essential Immune-Checkpoint for T-Cell Activation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 査読あり 410, 2017, 99-126.
144. Chikuma S, Kanamori M, Mise-Omata S, Yoshimura A. Suppressors of cytokine signaling: Potential immune checkpoint molecules for cancer immunotherapy. *Cancer Sci*. 査読あり 108, 2017, 574-580.
145. Hashimoto M, Nagao JI, Ikezaki S, Tasaki S, Arita-Morioka KI, Narita Y, Cho T, Yuasa K, Altman A, Tanaka Y. Identification of a Novel Alternatively Spliced Form of Inflammatory Regulator SWAP-70-Like Adapter of T Cells. *Int J Inflam*. 査読あり 2017, 2017, 1324735.
146. Kimura MY, Thomas J, Tai X, Guinter TI, Shinzawa M, Etzensperger R, Li Z, Love P, Nakayama T, Singer A. Timing and duration of MHC I positive selection signals are adjusted in the thymus to prevent lineage errors. *Nat Immunol*. 査読あり 17, 2016, 1415-1423.

【国際学会発表】

147. Taniuchi I. Gene regulation by local and long, The Keystone Symposia, USA, Feb 3, 2019.
148. Tsubata T. The Inhibitory B cell co-receptor CD72 regulates tole , Keystone Symposia, June 21, Dresden, 2018.
149. Kaisho T. Immune regulation by a, 15th International Symposium on Dendritic Cells, Germany June 10-14, 2018.
150. Kitamura D. Regulatory mechanisms for memory B cell develop, Keystone Symposia, Germany June 17-21, 2018.

【招待講演】

151. 荒瀬尚第 63 回野口英世記念医学賞 2020 年 11 月 9 日

【主催シンポジウム】

152. 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
153. Kitamura D. The 30th Anniversary International Symposium of Research Institute for, Tokyo, Oct 36, 2019
154. 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

【産業財産権】

155. 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
156. 北村大介(6/6)出願番号(国際) PCT/JP2019/048916 Screening Method for Cells Product 2019年12月13日
157. 藤本ゆかり(6/6)出願番号 PCT/JP2017/008381 化合物又はその塩、ナチュラルキラーT 2017年3月2日
158. 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

【雑誌論文】

159. 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. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. *Blood*. 査読あり 131, 2018, 808-817.
160. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, ..., Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K (35/38), Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep*. 査読あり 6, 2016, 24767.
161. 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*. 査読あり 129, 2016, 175-249.
162. Morishima S, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Yabe T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Shiina T, Satake M, Saji H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y. High-risk HLA alleles for severe acute graft-versus-host disease and mortality in unrelated donor bone marrow transplantation. *Haematologica*. 査読あり 101, 2016, 491-498.

【書籍】

163. Kimura-Someya T, Hosaka T, Shinoda T, Shimono K, Shirouzu M, Yokoyama S. Cell-Free Synthesis of Membrane Proteins. *Advanced Methods in Structural Biology*. (eds.) Toshiya Senda, Katsumi Maenaka, 123-135 Springer Japan, 2016

【国際学会発表】

164. Yokoyama S(1/1). Cell-free IRB Barcelona BioMed Conference. Spain, November 28, 2016.

【アウトリーチ活動】

165. Sasazuki T. Germany-Japan Immunology Seminar 2018 Structure, Germany, Sep 6, 2018.

計画・横須賀班

【雑誌論文】

166. Takehara T, Wakamatsu E, Machiyama H, Nishi W, Emoto K, Azuma M, Soejima K, Fukunaga K, Yokosuka T. PD-L2 suppresses T cell signaling via coinhibitory microcluster formation and SHP2 phosphatase recruitment. *Commun Biol*. 査読あり 4, 2021, 581.
167. Tsuji H, Ohmura K, Jin H, Naito R, Arase N, Kohyama M, Suenaga T, Sakakibara S, Kochi Y, Okada Y, Yamamoto K, Kikutani H, Morinobu A, Mimori T, Arase H. Anti-Double-Stranded DNA Antibodies Recognize DNA Presented on HLA Class II Molecules of Systemic Lupus Erythematosus Risk Alleles. *Arthritis Rheumatol*. 査読あり 74, 2022, 105-111.
168. Matsumoto Y, Kishida K, Matsumoto M, Matsuoka S, Kohyama M, Suenaga T, Arase H. A TCR-like antibody against a proinsulin-containing fusion peptide ameliorates type 1 diabetes in NOD mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読あり 534, 2021, 680-686.
169. Yorifuji H, Arase N, Kohyama M, Hirano T, Suenaga T, Kumanogoh A, Arase H. Transport of cellular misfolded proteins to the cell surface by HLA-B27 free heavy chain. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読あり 511, 2019, 862-868.
170. Shishido T, Kohyama M, Nakai W, Matsumoto M, Miyata H, Suenaga T, Arase H. Invariant chain p41 mediates production of soluble MHC class II molecules. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読あり 509, 2019, 216-221.
171. Kong MS, Hashimoto-Tane A, Kawashima Y, Sakuma M, Yokosuka T, Kometani K, Onishi R, Carpino N, Ohara O, Kurosaki T, Phua KK, Saito T. Inhibition of T cell activation and function by the adaptor protein CIN85. *Sci Signal*. 査読あり 12, 2019, 1-15.
172. 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*. 査読あり 20, 2017, 1017-1028.
173. 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*. 査読あり 213, 2016, 1609-1625.

【書籍】

174. Badr MES, Furuhashi M, Toyota H, Yokosuka T. The multifaced role of PD-1 in health and disease. *Chronic inflammation* pp441-457, Springer 2016

【国際学会発表】

175. Suenaga T. The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Hyogo Sep 11 2019.

【招待講演】

176. Yokosuka T, Wakamatsu E, Takehara T, Hata K, Yanase N, Machiyama H. The 23rd JFCR-ISCC Antitumor in the US, Europe and Japan, Tokyo Dec 13 2018.

【アウトリーチ活動】

177. 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

【雑誌論文】

178. Kulski JK, Suzuki S, Shiina T. Haplotype Shuffling and Dimorphic Transposable Elements in the Human Extended Major Histocompatibility Complex Class II Region. *Front Genet.* 査読あり 12, 2021, 665899.
179. Hosokawa K, Mizumaki H, Yoroidaka T, Maruyama H, Imi T, Tsuji N, Urushihara R, Tanabe M, Zaimoku Y, Nguyen MAT, Tran DC, Ishiyama K, Yamazaki H, Katagiri T, Takamatsu H, Hosomichi K, Tajima A, Azuma F, Ogawa S, Nakao S. HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. *Blood.* 査読あり 137, 2021, 3576-3580.
180. Kulski JK, Suzuki S, Shiina T. SNP-Density Crossover Maps of Polymorphic Transposable Elements and HLA Genes Within MHC Class I Haplotype Blocks and Junction. *Front Genet.* 査読あり 11, 2020, 594318.
181. Kisu I, Kato Y, Masugi Y, Ishigaki H, Yamada Y, Matsubara K, Obara H, Emoto K, Matoba Y, Adachi M, ..., Iwatani C, Nakagawa T, Murase M, Tsuchiya H, Urano H, Ema M, Ogasawara K, Aoki D, Nakagawa K, Shiina T (25/25). First Successful Delivery after Uterus Transplantation in MHC-Defined Cynomolgus Macaques. *J Clin Med.* 査読あり 9, 2020, 1-23.
182. Kisu I, Emoto K, Masugi Y, Yamada Y, Matsubara K, Obara H, Matoba Y, Banno K, Kato Y, Saiki Y, ..., Murase M, Nakagawa T, Tsuchiya H, Ishigaki H, Urano H, Ema M, Ogasawara K, Aoki D, Nakagawa K, Shiina T (23/23). Clinical features of irreversible rejection after allogeneic uterus transplantation in cynomolgus macaques. *Sci Rep.* 査読あり 10, 2020, 13910.
183. Okano M, Miyamae J, Suzuki S, Nishiya K, Katakura F, Kulski JK, Moritomo T, Shiina T. Identification of Novel Alleles and Structural Haplotypes of Major Histocompatibility Complex Class I and DRB Genes in Domestic Cat (*Felis catus*) by a Newly Developed NGS-Based Genotyping Method. *Front Genet.* 査読あり 11, 2020, 750.
184. Yamamoto F, Suzuki S, Mizutani A, Shigenari A, Ito S, Kametani Y, Kato S, Fernandez-Viña M, Murata M, Morishima S, Morishima Y, Tanaka M, Kulski JK, Bahram S, Shiina T. Capturing Differential Allele-Level Expression and Genotypes of All Classical HLA Loci and Haplotypes by a New Capture RNA-Seq Method. *Front Immunol.* 査読あり 11, 2020, 941.
185. Miyamae J, Yagi H, Sato K, Okano M, Nishiya K, Katakura F, Sakai M, Nakayama T, Moritomo T, Shiina T. Evaluation of alloreactive T cells based on the degree of MHC incompatibility using flow cytometric mixed lymphocyte reaction assay in dogs. *Immunogenetics.* 査読あり 71, 2019, 635-645.
186. Kisu I, Ishigaki H, Emoto K, Kato Y, Yamada Y, Matsubara K, Obara H, Masugi Y, Matoba Y, Adachi M, ..., Iwatani C, Nakagawa T, Tsuchiya H, Sasamura T, Urano H, Ema M, Ogasawara K, Aoki D, Nakagawa K, Shiina T (24/24). Long-Term Outcome and Rejection After Allogeneic Uterus Transplantation in Cynomolgus Macaques. *J Clin Med.* 査読あり 8, 2019, 1-19.
187. Shiina T, Suzuki S, Congy-Jolivet N, Aarnink A, Garchon HJ, Dereuddre-Bosquet N, Vaslin B, Tchitchek N, Desjardins D, Autran B, Lambotte O, Theodorou I, Le Grand R, Blancher A. Cynomolgus macaque IL37 polymorphism and control of SIV infection. *Sci Rep.* 査読あり 9, 2019, 7981.
188. Takezaki A, Tsukumo SI, Setoguchi Y, Ledford JG, Goto H, Hosomichi K, Uehara H, Nishioka Y, Yasutomo K. A homozygous SFTPA1 mutation drives necroptosis of type II alveolar epithelial cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 査読あり 216, 2019, 2724-2735.
189. Hirata J, Hosomichi K, Sakaue S, Kanai M, Nakaoka H, Ishigaki K, Suzuki K, Akiyama M, Kishikawa T, Ogawa K, Masuda T, Yamamoto K, Hirata M, Matsuda K, Momozawa Y, Inoue I, Kubo M, Kamatani Y, Okada Y. Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population. *Nat Genet.* 査読あり 51, 2019, 470-480.
190. Suzuki S, Ranade S, Osaki K, Ito S, Shigenari A, Ohnuki Y, Oka A, Masuya A, Harting J, Baybayan P, Kitazume M, Sunaga J, Morishima S, Morishima Y, Inoko H, Kulski JK, Shiina T. 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 Sequencing on the PacBio Platform. *Front Immunol.* 査読あり 9, 2018, 2294.
191. Miyamae J, Suzuki S, Katakura F, Uno S, Tanaka M, Okano M, Matsumoto T, Kulski JK, Moritomo T, Shiina T. Identification of novel polymorphisms and two distinct haplotype structures in dog leukocyte antigen class I genes: DLA-88, DLA-12 and DLA-64. *Immunogenetics.* 査読あり 70, 2018, 237-255.
192. 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, Minami I, Ikeda U. Allogeneic transplantation of iPSC cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature.* 査読あり 538, 2016, 388-391.

【国際学会発表】

193. Tamaki K, Morishima S, Suzuki S, Shigenari A, Nomura I, Yokota Y, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Karube K, Fukushima T, Shiina T, Masuzaki H. 61st ASH Ann Meet and Expo, USA, Nov 13, 2019.
194. Nakaoka H, Gurumurthy A, Hayano T, Ahmadloo S, Omer W, Hosomichi K, Inoue I. The 13th Int Congress of Human Genetics, Kyoto, April 6, 2016.

【招待講演】

195. 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
196. 椎名 隆、NGSによるHLA DNA タイピング法について
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

【産業財産権】

197. 出願番号：(国際)PCT/JP2017/003902 細道一善(1/4) PROBE SET 2017年3月2日

【アウトリーチ活動】

198. 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

【雑誌論文】

199. Okumura M, Kanemura S, Matsusaki M, Kinoshita M, Saio T, Ito D, Hirayama C, Kumeta H, Watabe M, Amagai Y, Lee YH, Akiyama S, Inaba K. A unique leucine-valine adhesive motif supports structure and function of protein disulfide isomerase P5 via dimerization. *Structure*. 査読あり 29, 2021, 1357-1370.e1356.
200. Okumura M, Noi K, Inaba K. Visualization of structural dynamics of protein disulfide isomerase enzymes in catalysis of oxidative folding and reductive unfolding. *Curr Opin Struct Biol*. 査読あり 66, 2021, 49-57.
201. Okada S, Matsusaki M, Okumura M, Muraoka T. Conjugate of Thiol and Guanidyl Units with Oligoethylene Glycol Linkage for Manipulation of Oxidative Protein Folding. *Molecules*. 査読あり 26, 2021, 1-14.
202. Morishima S, Fukuda T, Doki N, Mori T, Onizuka M, Kawakita T, Kato C, Ozawa Y, Tanaka M, Kurokawa M, Kamimura T, Inoue M, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima Y. Individual HLAs influence immunological events in allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant*. 査読あり 56, 2021, 646-654.
203. Kanemura S, Matsusaki M, Inaba K, Okumura M. PDI Family Members as Guides for Client Folding and Assembly. *Int J Mol Sci*. 査読あり 21, 2020, 1-20.
204. Matsusaki M, Kanemura S, Kinoshita M, Lee YH, Inaba K, Okumura M. The Protein Disulfide Isomerase Family: from proteostasis to pathogenesis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 査読あり 1864, 2020, 129338.
205. Tomori S, Morishima S, Nishi Y, Nakachi S, Tamaki K, Morichika K, Tedokon I, Shimabukuro N, Hanashiro T, Kitamura S, Uchibori S, Miyagi R, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tomoyose T, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H. Transplant-related complications are impediments to the success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia patients in non-complete remission. *Bone Marrow Transplant*. 査読あり 55, 2020, 233-241.
206. Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Ito Y, Watanabe T, Okuno T, Murakami N, Yoshida K, Sawada A, ..., Morishima S (27/38), ..., Shimizu N, Isobe Y, Noguchi M, Kikuta A, Iwatsuki K, Takahashi Y, Kojima S, Ogawa S, Kimura H. Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol*. 査読あり 4, 2019, 404-413.
207. Yumimoto K, Sugiyama S, Mimori K, Nakayama KI. Potentials of C-C motif chemokine 2-C-C chemokine receptor type 2 blockers including propagermanium as anticancer agents. *Cancer Sci*. 査読あり 110, 2019, 2090-2099.
208. Tamaki K, Morishima S (2/27), Nomura S, Nishi Y, Nakachi S, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, Hanashiro T, Shimabukuro N, ..., 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*. 査読あり 109, 2018, 2286-2293.
209. Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 査読あり 7, 2018, 173-179.

【産業財産権】

210. 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
211. 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

7 その他

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については、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**での研究者同士の密な情報交換が源となり共同研究が創出された。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。

7-1 総括班および国際活動支援班

領域全体の学術活動を支援すべく、総括班と国際活動支援班が設置された。

総括班

総括班では、上記設備に加え、計画班開始年度の**キックオフシンポジウム**、定期の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**を合計 4 回、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**を合計 9 回行った。また、総括班の役割としての若手研究者の育成を合計 3 回**若手の会**を開催した。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演者として大阪大学坂口教授の招聘、各班会議などでのアドバイザーの先生方の旅費、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、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の開催の会場費、海外研究者4名（Monash 大学 Rossjohn 教授、Washington 大学 Murphy 教授、同 Egawa 教授、Alabama 州立大学 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 discussion を行える時間を設けるなど有意義な機会も創出できた。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、領域で作出した遺伝子改変動物の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た。

7-2 当該学問分野及び関連学問分野への貢献

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体制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事柄が挙げられる。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態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実態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。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Miller教授を豪州に尋ね意見交換を行なったが（ニューズレター第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柄と言える。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き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云わざるをえない。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出来た。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 博士を豪州から、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 博士を米国から招聘し、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出来た。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得なかったことは誠に残念である。しかしながら、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たので、COVID-19 の感染状況を見つつ、本領域の活動の総仕上げとして再び国際シンポジウムの開催を検討したいと考えている。

7-3 若手研究者の育成に関する取組

(1) 若手研究者の海外派遣

国際活動支援班予算を利用した若手研究者(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、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 博士を招聘する運びとなった点も重要である。

(2) 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 1 回、3 回開催した(2020 年度は 1 年延期して開催予定)。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 年間に渡り米国での研究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。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 60 件、3 年目 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のコミュニティ形成の役目を果たしたと言える。

以下に具体的な開催内容を示す。

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

7-4 最後に

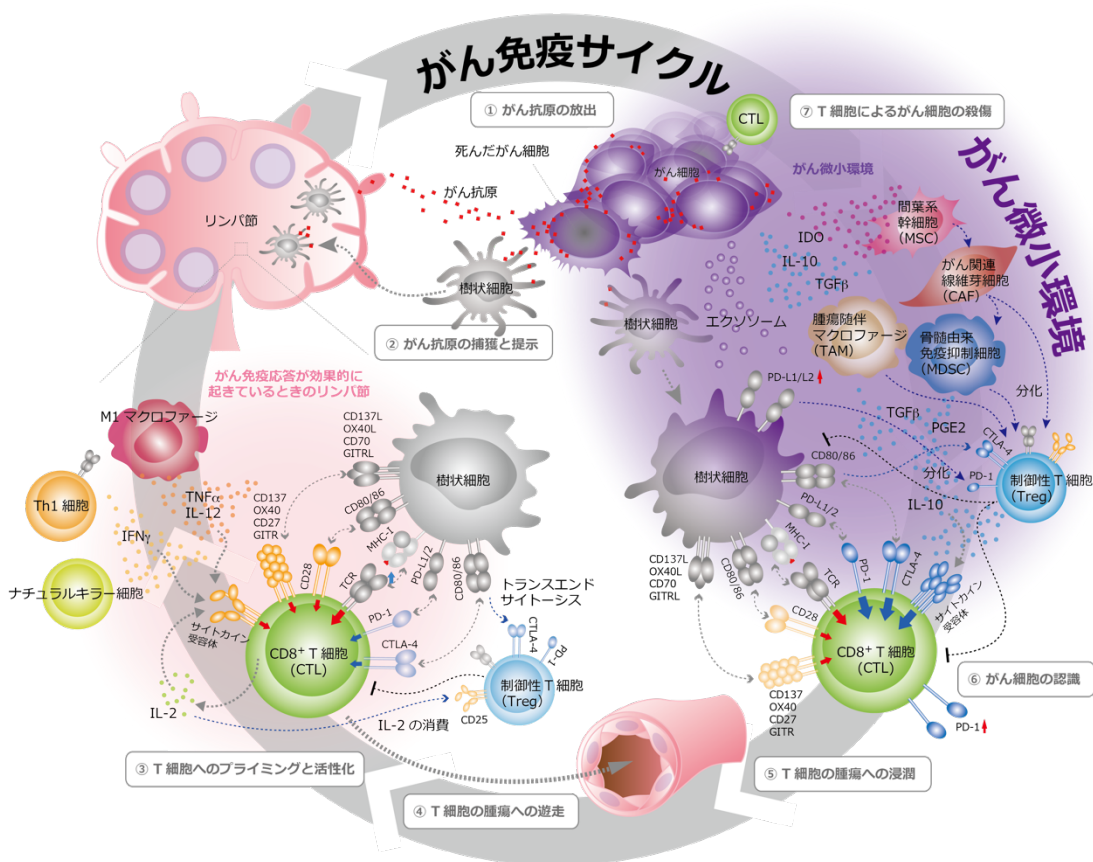
本研究領域に参画した研究者は研究期間の終了後にも研究を継続し、その後、大きな成果に結びついた例が少なくない。その一例として、ごく最近発表された横須賀らの研究成果を紹介する。

免疫チェックポイント阻害抗体の新たな効果判定方法の開発

～実際の抗体の至適濃度や複数種抗体併用など in vitro 効果判定に期待～

私達の体内で 1 日に生まれる 3,000 個のがん細胞は、「免疫監視」と呼ばれるチェック機構によって、免疫細胞、特に T 細胞により処理されている。この好循環を、「がん免疫サイクル」呼ぶが、ひとたび体力

が衰えたり、がんが少しでも大きくなったりすると、T細胞は疲弊し、がんが育ちやすい環境いわゆる「がん微小環境」ができ上がる。免疫チェックポイント分子阻害剤（ICB）は、このT細胞の疲弊を解除し、がん微小環境を改善する薬剤として、2014年から肺がんを始め多くの患者さんの治療に貢献してきた。しかし、適正な投与量や、他の抗癌剤との併用療法は最適化されていない。東京医科大学・横須賀の研究チームは、超解像顕微鏡を用いた1細胞1分子研究で、T細胞疲弊の引き金となる抑制分子PD-1機能的ユニット「PD-1マイクロクラスター」を観察することにより、現在治療に用いられている5種類のICBの適正な使用量と効果的な組み合わせを検証する実験系を確立した。さまざまな投与条件を実際の人間で試すことは非常に困難である。そのため、試験管内で行える簡便な機能評価は新規開発薬のドラッグスクリーニングなどで強力なツールとなるため、今後がん治療における新規生物製剤のデザイン開発での応用が期待できる。この研究成果は国際科学誌 *Nature Communications*（オンライン版）に6月6日付けで掲載された。



免疫細胞が、がん抗原を認識し活性化し殺傷する好循環系「がん免疫サイクル」と、
がん組織が構築する「がん微小環境」