

領域略称名：HLA進化と疾病
領域番号：3224

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「先端技術を駆使したHLA多型・進化・疾病
に関する統合的研究」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (九州大学・高等研究院・特別主幹教授・笹月 健彦)

目 次

| | |
|--|----|
| 1. 研究領域の目的及び概要 | 4 |
| 2. 研究領域の設定目的の達成度 | 6 |
| 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況 | 9 |
| 4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況 | 10 |
| 5. 主な研究成果（発明及び特許を含む） | 12 |
| 6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等） | 17 |
| 7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況 | 24 |
| 8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む） | 26 |
| 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度 | 30 |
| 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況 | 31 |
| 11. 総括班評価者による評価 | 32 |

研究組織

| 研究項目 | 課題番号 研究課題名 | 研究期間 | 代表者氏名 | 所属機関 部局 職 | 構成員数 |
|-------------|---|---------------|-------|-------------------------------|------|
| X00 | 22133001 先端技術を駆使したHLA多型・進化・疾病に関する統合的研究 | 平成22年度～平成26年度 | 笹月 健彦 | 九州大学・高等研究院・特別主幹教授 | 14 |
| A01計 | 22133002 リシークエンシングによるHLAゲノム多様性解析 | 平成22年度～平成26年度 | 椎名 隆 | 東海大学・医学部・准教授 | 5 |
| A01計 | 22133003 HLA領域非コードRNA群の多様性と機能解析 | 平成22年度～平成26年度 | 山本 健 | 久留米大学・医学部・教授 | 1 |
| A02計 | 22133004 HLAクラスI/I I分子の高次構造解析 | 平成22年度～平成26年度 | 横山 茂之 | 独立行政法人理化学研究所・横山構造生物学研究室・上席研究員 | 3 |
| A02計 | 22133005 HLAクラスI/I I分子結合ペプチド・結合モチーフの解析と免疫療法への応用 | 平成22年度～平成26年度 | 西村 泰治 | 熊本大学・大学院生命科学研究部・教授 | 2 |
| A02計 | 22133006 HLAヘテロダイマー分子の多様性 | 平成22年度～平成26年度 | 宮寺 浩子 | 独立行政法人国立国際医療研究センター・研究所・上級研究員 | 2 |
| A03計 | 22133007 HLAと病原菌・ウイルスとの共進化 | 平成22年度～平成26年度 | 颯田 葉子 | 総合研究大学院大学・先導科学研究科・教授 | 1 |
| A04計 | 22133008 HLA遺伝子群の多様性と疾病解析 | 平成22年度～平成26年度 | 徳永 勝士 | 東京大学・大学院医学系研究科・教授 | 3 |
| A04計 | 22133009 HLA-DP5-DR53関連疾病のゲノム・免疫学的解析 | 平成22年度～平成26年度 | 笹月 健彦 | 九州大学・高等研究院・特別主幹教授 | 8 |
| A04計 | 22133010 ベーチェット病などのHLA関連遺伝性眼疾患における疾患特異的な多型の網羅的探索 | 平成22年度～平成26年度 | 水木 信久 | 横浜市立大学・医学研究科・教授 | 3 |
| A04計 | 22133011 GvH反応とGvL反応の差を決定するHLA遺伝子及び非HLA遺伝子の解明 | 平成22年度～平成26年度 | 森島 泰雄 | 愛知県がんセンター・研究所・研究員 | 2 |
| A04計 | 22133012 HLA分子を標的としたin silico医薬分子探索 | 平成22年度～平成24年度 | 平山 令明 | 東海大学・医学部・教授 | 1 |
| 計画研究 計 12 件 | | | | | |
| A02公 | 23133504 抗原トリミングアミノペプチダーゼの作用発現メカニズムと制御 | 平成23年度～平成24年度 | 服部 明 | 京都大学・薬学研究科・准教授 | 3 |
| A02公 | 23133505 血管内皮細胞MHC分子の抗原提示能の解析と臨床応用 | 平成23年度～平成24年度 | 宇高 恵子 | 高知大学・教育研究部医療学系・教授 | 2 |

| | | | | | |
|--------------|--|-----------------------|--------|----------------------|---|
| A02 公 | 23133507 H L A アレルと強く関連する薬剤副作用の惹起分子同定と作用機序 | 平成 23 年度～ 平成 24 年度 | 井ノ上 逸朗 | 国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門・教授 | 1 |
| A02 公 | 25133703 抗原特異的 T 細胞受容体の迅速クローニング及び抗原タンパク質の同定法の開発 | 平成 25 年度～ 平成 26 年度 | 岸 裕幸 | 富山大学・医学薬学研究部・准教授 | 4 |
| A02 公 | 25133704 リポペプチドを提示する M H C クラス 1 分子の同定 | 平成 25 年度～ 平成 26 年度 | 杉田 昌彦 | 京都大学・ウイルス研究所・教授 | 1 |
| A03 公 | 23133502 H L A 遺伝子領域の多様性と自然選択の役割 | 平成 23 年度～ 平成 24 年度 | 大橋 順 | 筑波大学・人間総合科学研究科・准教授 | 1 |
| A03 公 | 23133503 哺乳類 M H C 領域の多型の進化 | 平成 23 年度～ 平成 24 年度 | 野中 勝 | 東京大学・理学系研究科・教授 | 1 |
| A03 公 | 25133702 H L A 遺伝子領域の多様性と正の自然選択 | 平成 25 年度～ 平成 26 年度 | 大橋 順 | 東京大学・大学院理学系研究科・准教授 | 1 |
| A04 公 | 23133501 強直性脊椎炎病因蛋白質 H L A - B 2 7 ホモ二量体の立体構造解析 | 平成 23 年度～ 平成 24 年度 | 黒木 喜美子 | 北海道大学・薬学研究科・助教 | 1 |
| A04 公 | 23133506 H L A 結合ペプチドの標的細胞内デリバリー制御システムの構築 | 平成 23 年度～ 平成 24 年度 | 河野 健司 | 大阪府立大学・工学研究科・教授 | 1 |
| A04 公 | 25133701 強直性脊椎炎病因蛋白質 H L A - B 2 7 の受容体 L I L R B 2 を介した発症機構の解明 | 平成 25 年度～ 平成 26 年度 | 黒木 喜美子 | 北海道大学・薬学研究科・助教 | 1 |
| A04 公 | 25133705 H L A クラス I I によって提示される細胞内ミスfold蛋白質の機能解明 | 平成 25 年度～ 平成 26 年度 | 荒瀬 尚 | 大阪大学・微生物病研究所・教授 | 4 |
| A04 公 | 25133706 抗原変異の著しい病原体に対する H L A 分子システムの可塑性と脆弱性 | 平成 25 年度～ 平成 26 年度 | 上野 貴将 | 熊本大学・エイズ学研究センター・准教授 | 1 |
| A04 公 | 25133707 H L A を標的とする化学物質の細胞内精密デリバリーシステムの開発と医療への展開 | 平成 25 年度～ 平成 26 年度 | 河野 健司 | 大阪府立大学・工学研究科・教授 | 1 |
| 公募研究 計 1 4 件 | | | | | |

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

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

学術的背景

ヒトの MHC (Major Histocompatibility Complex、主要組織適合遺伝子複合体) である HLA は、生体防御の最前線で、多様な病原体由来のペプチドを結合し、抗原特異的免疫応答を制御している。HLA は、少なくとも 11 個の遺伝子座からなる多重遺伝子族を構成し、全体で 4,000 を超す対立遺伝子が存在し、ヒトゲノムの中で最も多型性に富む遺伝子群である。各遺伝子座の特定の対立遺伝子間に強い連鎖不平衡があり、人種ごとに特有の HLA ハプロタイプが存在する。この HLA の比類ない特徴は、病原体との永い戦いを通して獲得されたと推測されるが、その機序は不詳で解決されるべき重要な課題である。

HLA は、自己タンパク由来のペプチドを結合できるものが選択され、さらに膨大な外来病原体タンパク由来のペプチドと結合でき感染防御に寄与する HLA が選択され、この HLA が、再び特定の自己ペプチドと結合して、自己免疫疾患を誘導すると推測される。HLA の成り立ちの進化学的解明には、個々の HLA が結合出来る自己および病原体ペプチドレパトワ、さらに疾病の原因となる自己ペプチドの特定が重要であるが、これまでは技術的制約のため著しく困難であった。

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

このように HLA に関するゲノム進化学、免疫学、臨床医学の重要課題が、解析技術の制約により未解決のまま残されてきた。そこに、ゲノム科学とタンパク科学における革新的技術開発が起こり、(i) 3.8Mb に及ぶ HLA 遺伝子領域について、多数サンプルの多型性解析が可能となった。(ii) 最新の質量分析計により、HLA 分子に結合するペプチドを、従来の 100 種類と比べ 1,000 種類オーダーで同定可能となった。(iii) さらに a) ヒト全タンパク配列データベースが構築され、しかも b) ヒト臓器・組織・細胞特異的発現遺伝子の解明が可能となった。(iv) ウイルス、細菌など病原体のゲノムデータベースが充実した。(v) タンパク分子高次構造解析技術が格段に進歩した。(vi) ケミカルバイオロジーおよびバイオインフォマティクスの知識と技術が大進展を遂げた。(vii) 上質な臨床データを付与した患者集団由来の DNA 収集の土壌が形成された。

以上の先端技術と先端情報を駆使し、「HLA の成り立ちの進化学的解明」、および「免疫応答関連疾患における HLA の役割の解明と、先駆的医療法開発への道を拓く研究」を同時並行で進める条件が整った。

領域の研究戦略と全体構想

総数 4,000 を超える対立遺伝子を有し、免疫応答を介した多種多様な疾病の発現や重症化に関わる HLA を本領域研究対象の中心に据える。これの統合的解明のために HLA 研究の世界のトップランナーである笹月、猪子、徳永、西村を中心に HLA 研究のナショナルチームをまず構成する。さらにタンパク構造解析の世界の第一人者横山を中心に、タンパク・ペプチド・阻害分子の研究チーム、と HLA 進化の第一人者颯田、今西による進化研究チームを構成し、加えて 10 種の免疫応答関連疾患に関する第一級の臨床家の参画を得て、最強の HLA 統合研究チームを組織した。これらの研究者が密に連携し議論を深め、新しい視点を模索しながら先端技術を駆使することにより、既存の学問分野の枠を超えた新興・融合領域を創成する。このことにより、これまで世界中の研究者が挑戦しながらも、今なお未解決の重要な課題の解明に取り組む。

具体的には、日本人集団に特異的かつ頻度の高い HLA、さらに日本人で疾病と強く相関する HLA を対象として、HLA 遺伝子を含む最長 10Mb のゲノム解析、HLA タンパク高次構造解析、HLA 結合ペプチド解析、ペプチドモチーフ解析、HLA・ペプチド結合阻止分子の開発、結合阻止分子の免疫応答阻止能解析を行う。これらの情報を含む「HLA 統合データベース」を構築し、本研究課題参加者で共有する。これの活用および研究成果産物（低分子化合物等）の応用により、疾病発現における

HLA の役割の解明、疾病の予防と制御、重症化阻止などのための分子創薬への道を拓く。さらに「HLA 統合データベース」に加えて、ヒト全タンパクに関する既存のデータベース、および既存の病原体ゲノムデータベースを活用することにより、HLA の進化に関する研究を推進する。

上記を実現するために、以下の 4 つの研究項目を設置し、各項目が分野の枠組みを越えて有機的な連携を図りながら研究を進める。

A01 HLA ゲノムの多様性：日本人集団に最も高頻度な HLA ハプロタイプホモ接合体 (A24-B52-DR15、A33-B44-DR13、A24-B7-DR1、A24-B54-DR4、A2-B46-DR8) について、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列決定、ゲノム情報の編集、およびゲノム多様性解析を実施する。白人集団で最も高頻度で自己免疫性甲状腺炎や I 型糖尿病と関連する HLA-A1-B8-DR3 ホモ接合体由来 DNA (10 検体) についても同様に解析・比較検討する。さらに、HLA 領域のエピゲノム多様性を解明する。また、A01-A04 で得られた成果の領域内での共有と活用を目的としたデータベース、さらに、国外の HLA 関連分子情報の統合化とヒト全タンパクを対象とした HLA 結合自己ペプチドレパートリー解析とそのデータベースを構築する。

A02 HLA 分子とペプチド：HLA の細胞生物学的機能を解明する上で、立体構造の決定ならびに結合ペプチドの同定と結合モチーフの決定が基盤として最重要である。日本人集団に高頻度で存在し、また疾患と関連する、HLA-DR53, DP5, などの立体構造を明らかにし、結合ペプチドの構造を決定し、その結合モチーフを同定する。さらにナルコレプシーや B 型肝炎、グレーブス病などを標的とし、病因ペプチドを同定する。

A03 HLA の進化：HLA 遺伝子の多重性と多型性、ならびに強い連鎖不平衡の形成過程を進化レベルで理解するために、病原体との共進化という視点から取り組む。すなわち、長い時間をかけて作られた HLA の多様性と、短期間で適応する必要があった病原体の地域特性という、方向の異なる二つの進化的な力のもとで、どのように HLA の多様性が形成されたかを A01、A02 の情報を活用しながら明らかにする。

A04 HLA と疾病：ナルコレプシーや B 型肝炎、結核、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、サルコイドーシス、などについて、ゲノムワイド相関解析結果と A01 の知見に基づき、原因遺伝子を確定する。HLA と非 HLA 遺伝子間の相互作用を、遺伝学ならびに細胞生物学的に検討する。公募研究にて採択された HLA と相関を示す他の疾患も解析対象に加える。A02 で得られる情報と技術を基盤として、HLA と抗原ペプチドの結合を阻止する低分子化合物の同定を進める。

領域の発展と学術水準の向上・強化

第一に HLA 遺伝子領域を含む最長 10Mb のゲノム多様性と多型性を解明すること、第二に個々の HLA 分子が結合する、自己タンパクならびに病原体タンパク由来のペプチドレパートアを解明すること、の二点が本領域を発展させる最重要の基盤となる。本領域研究の実施によりこれを成功させることで、国際的にも HLA 研究の飛躍的発展と学術を向上させることとなる。特に、HLA 生成の進化的謎、および予防・治療法のない難治性免疫疾患の解明と HLA 分子標的治療法の開拓という二大課題の解明を促すことになり、それぞれの分野に多大の波及効果をもたらす。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ程度）

研究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、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

以下に研究項目ごとの達成度合いについて記載する。

研究項目 A01 HLA ゲノムの多様性

応募時の研究設定は以下の3点に分けられる。

1. 日本人集団に最も高頻度な HLA ハプロタイプホモ接合体について、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列決定およびゲノム多様性解析を実施する。白人集団で最も高頻度で自己免疫性甲状腺炎や I 型糖尿病と関連する HLA-A1-B8-DR3 ホモ接合体由来 DNA（10 検体）についても同様に解析・比較検討する。
2. HLA 領域のエピゲノム多様性を解明する。
3. A01-A04 で得られた成果の領域内での共有と活用を目的としたデータベース、さらに、国外の HLA 関連分子情報の統合化とヒト全タンパクを対象とした HLA 結合自己ペプチドレパートリー解析とそのデータベースを構築する。

達成度合

日本人主要 HLA ハプロタイプにおける HLA 領域のリシーケンス解析について、HLA ハプロタイプのゲノム塩基配列決定法を開発し、計 7 種類の HLA ハプロタイプにおける HLA 領域 3.8 Mb の塩基配列を決定した。また、HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 および-DPB1 の遺伝子全領域をそれぞれ特異的に増幅させる PCR 条件の設定から、次世代シーケンシングおよびアリル判定までの一連の過程の超高解像度 DNA タイピング法を開発した。また、本領域による研究成果を発信することを主目的として、HLA 統合データベースを構築し、一般に公開した（「The HLA Information Resource (HLA-IR) <http://dbhla.jp/>）。本データベースは、HLA 遺伝子とタンパク質、HLA の遺伝子頻度とハプロタイプ頻度、HLA の配列データ、日本人 HLA 領域 SNP データ、HLA の構造データ、HLA 結合ペプチド、HLA に関連する疾患、ヒト以外の生物の MHC を提供している。また、現時点では有意な結果は得られていないが、ナルコレプシー、自己免疫性膵炎、原発性胆汁性肝硬変などの HLA 関連疾患における多型解析を前述の SS-SBT 法を用いて行った。

エピゲノム多様性については、HLA アレル特異的に DNA メチル化レベルが変化する領域を同定するために、A, C, B, DRB1, DQB1, DPB1 遺伝子座について網羅的な解析を進め、DPB1*05:01 と Cw*07:02 と有意に関連する CpG サイトを HLA 領域内に複数同定し、発現との関連を明らかにした。

このように研究開始当初の目的はおおむね達成された。

A02 HLA 分子とペプチド

応募時の研究設定は以下の通りである。

日本人集団に高頻度で存在し、また疾患と関連する、HLA-DR53, DP5, などの立体構造を明らかにし、結合ペプチドの構造を決定し、その結合モチーフを同定する。さらにナルコレプシーや B 型肝炎、グレーブス病などを標的とし、病因ペプチドを同定する。

達成度合

スギ花粉症と関連する HLA-DP5 とスギ花粉抗原ペプチド (pCry j 1) および HLA-DR53 と pCry j 2、また、グレーブス病と関連する HLA-DP5 と甲状腺刺激ホルモン受容体ペプチド (pTSHR)、さらに、橋本病と関連する HLA-DR53 と pTSHR に関して、結晶化スクリーニングに供することが可能な量の精製試料を得ることに成功した。得られた調製試料を用いて、種々の条件で結晶化を進めたところ、HLA-DP5・pCry j 1 複合体では単結晶が、HLA-DR53・pCry j 2 複合体と HLA-DP5・pTSHR 複合体では微小結晶が得られた。構造解析可能な結晶について解析を進め、HLA-DP5 とスギ花粉由来の抗原ペプチド pCry j 1 との複合体の結晶構造の決定に成功した。構造の詳細な解析から、DP5 に特徴的な非

自己ペプチドとの結合様式を明らかにした。このように立体構造解析はおおむね達成された。

予想外の新しい発見

HLA-DP5・pCry j 1 複合体立体構造解析の過程で予想外の発見があった。これまでの立体構造解析では、pCry j 1 コアペプチド (9mer) と DP5 複合体について構造解析を行ったが、クラス II 分子では結合ペプチド長に多様性があり、その生理的意義を解明するために、隣接領域を含む pCry j 1 ペプチドと HLA-DP5 複合体の立体構造解析を実施した。収容溝内における pCry j 1 の認識機構は、上述の隣接領域を含まない pCry j 1 の場合と同じであったが、結晶中における 2 次元的な分子会合体が、隣接領域を含む pCry j 1 による「留め金」作用により形成されるという驚くべき違いを見出した。HLA-DP5 陽性のスギ花粉症患者末梢血から隣接領域を含む pCry j 1 を拘束する T 細胞クローンを樹立し、T 細胞活性化実験を実施した結果、この隣接領域が T 細胞を著しく活性化させることが明らかとなった。このことから、隣接領域を利用して構成される会合体形成は、全く新規の概念であり、かつ、機能的にも極めて重要であることが示された。

このように免疫学に大きなインパクトを与える成果が得られ、研究開始当初は予想していなかった研究が展開した。

A03 HLA の進化

応募時の研究設定は以下の通りである。

HLA 遺伝子の多重性と多型性、ならびに強い連鎖不平衡の形成過程を進化レベルで理解するために、病原体との共進化という視点から取り組む。

達成度合

世界各地のヒト集団から得られた現在入手可能なすべての HLA 対立遺伝子の配列を用いて、HLA6 遺伝子座の自然選択の強度を再推定した結果、自然選択の強度は、最大でも 3% であり、1990 年代に当時入手可能であった配列からの推定値とほぼ変わらないことを明らかにした。また、HLA-DRB1 でのペプチド結合領域 (PBR) 非同義置換が一定の速度で蓄積していないことを明らかにした。10 種のウィルスのタンパク質に由来するペプチドについて、実際の HLA-DRB1 の対立遺伝子に結合できるペプチドの種類、さらに認識できるウィルスの数と PBR に蓄積する非同義置換の数を比較したところ、ヒトにだけ存在する DRB1 グループ、そうでないグループの間では、置換数と結合ペプチドの数との関係に違いがあることを明らかにした。

このように、HLA ハプロタイプを形成する各遺伝子座の特性を明らかにする研究が着実に進み、研究開始当初の目的はおおむね達成された。

A04 HLA と疾病

応募時の研究設定は以下の通りである。

1. ナルコレプシーや B 型肝炎、結核、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、サルコイドーシス、などについて、ゲノムワイド相関解析結果と A01 の知見に基づき、原因遺伝子を確定する。
2. HLA と非 HLA 遺伝子間の相互作用を、遺伝学ならびに細胞生物学的に検討する。
3. A02 で得られる情報と技術を基盤として、HLA と抗原ペプチドの結合を阻止する低分子化合物の同定を進める。

達成度合

グレーブス病、橋本病、ナルコレプシー、B 型および C 型慢性肝炎、スティーブンス・ジョンソン症候群について新たな感受性・抵抗性 HLA 遺伝子多型を同定した。橋本病、ナルコレプシー、B 型肝炎、原発性胆汁性肝硬変、関節リウマチ、スティーブンス・ジョンソン症候群について新たな感受性・抵抗性非 HLA 遺伝子多型を同定した。グレーブス病発症における HLA 遺伝子座間のエピスタターシス、ベーチェット病発症における HLA と非 HLA 間の相互作用を解明した。A02 と連携し、HLA-DP5・pCry j 1 の立体構造情報に基づき、pCry j 1 結合部位に対する阻害剤を設計し、最終的

に 10 個の化合物を結合親和性に対する評価試験の候補とし提案できた。このように当初の計画はおおむね達成された。

予想外の新しい発見

HLA による抗原提示機構に新しい予想外の発見があった。HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質の機能を検討した結果、細胞内のミスフォールド蛋白質が HLA クラス II 分子のペプチド結合部位に会合すると分解されずに細胞外へ輸送されることが判明し、HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質は関節リウマチや抗リン脂質抗体症候群における自己抗体に特異的に認識されることが明らかとなった。さらに、HLA クラス II 分子に対する自己抗体の結合は、HLA クラス II アリルの自己免疫疾患感受性と高い相関を示すことを明らかにした。

HLA クラス II 分子は、いままでペプチド抗原を T 細胞に提示すると考えられてきた。ところが、本研究によってペプチドばかりでなく細胞内のミスフォールド蛋白質が HLA クラス II 分子に提示され、それが自己免疫疾患で産生される自己抗体の標的になっているという今まで考えられてこなかった全く新たな生命現象が明らかになり、将来の免疫学研究に新しい発展をもたらす可能性がある。

以上のように、波及効果の高い、特筆される予想外の発見があり、また計画当初の研究目的はおおむね達成できたと思われる。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

研究推進時に以下の組織変更が生じた。

平山令明東海大学教授（研究項目 A04「HLA 分子を標的とした in silico 医薬分子探索」）が定年退官を迎えることから研究辞退の申し出が平成 24 年 10 月 3 日にあった。平山グループは、本領域において in silico screening 研究を担当していたが、本研究を横山グループ（研究項目 A02「HLA クラス I/II の高次構造解析」）が引き継ぐこととした。横山グループにおいては、グループ内の本間光貴らの研究室において、「ターゲットタンパク研究プログラムの技術開発」課題としてドッキング条件最適化システム PALLAS, 相互作用記述子による活性判別予測システム MUSES 等を開発している。それらのシステムの適用によって 20 種類以上のターゲットに対して阻害剤の発見に成功しており、これらの方法を本研究に応用することによって、平山グループの研究を支障なく確実に引き継いで研究課題を実施できると考えられた。本間らのグループは、これまでターゲットタンパク研究プログラム及びその後継の創薬等基盤プラットフォームのテーマで研究を行っており、本研究課題との重複は全く無い。平山グループの研究経費は、横山グループに割り当てられるが、本経費によって雇用予定の研究員またはリサーチアソシエイトは、計画の期間中、本研究課題にのみ従事し、本間グループの研究とは独立である。すなわち横山グループで解明したスギ花粉病因 HLA-DP5・Cryj 1 ペプチド結合体の結晶構造データを基盤として、HLA-DP5 と Cryj 1 ペプチドの結合を阻止する低分子化合物の解明を横山グループにて開始した。グレーブス病における HLA-DP5 と病因ペプチド、および HLA-DR53 とスギ花粉抗原ペプチド複合体の結晶構造が解ければ、この阻害低分子化合物の検索も含め引き続き着実に研究を継続し、また購入予定の消耗品等は本研究課題の推進のみに充てることとした。

平成 25 年、26 年度の 2 年間で、横山計画研究代表者と本間研究分担者らは、インシリコスクリーニングを、ドッキングと分子動力学計算を組み合わせた手法で実施し、東大化合物ライブラリーからドッキングスコアとクラスタリングによって、低分子化合物 41 個を選び、結合親和性評価試験の候補として提案した。また、Cryj 1 由来の仮想ペプチドライブラリーから、トラジェクトリー中で主要かつエネルギー的に安定な構造群の MM-PBSA スコアに基づいて 10 個を合成・評価候補として提案することができ、HLA-DP5 と Cryj 1 ペプチドの結合を阻止する低分子化合物開発への道を拓いた。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

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

<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>

審査結果の所見において以下の指摘を受けた。

「結合ペプチド解析による HLA の進化の考察は興味深いのが、構造比較からどの程度有効な情報が得られるのか疑問であるとの意見があった。研究経費については、おおむね妥当であるものの、一部の計画研究代表者の最近の業績が少ない点、一部の計画研究において予算の大半が人件費に充てられている点を懸念する意見もあった。」

- 立体構造から得られた進化の考察について、A02 横山らが A03 颯田、A04 笹月らと連携して遂行した研究の成果を記載する。すなわち、A02 横山は HLA 分子 (HLA-DP5, HLA-DR53, HLA-DR4) と抗原ペプチドとの複合体について、タンパク質の試料調製、結晶化を実施し、HLA-DP5 に関しては、スギ花粉由来の抗原ペプチド pCry j 1 との複合体の結晶構造の決定に成功した。pCry j 1 は、HLA-DP5 の α 鎖と β 鎖から構成される収容溝において、10 組の水素結合と疎水的な相互作用により認識されていた。同じ遺伝子座で構造の報告がされている HLA-DP2 と自己抗原の複合体と、ペプチド認識機構の比較を行った結果、pCry j 1 認識の構造的特徴が明らかとなった。さらに構造学的・進化的解析により、HLA-DP5 が進化の過程で獲得した酸性の P1 ポケットが、相関する抗原ペプチドの塩基性側鎖を高頻度で係留すること、HLA-DP2 においては、P4 ポケットが DP5 の P1 ポケットと同様に酸性で塩基性側鎖を係留することが判明した。HLA-DP は進化過程で DP5 と DP2 の形質を有する 2 つのグループに分岐し、多種多様な抗原ペプチドを受容するために酸性ポケットと塩基性側鎖に関する多様性を獲得したと考えられた。このように立体構造情報が、ゲノム配列情報のみならず、HLA の進化を考察する上で重要であることが本研究によって明らかとなった。
- 予算の多くが人件費に充てられている点については、ゲノム多様性解析には、シーケンサーやアレイ解析機器などの先端機器の運用が不可欠であり、かつ、多数の検体を取り扱う実験を円滑に進める必要があり、熟練した研究支援者の雇用が必須であること、インフォマティクス解析のために高度な技術を有するポスドク・研究者の雇用が必須であること、などから当初予定額は妥当と考え、変更は考慮しなかった。研究期間中多くの論文発表、学会発表がなされており、研究支援者による強力な支援の結果と考えられる。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

中間評価では、総合所見として「HLA 研究を専門とするグループが、異なったアプローチ・研究方法論で統一したテーマで進めており、現状では HLA 関連の疾病と、その原因を探るための技術基盤との連携基盤が整ったと評価できる。また、HLA は、多様な病原体由来のペプチドと結合し、抗原特異的免疫応答を制御しているため、疾病発症にかかわる抗原ペプチドの同定、HLA 分子との結合低分子化合物の同定と予測及び同化合物のデリバリーシステム開発は順調に推進されており評価できる。」と評価された。

一方、「領域運営の上で若手研究者育成や一般に向けたアウトリーチ活動などについて、一層の取組を期待したい。」とのコメントがあった。これについての対応状況は以下の通りである。

- 平成 24 年 12 月 1 日から 4 日まで、計画研究 A04 の対象疾患である橋本病の発見百周年国際シンポジウムを福岡で開催し公開した。また、同時期に、九州大学医学部キャンパスにおいて、橋本博士と橋本病の歴史の展示を市民への公開で行った。
- 研究分担者、連携研究者、研究協力者、ポスドク、RA などで積極的な若手研究者の参画を推進し、平成 26 年度は、計画研究・公募研究を合わせ、15 名の若手研究者が研究組織に参画し、ポスドクとして 5 名、RA として 8 名を雇用した。
- 一般市民への研究紹介については、西村が、熊本大学・柴三郎プログラム「高校・大学・大学院までシームレスな研究医育成」において、熊本市内の高校生に対して「がんを治す免疫の

力」について、平成 24 年度より、講義ならびに実習指導を毎年行った。また、徳永が、中学生を対象とする体験学習を川中島中学生徒（横浜市）を対象に実施し（2011 年 7 月 26 日、2012 年 8 月 7-8 日、2013 年 8 月 6 日、2014 年 7 月 30 日）、講義、遺伝子解析実習、ラボ見学を東大にて行うなど、成果の社会への発信に努めた。

また、「データベース構築は成果の普及のために必須の手段であり、早い段階での一般への公開が望まれる。」とのコメントがあり、本領域研究の他分野への波及効果を考慮し、総括班の主導によって、完成度の高い HLA 統合データベース構築を加速させ、A01 今西が主体となって、HLA 統合データベース The HLA Information Resource (HLA-IR), <http://dbhla.jp/> を構築し公開した。

さらに、「新技術との連携を縦の連携とすると、各疾病間での共同研究等が薄い印象を受ける。」「疾病を超えた連携を意識することで領域としての基盤を確立し、より多くの波及効果をもたらすことを期待する。」というコメントへの対応として、各疾病グループが同定した遺伝要因をメタ解析して、共通の免疫難病感受性多型を同定する、ゲノム解析や立体構造解析グループとの共同研究を強力に推進する、など、これまで以上に研究者間の連携を深め、波及効果の高い成果が得られるよう領域研究者が一丸となって研究を進めた。その主な成果を挙げる。

- 上述したように、A02 横山らが A03 颯田、A04 笹月らと連携して HLA-DP5・スギ花粉由来の抗原ペプチド pCry j 1 複合体の結晶構造の決定に成功し、他の構造との比較から、HLA 進化を立体構造の観点から考察した。
- さらに、HLA-DP5 が隣接領域を含む pCry j 1 を認識した結晶構造の決定にも成功し、結晶中における 2 次元的な分子会合体が、隣接領域を含む pCry j 1 による「留め金」作用により形成されるという驚くべき違いを見出した。これは、抗原ペプチドが細胞表面上での HLA 分子の物理的性状を制御することを示唆し、免疫応答制御機構の新機軸の発見として特筆される。このような発見は領域内の共同研究推進によりもたらされたものである。
- また A04 荒瀬は、A04 笹月と共同して、HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質が、関節リウマチや抗リン脂質抗体症候群における自己抗体に特異的に認識されること、さらに、自己抗体の結合は、HLA クラス II アリルの自己免疫疾患感受性と高い相関を示すことを明らかにし、HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質が、非自己抗原として自己免疫疾患の発症に関与している可能性を世界に先駆けて報告した。
- また A02 宮寺は、A03 公募班大橋、A04 徳永らと共同して、HLA-DQ タンパク質の安定性を多数のアリルを対象として解析し、アリル間で安定性が著しく異なることを見出し、HLA-DQ タンパク質の安定性制御に関わるアミノ酸多型を同定した。さらに、1 型糖尿病感受性と関連する HLA-DQ アリルが顕著に低安定なタンパク質をコードすることを発見した。領域内連携の推進による HLA 遺伝子多様性と分子会合安定性多様性を統合的に解析し得られた成果である。

このように中間評価のコメントへの対応を通し、より質の高い成果を上げることができた。

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

（3 ページ程度）

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

研究項目 A01：HLA ゲノムの多様性

A01 では、リシーケンシングにより日本人特有の HLA ハプロタイプのゲノム配列決定とゲノム多様性解析、ならびにエピゲノム多様性解析を実施した。これらの情報と既存の HLA 情報を統合したデータベースを構築し公開した。以下に成果の概要を示す。

(A01 計：椎名)

1. 日本人主要 HLA ハプロタイプにおける HLA 領域のリシーケンス解析：HLA ハプロタイプのゲノム塩基配列決定法を開発し、計7種類の HLA ハプロタイプにおける HLA 領域 3.8 Mb の塩基配列を決定した。それら配列間におけるゲノム多様性解析から、同一の HLA アレルの HLA 遺伝子の起源は同一であること、同一の HLA ハプロタイプの起源は同一であること、異なる HLA ハプロタイプ間では、HLA 遺伝子近傍に hitch-hiking 効果の結果と思われる多くの variation が、HLA 遺伝子の他に遺伝子間配列にも集積していることを明らかにした。
2. 次世代シーケンサーを用いた HLA 遺伝子全領域の多型解析法の開発：HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 および -DPB1 について超高解像度 DNA タイピング (Super high resolution Single molecule-Sequence Based Typing; SS-SBT) 法を開発した。
3. HLA 統合データベースの構築：本領域による研究成果を発信することを主目的として、HLA 統合データベースを構築し公開した（「The HLA Information Resource (HLA-IR)」、<http://dbhla.jp/>）。HLA 遺伝子とタンパク質、HLA のアレルとハプロタイプ頻度、HLA の配列データ、日本人 HLA 領域 SNP データ、HLA の構造データ、HLA 結合ペプチド、HLA 関連疾患、ヒト以外の生物の MHC 情報などを提供した。
4. これらの技術開発について特許出願を行った。

発明の名称：HLA 遺伝子の DNA タイピング方法及びキット

発明者：椎名隆、鈴木進悟、尾崎有紀、光永滋樹、猪子英俊、権利者：ジェノダイブファーマ株式会社

出願番号：特願 2011-159832 (PCT 出願番号：PCT/JP2012/062743、国際公開番号：W02013/011734A1)

出願年月日：2011 年 7 月 21 日、国際（その他国際出願 5 件）

(A01 計：山本)

1. HLA 領域 DNA メチル化の多様性解析：HLA アレル特異的に DNA メチル化レベルが変化する領域を同定するために、A, C, B, DRB1, DQB1, DPB1 遺伝子座について網羅的な解析を進め、DPB1*05:01 に特異的な低 DNA メチル化 CpG サイトを DPA1 と DPB1 のプロモーター領域に同定した。アレル特異的な定量 PCR により、DPB1*05:01 の転写産物が他に比して高い事を証明し、DP5 が他の DP と比較して高発現である可能性を示唆した。また、Cw*07:02 と有意に関連する CpG サイトを C 遺伝子座領域内に複数同定した。主成分分析において、Cw*07:02 を有する個体は他の個体と明確に判別できた。これは、Cw*07:02 がアレル特異的に特有の DNA メチル化レベルを遺伝子領域内に有することを示している。Cw*07:02 は他のアレルと比較して低発現であることが知られており、本研究が明らかにした特有のエピゲノム状態が Cw*07:02 の発現を規定している可能性がある。
2. 領域内研究者と連携してゲノム解析を推進し、HLA と疾病との関連研究を進めた。A04 笹月班との共同研究を実施し、グレーブス病と橋本病の遺伝要因の差異を解明するために、ゲノムワイド相関解析を行い橋本病特異的的感受性遺伝子 VAV3 を同定した（後に再掲）。

研究項目 A02：HLA 分子とペプチド

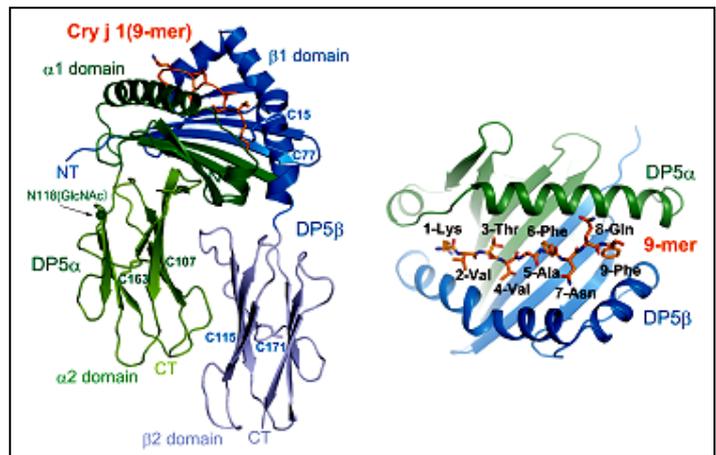
HLA の細胞生物学的機能を解明する上で、日本人集団に高頻度で存在し、疾患と相関する HLA-DP5 分子の立体構造を決定し興味深い成果を得た。また、HLA ヘテロダイマーの安定性と疾病との関わり、高効率のがん免疫ペプチドワクチンの樹立に成功した。以下に成果の概要を示す。

(A02 計：横山)

1. HLA 分子 (HLA-DP5, HLA-DR53, HLA-DR4) と抗原ペプチドとの複合体について、タンパク質の試料調製、結晶化を実施した。HLA-DP5 に関しては、スギ花粉由来の抗原ペプチド pCry j 1 との複合体の結晶構造の決定に成功した（次頁図左）。pCry j 1 は、HLA-DP5 の α 鎖と β 鎖から構成される収容溝（次頁図右）において、10 組の水素結合と疎水的な相互作用により認識されていた。同じ遺伝子座で構造の報告がされている HLA-DP2 と自己抗原の複合体と、ペプチド認識機構の比較を行った結果、pCry j 1 認識の構造的特徴が明らかとなった。さらに進化学的解析により、HLA-DP5 が進化の過程で獲得した酸性の P1 ポケットが、相関する抗原ペプチドの塩基性側鎖を高頻度で係留すること、HLA-DP2 においては、P4 ポケットが DP5 の P1 ポケットと同様に酸性で塩基性側鎖を係留することが判明した。HLA-DP

は進化過程で DP5 と DP2 の形質を有する 2 つのグループに分岐し、多種多様な抗原ペプチドを受容するために酸性ポケットと塩基性側鎖に関する多様性を獲得したと考えられた (A03 颯田、A04 笹月との共同研究)。

2. 得られた HLA-DP5・pCry j 1 の立体構造情報に基づき、pCry j 1 結合部位に対する阻害剤を設計し、最終的に 10 個の化合物を結合親和性に対する評価試験の候補とした。
3. HLA-DP5 が隣接領域を含む pCry j 1 を認識した結晶構造の決定にも成功した。結晶中における 2 次元的な分子会合体が、隣接領域を含む pCry j 1 による「留め金」作用により形成されるという驚くべき違いを見出した。



HLA-DP5 陽性のスギ花粉症患者末梢血から隣接領域を含む pCry j 1 を拘束する T 細胞クローンを樹立し、T 細胞活性化実験を実施した結果、この隣接領域が T 細胞を著しく活性化させることが明らかとなった。このことから、隣接領域を利用して構成される会合体形成は、全く新規の概念であり、かつ、機能的にも極めて重要であることが示された (A02 岸、A02 西村、A04 笹月との共同研究)。

(A02 計：西村)

がん免疫療法への臨床応用を目指して、HLA クラス I 分子あるいはクラス II 分子に結合して、それぞれ CD8+細胞傷害性 T 細胞 (CTL) あるいは CD4+ヘルパー (Th) 細胞に提示され、これらの細胞を活性化する腫瘍関連抗原 (TAA) 由来のペプチド同定を進め、以下の成果を得た。

1. 新規 TAA である KIF20A、IMP3、CDC45L について、コンピューターアルゴリズムを用いて同定した、日本人集団で頻度が高い HLA クラス I 分子である HLA-A2 あるいは A24 に結合するペプチドを予測し合成した。その一部については、進行性口腔がん患者を対象として、がん免疫療法の医師主導臨床第 I/II 相試験を実施し、一部の患者で生存の延長を認める臨床効果が観察された。
2. 同様に日本人で頻度が高い複数の HLA クラス II 分子に結合する KIF20A、CDCA1 および GPC3 由来のペプチドを推定し、Th1 細胞を誘導できるものを多数同定した。
3. がん関連抗原 CDCA1、KIF20A および GPC3 に由来し、日本人で頻度が高い HLA クラス II 分子に結合するペプチドで、これらに特異的な Th1 細胞を誘導可能なロングペプチド (LP) が、がん細胞を傷害する CTL をも活性化できることを発見し、がん免疫療法における LP の有用性を示した。さらに A04 河野との共同研究により、pH 感受性ポリマーで修飾したりポソームに包埋した当該 LPs が、ヒト樹状細胞による CTL への交差抗原提示を促進することを観察した。
4. 以上の技術開発について特許を出願あるいは取得した。

発明の名称：GPC3 epitope peptides for Th1 cells and vaccines containing the same

発明者：西村泰治、富田雄介、大沢龍司、権利者：オンコセラピー・サイエンス社、種類：特許、

番号：PCT/JP 2014-258759、出願年月日：2014 年 12 月 9 日、国際出願 (その他国際出願 2 件、国際取得 2 件)

(A02 計：宮寺)

HLA-DQ タンパク質の安定性を多数のアリルを対象として解析し、アリル間で安定性が著しく異なることを見出し、HLA-DQ タンパク質の安定性制御に関わるアミノ酸多型を同定した。さらに、図に示すように、1 型糖尿病感受性と関連する HLA-DQ アリルが顕著に低安定なタンパク質をコードすることを見出した (A03 大橋、A04 徳永らとの共同研究)。

(A02 公：服部)

小胞体アミノペプチダーゼ ERAP1 の各 SNP 遺伝子型が作り出す HLA-B27 リガンドのレパトアには差異が生じていることが示唆され、強直性脊椎炎などの自己免疫疾患発症と ERAP1 の抗原トリミング活性との間に強い相関があることが明らかとなった。また、マクロファージでは、ERAP1 が LPS と IFN- γ 刺激によって、小胞体内腔から細胞外へと分泌されること、分泌 ERAP1 がマクロファージの貪食作用の活性化に関わっていることを見出し、ERAP1 は細胞内局在を変えることで、様々な生理機能を発揮しうることを示した。

(A02 公：宇高)

血管内皮細胞の抗原提示能に注目して、固形悪性腫瘍へ抗原特異的 Th および CTL が浸潤するメカニズムを明らかにした。また、それを活かして、Th 誘導型抗腫瘍免疫法の開発を進めた。A04 河野と共同研究を進め、liposome エンジニアリング技術を活用して、宇高が同定した MHC class I, class II 分子結合性ペプチドを包んで in vivo 免疫するための至適なデザインを絞り込んだ。

(A02 公：井ノ上)

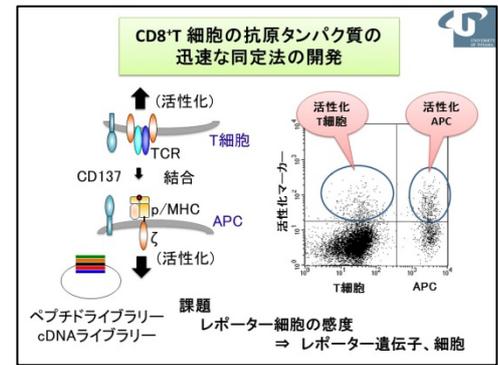
HLA アレルと薬剤副作用に関する原因分子の同定、及び発生機序の解明を目的として研究を進め、遺伝的に HLA アレルが薬剤副作用の直接原因となっている可能性が高いこと、また、HLA アレル特異的な結合実験に供する TAP 欠損した RMA8 細胞を用いた HLA 結合アッセイ系を確立した。

(A02 公：岸)

自己抗原を認識する T 細胞、及び、自己抗原ペプチドの同定を目指す、抗原提示細胞に反応する CD8⁺T 細胞及びその TCR を、迅速に同定するシステムを開発した (*Nat Med*2013)。さらに、同定した TCR が認識する抗原タンパク質を、迅速に同定するシステム開発を試み、図のように、抗原ペプチド cDNA が発現したレポーター細胞を検出できることを示した。

(A02 公：杉田)

アカゲザルエイズモデルにおいて、Nef タンパク質由来 N 末端 5-mer ペプチドにミリスチン酸が付加されたりポペプチドが細胞傷害性 T 細胞の標的となることが明らかとなり、リポペプチド提示分子の同定を進め、生化学的解析から MHC クラス 1 様の分子を同定した。この結果は、ヒトにおけるクラス 1 分子を介したリポペプチドに対する T 細胞免疫応答機構の存在を示唆する。



研究項目 A03 : HLA の進化

長い時間をかけて作り上げられてきた多様性と、短期間で適応する必要があった地域の特性という、異なる進化的な力のもとで、どのようにして現在の HLA の多様性が形成されてきたかを、民族特異的なハプロタイプに着目して集団レベルと分子レベルの両面から明らかにした。

(A03 計：颯田)

1. 世界各地のヒト集団から得られた現在入手可能なすべての HLA 対立遺伝子の配列を用いて、HLA6 遺伝子座の自然選択の強度を再推定した結果、自然選択の強度は、最大でも 3% であることが明らかとなり、1990 年代に当時入手可能であった配列からの推定値とほぼ変わらないことを明らかにした。
2. HLA-DRB1 でのペプチド結合領域 (PBR) 非同義置換が一定の速度で蓄積していないことを明らかにした。これは、非同義置換率が早い系統と遅い系統が存在することに起因していた。この結果は HLA-DRB1 の系統間で、自然選択の強度が異なる可能性を示している。この違いは、HLA-DRB1 の対立遺伝子系統それぞれの対応する細菌やウィルスの違いを反映している可能性が示唆された。
3. 10 種のウィルスのタンパク質に由来するペプチドについて、実際の HLA-DRB1 の対立遺伝子に結合できるペプチドの種類、さらに認識できるウィルスの数と PBR に蓄積する非同義置換の数を比較したところ、ヒトにだけ存在する DRB1 グループ、そうでないグループの間では、置換数と結合ペプチドの数との関係に違いがあることが明らかとなった。

(A03 公：大橋)

HLA-C1 アリルと KIR2DL3 とを同時に保有すること (相互作用) が、脳性マラリア感受性と有意に関連することを見いだした。また、日本人において、自然選択が作用しているハプロタイプの検出を行い、日本人で最も頻度の高い 6 座位ハプロタイプを構成する DPB1*04:01 アリルに、最近の正の自然選択が作用した可能性が高いことを示した。

(A03 公：野中)

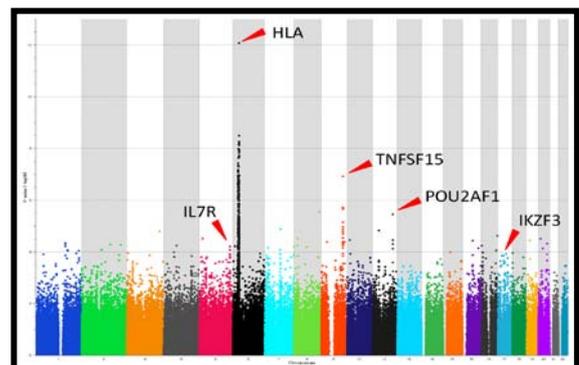
哺乳類の進化過程のどの段階で PSMB8 遺伝子の二型性の喪失が起きたのかを明らかにするために、有袋類のワラビー、オポッサムおよび単孔類のカモノハシを解析した結果、哺乳類の共通祖先で PSMB8 遺伝子の二型性が失われ、その後真獣類の系統で PSMB8 遺伝子と MHC クラス I 遺伝子の間に緊密な連鎖が失われたことが示された。これは両遺伝子の緊密な連鎖は PSMB8 遺伝子の二型性が存在する場合のみ意味があることを示唆しており、MHC のゲノム構造の進化を考える上で、重要な情報を提供する。

研究項目 A04 : HLA と疾病

HLA 領域の相関解析とゲノムワイド相関解析により、多くの自己免疫疾患の原因遺伝子座を同定した。またベーチェット病発症における HLA と非 HLA 遺伝子間の相互作用を解明した。自己免疫性甲状腺炎発症の新たな発症モデルを提唱した。HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質が、非自己抗原として自己免疫疾患の発症に関与している可能性を示す成果を得、特筆される。以下に成果の概略を示す。

(A04 計：徳永)

ナルコレプシー、B 型および C 型慢性肝炎、スティーブンス・ジョンソン症候群については約 10 種類の新たな感受性・抵抗性 HLA 遺伝子多型を同定し、ナルコレプシー、B 型肝炎、原発性胆汁性肝硬変 (右図)、関節リウマチ、スティーブンス・ジョンソン症候群については計約 40 種の新たな感受性・抵抗性非 HLA 遺伝子多型を同定した。特にスティーブンス・ジョンソン症候群については、感受性遺伝子間の相乗的な効果も見出した。これらの成果



より、各疾患の発症の分子機序の理解が一段と進んだ。以下の特許を出願した。

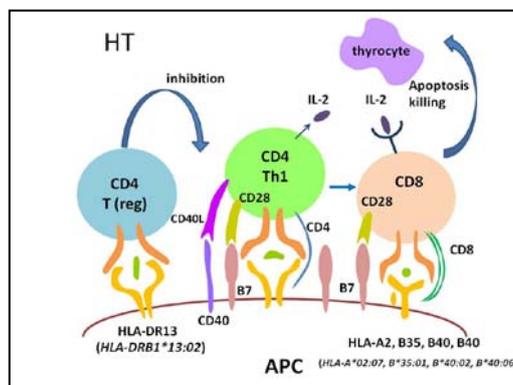
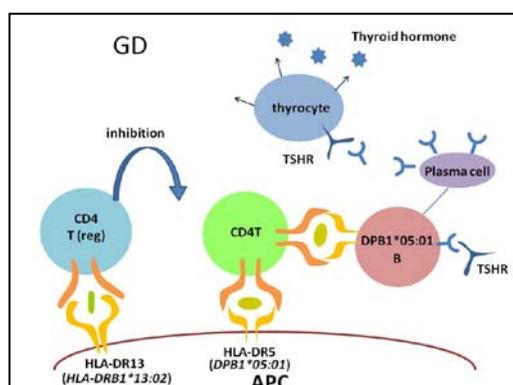
発明の名称：B型肝炎の慢性化の素因の検出方法、発明者：徳永勝士、澤井裕美、溝上雅史、二西田奈央

権利者：東京大学、国立国際医療センター、種類：特許

番号：P/C/JP2014/072649、出願年月日：2014年8月28日、外国(WIPO) (その他国内出願2件)

(A04計：笹月)

1. グレーブス病、橋本病の病因となる HLA 対立遺伝子の確定：グレーブス病患者 547 名、橋本病患者 444 名、健常人 481 名について、HLA-A、B、C、DRB1、DQB1、DPB1 遺伝子座を対象に相関解析を行い、グレーブス病は、HLA-DPB1*05:01 が第一の責任 HLA であること、HLA-DQB1*03:02 が第二の責任 HLA であること、HLA-DR14:03 と DPB1*05:01 はグレーブス病に特異的な感受性アレルであること、さらに HLA-DRB1*13:02、DRB1*15:02、B*07:02 がグレーブス病発症を防御することを明らかにした。グレーブス病と橋本病に共通の感受性 HLA アレルは同定されたが、橋本病に特異的な感受性 HLA アレルは存在しなかった。このことは、両疾患に共通の HLA に加え HLA-DP5 を有する場合は、何らかの機序でグレーブス病を発症する可能性を示唆している。次に、これら感受性遺伝子と抵抗性遺伝子のエピステック（上下関係）解析から、抵抗性アレルである DRB1*13:02、DRB1*15:02 が感受性アレルである DPB1*05:01 に対して上位であることを明らかにした。HLA-DRB1*13:02 存在下では、HLA-DPB1*05:01 を有していても、グレーブス病発症に関するオッズ比は 0.5 程度であり、抵抗性アレルが感受性アレルの機能を抑制していることが明らかとなった。
2. 橋本病特異的的感受性遺伝子 VAV3 の同定：グレーブス病と橋本病の遺伝的要因の差異を解明するために、ゲノムワイドでの相関解析を、グレーブス病 547 名、橋本病 446 名に対して二段階スクリーニングにて実施し、最終的に、 $P = 3.90 \times 10^{-8}$; $OR = 1.77$; $95\%CI = 1.44-2.17$ の有意差を示す SNP を VAV3 遺伝子座に同定した(rs7537605)。コントロール群 1363 名との比較から、VAV3 遺伝子座は橋本病に特異的な感受性遺伝子であることを明らかにした。
3. HLA 遺伝子型と自己抗体価の関連：これまでに収集した約 580 名の自己免疫性甲状腺炎患者臨床情報を用い、HLA 遺伝子型と自己抗体価との関連を検討した。その結果、グレーブス病において、HLA-DP5 のアレル数に応じて抗 TSHR 刺激抗体が高値を示すこと、逆に、抗 TG および抗 TPO 自己抗体産生に対しては抑制的に作用することを明らかにした。グレーブス病と橋本病患者には共通の HLA アレルが感受性を示すこと、両者ともに抗 TG および抗 TPO 自己抗体を有していること、などを考慮すると、右図に示すように、両疾患の成立機序として、初期は Th1 細胞による甲状腺組織破壊が進むが、HLA-DP5 を有する場合、これを介した免疫反応によって抗 TSHR 刺激抗体が産生されると、その抗アポトーシス効果により組織破壊を免れ、橋本病への進展からグレーブス病へと病態形成が進むというモデルが考えられた。



(A04計画：水木)

1. ベーチェット病を対象とした HLA 領域の詳細なゲノム解析により、HLA クラス I 分子に提示前のペプチドのトリミングに関与する ERAP1 が、ベーチェット病の発症リスクに対して、ベーチェット病の強力な遺伝的要因である HLA-B*51 と遺伝子間相互作用を示すことをトルコ人集団において見出した (*Nat Genet* 2013)。さらに、日本人集団において、ERAP1 と ERAP2 の両方が、ベーチェット病の発症リスクに対して、HLA-B*51 と遺伝子間相互作用を示す可能性を見出した。
2. サルコイドーシスを対象とした HLA 領域の詳細なゲノム解析では、日本人のサルコイドーシス患者と相関を示す HLA-DRB1 アレルおよび HLA-DQB1 アレルを明らかにしたとともに、HLA-DRB1 および HLA-DQB1 の近傍に位置する BTNL2 遺伝子と疾患の相関性も明らかにした。
3. また、各疾患の病因 HLA 遺伝子を対象にしたトランスジェニックマウスおよびノックアウトマウスを構築し、各疾患の病因 HLA 分子に結合するペプチド構造モチーフの情報および患者由来自己抗体の標的タンパク質の情報をもとに、病因 HLA 分子に結合する抗原ペプチド候補を絞り込んだ。

(A04計：森島)

整備された非血縁者間骨髄移植ペアーの試料を用い、移植片対宿主病 (GVHD) と移植片対白血病効果 (GVL) に関与する HLA ならびに、連鎖不平衡にある非 HLA 遺伝子を明らかにすることを目的とし以下の成果を得た。

1. 3 度以上の急性 GVHD が HLA-A、B、C、DPB1、慢性 GVHD が HLA-C、白血病再発が HLA-C、DPB1 のミス

マッチと関連することを明らかにした。HLA-DPB1 の不適合は GVL 効果を生じさせる。一方、慢性 GVHD の発症により GVL が得られるが、これら両者の GVL 効果は独立していることを明らかにした。

2. 日本人に特有な HLA ハプロタイプの同定と関連する連鎖不平衡 (LD) ブロックを HLA 領域内の multi-SNP データを用いて同定し、HLA 領域の保存性を明らかにした。
3. HLA アリルと関連ハプロタイプそのものが GVHD と GVL に与える影響、すなわち HLA アリルの移植免疫反応に対する免疫原性を検証した。患者とドナー6967 ペアの HLA アリルデータ及び臨床データを用い、患者とドナーの HLA アリルの適合性だけではなく、患者あるいはドナーの HLA アリルやハプロタイプそのものが移植後の同種免疫反応と関連することが明らかになった。有意な関連を示したアリルやハプロタイプは、自己免疫疾患との関連が報告されており、自己免疫や同種免疫のメカニズムを考える上で示唆に富む結果と考えられた。

(A04 計：平山)

HLA が深く関与する idiosyncratic drug toxicity の分子機構解明を進めた。抗てんかん薬カルバマゼピンの副作用と密接に関連する A*31:01 に対して、この医薬分子がどのように相互作用するかを、ドッキング・シミュレーションにより解析した。この結果を *in vitro* で検証する実験が、A02 宮寺らと共同で進めている。また、A*33:03 とチクロピジンの特定の代謝物が高い親和性で結合することを、同様にドッキング・シミュレーションで示した。

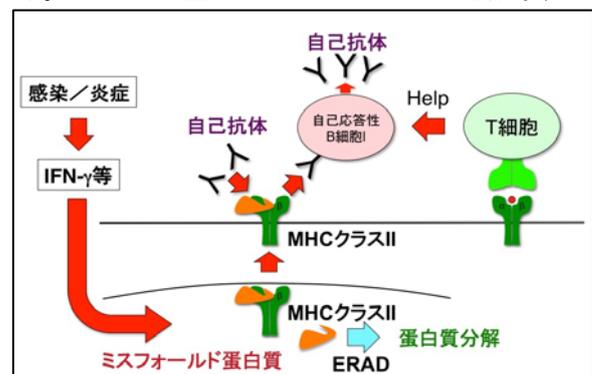
(A04 公：黒木)

強直性脊椎炎病因タンパク質 HLA-B27 重鎖ホモ二量体の機能・立体構造解析について研究を進め、Oxford 大学との共同研究により、HLA-B27 重鎖ホモ二量体に特異的なモノクローナル抗体を作製した。この抗体は、他の HLA クラス I 重鎖および、通常型の HLA-B27 には結合しない、特異性の高い抗体であるとともに、受容体と HLA-B27 重鎖ホモ二量体の結合を阻害する性質を持っているため、今後製剤としての発展も期待される。

(A04 公：荒瀬)

HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質の機能を検討した結果、細胞内のミスフォールド蛋白質が HLA クラス II 分子のペプチド結合部位に会合すると分解されずに細胞外へ輸送されることが判明した。さらに、HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質は関節リウマチや抗リン脂質抗体症候群における自己抗体に特異的に認識されることが判明した。HLA クラス II 分子に対する自己抗体の結合は、HLA クラス II アリルの自己免疫疾患感受性と高い相関を示すことを明らかにした (A04 笹月との共同研究)。従って、HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質は、非自己抗原として自己免疫疾患の発症に関与している可能性が考えられた (*PNAS* 2014, *Blood* 2015)。細胞内で生じたミスフォールド蛋白質は速

やかに分解され、細胞外に排出されないため、そのような蛋白質に対して免疫寛容は誘導されない。一方、感染や炎症で IFN- γ 等のサイトカインが産生されると、通常 HLA クラス II 分子が発現していない細胞にも HLA クラス II 分子の発現が誘導される。細胞内のミスフォールド蛋白質が HLA クラス II 分子に結合すると、HLA クラス II 分子がシャペロンとしてミスフォールド蛋白質を細胞外へ輸送してしまう。その結果、ミスフォールド蛋白質/HLA クラス II 分子複合体は免疫学的な「非自己」として異常な免疫応答を引き起こし、その結果として自己免疫疾患が発症するのではないかと考えられる (右図)。



(A04 公：上野)

複数の HIV-1 感染者で強い CTL 応答を惹起する抗原ペプチド・HLA 複合体を用いて、X 線結晶解析および NMR によるダイナミックな構造変化を解析し、強い CTL 応答を惹起する抗原は、複合体の安定性が優れており、抗原ペプチド結合領域に広く分布する水分子が安定性付与に重要であることを明らかにした。また、長期に渡って自発的に HIV-1 をコントロールできる極めて稀な感染者の急性および慢性感染期の検体を用い、Nef による HLA クラス I の発現低下が病態と強く関連することを明らかにした

(A04 公：河野)

生体適合性を有する多糖およびリン脂質からなるナノカプセルを開発し、抗原デリバリーシステムとして優れた性能を有することを示した。マウスを用いたがん治療実験において、ナノカプセルを用いることでがん免疫を効果的に誘導し、腫瘍を強く抑制することに成功した。この成果は、効果的ながん免疫治療の開拓につながるものと期待される。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

主な原著論文

（すべて査読あり。領域内連携による共同研究成果は、論文リスト末尾にその旨を記載した）

A01 計画研究

椎名

1. Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Oka A, Shiina T, Inoko H, *Inoue I : Aggregation of rare/low frequency variants of the mitochondria respiratory chain-related proteins in rheumatoid arthritis patients. *J. Hum. Genet.* In press (A 0 2 井ノ上との共同研究)
2. Ozaki Y, Suzuki S, Kashiwase K, Shigenari A, Okudaira Y, Ito S, Masuya A, Azuma F, Yabe T, Morishima S, Mitsunaga S, Satake M, Ota M, Morishima Y, Kulski JK, Saito K, Inoko H, *Shiina T : Cost-efficient multiplex PCR for routine genotyping of up to nine classical HLA loci in a single analytical run of multiple samples by next generation sequencing. *BMC genomics* 16: 318, 2015 (A 0 4 森島との共同研究)
3. Hosomichi K, Mitsunaga S, Nagasaki H, *Inoue I : A Bead-based Normalization for Uniform Sequencing depth (BeNUS) protocol for multi-samples sequencing exemplified by *HLA-B*. *BMC Genomics* 15: 465, 2014 (A 0 2 井ノ上との共同研究)
4. *Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Tanaka E, *Ota M : Human leukocyte antigen class II haplotypes affect clinical characteristics and progression of type 1 autoimmune hepatitis in Japan. *PLOS ONE* 9: e100565, 2014
5. *Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E : KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum. Immunol.* 75: 822-826, 2014
6. Ozaki Y, Suzuki S, Shigenari A, Okudaira Y, Kikkawa E, Oka A, Ota M, Mitsunaga S, Kulski JK, Inoko H, *Shiina T : HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4 and -DRB5 genotyping at a super-high resolution level by long range PCR and high-throughput sequencing. *Tissue Antigens* 83: 10-16, 2014
7. *Wada A, Shiina T, Michino J, Yasumura S, Sugiyama T : A novel HLA-B allele, HLA-B*44:184, identified by super high-resolution single-molecule sequence-based typing in a Japanese. *Tissue Antigens* 83: 198-199, 2014
8. *Miyazono T, Shiina T, Michino J, Yasumura S, Sugiyama T : A novel HLA-B allele, HLA-B*39:01:16, identified by super high-resolution single-molecule sequence-based typing in a Japanese individual. *Tissue Antigens* 82: 205-206, 2013
9. Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Kunii N, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Kashiwase K, Azuma F, Kulski JK, Inoue I, *Inoko H : Exome sequencing identifies novel rheumatoid arthritis-susceptible variants in the *BTNL2*. *J. Hum. Genet.* 58: 210-215, 2013 (A 0 2 井ノ上との共同研究)
10. Jinam TA, Nakaoka H, Hosomichi K, Mitsunaga S, Okada H, Tanaka A, Tanaka K, *Inoue I : *HLA-DPB1*04:01* allele is associated with non-obstructive azoospermia in Japanese patients. *Hum. Genet.* 32: 1405-1411, 2013 (A 0 2 井ノ上との共同研究)
11. Hosomichi K, Jinam TA, Mitsunaga S, Nakaoka H, *Inoue I : Phase-defined complete sequencing of the HLA genes by next-generation sequencing. *BMC Genomics* 14: 355, 2013 (A 0 2 井ノ上との共同研究)
12. Nozawa Y, *Umemura T, Joshita S, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Tanaka E, Ota M : KIR, HLA, and IL28B Variant Predict Response to Antiviral Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients in Japan. *PLOS ONE* 8: e83381, 2013
13. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Ota M, *Kawa S : Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. *Intern. Med.* 52: 895-899, 2013
14. Shiina T, Suzuki S, Ozaki Y, Taira H, Kikkawa E, Shigenari A, Oka A, Umemura T, Joshita S, Takahashi O, Hayashi Y, Paumen M, Katsuyama Y, Mitsunaga S, Ota M, Kulski JK, *Inoko H : Super high resolution for single molecule-sequence-based typing of classical HLA loci at the 8-digit level using next generation sequencers. *Tissue Antigens* 80: 305-316, 2012
15. Kobayashi C, Shiina T, Tokioka A, Hattori Y, Komori T, Kobayashi-Miura M, Takizawa T, Takahara K, Inaba K, Inoko H, Takeya M, Dranoff G, *Sugita M : GM-CSF-Independent CD1a Expression in Epidermal Langerhans Cells: Evidence from Human CD1A Genome-Transgenic Mice. *J. Invest. Dermatol.* 132: 241-244, 2012
16. *Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Tanaka E, Ota M, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Abe M, Onji M : Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 56: 668-676, 2012
17. *Umemura T, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Ota M; The Shinshu PBC Study Group. Human leukocyte antigen class II molecules confer both susceptibility and progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 55: 506-511, 2012
18. 鈴木進悟、尾崎有紀、吉川枝里、重成敦子、岡晃、光永滋樹、椎名隆、*猪子英俊：次世代シーケンサーを用いた HLA クラス I 遺伝子の超高解像度 DNA タイピング (Super high resolution Single molecule-Sequence Based Typing; SS-SBT) 法の開発. *MHC* 19: 43-53, 2012
19. 尾崎有紀、鈴木進悟、吉川枝里、重成敦子、岡晃、光永滋樹、椎名隆、*猪子英俊：次世代シーケンサーを用いた HLA-DRB1 遺伝子の超高解像度 DNA タイピング (Super high resolution Single molecule-Sequence Based Typing; SS-SBT) 法の開発. *MHC* 19: 211-222, 2012
20. Mitsunaga S, Okudaira Y, Kunii N, Cui T, Hosomichi K, Oka A, Suzuki Y, Homma Y, Sato S, Inoue I, *Inoko H : Exact break point of a 50 kb deletion 8 kb centromeric of the *HLA-A* locus with *HLA-A*24:02*: the same deletion observed in other *A*24* alleles and *A*23:01* allele. *Immunogenet.* 63: 467-474, 2011 (A 0 2 井ノ上との共同研究)
21. *Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S : Polymorphism in the *KCNA3* gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers* 31: 223-229, 2011
22. Sada T, Ota M, Katsuyama Y, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Okada E, Ohno S, Inoko H, *Mizuki N : Association analysis of Toll-like receptor 7 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patients. *Hum. Immunol.* 72: 269-272, 2011 (A 0 4 水木との共同研究)
23. Yoshizawa K, Umemura T, *Ota M : Genetic background of autoimmune hepatitis in Japan. *J. Gastroenterol.* 1: 42-47, 2011
24. Ohta Y, Shiina T, Lohr RL, Hosomichi K, Pollin TI, Heist EJ, Suzuki S, Inoko H, *Flajnik MF : Primordial Linkage of β 2-Microglobulin to the MHC. *J. Immunol.* 186: 3563-3571, 2011 (A 0 2 井ノ上との共同研究)
25. 北夕紀、安藤麻子、田中景子、細道一善、上西博英、猪子英俊、*椎名隆：次世代シーケンサーRoche 454FLX を用いた MHC タイピング法と遺伝子発現解析法の開発. *DNA polymorphism* 19: 223-229, 2011

26. Terabayashi Y, Morita K, Park JY, Saito S, Shiina T, Inoko H, Ishiwata I, Fujimori KE, *Hirano T : Construction of Japanese BAC library Yamato-2 (JY2): a set of 330K clone resources of damage-minimized DNA taken from a genetically established Japanese individual. *Hum. Cell* 24: 135-145, 2011
- 山本
27. Sato T, Nakagome S, Watanabe C, Yamaguchi K, Kawaguchi A, Koganebuchi K, Haneji K, Yamaguchi T, Hanihara T, Yamamoto K, Ishida H, Mano S, *Kimura R, Oota H: Genome-Wide SNP Analysis Reveals Population Structure and Demographic History of the Ryukyu Islanders in the Southern Part of the Japanese Archipelago. *Mol. Biol. Evol.* 31: 2929-2940, 2014
28. Teshiba R, Tajiri T, Sumitomo K, Masumoto K, Taguchi T, *Yamamoto K : Identification of a KEAP1 germline mutation in a family with multinodular goitre. *PLOS ONE* 8: e65141, 2013
29. Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Yamamoto K, *Kira J : the South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium: Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLOS ONE* 7: e48592, 2012
30. Kitajima H, Sonoda M, *Yamamoto K: HLA and SNP haplotype mapping in the Japanese population. *Gene Immun.* 13: 542-548, 2012
31. Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, *Shirasawa S : Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J. Hum. Genet.* 56: 772-778, 2011 (A O 4 笹月との共同研究)

A02 計画研究

横山

32. ©Kusano S, Kukimoto-Niino M, Satta Y, Ohsawa N, Uchikubo-Kamo T, Wakiyama M, Ikeda M, Terada T, Yamamoto K, Nishimura Y, Shirouzu M, Sasazuki T, *Yokoyama S : Structural basis for the specific recognition of the major antigenic peptide from the Japanese cedar pollen allergen Cry j 1 by HLA-DP5. *J. Mol. Biol.* 426: 3016-3027, 2014 (A O 1 山本、A O 2 西村、A O 3 颯田、A O 4 笹月との共同研究)

西村

33. *Yoshitake Y, Fukuma D, Yuno A, Hirayama M, Nakayama H, Tanaka T, Nagata M, Takamune Y, Kawahara K, Nakagawa Y, Yoshida R, Hirose A, Ogi H, Hiraki A, Jono H, Hamada A, Yoshida K, Nishimura Y, Nakamura Y, Shinohara M : Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clinical Cancer Research* 21: 312-321, 2015
34. Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Kuroda Y, Hirayama M, Imamura Y, Yatsuda J, Sayem MA, Irie A, Hamada A, Jono H, Yoshida K, Tsunoda T, Daigo Y, Kohrogi H, Yoshitake Y, Nakamura Y, Shinohara M, *Nishimura Y : Identification of immunogenic LY6K long peptide encompassing both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell epitopes and eliciting CD4⁺ T-cell immunity in patients with malignant disease. *Onc Immunology* 3: e28100, 2014
35. Inaguma Y, Akahori Y, Murayama Y, Shiraishi K, Tsuzuki-Iba S, Endoh A, Tsujikawa J, Demachi-Okamura A, Hiramatsu K, Saji H, Yamamoto Y, Yamamoto N, Nishimura Y, Takahashi T, Kuzushima K, Emi N, *Akatsuka Y : Construction and molecular characterization of a T-cell receptor-like antibody and CAR-T cells specific for minorhistocompatibility antigen HA-1H. *Gene Therapy* 3: e1-10, 2014
36. Sawada Y, Komori H, Tsunoda Y, Shimomura M, Takahashi M, Baba H, Ito M, Saito N, Kuwano H, Endo I, Nishimura Y, *Nakatsura T : Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTL epitopes for potential HSP105-targeted immunotherapy in colorectal cancer. *Oncology Reports* 31: 1051-1058, 2014
37. Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Yoshimura S, Osawa R, Kuroda Y, Hirayama M, Irie A, Hamada A, Jono H, Yoshida K, Tsunoda T, Kohrogi H, Yoshitake Y, Nakamura Y, Shinohara M, *Nishimura Y : Identification of CDCA1 long peptides bearing both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell epitopes: CDCA1-specificCD4⁺T-cell immunity in cancer patients. *Int. J. Cancer* 134: 352-366, 2014
38. Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, Senju S, Kuroda Y, Hirayama M, Irie A, Kawahara K, Yatsuda J, Hamada A, Jono H, Yoshida K, Tsunoda T, Kohrogi H, Yoshitake Y, Nakamura Y, Shinohara M, *Nishimura Y : Identification of promiscuous KIF20A long peptides bearing both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell epitopes: KIF20A-specificCD4⁺ T-cell immunity in patients with malignant tumor. *Clin. Cancer Res.* 19: 4508-4520, 2013
39. Yatsuda J, Irie A, Harada K, Michibata Y, Tsukamoto H, Senju S, Tomita Y, Yuno A, Hirayama M, Sayem MA, Takeda N, Shibuya I, Sogo S, Fujiki F, Sugiyama H, Eto M, *Nishimura Y : Establishment of HLA-DR4 transgenic mice for the identification of CD4⁺ T cell epitopes of tumor-associated antigens. *PLOS ONE* 8: e84908, 2013
40. Tomita Y, Imai K, Senju S, Irie A, Inoue M, Hayashida Y, Shiraishi K, Mori T, Daigo Y, Tsunoda T, Ito T, Nomori H, Nakamura Y, Kohrogi H, *Nishimura Y : A novel tumor-associated antigen, cell division cycle 45-like can induce cytotoxic T lymphocytes reactive to tumor cells. *Cancer Science* 102: 697-705, 2011
41. Tomita Y, Harao M, Senju S, Imai K, Hirata S, Irie A, Inoue M, Hayashida Y, Yoshimoto K, Shiraishi K, Mori T, Nomori H, Kohrogi H, *Nishimura Y : Peptides derived from human insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA binding protein 3 can induce human leukocyte antigen-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes reactive to cancer cells. *Cancer Science* 102: 71-78, 2011
42. Imai K, Hirata S, Irie A, Senju S, Ikuta Y, Yokomine K, Harao M, Inoue M, Tomita Y, Tsunoda T, Nakagawa H, Nakamura Y, Baba H, *Nishimura Y : Identification of HLA-A2-restricted CTL epitopes of a novel tumor-associated antigen, KIF20A, overexpressed in pancreatic cancer. *Brit. J. Cancer* 104: 300-307, 2011
43. *Senju S, Hirata S, Motomura Y, Fukuma D, Matsunaga Y, Fukushima S, Matsuyoshi H, Nishimura Y : Pluripotent stem cells as source of dendritic cells for immune therapy. *Int. J. Hematol.* 91: 392-400, 2010
44. Yokomine K, Senju S, Nakatsura T, Irie A, Hayashida Y, Ikuta Y, Harao M, Imai K, Baba H, Iwase H, Nomori H, Takahashi K, Daigo Y, Tsunoda T, Nakamura Y, Sasaki Y, *Nishimura Y : The Forkhead Box M1 Transcription Factor as a candidate of target for anti-cancer immunotherapy. *Int. J. Cancer* 126: 2153-2163, 2010
45. Inoue M, Senju S, Hirata S, Ikuta Y, Hayashida Y, Irie A, Harao M, Imai K, Tomita Y, Tsunoda T, Furukawa Y, Ito T, Nakamura Y, Baba H, *Nishimura Y : Identification of SPARC as a candidate target antigen for immunotherapy of various cancers. *Int. J. Cancer* 127: 1393-1403, 2010
- 宮寺
46. *Miyadera H, Ohashi J, Lernmark Å, Kitamura T, Tokunaga K : Cell-surface MHC density profiling identifies the protein instability of autoimmunity-associated HLA. *J. Clin. Invest.* 125: 275-291, 2015 (A O 4 徳永との共同研究)
47. Isogai H, Miyadera H, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, *Hirayama N : In silico risk assessment of HLA-A*02:06-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by cold medicine ingredients. *J. Toxicol.* 2013:514068, 2013 (A O 4 徳永、平山との共同研究)
48. Han F, Lin L, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Liu NY, Li QY, Yan H, Gao ZC, Faraco J, Strohl KP, Liu X, Miyadera H, *Mignot E : HLA-DQ association and allele competition in Chinese narcolepsy. *Tissue Antigens.* 80: 328-335, 2012
49. Miyagawa T, Miyadera H, Tanaka S, Kawashima M, Shimada M, Honda Y, Tokunaga K, *Honda M : Abnormally low serum acylcarnitine levels in narcolepsy patients. *Sleep* 34: 349-353A, 2011 (A O 4 徳永との共同研究)

A02 公募研究

- 岸
50. Mizukoshi E, Nakagawa H, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Fushimi K, Kobayashi E, Kishi H, Muraguchi A, *Kaneko S : Immunological features of T cells induced by human telomerase reverse transcriptase-derived peptides in patients with hepatocellular carcinoma.

Cancer Lett. in press. 2015

51. Kobayashi E, *Kishi H, Ozawa T, Horii M, Hamana H, Nagai T, Muraguchi A : Retroviral vectors for homologous recombination provide efficient cloning and expression in mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 444: 319-324, 2014
52. Kobayashi E, *Kishi H, Muraguchi A : A novel system for cloning human TCRs: Cutting short the way to TCR-based anticancer therapy. *Oncoimmunology* 3:e27258, 2014
53. Kobayashi E, Mizukoshi E, *Kishi H, Ozawa T, Hamana H, Nagai T, Nakagawa H, Jin A, Kaneko S, Muraguchi A. A novel cloning and expression system yields and validates TCRs from blood lymphocytes of cancer patients within 10 days. *Nat. Med.* 19:1542-1546, 2013
- 服部
54. Piao JH, Tashiro A, Nishikawa M, Aoki Y, Moriyoshi E, *Hattori A, Kakeya H : Expression, purification and enzymatic characterization of a recombinant human ubiquitin specific protease 47. *J. Biochem.* in press
55. Goto Y, Ogawa K, Nakamura TJ, Hattori A, Tsujimoto M : Substrate-dependent nitric oxide synthesis by secreted endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 in macrophages. *J. Biochem.* 157: 439-449, 2015
56. Ogawa Y, Ohnishi A, Goto Y, Sakuma Y, Watanabe J, Hattori A, Tsujimoto M : Role of glutamine-169 in the substrate recognition of human aminopeptidase B. *Biochim. Biophys. Acta.* 1840: 1872-1881, 2014
57. Goto Y, Ogawa K, Nakamura TJ, Hattori A, Tsujimoto M : TLR-mediated secretion of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 from macrophages. *J. Immunol.* 192:4443-5442, 2014
58. Ohno Y, *Hattori A, Yoshiki T, Kakeya H : Association of epigenetic alterations in the human C7orf24 gene with the aberrant gene expression in malignant cells. *J. Biochem.* 154: 355-362, 2013
59. Horie A, Fujiwara H, Sato Y, Suginami K, Matsumoto H, Maruyama M, Konishi I, Hattori A : Laeverin/aminopeptidase Q induces trophoblast invasion during human early placentation. *Hum. Reprod.* 27: 1267-1276, 2012
60. Hattori A, Goto Y, Tsujimoto M : Exon 10 coding sequence is important for endoplasmic reticulum retention of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1. *Biol. Pharm. Bull.* 35:601-605, 2012
61. Waditee-Sirisattha R, Shibato J, Rakwal R, Sirisattha S, Hattori A, Nakano T, Takabe, Tsujimoto M : The Arabidopsis aminopeptidase LAP2 regulates plant growth, leaf longevity and stress response. *New Phytol.* 191: 958-969, 2011
62. Zervoudi E, Papakyriakou A, Georgiadou D, Evnouchidou I, Gajda A, Poreba M, Salvesen GS, Drag M, Hattori A, Swevers L, Vourloumis D, Stratikos E : Probing the S1 specificity pocket of the aminopeptidases that generate antigenic peptides. *Biochem. J.* 435: 411-420, 2011
63. Evnouchidou I, Kamal RP, Seregin SS, Goto Y, Tsujimoto M, Hattori A, Voulgari PV, Drosos AA, Amalfitano A, York IA, Stratikos E : Coding single nucleotide polymorphisms of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 can affect antigenic peptide generation in vitro by influencing basic enzymatic properties of the enzyme. *J. Immunol.* 186: 1909-1913, 2011
64. Goto Y, Yoshioka R, Arisaka N, Hattori A, Tsujimoto M : Involvement of glutamine-238 in the substrate specificity of human laeverin/aminopeptidase Q. *Biol. Pharm. Bull.* 34: 24-27, 2011
65. Goto Y, Ogawa K, Hattori A, Tsujimoto M : Secretion of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 is involved in the activation of macrophages induced by lipopolysaccharide and interferon-gamma. *J. Biol. Chem.* 286: 21906-21914, 2011
66. Ohno Y, *Hattori A, Ueda M, Kageyama S, Yoshiki T, Kakeya H : Multiple NF-Y-binding CCAAT boxes are essential for transcriptional regulation of the human C7orf24 gene, a novel tumor-associated gene. *FEBS J.* 278: 4088-4099, 2011
- 宇高
67. *Karashima T, Komatsu T, Nishimura M, Kawada C, Kamada M, Inoue K, Udaka K, Kuroda N and Shuin T : Novel combination therapy with imiquimod and sorafenib for renal cell carcinoma. *Int. J. Urology* 21: 702-706, 2014
68. *Zhang L, Udaka K, Mamitsuka H and Zhu S : Toward more accurate pan-specific MHC-peptide binding current methods and tools. *Brief. Bioinform.* 13 : 350-64, 2012
69. *Sasabe E, Hamada F, Iiyama T, Udaka K and Yamamoto T : Wilm's tumor gene WT1 peptide immunotherapy for pulmonary metastasis from adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Oral Oncology* 47: 77-8, 2012
- 井ノ上
70. Mitsunaga S, Shimizu S, Okudaira Y, Oka A, Tanaka M, Kimura M, Kulski JK, Inoue I, *Inoko H : Improved loop-mediated isothermal amplification for HLA-DRB1 genotyping using RecA and a restriction enzyme for enhanced amplification specificity. *Immunogenetics* 65: 405-415, 2013
71. Miura H, Inoko H, Inoue I, Okada Y, Tanaka M, Sato M, *Ohtsuka M : piggyBac-mediated generation of stable transfectants with surface human leukocyte antigen expression from a small number of cells. *Anal. Biochem.* 437: 29-31, 2013
72. Nakaoka H, Mitsunaga S, Hosomichi K, Shyh-Yuh L, Sawamoto T, Fujiwara T, Tsutsui N, Suematsu K, Shinagawa A, Inoko H, *Inoue I : Detection of ancestry informative HLA alleles confirms the admixed origins of Japanese population. *PLOS ONE* 8: e60793, 2013
73. Sato Y, Jinam T, Iwamoto T, Yamauchi A, Imoto I, Inoue I, *Tajima A : Replication study and meta-analysis of human nonobstructive azoospermia in Japanese populations. *Biol. Reprod.* 88: 87, 2013
74. Mitsunaga S, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Inoue I, Kulski JK, *Inoko H : Associations between six classical HLA loci and rheumatoid arthritis: a comprehensive analysis. *Tissue Antigens* 80: 16-25, 2012
75. Mitsunaga S, Homma Y, Narita A, Kashiwase K, Okudaira Y, Shiina Y, Inoue I, *Inoko H : Particular human leukocyte antigen alleles are associated with biochemical traits in the Japanese population. *Hum. Immunol.* 72: 566-570, 2011
76. Nakaoka H, Cui T, Tajima A, Oka A, Mitsunaga S, Kashiwase K, Homma Y, Sato S, Suzuki Y, Inoko H, *Inoue I : A systems genetics approach provides a bridge from discovered genetic variants to biological pathways in rheumatoid arthritis. *PLOS ONE* 6: e25389, 2011
- A03 計画研究
- 颯田
77. *Yasukochi Y, Satta Y : A human-specific allelic group of the MHC DRB1 gene in primates. *Journal of Physiological Anthropology* 33:14-22, 2014
78. *Yasukochi Y, Satta Y : Nonsynonymous Substitution Rate Heterogeneity in the Peptide-Binding Region Among Different HLA-DRB1 Lineages in Humans. *G3-Genes Genomes Genetics* 7: 1217-1226, 2014
79. *Yasukochi Y, Satta Y : Current perspectives on the intensity of natural selection of MHC loci. *Immunogenetics* 65: 479-83, 2013
- A03 公募研究
- 大橋
80. Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Chanama S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P, Patarapotikul P, Tsuchiya N, *Ohashi J : A replication study confirms the association of GWAS-identified SNPs at MICB and PLCE1 in Thai patients with dengue shock syndrome. *BMC Medical Genetics* 15: 58, 2014
81. *Ohashi J, Suzuki Y, Naka I, Hananantachai H, Patarapotikul J : Diversifying selection on the thrombospondin-related adhesive protein (TRAP) gene of Plasmodium falciparum in Thailand. *PLOS ONE* 9: e90522, 2014
82. Kawashima M*, *Ohashi J, Nishida N, Tokunaga K : Evolutionary analysis of classical HLA class I and II genes suggests that recent positive selection acted on DPB1*04:01 in Japanese population. *PLOS ONE* 7: e46806, 2012 (A O 4 徳永との共同研究)

83. *Hirayasu K, Ohashi J, Kashiwase K, Hananantachai H, Naka I, Ogawa A, Takanashi M, Satake M, Nakajima K, Parham P, Arase H, Tokunaga K, Patarapotikul J, Yabe T* : Significant association of KIR2DL3-HLA-C1 combination with cerebral malaria and implications for co-evolution of KIR and HLA. *PLoS Pathogens* 8: e1002565, 2012 (A O 4 徳永との共同研究)
- 野中
84. Huang CH, Tanaka Y, Fujito N. T, *Nonaka M : Dimorphisms of the proteasome subunit beta type 8 gene (PSMB8) of ectothermic tetrapods originated in multiple independent evolutionary events. *Immunogenetics* 65: 811-821, 2013
85. Fujito N. T, *Nonaka M : Highly divergent dimorphic alleles of the proteasome subunit beta type-8 (PSMB8) gene of the bichir *Polypterus senegalus*. *Immunogenetics* 64: 447-453, 2012
86. Tsukamoto K, Fujito N. T, Yoshizaki G, *Nonaka M : Long-lived dichotomous lineages of the proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) gene surviving more than 500 million years as alleles or paralogs. *Mol. Biol. Evol.* 29: 3071-3079, 2012
- A04 計画研究
- 徳永
87. *Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, Seo KY, Yoon KC, Joo CK, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Ozeki T, Mushiroda T, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Aihara M, Matsunaga K, Sekine A, Gomes JÁP, Hamuro J, Saito Y, Kubo M, Kinoshita S, Tokunaga K : IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvements. *J. Allergy Clin. Immunol.* (in press)
88. Khor SS, Yang W, Kawashima M, Kamitsuji S, Zheng X, Nishida N, Sawai H, Toyoda H, Miyagawa T, Honda M, Kamatani N, *Tokunaga K : High-accuracy imputation for HLA class I and II genes based on high-resolution SNP data of population-specific references. *Pharmacogenomics J.* (in press)
89. Shimada-Sugimoto M, *Otowa T, Miyagawa T, Khor SS, Kashiwase K, Sugaya N, Kawamura Y, Umekage T, Kojima H, Saji H, Miyashita A, Kuwano R, Kaiya H, Kasai K, Tani H, Tokunaga K, Sasaki T : Immune-related pathways including HLA-DRB1*13:02 are associated with panic disorder. *Brain Behav. Immun.* 46: 96-103, 2015
90. *Miyagawa T, Toyoda H, Hirataka A, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Imai M, Fujimura Y, Tamura Y, Ikegami A, Wada Y, Moriya S, Furuya H, Kato M, Omata N, Kojima H, Kashiwase K, Saji H, Khor SS, Yamasaki M, Wada Y, Ishigooka J, Kuroda K, Kume K, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, Tokunaga K : New susceptibility variants to narcolepsy identified in HLA class II region. *Hum. Mol. Genet.* 24: 891-898, 2015
91. *Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, Tokunaga K, Saito Y, Sawai H, Miyadera H, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Ikezawa Z, Kinoshita S : Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. *Sci. Rep.* 4: e4862, 2014
92. Yamasaki M, *Miyagawa T, Toyoda H, Khor SS, Koike A, Nitta A, Akiyama K, Sasaki T, Honda M, Tokunaga K : Genome-wide analysis of CNV (copy number variation) and their associations with narcolepsy in a Japanese population. *J. Hum. Genet.* 59: 235-240, 2014
93. *Tanaka S, Honda M, Toyoda H, Kodama T : Increased plasma IL-6, IL-8, TNF-alpha and G-CSF in Japanese narcolepsy. *Hum. Immunol.* 75: 940-944, 2014
94. *Ueta M, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Kim MK, Yoon K-C, Seo KY, Joo C-K, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Shamaila A, Lee HS, Yoon S, Sotozono C, Gomes JAP, Tokunaga K, Kinoshita S : Trans-ethnic study confirmed independent associations of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *Sci. Rep.* 4: e5981, 2014
95. *Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, Dauvilliers Y, Honda M, Owens JA, Plazzi G, Scammell TE : Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 37: 1035-42, 2014
96. *Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, (省略), GARNET consortium (徳永はコンソーシアムメンバー), (以下省略) : Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506: 376-381, 2014
97. *Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JK, (省略), Tokunaga K, and *Mizokami : New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLOS ONE* 9: e86449, 2014
98. *Katzav A, Arango MT, Kivity S, Tanaka S, Givaty G, Agmon-Levin N, Honda M, Anaya JM, Chapman J, Shoenfeld Y : Passive transfer of narcolepsy : Anti-TRIB2 autoantibody positive patient IgG causes hypothalamic orexin neuron loss and sleep attacks in mice. *J. Autoimmun.* 45: 24-30, 2013
99. Khor SS, *Miyagawa T, Toyoda H, Yamasaki M, Kawamura Y, Tani H, Okazaki Y, Sasaki T, Lin L, Faraco J, Rico T, Honda Y, Honda M, Mignot E, Tokunaga K : Genome-wide association study of HLA-DQB1*06:02 negative essential hypersomnia. *PeerJ.* 1 : e66, 2013
100. *Miyagawa T, Kawamura H, Obuchi M, Ikesaki A, Ozaki A, Tokunaga K, Inoue Y, and Honda M : Effects of oral L-carnitine administration in narcolepsy patients : a randomized, double-blind, cross-over and placebo-controlled trial. *PLOS ONE* 8: e53707, 2013
101. *Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamura M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H : Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* 91: 721-8, 2012
102. *Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S : HLA-A*0206 with TLR3 polymorphisms exerts more than additive effects in Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *PLOS ONE* 7: e43650, 2012
103. *Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M : Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLOS ONE* 7: e39175, 2012
104. *Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Promphittayarat W, Wattanapokayakit S, Phromjai J, Yuliwulandari R, Wichukchinda N, Yowang A, Yamada N, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Kamatani N, Nakamura Y, Tokunaga K : Genome-wide association studies of tuberculosis in Asians identify distinct at-risk locus for young tuberculosis. *J. Hum. Genet.* 57: 363-7, 2012
105. Okada Y, Terao C, Ikari K, *Kochi Y, *Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tani H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H,

- Momohara S, Yamada R, Matsuda F, Yamamoto K : Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat. Genet.* 44: 511-6, 2012
106. *Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahaera Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya, S : The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic Characteristics on HLA-Class II and Class I among Japanese Type1A and Type 1B Diabetic Children and Their Families. *Pediatric Diabetes* 13: 33-44,2012
107. *Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S, Axtell RC, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A, Kassack MU, Han F, Knudsen S, Li J, Dong X, Winkelmann J, Plazzi G, Nevsimalova S, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Ton TG, Montplaisir J, Bourgin P, Kemlink D, Huang] YS, Warby S, Einen M, Eshragh JL, Miyagawa T, Desautels A, Ruppert E, Hesla PE, Poli F, Pizza F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Strohl KP, Longstreth WT Jr, Kvale M, Dobrovolna M, Ohayon MM, Nepom GT, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Peppard P, Young T, Jennum P, Steinman L, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Hallmayer J, Mignot E : Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat. Genet.* 43: 66-71, 2011
108. Shimada M, *Miyagawa T, Kawashima M, Tanaka S, Honda Y, Honda M, Tokunaga K : An approach based on a genome-wide association study reveals candidate loci for narcolepsy. *Hum. Genet.* 128: 433-441, 2010
109. Toyoda H, *Tanaka S, Miyagawa T, Honda Y, Tokunaga K, Honda M : Anti-tribbles homolog 2 autoantibodies in Japanese patients with narcolepsy. *Sleep* 33: 875-878, 2010
110. Yuliwulandari R, Sachrowardi Q, Nakajima F, Kashiwase K, Hirayasu K, Mabuchi A, Salam AM, *Tokunaga K : Association of HLA-A, -B, and -DRB1 with pulmonary tuberculosis in western Javanese Indonesia. *Hum. Immunol.* 71: 697-701, 2010
- 笹月
111. Tochio N, Umehara T, Nakabayashi K, Yoneyama M, Tsuda K, Shirouzu M, Koshiha S, Watanabe S, Kigawa T, Sasazuki T, Shirasawa S, *Yokoyama S : Solution structures of the DNA-binding domains of immune-related zinc-finger protein ZFAT. *J. Struct. Funct. Genomics* 16:55-65, 2015 (A O 2 横山との共同研究)
112. Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, *Arase H. β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood* 125: 2835-44, 2015 (A O 1 山本、A O 4 荒瀬との共同研究)
113. Oryoji D, Ueda S, Yamamoto K, Yoshimura Noh J, Okamura K, Noda M, Watanabe N, Yoshihara A, Ito K, *Sasazuki T : Identification of a Hashimoto thyroiditis susceptibility locus via a genome-wide comparison with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100: E319-24, 2015 (A O 1 山本との共同研究)
114. Oryoji D, Hisamatsu T, Tsuchiya K, Umeno J, Ueda S, Yamamoto K, Matsumoto T, Watanabe M, Hibi T, *Sasazuki T : Associations of HLA class I alleles in Japanese patients with Crohn's disease. *Genes Immun.* 16: 54-56, 2015 (A O 1 山本との共同研究)
115. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka S, Ebina K, Shi K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, *Arase H : Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 111: 3787-3792, 2014 (A O 4 荒瀬との共同研究)
116. Kawano M, Nakayama M, Aoshima Y, Nakamura K, Ono M, Nishiya T, Nakamura S, Takeda Y, Dobashi A, Takahashi A, Endo M, Ito A, Ueda K, Sato N, Higuchi S, Kondo T, Hashimoto S, Watanabe M, Watanabe M, Takahashi T, Sasaki K, Nakamura M, Sasazuki T, Narushima T, Suzuki R, *Ogasawara K : NKG2D⁺ IFN- γ ⁺ CD8⁺ T cells are responsible for palladium allergy. *PLOS ONE.* 9:e86810, 2014
117. Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, Noh JY, Okamura K, Noda M, Kashiwase K, Kosuga Y, Sekiya K, Inoue K, Yamada H, Oyamada A, Nishimura Y, Yoshikai Y, Ito K, *Sasazuki T : Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99: E379-383, 2014 (A O 1 山本、A O 2 西村との共同研究)
118. Doi K, Fujimoto T, Okamura T, Ogawa M, Tanaka Y, Mototani Y, Goto M, Ota T, Matsuzaki H, Kuroki M, Tsunoda T, Sasazuki T, *Shirasawa S : ZFAT plays critical roles in peripheral T cell homeostasis and its T cell receptor-mediated response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 425: 107-112, 2012
- 水木
119. Kirino Y, Bertsis G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, *Remmers EF, *Kastner DL : Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat. Genet.* 45: 202-207, 2013
120. Suzuki H, *Ota M, Meguro A, Katsuyama Y, Kawagoe T, Ishihara M, Asukata Y, Takeuchi M, Ito N, Shibuya E, Nomura E, Uemoto R, Nishide T, Namba K, Kitaichi N, Morimoto S, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Nakamura J, Saeki K, Ohno S, Inoko H, Mizuki N : Genetic Characterization and Susceptibility for Sarcoidosis in Japanese Patients: Risk Factors of BTNL2 Gene Polymorphisms and HLA Class II Alleles. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53: 7109-7115, 2012
- 森島
121. *Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Morishima S, Sasazuki T, et al. : Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood* 125:1189-1197, 2015 (A O 4 笹月との共同研究)
122. *Morishima Y, Kawase T, Mallki M, Petersdorf E, et al. : Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 19: 1197-1203, 2013
123. Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Hirayasu K, Kashiwase K, Yabe T, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y, Japan Marrow Donor Program : Single nucleotide polymorphisms and outcome risk in unrelated mismatched hematopoietic stem cell transplantation: an exploration study. *Blood* 119: 6365-6372, 2012
124. Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S, Japan Marrow Donor Program : A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLOS ONE* 6: e26229, 2011
125. Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program : Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood* 118: 3186-90, 2011
126. Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, *Morishima Y, Japan Marrow Donor Program : Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood* 115: 4664-70, 2010 (A O 4 笹月との共同研究)
- 平山
127. Amari S, Kataoka R, Ikegami T, Hirayama N : HLA-Modeler: Automated Homology Modeling of Human Leukocyte Antigens. *International Journal of Medicinal Chemistry* 2013: 6, 2013
128. Isogai H, *Hirayama N : A Possible Molecular Mechanism of Immunomodulatory Activity of Bilirubin. *International Journal of Medicinal*

Chemistry 2013; 4, 2013

129. Isogai H, Miyadera H, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, *Hirayama N. : In Silico Risk Assessment of HLA-A*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients. *Journal of Toxicology* 2013; 6, 2013
- A04 公募研究
黒木
130. Kurimoto E, Kuroki K, Yamaguchi Y, Yagi-Utsumi M, Igaki T, Iguchi T, Maenaka K, *Kato K : Structural and functional mosaic nature of MHC class I molecules in their peptide-free form. *Mol Immunol.* 55: 393-9, 2013
131. Giles J, Shaw J, Piper C, Wong-Baeza I, McHugh K, Ridley A, Li D, Lenart I, Antoniou AN, DiGleria K, Kuroki K, Maenaka K, Bowness P, *Kollnberger S : HLA-B27 homodimers and free H chains are stronger ligands for leukocyte Ig-like receptor B2 than classical HLA class I. *J Immunol.* 188: 6184-93, 2012
132. Payeli SK, Kollnberger S, Marroquin Belaunzaran O, Thiel M, McHugh K, Giles J, Shaw J, Kleber S, Ridley A, Wong-Baeza I, Keidel S, Kuroki K, Maenaka K, Wadle A, Renner C, *Bowness P : Inhibiting HLA-B27 homodimer-driven immune cell inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 64: 3139-49, 2012
133. Matsushita H, Endo S, Kobayashi E, Sakamoto Y, Kobayashi K, Kitaguchi K, Kuroki K, Söderhäll A, Maenaka K, Nakamura A, Strittmatter SM, *Takai T : Differential but competitive binding of Nogo protein and class I major histocompatibility complex (MHCI) to the PIR-B ectodomain provides an inhibition of cells. *J. Biol. Chem.* 286: 25739-47, 2011
- 荒瀬
134. Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, *Arase H. β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood.* 125: 2835-44, 2015 (A 0 1 山本、A 0 4 笹月との共同研究、再掲)
135. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka S, Ebina K, Shi K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, *Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111:3787-3792, 2014 (A 0 4 笹月との共同研究、再掲)
- 上野
136. Meribe SC, Hasan Z, Mahiti M, Mwimanzani F, Toyoda M, Mori M, Gatanaga H, Kikuchi T, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Oka S, *Ueno T : Association between a naturally-arising polymorphism within functional region of HIV-1 Nef and disease progression in chronic HIV-1 infection. *Arch. Virol.* in press
137. Mahiti M, Brumme ZL, Jessen H, Brockman MA, *Ueno T : Dynamic range of Nef-mediated evasion of HLA class II-restricted immune responses in early HIV-1 infection. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* in press
138. Chen J, Tibroni N, Sauter D, Galaski J, Miura T, Alter G, Mueller B, Claudia H, Walker BD, Kirchhoff F, Brumme ZL, Ueno T, Fackler OT : Modest Attenuation of HIV-1 Vpu Alleles Derived from Elite Controller Plasma. *PLOS ONE* 10: e0120434, 2015
139. Motozono C, Bridgeman JS, Price DA, Sewell AK, *Ueno T : Clonotypically similar hybrid $\alpha\beta$ TCRs can exhibit markedly different surface expression, antigen specificity and cross-reactivity. *Clinical and Experimental Immunology* 180: 560-570, 2015
140. Motozono C, Yokoyama M, Sato H, *Ueno T : Cross-reactivity analysis of T cell receptors specific for overlapping HIV-1 Nef epitopes of different lengths. *Microbes and Infection* 16: 320-327, 2014
141. Kuang X, Li X, Anmole G, Mwimanzani P, Shahid A, Le A, Chong L, Qian H, Miura T, Markle T, Baraki B, Connick E, Daar E, Jessen H, Kelleher A, Little S, Markowitz M, Pereyra F, Rosenberg ES, Walker B, *Ueno T, *Brumme Z, *Brockman M : Impaired Nef function is associated with early control of HIV-1 viremia. *J. Virol.* 88: 10200-10213, 2014 *co-senior authors
142. Yanaka S, Ueno T, Shi Y, Qi J, Gao GF, Tsumoto K, Sugase K : Peptide-dependent conformational fluctuation determines the stability of the human leukocyte antigen class I complex. *J. Biol. Chem.* 289: 24680-24690, 2014
143. Kuse N, Akahoshi T, Gatanaga H, Ueno T, Oka S, Takiguchi M : Selection of T18-8V mutant associated with long-term control of HIV-1 by cross-reactive HLA-B*51:01-restricted cytotoxic T cells. *J. Immunol.* 193: 4814-4822, 2014
144. Motozono C, Miles JJ, Hasan Z, Gatanaga H, Meribe SC, Price DA, Oka S, Sewell AK, *Ueno T : CD8+ T cell cross-reactivity profiles and HIV-1 immune escape towards an HLA-B35-restricted immunodominant Nef epitope. *PLOS ONE* 8: e66152, 2013
- 河野
145. Doura T, Yamada M, Teranishi R, Yamamoto Y, Sugimoto T, Yuba E, Harada A, *Kono K : PAMAM dendron lipid assemblies that undergo structural transition in response to weakly acidic pH and their cytoplasmic delivery capability. *Langmuir* 31: 5105-5114, 2015
146. *Kono K, Kaiden T, Yuba E, Sakanishi Y, Harada A : Synthesis of oligoethylene glycol-modified hyperbranched polyglycidols for dual sensitization of liposomes to pH and temperature. *J. Taiwan Institute of Chemical Engineers* 45: 3054-3061, 2014
147. ©Wijesekera DPH, *Sugiura K, Yuba E, Ueda K, Wijewardana V, Kanegi R, Nishimura T, Ushigusa T, Hatoya S, Kono K, Inaba T : Enhancement of anti-tumor immune responses by transfection of IFN γ gene into tumor using a novel type synthetic vector. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 162: 59-64, 2014
148. Yoshizaki Y, Yuba E, Sakaguchi N, Koiwai K, Harada A, *Kono K : Potentiation of pH-sensitive polymer-modified liposomes with cationic lipid inclusion as antigen delivery carriers for cancer immunotherapy. *Biomaterials* 35: 8186-8196, 2014
149. ©*Watarai S, Iwase T, Tajima T, Yuba E, Kono K, Sekiya Y : Application of pH-sensitive fusogenic polymer-modified liposomes for development of mucosal vaccines. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 158: 62-72, 2014
150. Yuba E, Tajima N, Yoshizaki Y, Harada A, Hayashi H, *Kono K : Dextran derivative-based pH-sensitive liposomes for cancer immunotherapy. *Biomaterials* 35: 3091-3101, 2014
151. Yuba E, Kono Y, Harada A, Yokoyama S, Arai M, Kubo K, *Kono K : The application of pH-sensitive polymer-lipids to antigen delivery for cancer immunotherapy. *Biomaterials* 34: 5711-5721, 2013
152. Yuba E, Harada A, Sakanishi Y, Watarai S, *Kono K : A liposome-based antigen delivery system using pH-sensitive fusogenic polymers for cancer immunotherapy. *Biomaterials* 34: 3042-3052, 2013

(以上、再掲2件を除き、原著論文150編)

特別講演、教育講演、招待講演、シンポジウムでの発表

< A 0 1 > 下記を含む計 10 件

Shiina T, Inoko H : Analyses on HLA genome diversity by next generation sequencing. Centennial of Hashimoto Disease International Symposium II , 30th Anniversary 22th Hot Spring Harbor Symposium Medical Institute of Bioregulation Kyushu University, Post-Global COE International Symposium, 2012, Fukuoka.

< A 0 2 > 下記を含む計 24 件

Kusano S., Shirouzu M., Yamamoto K, Sasazuki T. and Yokoyama S : Structural analysis of the class II HLA molecule, DP5, in complex with the Cry j 1 antigen of Japanese cedar pollen, 15th International Congress of Immunology,

August 22-27, 2013, Milano (Italy)

< A 0 3 > 下記を含む計 5 件

Satta Y: Human Evolution Revealed from Molecular Evolution of Genes for Immunity, 分子生物学会, 2011年12月14日, 京都

< A 0 4 > 下記を含む計 46 件

Sasazuki T: HLA controls the clinical difference, overlap and conversion between Graves disease and Hashimoto thyroiditis. ICAD Medical Science Forum, April 17, 2012, Tokyo

主催学会 下記を含む計 4 件

Sasazuki T: Centennial of Hashimoto Disease, International Symposium, December 1-4, 2012, Fukuoka

ホームページ

HLA 統合データベースを構築し、公開した。

The HLA Information Resource (HLA-IR), <http://dbhla.jp/>

社会活動

主催した一般向けの発表

1. 西村泰治: 熊本大学・柴三郎プログラム「高校・大学・大学院までシームレスな研究医育成」(平成 24~28 年度採択: 文科省「医学・医療の高度化の基盤を担う基礎研究医の養成」)において、熊本市内の高校生に対して「がんを治す免疫の力」について、毎年講義ならびに実習指導を行った。
2. 徳永勝士: 中学生を対象とする体験学習: 川中島中学生徒(横浜市) 2011 年 7 月 26 日、2012 年 8 月 7-8 日、2013 年 8 月 6 日、2014 年 7 月 30 日、講義、遺伝子解析実習、ラボ見学を東大にて実施した。
3. 徳永勝士: 高校生見学: 宮城野高校生徒(宮城県) 2014 年 8 月 1 日、講義、ラボ見学を東大にて実施した。

メディアを通じた研究成果の発表

1. 西村泰治「進行性頭頸部癌患者に対する癌抗原ペプチドワクチンの奏功」
他に治療法がない進行性の頭頸部癌患者に、癌細胞に特異的に発現する癌抗原由来のペプチドを投与する医師主導第 II 相臨床研究を実施し、癌患者に癌細胞を攻撃する免疫反応の増強と生存期間の延長を誘導できた。
 - 1) 新聞報道
読売新聞(全国版) 平成 26 年 11 月 13 日 朝刊(社会記事) p37
熊本日日新聞 平成 26 年 11 月 13 日 朝刊 第 1 面
日刊工業新聞 平成 26 年 11 月 27 日 26 面(科学技術 大学面)
熊本日日新聞 平成 26 年 12 月 3 日 朝刊 11 面(科学面)
 - 2) TV 報道
熊本県民テレビ(KKT) 平成 26 年 11 月 13 日
NHK 熊本放送局 平成 26 年 11 月 19 日
2. 宮寺浩子「1 型糖尿病の新しい発症メカニズム発見」
日経バイオテク アカデミック版 2014 年 12 月 9 日
日刊工業新聞 2014 年 12 月 10 日
徳永勝士「感冒薬に関連して発症した眼合併型 Stevens-Johnson 症候群の発症関連遺伝子 IKZF1」
2015 年 2 月 11 日: 京都新聞、KBS 京都ラジオ、日刊工業新聞などに掲載
3. 徳永勝士「免疫タンパク質の不安定さが自己免疫疾患のかかりやすさに関係」
2014 年 12 月 9 日: 日経バイオテクなどに掲載
4. 徳永勝士「日本人原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子の同定」
2012 年 9 月 20 日: 日本経済新聞、東京新聞、中日新聞、徳島新聞、福井新聞、神戸新聞、長崎新聞、中国新聞、四国新聞などに掲載
5. 水木信久「ベーチェット病のより有効な治療法の確立」
平成 25 年 1 月 7 日朝刊 20 面、神奈川新聞に掲載

受賞

1. 宮寺浩子
Jon van Rood Award、第 16 回国際 HLA ワークショップ・第 26 回欧州組織適合性学会大会、2012 年
2. 宮川卓
日本人類遺伝学会奨励賞 2013 年
3. 鈴木進悟、尾崎有紀、榎屋安里、重成敦子、光永滋樹、猪子英俊、椎名隆
学術奨励賞、日本組織適合性学会、2014 年
4. 弓場英司、高分子研究奨励賞、2014 年

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

| | A04 疾病 | A03 進化 | 成果 |
|----------------------|---|---|---|
| A01 ゲノム データベース | <p>HLA遺伝子を含む最大10Mbゲノム領域の多重性・多型性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・病因HLA遺伝子 ・病因非HLA遺伝子 ・HLA遺伝子座, 対立遺伝子の特異的発現量 <p>HLA関連分子情報の統合化とHLA統合データベースの構築</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトゲノムデータベース ・HLAゲノムデータベース ・ヒトタンパクデータベース ・遺伝子発現データベース ・臨床情報データベース | <ul style="list-style-type: none"> ・多重性/コピー数 ・多型性 ・連鎖不平衡 ・人種差 ・発現量 | <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトゲノムの象徴的な領域である最大10MbのHLA遺伝子領域の多様性と多型性の全貌解明 |
| A02 タンパク | <p>HLA高次構造, および結合ペプチドレパトアと結合モチーフの解明</p> <ul style="list-style-type: none"> ・病因HLAの立体構造 ・病因ペプチド ・低分子化合物 | <ul style="list-style-type: none"> ・HLA結合ペプチドモチーフ | <ul style="list-style-type: none"> ・HLA・ペプチド複合体レパトアの構造解明による, タンパク・ペプチド相互作用の理解 |
| 成果 | <ul style="list-style-type: none"> ・免疫応答関連疾患の病因HLAおよびペプチド解明 ・HLAを標的とした免疫応答制御分子の開発 | <p>HLAと病原体の相互作用による、HLA領域の多様性と多型性の創成と、その維持機構に関する分子進化学的理解</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・HLAのゲノムおよびタンパクレベルでの統合的理解 ・環境との相互作用による生物進化の理解 ・疾患の理解および疾患克服への道を拓く |

本領域では、HLA を中心に据えた多様な共同研究を推進した。各研究項目の位置付けと研究内容、そして期待される成果について上に図示した。

特に、研究項目 A04 (HLA と疾病) 班員と HLA 基盤研究を進める A01 (HLA ゲノムの多様性)、A02 (HLA 分子とペプチド)、A03 (HLA の進化) 班員間の密な連携が特徴である。以下に具体的な例と成果を示す。

- ✓ A04 笹月は、自己免疫性甲状腺炎の原因遺伝子、原因ペプチドを同定するために、A01 山本、A02 西村と共同研究を行った。詳細な HLA-A, B, C, DRB1, -DQB1, -DPB1 遺伝子座を対象とした相関解析によって、疾患感受性および抵抗性アレル、そしてそれらの間のエピスタシスを明らかにした。また、ゲノムワイドの相関解析から橋本病に特異的な疾患感受性遺伝子 VAV3 を同定した。
- ✓ A04 笹月は、スギ花粉症と HLA-DP5 の立体構造解明に向けた共同研究を A02 横山と進め、HLA-DP5・スギ花粉由来の抗原ペプチド pCry j 1 複合体の結晶構造の決定に成功し、HLA-DP2 の構造との比較から、A03 颯田と連携し HLA 進化を立体構造の観点から考察した。
- ✓ さらに、A02 横山は、HLA-DP5 が隣接領域を含む pCry j 1 を認識した結晶構造の決定にも成功し、結晶中における 2 次元的な分子会合体が、隣接領域を含む pCry j 1 による「留め金」作用により形成されるという新知見を得た。これは、抗原ペプチドが細胞表面上での HLA 分子の物

理的性状を制御することを示唆し、免疫応答制御機構の新機軸の発見として特筆される。このような発見は領域内の共同研究推進によりもたらされたものである。この発見の細胞免疫学意義を追求するために、A02 岸公募班と連携して単一 T 細胞より T 細胞レセプター遺伝子を単離し、免疫応答研究を現在も進めている。このように、計画研究と公募研究が調和し、互いを補完しながら、立体構造、進化、細胞免疫応答の統合的研究が推進された。

- ✓ A04 荒瀬は、A04 笹月と共同して、HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質が、関節リウマチや抗リン脂質抗体症候群における自己抗体に特異的に認識されること、さらに、自己抗体の結合は、HLA クラス II アリルの自己免疫疾患感受性と高い相関を示すことを明らかにし、HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質が、非自己抗原として自己免疫疾患の発症に関与しているという特筆すべき成果を得た。
- ✓ A04 森島は、A01 椎名と連携し、骨髄移植推進財団のデータ検体委員会と倫理委員会の了承を得て、日本骨髄バンクにおける非血縁者間骨髄移植ペアーの保存検体に中から HLA homozygous な検体を HLA ハプロタイプと multi-SNP 情報に基づき選択し、移植成績との関連を検討した。また、A03 颯田と連携し、multi-SNPs に基づく HLA ハプロタイプとそのブロックの統計解析と系統樹作成を実施した。
- ✓ A04 水木は、ベーチェット病の HLA 遺伝子解析のため A01 椎名と共同研究を進めた。また、サルコイドーシスの遺伝子同定を目的として A01 山本と共同研究を展開している。Vogt-小柳-原田病の原因ペプチドを同定するために、A02 西村と HLA-DR4 トランスジェニックマウスを用いた共同研究を進展させた。
- ✓ A04 平山は、*in silico* 予測の結果を実験で検証する目的で、A04 笹月 (DP5 および DR53 の機能制御分子の探索)、A02 西村 (DP5 の機能制御分子の探索) および A04 水木 (DQ6 および DQ8 の機能制御分子の探索研究) らと共同研究を進めた。
- ✓ A04 黒木は、A02 服部と共同で強直性脊椎炎相関型 ERAP-1 依存的な HLA-B27 のリガンドペプチド同定に向けた共同研究を展開し、両者の相互作用解析や立体構造解析を行った。
- ✓ A02 宮寺は、A03 公募班大橋、A04 徳永らと共同して、HLA-DQ タンパク質の安定性を多数のアリルを対象として解析し、アリル間で安定性が著しく異なることを見出し、HLA-DQ タンパク質の安定性制御に関わるアミノ酸多型を同定した。さらに、1 型糖尿病感受性と関連する HLA-DQ アリルが顕著に低安定なタンパク質をコードすることを発見した。
- ✓ A02 宇高は、A04 河野と共同で、リポソームを用いた高効率の Th 誘導型ペプチドの抗原提示法開発に着手している。また、A03 颯田と共同で、ペプチドレパートリーの観点から HLA-A 遺伝子の進化について検討した。
- ✓ A01 今西、A04 徳永、A02 西村らが中心となって、HLA 統合データベース構築に向けたデータベースのあり方やアルゴリズム作成、登録情報交換を行い、HLA 統合データベースを完成させ公開した。

このように、HLA ゲノム、HLA 分子、HLA 進化、HLA 関連疾病の 4 項目の計画研究班ならび公募研究班の連携を推進し調和を図ることにより、HLA を中心に据えた進化と疾病の理解が深まった。

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

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

（1）設備の有効活用

本研究領域では、大量のシーケンスデータ、SNP データ、およびデータベース構築のためのデータ処理、ならびに、低分子化合物探索のための高度な計算処理を行うためのサーバーおよび計算機が必須である。本領域での経費で購入したワークステーションは、これらのデータを高効率で処理するためにフル稼働している。HLA 統合データベース、ならびに領域のホームページは A01 今西が管理するサーバーに格納され公開されており、情報が共有されている。また下記に挙げた主な固有設備については、産出されるデータを領域内共同研究に最大限に活用し、領域研究推進に貢献した。

班員に固有の設備として、A01 椎名は、次世代シーケンサー Roche 454 GS Junior を購入し、HLA 領域のリシーケンシングならびに高解像度 HLA DNA タイピング法の開発のために週に 1 回の割合で使用している。産出されるデータの一部は領域内共同研究に活用されている。A02 宮寺は、全自動セルカウンター、高密度細胞培養システムを導入した。これにより従来使用していたプラスチック製品（細胞培養プレート）を大量に使用することなく、細胞培養を効率よく短時間で行うことが可能となった。A04 徳永と共同して疾病感受性を考慮しながら HLA 二量体の安定性について研究を進めた。A02 西村は、低温槽、純水製造装置、冷却遠心機などを購入した。これにより細胞や大腸菌などの遠心分離と凍結保存、ならびに遺伝子や蛋白質の解析をスムーズに遂行することが可能となり A04 笹月、A02 横山が進める立体構造と免疫応答制御に関する研究に、細胞免疫学的観点から貢献した。A03 颯田は、遺伝子間機能的相互作用を検出するためのインジェヌイティパスウェイ解析ツール（IPA）を導入し、HLA 立体構造から得られた情報を進化の観点から解析する融合的な領域内共同研究に活用している。

（2）研究費の効果的使用

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

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

また、若手研究者、大学院生を育成することは本領域の重要な責務の一つである。若手研究者ならびに大学院学生による、研究成果の国内学会での発表のための旅費・滞在費に研究費を充て、これにより研究成果を公表して批判を仰ぐと共に、他の研究者の発表より研究の遂行に参考になる重要な情報を入手することができた。特に国際 HLA 学会（英国リバプール）での若手研究者の受賞（A02 宮寺）は、国内の若手 HLA 研究者を大いに鼓舞するものであった。4 年に 1 度開催される本学会には、本領域の研究費を用い、11 名（うち若手研究者 5 名）が参加した。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

| 年度 | 品名 | 仕様・性能等 | 数量 | 単価 (円) | 金額 (円) | 設置(使用)研究機関 |
|-----|--|---------------------------------------|-----|------------|------------|------------|
| 2 2 | GS ジュニアベンチトップシステム LightCycler | ロシュ・ダイアグノスティックス (株) ・5922160 | 1 台 | 14,500,000 | 14,500,000 | 東海大学 |
| | Genome-Wide Human SNP Array6.0 | ロシュ・ダイアグノスティックス社480インストゥルメント II | 1 式 | 5,896,800 | 5,896,800 | 東京大学 |
| | 2489UV/Vis 検出器 | AFFYMETRIX 社・901150 | 2 式 | 2,625,000 | 5,250,000 | 東京大学 |
| | 高速冷却遠心機 | 日本ウォーターズ | 1 式 | 1,890,000 | 1,890,000 | 熊本大学 |
| | NimbleGen Hybridization system 4 | ベックマン・コールター社 Avanti HP-26XP | 1 台 | 1,681,050 | 1,681,050 | 熊本大学 |
| | インジェヌイティパスウェイ解析ツール(IPA) | ロシュ・ダイアグノスティックス (株) ・5223652 | 1 台 | 1,554,000 | 1,554,000 | 東海大学 |
| | | トミーデジタルバイオロジー株式会社 | 1 式 | 1,170,750 | 1,170,750 | 総合研究大学院大学 |
| 2 3 | One Axiom Genome-Wide ASI 96-Array Plate | AFFYMETRIX 社・901640 | 2 式 | 1,239,840 | 2,489,680 | 東京大学 |
| | Axom 2.0 Regent Kit | AFFYMETRIX 社・901758 | 1 式 | 1,461,600 | 1,461,600 | 東京大学 |
| | CO2 インキュベーター | 三洋電機 (株) MCO-19AIC (UVH) | 1 式 | 1,092,000 | 1,092,000 | 東京大学 |
| | BelloCell-3000 高密度細胞培養システム | セスコバイオエンジニアリング社製 CES-BS7000 | 1 式 | 992,250 | 992,250 | 東京大学 |
| | サーマルサイクラー | Applied Biosystems Veriti200 | 1 台 | 905,000 | 905,000 | 藤田保健衛生大学 |
| | 純水製造装置 | 日本ミリポア Elix Advantage5 タンクキット (ASM 付) | 1 式 | 869,978 | 869,978 | 熊本大学 |
| 2 4 | アステック製バイオクリーンベンチ | AH-130 | 1 台 | 1,134,000 | 1,134,000 | 九州大学 |
| | 日本ジェネティックス株式会社製 UV ゲル撮影装置 | FAS-IV | 1 台 | 997,500 | 997,500 | 九州大学 |
| | Human DNA Analysis Kit | V1.0, 48 samples | 1 式 | 679,440 | 679,440 | 愛知県がんセンター |
| 2 5 | Axom 2.0 Regent Kit | AFFYMETRIX 社・901758 | 4 式 | 1,239,840 | 4,959,360 | 東京大学 |
| 2 6 | Axom 2.0 Regent Kit | AFFYMETRIX 社・901758 | 3 式 | 1,275,264 | 3,825,792 | 東京大学 |
| | 純水製造装置一式 | Elix Essential UV3 | 1 式 | 855,036 | 855,036 | 久留米大学 |

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成22年度】

・旅費

成果発表のための旅費・宿泊費

4,512,970円

研究成果を国内外の学会にて発表し、加えて研究推進のための交流を図る。

・人件費・謝金

研究支援者雇用

29,692,675円

高度なゲノム解析機器操作、実験支援を行う研究支援者の雇用が本領域では不可欠である。

・その他

マウス飼育費

946,946円

マウスを用いた研究は免疫研究に不可欠であり、そのための飼育費を計上している。

【平成23年度】

・旅費

成果発表のための旅費・宿泊費

4,692,380円

研究成果を国内外の学会にて発表し、加えて研究推進のための交流を図る。

・人件費・謝金

研究支援者雇用

56,373,180円

高度なゲノム解析機器操作、実験支援を行う研究支援者の雇用が本領域では不可欠である。

・その他

マウス飼育費

2,768,501円

マウスを用いた研究は免疫研究に不可欠であり、そのための飼育費を計上している。

【平成24年度】

・旅費

成果発表のための旅費・宿泊費

8,305,542円

研究成果を国内外の学会にて発表し、加えて研究推進のための交流を図る。

・人件費・謝金

研究支援者雇用

71,283,410円

高度なゲノム解析機器操作、実験支援を行う研究支援者の雇用が本領域では不可欠である。

・その他

検査受託費

14,993,399円

ヒト免疫応答の詳細なゲノム疫学解析には、自己抗体価の測定が不可欠であり、特殊検査を検査会社に受託した。

マウス飼育費

2,276,340円

マウスを用いた研究は免疫研究に不可欠であり、そのための飼育費を計上している。

【平成25年度】

・旅費

成果発表のための旅費・宿泊費

9,283,669円

研究成果を国内外の学会にて発表し、加えて研究推進のための交流を図る。

・人件費・謝金

研究支援者雇用

54,582,899 円

高度なゲノム解析機器操作、実験支援を行う研究支援者の雇用が本領域では不可欠である。

・その他

検査受託費

13,504,086 円

ヒト免疫応答の詳細なゲノム疫学解析には、自己抗体価の測定が不可欠であり、特殊検査を検査会社に受託した。

マウス飼育費

4,709,123 円

マウスを用いた研究は免疫研究に不可欠であり、そのための飼育費を計上している。

【平成26年度】

・旅費

成果発表のための旅費・宿泊費

6,576,975 円

研究成果を国内外の学会にて発表し、加えて研究推進のための交流を図る。

・人件費・謝金

研究支援者雇用

59,721,683 円

高度なゲノム解析機器操作、実験支援を行う研究支援者の雇用が本領域では不可欠である。

・その他

検査受託費

9,934,310 円

ヒト免疫応答の詳細なゲノム疫学解析には、自己抗体価の測定が不可欠であり、特殊検査を検査会社に受託した。

マウス飼育費

3,091,477 円

マウスを用いた研究は免疫研究に不可欠であり、そのための飼育費を計上している。

(3) 最終年度（平成26年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

該当無し

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本領域で得られた成果は、次にあげる、生命科学・医学の様々な分野への波及効果が期待される。

免疫学へのインパクト

- ✓ HLA 分子とスギ花粉由来抗原ペプチドの複合体の構造を決定し、結晶中における 2 次元的な分子会合体が、隣接領域を含む pCry j 1 による「留め金」作用により形成されるという新知見を得た。これは、抗原ペプチドが細胞表面上での HLA 分子の物理的性状を制御する可能性を示唆し、世界に先駆けた新しい免疫応答制御機構の発見である。この成果は、将来の免疫応答研究に大きな発展をもたらす可能性がある。
- ✓ HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質が、関節リウマチや抗リン脂質抗体症候群における自己抗体に特異的に認識されること、さらに、自己抗体の結合は、HLA クラス II アリルの自己免疫疾患感受性と高い相関を示すことを明らかにし、HLA クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質が、非自己抗原として自己免疫疾患の発症に関与しているという新知見を得た。HLA クラス II 分子は、いままでペプチド抗原を T 細胞に提示すると考えられてきた。ところが、本研究によってペプチドばかりでなく細胞内のミスフォールド蛋白質が HLA クラス II 分子に提示され、それが自己免疫疾患で産生される自己抗体の標的になっているという今まで考えられてこなかった全く新たな生命現象が明らかになった。本研究成果は新たな自己免疫疾患の発症機序を示すもので、免疫学に大きなインパクトを与えた。
- ✓ プライマリーの T 細胞より、非常に高効率・迅速に TCR をクローニングする方法を確立した。これまでの T 細胞株を作製し、それから TCR をクローニングする方法に比べ、確実に・迅速に TCR をクローニングすることが可能となった。これまでに、日本国内はもとより、外国からも TCR のクローニング依頼、技術供与を求められ、抗原特異的 TCR の取得に貢献しており、免疫学の進展に実験技術の側面から大きなインパクトを与えた。

医療への波及効果

- ✓ 本研究にて開発した HLA 遺伝子の超高解像度 DNA タイピング法（SS-SBT 法）は、世界初の DNA 検査技術であり、現行法と比して正確な HLA アリル情報が得られ、HLA 遺伝子全領域の新規多型や変異を効率よく、かつ染色体ごとに分けて検出しうるなどの利点を有する。したがって、本法の活用は従来のタイピング法の限界にブレークスルーをもたらし、特定エクソンの HLA 多型に基づいて進められてきたこれまでの疾患関連解析や移植医療に多大な貢献をもたらす。
- ✓ CTL と Th1 細胞を共に活性化できるロングペプチドの発見は、今後のがん免疫療法に新たな発展をもたらす可能性がある。
- ✓ 癌抗原やペプチドワクチンを細胞の内部、標的オルガネラに効率よく送り届けるデリバリー技術（機能性リポソーム）の開発は、効果的ながん免疫の誘導を可能にし、がん免疫治療の有効性の向上に多大な貢献をもたらす。
- ✓ HLA-DP5 と pCry j 1 の複合体立体構造解明を基盤にして、この複合体の形成を阻害する可能性がある低分子化合物を設計し、最終的に 10 個の化合物を結合親和性に対する評価試験の候補として提案することができた。この成果は、HLA が関与する難治疾患への新たな治療法開発への道を拓くものとして、将来の医療に貢献する可能性がある。
- ✓ 抗白血病効果をもたらす HLA ミスマッチの同定は、非血縁者間骨髄移植における移植成績を向上させるためのドナー選択アルゴリズム開発へと繋がる可能性があり、移植医療に貢献をもたらす。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

若手研究者育成の取り組み

1. 若手研究者を念頭においた公募研究採択

平成 23 年度に採択した 7 課題中、3 課題の代表者の年齢が 50 歳未満であった（35 歳、41 歳、42 歳）。

平成 25 年度に採択した 7 課題中、4 課題の代表者の年齢が 50 歳未満であった（37 歳、43 歳、47 歳、48 歳）。

2. 若手研究者の積極的な国際学会発表

特に 4 年に一度開催される国際 HLA ワークショップへの参加と発表を支援した。2012 年に英国で開催された本学会では、領域から 5 名の 40 歳未満の若手研究者が発表を行った。本学会での若手研究者の受賞（A02 宮寺）は、国内の若手 HLA 研究者を大いに鼓舞し、本領域の研究レベルの高さを示すものであった。

3. RA、ポスドクでの若手研究者の雇用、ならびに研究協力者、連携研究者、研究分担者としての領域研究参画

最終年度の平成 26 年度実績は、計画研究・公募研究を合わせ、15 名の若手研究者が研究協力者、連携研究者、研究分担者として研究組織に参画し、ポスドクを 5 名、RA を 8 名雇用した。

研究期間中ならびに終了後の動向等

- ✓ 大学院修士あるいは博士号の取得予定：11 名
- ✓ 大学院修士あるいは博士号取得後の企業就職：8 名
- ✓ 大学院博士号取得後ポスドクとして他のプロジェクトに参画：6 名
- ✓ ポスドクから他のプロジェクトにポスドクとして参画：1 名
- ✓ 日本学術振興会特別研究員への採用：1 名
- ✓ 日本学術振興会外国人特別研究員への採用：1 名
- ✓ 大学院生あるいはポスドクから助教あるいは講師としてアカデミックポジションを獲得：6 名
- ✓ 大学院生あるいはポスドクから海外へ留学：2 名
- ✓ 助教から他大学の准教授に昇進：1 名

若手研究者の受賞

A02 宮寺計画班：宮寺浩子助教、Jon van Rood Award (The Best Abstract Award), 16th International HLA and Immunogenetics Workshop and Conference/ 26th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, 2012, England.

A04 河野公募班：弓場英司助教、平成 26 年度高分子研究奨励賞

なお、他の主な動向として、研究期間中、A01 椎名が東海大学医学部講師から准教授に、A01 山本が九州大学生体防御医学研究所准教授から久留米大学医学部教授に、それぞれ昇任した。また、A01 今西が産業技術総合研究所研究チーム長から東海大学医学部教授に、A02 宮寺が、東京大学医学研究科特任助教から国立国際医療研究センター上級研究員に、それぞれ異動した。

11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

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

本領域では、ゲノム科学、進化学、免疫学の第一人者に総括班会議等で評価を受けており、本領域の終了にあたり、以下の評価ならびに指摘を受けた。

（評価者1）

主任研究者の笹月健彦はHLA研究の世界的権威であるが、今回、新たに我が国のHLA研究者や免疫学者などの力を結集し、多角的なHLA研究を展開した。まず、笹月らはグレーブス病及び橋本病の病因となるHLA対立遺伝子の確定をするとともに、両疾患に共通の感受性HLAアレルを同定し、橋本病特異的的感受性遺伝子VAV3の同定も行った。さらに、分担研究者である横山との協同研究によってHLA-DP5・CriJ-1ペプチド複合体の立体構造の解明も併せて行ったが、これによりスギ花粉症に対する新規薬剤の開発が可能となった。協同研究においては、椎名はリシークエンシングによるHLAゲノム多様性解析を行った。西村は、HLAクラスI分子結合性腫瘍関連抗原由来long peptideを用いて腫瘍特異的細胞傷害性細胞(CTL)を誘導できることを示し、新たな免疫療法の可能性を提示した。荒瀬は、「ミスフォールド蛋白質/MHCクラスII分子複合体は免疫学的な「非自己」として異常な免疫応答を引き起こし、その結果として自己免疫疾患が発症する」という新たな仮説を提唱した。本研究は、我が国のHLA研究者の粋を集め、非常に質の高い研究成果を得ている。また、主任研究者の笹月は協同研究者との連携を多角的にかつ緊密に行い、新たなHLA-ologyを確立し、免疫学の進展に貢献したと高く評価をされる。

（評価者2）

スギ花粉症と相関するHLA-DP5とスギ花粉抗原ペプチドpCry J1 (9 mer, 13 mer) 複合体の結晶構造の解析は、花粉症発症の分子機序を理解する上で重要な知見を提供しており、高く評価できる。とくに、pCry J1 (13 mer)を結合したDP5分子がペプチドを介して集合体を形成するとの新知見は、花粉症の病態に関わっている可能性が考えられることから、さらなる研究が期待される。pCry J1とDP5とのペプチドの結合を阻害する低分子化合物の探索についても予備的な結果が得られているようであり、今後の研究の進展が期待される。

HLA-DRB1対立遺伝子の分子進化学的解析からは、ペプチド結合領域における非同義置換が対立遺伝子の系統によって異なっていること、HLA-DRB1遺伝子の多型はdivergent allele advantage modelでは説明しがたい例が多いことなど、HLA遺伝子の進化のみならず、機能を理解する上でも貴重な成果が得られている。

GWASを用いた疾患遺伝子の解析においても多くの優れた成果が得られている。

（評価者3）

本領域は、ゲノム科学とタンパク科学における先端技術と先端情報を駆使したHLAの総合的研究、すなわち、HLAの成り立ちの進化学的解明、および免疫応答関連疾患におけるHLAの役割の解明と、これらに立脚した疾病の予防と制御、重症化阻止などのための分子創薬へなどを目指してきた。領域の成果として、まず、HLA領域の再シーケンスを行い、その領域の詳細な配列を得るとともに従来の配列のエラーやSNP位置などの修正を行った。さらに、一定であると仮定されてきた、HLAPBRの非同義置換率が対立遺伝子系統間で異なる可能性を見出した。これは、HLAの各対立遺伝子がどのようなウイルスや細菌を認識できるかという面からの機能分化を示唆する。日本人集団中でのHLA中のSNP頻度のデータベースなどの作成を行った。橋本病、クレブス病とHLAの関連の詳細を

解析し、さらに、ナルコレプシーなどの過眠症、B型およびC型肝炎ウイルス関連疾患、1型糖尿病、原発性胆汁性肝硬変、関節リウマチ、重篤な薬剤副作用であるスティーブンス・ジョンソン症候群などの各種免疫関連疾患の発症に関わるHLA遺伝子と非HLA遺伝子を多数特定し、またそれらの相互効果についても解析した。さらに、スギ花粉由来ペプチドとHLA分子の結合を2.4Åの分解能で決定し、結合阻害剤の設計を行い、有望なものを得ることができた。また、HLAクラスII分子結合性の腫瘍由来Long-peptideが抗腫瘍免疫応答を惹起することを見出し、実際の臨床研究で有効性が示されつつある。以上のように、本領域は基礎生物学的研究から臨床への応用までにわたる当初の計画をほぼ達成し、新時代のHLA学の基盤を作ることに成功したと考える。最後にHLA-IRデータベースで、準備中のものの早期公開を期待したい。