

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32645

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06501

研究課題名(和文)ネオ・セルフとしてのミスフォールド蛋白質解析

研究課題名(英文)Analysis for neo-self in MHC-misfolded protein complex

研究代表者

横須賀 忠(Yokosuka, Tadashi)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：10359599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 137,500,000円

研究成果の概要(和文)：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ていることを明らかにした。HLAクラスII分子と、ミスフォールドタンパク質の複合体に対する抗体が、自己免疫疾患のHLAの感受性と相関することを明らかにした。マラリアの免疫抑制機構を明らかにした。さらに先端的分子イメージングを用い、免疫細胞がネオ・セルフを認識するシグナル伝達分子の機能的単位を明らかにした。PD-L2-PD-1抑制性マイクロクラスターとノン・セルフからセルフへの認識変換機構を明らかにした。キメラ抗原受容体のネオ・セルフの認識誘導を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの免疫応答を理解する上での基盤として、自己・非自己の認識は普遍的な考えの柱であった。しかし、それに分類不能な事例が次々と報告されるにあたり、自己・非自己以外にも疾患を誘導する自己の認識「ネオ・セルフ」の概念の創出が必要となった。本研究班では、MHCが提示するネオ・セルフによる自己抗体が自己免疫疾患を誘導する新しい概念、また技術的にもネオ・セルフを超解像顕微鏡にてシグナロソームとして定義できたことは、新たな疾患発症原因の解釈とメカニズムの解明において大きな進歩であり、治療開発などのエニジにアング面でも指示できる結果として、社会的にも大きな成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that the misfolded proteins are carried to the cell surface by disease-sensitive HLA molecules, causing an abnormal immune response as “neo-self”. We show that antibodies to HLA class II molecules loaded by various misfold proteins correlate with autoimmune diseases with HLA susceptibility. The immunosuppressive mechanism of malaria was revealed. Furthermore, using advanced molecular imaging with super-resolution microscopy, we have clarified the functional units of signaling molecules for immune cells to recognize their “neo-self”. We demonstrated the PD-1 inhibitory microcluster induced by PD-1-PD-L2 binding to change self-recognition to non-self-one, that is “neo-self”. We further revealed the recognition of the “neo-self” by TCR induced by chimeric antigen receptor signals.

研究分野：免疫学

キーワード：ネオ・セルフ HLA 自己抗体 ミスフォールド蛋白質 超解像イメージング 免疫チェックポイント C
AR-T細胞 マイクロクラスター

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) HLA クラス II アリルの遺伝子多型は多くの自己免疫疾患の感受性に最も強く影響を与える疾患原因遺伝子である。しかし、疾患発症に関わるペプチド抗原を含めて HLA クラス II 分子がどのように疾患に関与するかは殆ど明らかにされていない。宿主病原体相互作用の解析から、HLA クラス II 分子が細胞内のミスフォールド蛋白質を分解せずに細胞外へ輸送すること、また HLA クラス II 分子に結合したミスフォールド蛋白質が抗原特異的 B 細胞を活性化し、特異的抗体産生を誘導するという HLA クラス II 分子の新規機能を発見した。さらに、HLA クラス II 分子と結合したミスフォールド IgG 重鎖が関節リウマチの自己抗体の標的分子になっていること、また HLA クラス II アリルが関節リウマチ感受性と高い相関性を示すことから、ミスフォールド蛋白質/HLA クラス II 分子複合体が「ネオ・セルフ」として自己免疫疾患の原因分子であることを明らかにした。従って、ミスフォールド蛋白質/HLA クラス II 分子複合体の構造解析や分子間相互作用を解明することは、自己免疫疾患の発症機構の解明に非常に重要である。

(2) 抗原提示を行う際の HLA の機能が、HLA と結合する T 細胞受容体 (TCR) と共に機能的クラスターを形成することで T 細胞の活性化を巧妙に制御していることを、TCR とそのシグナル伝達経路分子のイメージング研究から明らかにした。T 細胞が抗原提示細胞から情報を受け取る際、二つの細胞の接着面（免疫シナプス）には、数十個の TCR と HLA が集まった T 細胞シグナロソーム「TCR マイクロクラスター」ができる。マイクロクラスターは、抗原提示細胞を疑似した人工平面脂質二重膜 SLB と 1 分子イメージングが可能な全反射蛍光顕微鏡との融合システムによって初めて、T 細胞の活性化に必須な最小シグナルユニットを発見した。本研究課題が目指す「ネオ・セルフ」を定義する TCR シグナロソームの可視化は、ミスフォールド蛋白質の提示が原因で起こる数々の自己免疫疾患の原因解明に重要である。

2. 研究の目的

(1) HLA (MHC) クラス II アリルの遺伝子多型は、多くの自己免疫疾患の疾患原因遺伝子として最も強い影響をもつが、HLA による疾患発症機構は不明である。ミスフォールド蛋白質は細胞毒性があるため、本来は速やかに分解されるが、本研究は、ミスフォールド蛋白質が、疾患感受性 HLA 分子に結合して細胞表面へ運ばれ、異常な免疫応答を引き起こして疾患発症に至る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的とした。

(2) ミスフォールド蛋白質研究および免疫チェックポイント分子、キメラ抗原受容体 CAR-T 細胞研究より得られたネオ・セルフの認識を、超解像顕微鏡による先端的分子イメージングを用いることで、シグナル伝達分子が効率的に働くための機能的単位という観点から、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の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 複合体、マウス PD-1、ヒト PD-1、ヒト CD19 CAR を可視化する分子イメージングを行うため、これまで成功してきた抗原の提示を自在にする人工脂質二重膜法 SLB を基礎とし、ミスフォールド蛋白質/HLA クラス II 複合体、mPD-L2、hPD-L1、hPD-L2、hCD19 のイメージングに特化した実験システムを構築する。

(2) 自己抗原/MHC クラス II 分子複合体の関与が示された自己免疫疾患において、それぞれのミスフォールド蛋白質および自己抗体（特に抗原単独に対しては結合できない自己抗体）を臨床サンプルから同定する。

(3) ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 複合体の可視化から得られたデータと臨床データとを比較し、分子イメージングによる解析が、上記二疾患の疾患評価系になるか検討する。さらに、SLE、強皮症、シェーグレン症候群などの他の自己免疫疾患においても、自己抗原/MHC クラス II 分子複合体のイメージングを行うことによって、検出感度や特異性が改善されるか、また臨床病態に相関する結果が得られるかを検討する。

4. 研究成果

(1) 本研究班においては、このミスフォールド蛋白質と HLA クラス II 分子との複合体を「ネオセルフ」の一形態として提唱した。関節リウマチ (RA) (PNAS 2014)、抗リン脂質抗体症候群 (Blood 2015)、顕微鏡的多発血管炎 (Arthritis Rheumatol. 2017)、本領域横山班との共同研究によってグレーブス病 (Science Advances 2022) などの自己免疫疾患における自己抗体が、それぞれ IgG 重鎖、 β 2GP-1、ミエロペルオキシダーゼ (MPO)、甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSH-R) と HLA クラス II 分子複合体を標的としていることがわかった。さらに、各自己免疫疾患の HLA の感受性と、各疾患のネオ・セルフに対する自己抗体価が相関することから (図 1)、ネオ・

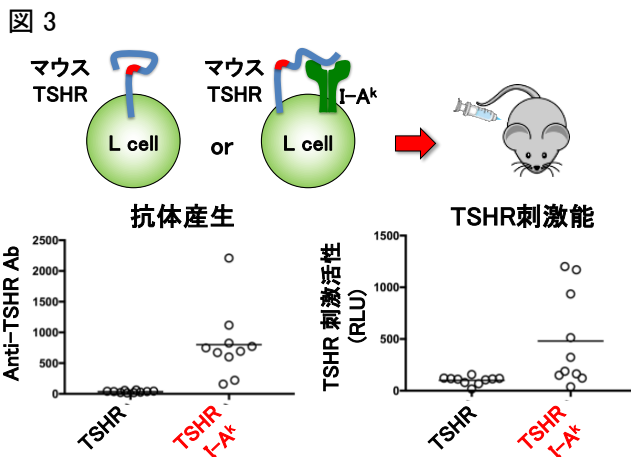
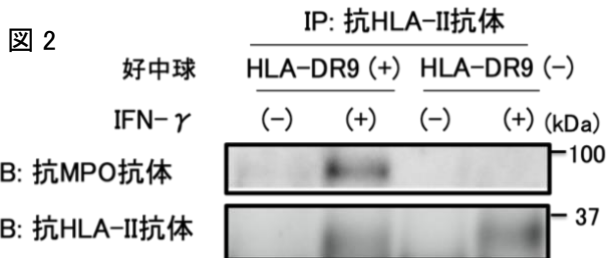
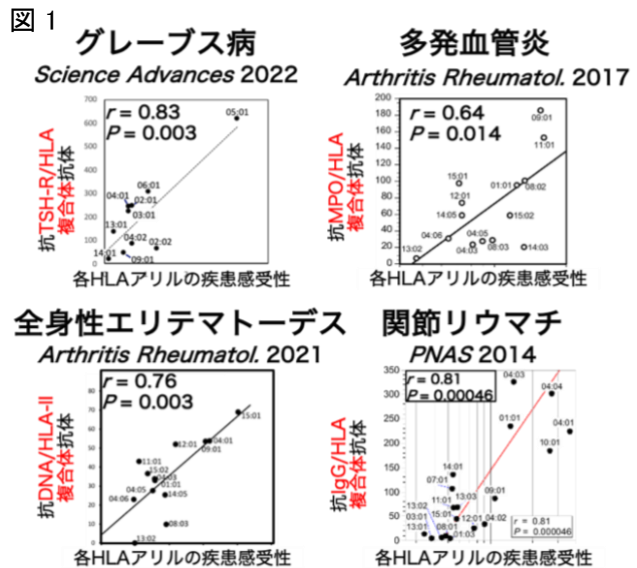
セルフは自己免疫疾患の病原性に関連することが示唆された。これらの発見を利用して、 β 2GPI 蛋白質/HLA クラス II 分子複合体に対する抗体を検出する、従来法より鋭敏な抗リン脂質抗体症候群・原因不明皮膚潰瘍・不育症・脳梗塞の検査法の基盤を創出し、現在臨床診断薬として開発中である。

(2) 本来自己抗原は、個体発生の過程において選択を受け、自己の免疫系から認識されることはない。しかし、HLA クラス II 分子は様々な感染や炎症において産生される IFN γ などの刺激によって、樹状細胞や B 細胞などの抗原提示細胞以外でも異所性に発現する (Blood 2015, Science Advance in revision)。各自己抗体標的分子を発現する細胞では、ミスフォールド蛋白質が HLA クラス II 分子と結合したことによって、選択を受けていないエピトープが新たに提示される (図 2)。このネオ・セルフが B 細胞受容体に認識され、ネオ・セルフに対する抗体が産生される。その後、クラススイッチと体細胞突然変異を経て、当初反応しなくなっていたはずの本来の自己抗原に反応する抗体が産生されてしまう。このことは、グレーブス病の TSH-R に対する自己抗体を germ line に戻すと、本来の TSH-R への結合性はほとんど失われるが、ネオ・セルフに対する反応は保持されていることから明らかとなった (Science Advances 2022)。

(3) また、ミスフォールド IgG 重鎖を提示しているネオ・セルフに反応した NK 細胞の抗体依存性細胞障害活性が、RA の疾患感受性に相関していることが明らかとなった (Int. Immunol. 2019)。RA の関節病変の形成に NK 細胞が関与しているという報告もなされている点からも、自己抗体産生以外で自己免疫疾患の発症にネオ・セルフが関与していることが考えられ興味深い事象と考えられた。

(4) さらに、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 の全身性エリテマトーデス感受性に依存することを発見した (Arthritis Rheumatol. 2022)。HLA クラス II 分子のみならず、強直性脊椎炎との関連が明らかである HLA クラス I 分子の HLA-B27 分子がミス・フォールド IgG 重鎖を細胞外へ輸送することも明らかとなり (BBRC 2019a)、本研究班の当初の予想を越えてネオ・セルフ研究が広がりを見せている。

(5) これらの新たな展開を見せている研究をより深化するため、in vivo 解析を行った。MHC クラス II 分子/TSHR 複合体発現細胞移入によって、MHC クラス II アリル依存性に抗 TSHR 刺激抗体が産生されるグレーブス病モデルマウスを作出した (図 3) (Science Advances 2022)。この結果によって、ネオ・セルフが自己免疫疾患の発症にも関わることが in vivo レベルでも示された。また、HLA (MHC) クラス II 分子にミスフォールド蛋白質あるいは通常の抗原ペプチドが結合するためには、小胞体内で HLA (MHC) クラス II 分子に結合するインバリアント鎖 (Ii) にとって代わる必要がある。そこで、Ii 誘導性ノックアウトを作出すると、B 細胞や樹状細胞表面での MHC クラス II の発現の減少が明らかとなった (BBRC 2019b)。Ii が MHC クラス II 分子を形成する hetero dimer 維持に重要であることは知られている。



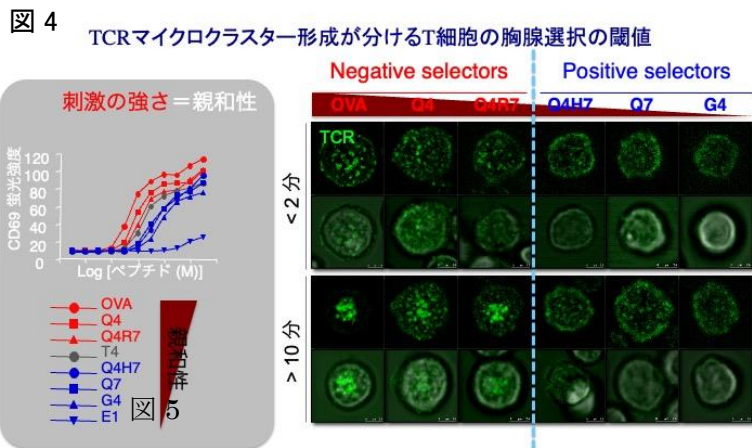
しかし、Ii を欠損しているにも関わらず、MHC クラス II 分子が維持されているメカニズムとして、Ii に代わる分子が MHC クラス II 分子の抗原結合溝に結合し、MHC クラス II の hetero dimer を形成していると考えられる。この Ii に代わる分子が自己免疫疾患発症を誘発するネオ・セルフになりうる事が想定された。このように、in vivo レベルでのネオ・セルフ生成メカニズムと自己免疫疾患発症メカニズムの解明に迫りつつある。

(6) 本研究に関連して、ネオ・セルフ認識における MHC 分子と Leukocyte Immunoglobulin like receptor B1 (LILRB1)、LILRB2 分子の関与を解析した際、LILRB1、LILRB2 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することにも成功した (Nature 2017, BBRC 2021)。

(7) これら本研究から得られたネオ・セルフの認識を、超解像顕微鏡による先端的分子イメージングを用いることで、シグナル伝達分子が効率的に働くための機能的単位 (シグナロソーム) という観点から、免疫細胞がネオ・セルフを認識するときのシグナロソームを探求した。まず T 細胞受容体 (TCR) シグナロソームである 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・セルフ抗原ペプチド MHC (pMHC) 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)。マイクロ接着リングは、LFA-1、焦点接着分子パキシリンおよび Pyk2、およびミオシン II (MyoII) で構成され、LFA-1 アウトサイドインシグナルを介して F-アクチンコアおよび MyoII の活性によって支持されること、マイクロ接着リングの形成は一過性であったが、アダプター分子 LAT および SLP76 の活性化のためのリンカーをリクルートする弱い TCR 刺激時に特に持続したことを明らかにした。マイクロシナプスと周囲の微小接着リングからなるシナプス様構造は、インテグリンのアウトサイドインシグナルを介した初期 T 細胞活性化に重要な構造であった。このマイクロシナプスの形成の程度がセルフとノン・セルフの境界線を決定すると考えられる。

(8) 新たなアダプター分子 CIN85 を介して新たなフォスファターゼ Sts-2 をリクルートすることでノン・セルフ pMHC の機能制御を行うことを見つけた (Sci Signal, 2019)。キナーゼ Zap70、アダプター分子 SLP76 および Erk のリン酸化などの初期の TCR シグナル伝達は、CIN85 欠損 T 細胞において増強され、CIN85 の T 細胞抑制はフォスファターゼ Sts-2 のリクルートを介してであった。CIN85 と Sts-2 とのコンビネーション抑制がセルフ認識のネオ・セルフ化を誘導することが示唆された。

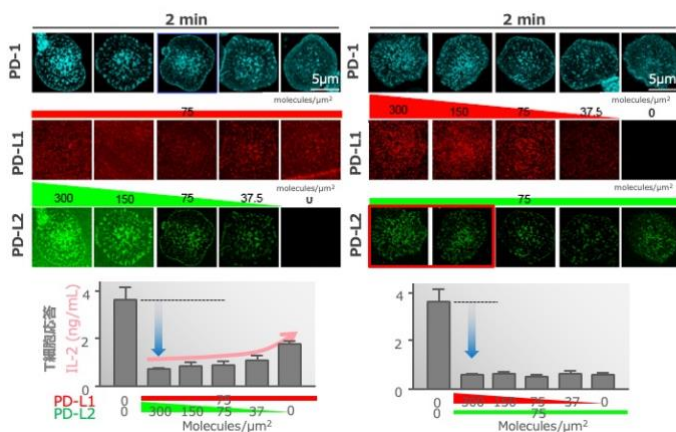
(9) CIN85 を介してリクルートする E3 ユビキチンリガーゼ Cbl が制御する TCR のインターナリゼーションと胸腺 T 細胞のネオ・セルフを認識し負の選択を誘導する TCR マイクロクラスターの研究では、末梢 T 細胞と胸腺 T 細胞での Cbl ファミリーの寄与の違いを明らかにした。末梢 T 細胞では Cbl-b が優位に使用され、TCR マイクロクラスターの中心部への以降とそれによる TCR シグナルのターミネーションを行っていた。Cbl-b の機能が失活すると、TCR マイクロクラスターはエンドサイトーシス経路に乗れず細胞表面に継続的に残存するため、そこの活性シグナルが持続し、いわゆるセルフのネオ・セルフ化が起こる。また Cbl の E ユビキチンリガーゼ活性のみが消失すると、Cbl の複数の結合ドメインと結合チロシンサイトを介して多くの TCR 下流シグナル伝達分子は凝集し、巨大な足場コンプレックスへと成長、ネオ・セルフのノン・セルフ化が起こると考えられる。一方、胸腺では c-Cbl が TCR 下流で優位に使われ、c-Cbl の遺伝子欠損により胸腺選択がシフトすることがイメージング解析から明らかとなった。つまり末梢 T 細胞と同様にセルフ、ノン・セルフを認識する指標 TCR マイクロクラスターは c-Cbl 依存的に免疫シナプスの中心部へと移動しターミネーションされ、細胞表面に持続形成されると過度な TCR シグナルが胸腺細胞へと入ることとなり、ネガティブセレクションへと繋がった。胸腺選択のネオ・セルフを客観的に評価できるイメージングシステムが構築された (図 4)。



(10) セルフやノン・セルフの認識をそれぞれ正と負へと表現型をスイッチングさせる補助刺激受容体への研究へと進展させ、PD-L2 が誘導する PD-1

抑制性マイクロクラスターとノン・セルフからセルフへの認識変換機構を明らかにした (Commun Biol, 2021)。超解像顕微鏡では、PD-L2 と PD-1 がフォスファターゼ SHP2 と共に PD-1 抑制性マイクロクラスターを形成し、TCR/CD3 複合体とその下流シグナル伝達分子を脱リン酸化することを明らかにした。が示されました。このような連続反応は、PD-1-PD-L1/2 結合に完全に依存していた。また PD-L2 は PD-L1 との結合について PD-L1 と競合する可能性があり、TCR マイクロクラスターで同じマイクロクラスターを占拠する (図 5)。PD-1 による T 抑制はネオ・セルフのセルフ化を誘導し、炎症状態や担癌における過度な T 細胞応答を正常化する機能がある。その指標を見える形で評価系を提供できたことは、マイクロクラスタースケールでの PD-L2 と PD-L1 と協調的な免疫抑制応答の評価に実力を発揮でき、より効率的な免疫チェックポイント阻害抗体療法の選択や開発に貢献できる。

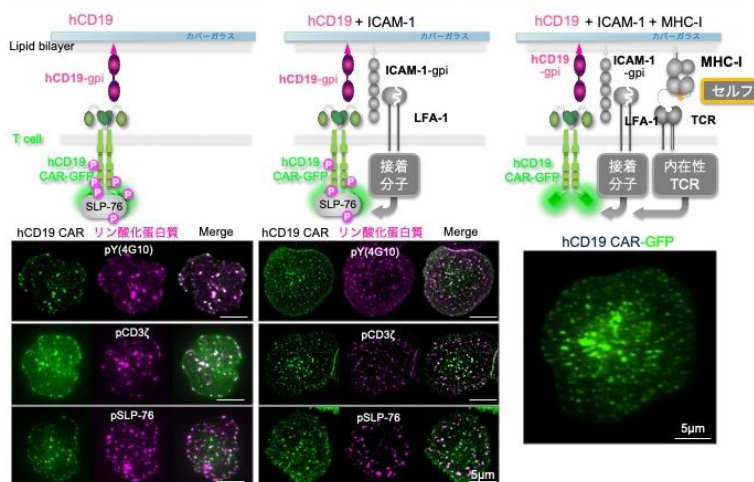
図 5 PD-L2はPD-1との結合に関してPD-L1と拮抗関係にある



(11) CAR-T 細胞のキメラデザインはこれまで経験と臨床実績による検討のみが行われ、詳細な分子メカニズムを検討した報告は少なかった。腫瘍を認識するネオ・セルフ研究においてキメラ抗原受容体 CAR-T 細胞のイメージング研究を進める過程で、まず、CAR のイニシャルのリン酸化がどのキナーゼによって行われるか検討を行い、TCR/CD3 複合体のリン酸化と同様に Lck キナーゼが介在することを明らかにした。また本来 T 細胞においては CD4 や CD8 などの共受容体と結合している Lck の機能が CAR-T 細胞においても反映されるか、共受容体欠損モデル細胞を用いて検討した結果、CD4 と CD8 の寄与の程度が異なること、また、Lck マイクロクラスターの形成はないものの、1 分子の運動性や挙動に影響する事を明らかにした。

(12) 標的分子としてヒト (h)CD19 と hCD5 を比較し、CAR マイクロクラスターの形成を検討したところ、hCD19 CAR と hCD5 CAR とではマイクロクラスター形成に相違があり、hCD19 や hCD5 の分子密度と密接な関係があり、高濃度のリガンド存在下ではマイクロクラスター形成が阻害され、CAR-T 細胞の活性化に障害が出て来ることが明らかとなった。これは TCR マイクロクラスターと同様の所見であり、受容体とリガンドとの分子密度によるシグナル干渉の結果である。また hCD19 CAR と hCD5 CAR とでは PD-1 抑制性マイクロクラスターとの共局在が阻害される現象が見出され、これも hCD19 や CD5 の分子密度に起因した。よって、CAR-T 細胞疲弊の起こりにくい CAR のデザインや免疫チェックポイント阻害療法の期待できない CAR-T 細胞療法との併用の可能性も明らかとなった。

図 6 CARマイクロクラスターへのチロシンリン酸化タンパク質の凝集



(13) CAR マイクロクラスターが掲載される際に、CAR-T 細胞上の TCR と標的細胞上の MHC が会合し、シグナルを調節することを明らかにした。MHC 上に Cognate 抗原がロードされている場合は、CAR マイクロクラスターと TCR マイクロクラスターは 100% マージし、フルの TCR からのシグナルも CAR-T 細胞の活性化を増強していることが分かった。また、MHC 上の抗原がセルフペプチドの場合も、MHC と結合した内在性の TCR はチロシンリン酸化タンパク質を同胞する TCR マイクロクラスターを形成した。すなわち CAR マイクロクラスターの強力なシグナルによって誘導される活性化シグナルを伴う TCR シグナルソーム形成であり、CAR とのクロストークシグナル起こっていた。これは TCR のセルフ MHC の認識がネオ・セルフ MHC の認識へとシフトしたことを意味し、強い受容体リガンド結合とそれに伴う活性化シグナルがセルフ、ノン・セルフの反応へも影響を及ぼす可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Kong Mei Suen, Hashimoto-Tane Akiko, Kawashima Yusuke, Sakuma Machie, Yokosuka Tadashi, Kometani Kohei, Onishi Reiko, Carpino Nick, Ohara Osamu, Kurosaki Tomohiro, Phua Kia Kien, Saito Takashi | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Inhibition of T cell activation and function by the adaptor protein CIN85 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Science Signaling | 6. 最初と最後の頁 1609-1625 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aav4373 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Abe Yasuharu, Nambu Aya, Yamaguchi Sachiko, Takamori Ayako, Suto Hajime, Hirose Sachiko, Yokosuka Tadashi, Nakae Susumu, Sudo Katsuko | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Role of interleukin-25 in development of spontaneous arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports | 6. 最初と最後の頁 62065 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2017.08.006 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Masahiro Okada, Shunsuke Chikuma, Taisuke Kondo, Sana Hibino, Hiroaki Machiyama, Tadashi Yokosuka, Miyako Nakano, Akihiko Yoshimura | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T Cells. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Cell Rep. | 6. 最初と最後の頁 1017-1028 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.07.027. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Arase N, Yang L, Tanemura A, Yang F, Suenaga T, Arase H, Katayama I. | 4. 巻 83 |
| 2. 論文標題 The effect of rhododendrol inhibition of NF- B on melanocytes in the presence of tyrosinase. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 J Dermatol Sci. | 6. 最初と最後の頁 157-159 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nmicrobiol.2016.54. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Hashimoto-Tane A, Sakuma M, Ike H, Yokosuka T, Kimura Y, Ohara O, Saito T. | 4. 巻 213 |
| 2. 論文標題 Micro-adhesion rings surrounding TCR microclusters are essential for T cell activation. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 J. Exp. Med. | 6. 最初と最後の頁 1609-1625 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20151088. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Badr MEISG, Hata K, Furuhashi M, Toyoda H, Yokosuka T. | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 The Multifaceted Role of PD-1 in Health and Disease. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Chronic Inflammation | 6. 最初と最後の頁 441-457 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-4-431-56068-5_34 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Hashimoto-Tane A, Yokosuka T, Saito T. | 4. 巻 1584 |
| 2. 論文標題 Analyzing the Dynamics of Signaling Microclusters | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 The Immune Synapse | 6. 最初と最後の頁 5-64 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-6881-7_4. | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Jin Hui, Kishida Kazuki, Arase Noriko, Matsuoka Sumiko, Nakai Wataru, Kohyama Masako, Suenaga Tadahiro, Yamamoto Ken, Sasazuki Takehiko, Arase Hisashi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Abrogation of self-tolerance by misfolded self-antigens complexed with MHC class II molecules | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Science Advances | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abj9867 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Beppu Shohei, Kinoshita Makoto, Wilamowski Jan, Suenaga Tadahiro, Yasumizu Yoshiaki, Ogawa Kotaro, Ishikura Teruyuki, Tada Satoru, Koda Toru, Murata Hisashi, Shiraishi Naoyuki, Sugiyama Yasuko, Kihara Keigo, Sugimoto Tomoyuki, Arase Hisashi, Standley Daron M., Okuno Tatsusada, Mochizuki Hideki | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 High cell surface expression and peptide binding affinity of HLA-DQA1*05:03, a susceptible allele of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-04074-1 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Tsuji Hideaki, Ohmura Koichiro, Jin Hui, Naito Ryota, Arase Noriko, Kohyama Masako, Suenaga Tadahiro, Sakakibara Shuhei, Kochi Yuta, Okada Yukinori, Yamamoto Kazuhiko, Kikutani Hitoshi, Morinobu Akio, Mimori Tsuneyo, Arase Hisashi | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 Anti-Double Stranded DNA Antibodies Recognize DNA Presented on HLA Class II Molecules of Systemic Lupus Erythematosus Risk Alleles | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Arthritis Rheumatology | 6. 最初と最後の頁 105 ~ 111 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41897 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Takehara Tomohiro, Wakamatsu Ei, Machiyama Hiroaki, Nishi Wataru, Emoto Katsura, Azuma Miyuki, Soejima Kenzo, Fukunaga Koichi, Yokosuka Tadashi | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 PD-L2 suppresses T cell signaling via coinhibitory microcluster formation and SHP2 phosphatase recruitment | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02111-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Machiyama Hiroaki, Yamaguchi Tomoyuki, Watanabe Tomonobu M., Yanagida Toshio, Fujita Hideaki | 4. 巻 595 |
| 2. 論文標題 Activation probability of a single na?ve T cell upon TCR ligation is controlled by T cells interacting with the same antigen presenting cell | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 FEBS Letters | 6. 最初と最後の頁 1512 ~ 1524 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14082 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Sakoguchi Akihito, Saito Fumiji, Hirayasu Kouyuki, Shida Kyoko, Matsuoka Sumiko, Itagaki Sawako, Nakai Wataru, Kohyama Masako, Suenaga Tadahiro, Iwanaga Shiroh, Horii Toshihiro, Arase Hisashi | 4. 巻 548 |
| 2. 論文標題 Plasmodium falciparum RIFIN is a novel ligand for inhibitory immune receptor LILRB2 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 167 ~ 173 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.02.033 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Matsumoto Yushi, Kishida Kazuki, Matsumoto Maki, Matsuoka Sumiko, Kohyama Masako, Suenaga Tadahiro, Arase Hisashi | 4. 巻 534 |
| 2. 論文標題 A TCR-like antibody against a proinsulin-containing fusion peptide ameliorates type 1 diabetes in NOD mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 680 ~ 686 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.019 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yorifuji Hideki, Arase Noriko, Kohyama Masako, Hirano Toru, Suenaga Tadahiro, Kumanogoh Atsushi, Arase Hisashi | 4. 巻 511 |
| 2. 論文標題 Transport of cellular misfolded proteins to the cell surface by HLA-B27 free heavy chain | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 862 ~ 868 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.120 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Shimizu Yuta, Kohyama Masako, Yorifuji Hideki, Jin Hui, Arase Noriko, Suenaga Tadahiro, Arase Hisashi | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Fc RIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Immunology | 6. 最初と最後の頁 303 ~ 314 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz010 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Saito Fumiji, Hirayasu Kouyuki, Satoh Takeshi, Wang Christian W., Lusingu John, Arimori Takao, Shida Kyoko, Palacpac Nirianne Marie Q., Itagaki Sawako, Iwanaga Shiroh, Takashima Eizo, Tsuboi Takafumi, Kohyama Masako, Suenaga Tadahiro, Colonna Marco, Takagi Junichi, Lavstsen Thomas, Horii Toshihiro, Arase Hisashi | 4. 巻 552 |
| 2. 論文標題 Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Nature | 6. 最初と最後の頁 101 ~ 105 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nature24994 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Hiwa Ryosuke, Ohmura Koichiro, Arase Noriko, Jin Hui, Hirayasu Kouyuki, Kohyama Masako, Suenaga Tadahiro, Saito Fumiji, Terao Chikashi, Atsumi Tatsuya, Iwatani Hirotsugu, Mimori Tsuneyo, Arase Hisashi | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Myeloperoxidase/HLA Class II Complexes Recognized by Autoantibodies in Microscopic Polyangiitis | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Arthritis Rheumatology | 6. 最初と最後の頁 2069 ~ 2080 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.40170 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計52件 (うち招待講演 33件 / うち国際学会 5件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Takehara T, Wakamatsu E, Machiyama H, Yanase N, Hata K, Toyoda H, Furuhashi M, Yasuda H, Soejima K, Yokosuka T. |
| 2. 発表標題 Programmed cell death 2 forms coinhibitory microclusters that directly attenuate T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2 |
| 3. 学会等名 American Association for Cancer Research (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが拓くがん免疫応答とT細胞活性化メカニズムの解明 |
| 3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 町山裕亮、若松英、秦喜久美、矢那瀬紀子、古畑昌枝、豊田博子、横須賀忠 |
| 2. 発表標題 末梢T細胞ではLckと共受容体CD4/CD8との協調的クラスター形成によって初期のTCRシグナルが惹起される |
| 3. 学会等名 Kyot T cell Conference 第29回学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが拓くT細胞活性化機構の解明とがん免疫療法への応用 -チェックポイント分子のとキメラ抗原受容体CARのシグナルソーム形成- |
| 3. 学会等名 Urology Conference at Shinanomachi (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠、若松英、矢那瀬紀子、秦喜久美、竹原朋宏、西航、町山裕亮 |
| 2. 発表標題 CARマイクロクラスターによる腫瘍抗原の認識とCAR-T細胞活性化の時空間的制御機構 |
| 3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠、若松英、矢那瀬紀子、秦喜久美、竹原朋宏、西航、町山裕亮 |
| 2. 発表標題 多様なT細胞シグナルソームによる腫瘍およびネオ・セルフ抗原認識の分子機構 |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが拓くT細胞活性化機構の解明とがん免疫療法 |
| 3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが拓くT細胞活性化機構の解明とがん免疫療法 -免疫チェックポイント分子とキメラ抗原受容体のシグナルソーム- |
| 3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting in 北九州2019（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yanase N, Machiyama H, Toyota H, Furuhata M, Hata K, Takehara T, Wakamatsu E, Yokosuka T |
| 2. 発表標題 Extrinsic and intrinsic inhibition of T cell response by co-inhibitory receptors, TIGIT and CD96. |
| 3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Takehara T, Wakamatsu E, Machiyama H, Yanase N, Toyota H, Furuhata M, Koichi F, Soejima K, Yokosuka T |
| 2. 発表標題 Programmed cell death 2 forms coinhibitory microclusters that directly attenuate T cell receptor signaling by recruiting the phosphatase SHP2. |
| 3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Wakamatsu E, Machiyama H, Toyota H, Furuhashi M, Hata K, Yanase N, Yokosuka T |
| 2. 発表標題 Indirect suppression of CD4+ T cell activation by LAG3-mediated trogocytosis of MHC Class II. |
| 3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Machiyama H, Wakamatsu E, Hata K, Yanase N, Furuhashi M, Toyota H, Yokosuka T |
| 2. 発表標題 Different requirement of the coreceptors CD4 and CD8 for initiation of T cell activation. |
| 3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤と癌治療の進歩～臨床と基礎の視点から～ |
| 3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 チェックポイントから学ぶこと～科学的思考は疫学や過去の結論から新天地を築く～ |
| 3. 学会等名 第35回日本呼吸器外科学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 免疫チェックポイント療法はなぜ効くのか？分子イメージングが明らかにするT細胞活性化の時空間的制御機構 |
| 3. 学会等名 国立がんセンター東がん免疫セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 秦喜久美、町山裕亮、若松英、豊田博子、古畑昌枝、矢那瀬紀子、横須賀忠 |
| 2. 発表標題 胸腺ダブルポジティブT細胞におけるc-Cblのシグナルソーム形成と胸腺選択との相関 |
| 3. 学会等名 Kyoto T cell Conference 第28回学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠、若松英、矢那瀬紀子、竹原朋宏、秦喜久美、町山裕亮 |
| 2. 発表標題 分子イメージングによる免疫チェックポイント療法によるT細胞の疲弊解除とその分子メカニズムの解明 |
| 3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 がん免疫と分子イメージング先端的研究～免疫チェックポイント分子とキメラ抗原受容体CARの分子メカニズム～ |
| 3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが拓くT細胞活性化機構の解明とがん免疫応答～免疫チェックポイント分子とキメラ抗原受容体CARのシグナルソーム形成～ |
| 3. 学会等名 三重大学院医学研究科セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが解明する免疫チェックポイント療法によるT細胞の疲弊解除とその分子メカニズム |
| 3. 学会等名 中外製薬株式会社セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが明らかにするT細胞活性化の時空間的制御機構～免疫チェックポイント分子とCAR～ |
| 3. 学会等名 第59回日本肺癌学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが明らかにするマイクロクラスターによるT細胞活性化制御機構－免疫チェックポイント受容体とCARのマイクロクラスター－ |
| 3. 学会等名 第一三共株式会社細胞治療研究所講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yokosuka Tadashi, Wakamatsu Ei, Yanase Noriko, Toyota Hiroko, Furuhata Masae, Hata Kikumi, Machiyama Hiroaki |
| 2. 発表標題 Dynamics of the PI3K signaling pathway induced by a T cell costimulator, ICOS. |
| 3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kikumi Hata, Hiroaki Machiyama, Noriko Yanase, Masae Furuhata, Hiroko Toyota, Ei Wakamatsu, Tadashi Yokosuka |
| 2. 発表標題 Cooperative regulation of thymic selection by receptor endocytosis and signal strength through TCR and E3 ubiquitin ligase c-Cbl microcluster formation. |
| 3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yanase Noriko, Machiyama Hiroaki, Wakamatsu Ei, Toyota Hiroko, Furuhata Masae, Hata Kikumi, Mamonkin Maksim, Brenner Malcolm K, Yokosuka Tadashi |
| 2. 発表標題 Molecular imaging of the hCD19 CAR signalosomes, "CAR microclusters". |
| 3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroaki Machiyama, Ei Wakamatsu, Noriko Yanase, Kikumi Hata, Masae Furuhata, Hiroko Toyota, Tadashi Yokosuka |
| 2. 発表標題 Single molecule imaging unveils a distinct difference in Lck-dynamics between CD4+ and CD8+ T cells. |
| 3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tadashi Yokosuka, Ei Wakamatsu, Tomohiro Takehara, Kikumi Hata, Noriko Yanase, Hiroaki Machiyama |
| 2. 発表標題 Molecular imaging unveils a mechanism of T cell activation regulation by immune checkpoint microclusters. |
| 3. 学会等名 The 23rd JFCR-ISCC New Antitumor Agents under Development in the US, Europe and Japan (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが拓くT細胞活性化機構の解明とがん免疫応答ーチェックポイント分子とキメラ抗原受容体CARのシグナルソーム形成ー |
| 3. 学会等名 Immuno-Oncology Forum in Ehime (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 町山裕亮 |
| 2. 発表標題 Lckキナーゼの構造・局在・ダイナミクスによるT細胞シグナル制御 |
| 3. 学会等名 理研シンポジウム「細胞システムの動態と理論XI」 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 イメージングが拓くT細胞活性化の時空間的制御機構 - シグナルソームの視点から免疫チェックポイントを解釈する - |
| 3. 学会等名 Expert Seminar of Immunology (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 イメージングが拓く免疫チェックポイント分子による細胞活性化の時空間的制御機構 |
| 3. 学会等名 第32回日本肺癌学会ワークショップ（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 イメージングが拓く免疫チェックポイント分子によるT細胞活性化の時空間的制御機構 |
| 3. 学会等名 第2回肺癌バイオカンファレンス（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 イメージングが拓く免疫チェックポイント分子によるT細胞活性化の時空間的制御機構 |
| 3. 学会等名 上総イムノオンコロジーセミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが明らかにするT細胞の活性化制御機構 - がんの免疫チェックポイント療法はなぜ効くのか？ - |
| 3. 学会等名 第71回東邦医学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 イメージングが拓くT細胞活性化の時空間的制御機構—T細胞シグナルソームの視点から免疫チェックポイント分子を解釈する— |
| 3. 学会等名 Meet The Specialist 2017 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yokosuka T, Machiyama H, Hata K, Yanase N, Hashimoto-Tane A, Siato T |
| 2. 発表標題 Microclusters as a functional unit for endocytosis of TCRs |
| 3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 イメージングが拓くT細胞活性化の時空間的制御機構—免疫チェックポイントはなぜ効くのか?— |
| 3. 学会等名 第12回肝免疫フォーラム (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yokosuka T |
| 2. 発表標題 Molecular imaging unveils spatiotemporal regulation of T cell activation by immune checkpoint receptors. |
| 3. 学会等名 The 1st International Cancer Research Symposium of Training Plan for Oncology Professionals (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 平安 恒幸, 齋藤 史路, 末永 忠広, 信田 京子, 荒瀬 規子, 及川 敬太, 山岡 俊文, 室田 浩之, 知花 博治, 中川 一路, 久堀 智子, 永井 宏樹, 中丸 裕爾, 片山 一郎, Marco Colonna, 荒瀬 尚 |
| 2. 発表標題 HLA クラス I 認識受容体群 LILR の新展開 - 病原微生物によって壊された抗体を認識 する生体防御機構 - |
| 3. 学会等名 第25回日本組織適合性学会大会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hui Jin, Noriko Arase, Sumiko Matsuoka, Kouyuki Hirayasu, Masako Kohyama, Tadahiro Suenaga, Takehiko Sasazuki and Hisashi Arase |
| 2. 発表標題 Induction of autoantibody by neo-self TSH receptor / MHC class II complexes |
| 3. 学会等名 第45日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yokosuka T, Machiyama H, Hata K, Yanase N, Hashimoto-Tane A, Saito T. |
| 2. 発表標題 Microclusters as a functional unit for the endocytosis of TCRs |
| 3. 学会等名 第45回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Noriko Arase, Atsushi Tanemura, Lingli Yang, Hui Jin, Megumi Nishioka, Fei Yang, Yumi Aoyama, Tadahiro Suenaga, Hisashi Arase, Ichiro Katayama |
| 2. 発表標題 Immunological analysis of the patients with vitiligo vulgaris and rhododendronl-induced leukoderma |
| 3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第41回年次学術大会・総会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 イメージングが拓く免疫チェックポイント分子によるT細胞活性化の時空間的制御機構 |
| 3. 学会等名 第14回日本免疫治療学研究会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Machiyama H, Hata K, Yanase N, Hashimoto-Tane A, Saito T, Yokosuka T. |
| 2. 発表標題 Microclusters as a signaling unit for T cell receptor endocytosis. |
| 3. 学会等名 The 7th International Symposium of Kyoto T Cell Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hui Jin, Noriko Arase, Sumiko Matsuoka, Kouyuki Hirayasu, Masako Kohyama, Tadahiro Suenaga, Takehiko Sasazuki and Hisashi Arase |
| 2. 発表標題 TSH receptor/MHC class II neo-self complexes are involved in Graves' disease as autoantibody targets |
| 3. 学会等名 The 7th International Symposium of Kyoto T Cell Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠, 若松 英, 西嶋仁, 竹内新, 竹原朋宏, 西航, 西川哲史, Maksim Mamokin, Malcolm K Brenner, 町山裕亮 |
| 2. 発表標題 CAR-T細胞の抗原認識と活性化を担うCARマイクロクラスターの分子イメージング解析 |
| 3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠, 若松 英, 西嶋仁, 竹内新, 竹原朋宏, 西航, 西川哲史, Maksim Mamokin, Malcolm K Brenner, 町山裕亮 |
| 2. 発表標題 分子イメージングによるT細胞活性化機構の解明とがん免疫 |
| 3. 学会等名 第61回日本リンパ網内径学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 町山裕亮, 若松英, 矢那瀬紀子, 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 一分子動態解析法を用いたT細胞活性化におけるシグナルソームの時空間的制御機構の解明～簡単・簡便なキメラ抗原受容体CAR-T細胞療法に向けて～ |
| 3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 町山裕亮, 若松英, 秦喜久美, 矢那瀬紀子, 竹原朋宏, 西航, Mamonkin Maksim, Brenner Malcolm K, 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 Visualizing of neo-self phenomena in chimeric antigen receptor (CAR)-T cells. |
| 3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横須賀忠 |
| 2. 発表標題 分子イメージングが拓くT細胞活性化機構の解明とがん免疫療法 |
| 3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroaki Machiyama, Ei Wakamatsu, Tadashi Yokosuka |
| 2. 発表標題 Role of cytoskeleton in Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy |
| 3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of Molecular Biology Society of Japan (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 末永忠広 |
| 2. 発表標題 ネオ・セルフによる新たな自己免疫疾患の発症機構 |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計13件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、若松英、秦喜久美、竹原朋宏、西航、矢那瀬紀子、町山裕亮 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 268 |
| 3. 書名 実験医学増刊号「新・腫瘍免疫学」免疫チェックポイント分子の分子作用機序 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、若松英、町山裕亮 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 株NTS | 5. 総ページ数 624 |
| 3. 書名 「膜タンパク質工学ハンドブック」第7章 第2節 免疫チェックポイント受容体PD-1とCTLA-4 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、監訳：中尾篤人 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 エルゼビア・ジャパン | 5. 総ページ数 577 |
| 3. 書名 アブスーリックマンローピレ分子細胞免疫学原著9版 第7章免疫受容体とシグナル伝達 | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、若松英、古畑昌枝、豊田博子、秦喜久美、矢那瀬紀子、町山裕亮 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 138 |
| 3. 書名 実験医学 すべてはここから始まった、CTLA-4 | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、若松英、秦喜久美、矢那瀬紀子、竹原朋宏、町山裕亮 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 東邦医学会雑誌編集事務局 | 5. 総ページ数 22 |
| 3. 書名 東邦医学会雑誌 分子イメージングが拓く免疫チェックポイント受容体のT細胞活性化制御機構 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、若松英、古畑昌枝、豊田博子、秦喜久美、矢那瀬紀子、町山裕亮 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 科学評論社 | 5. 総ページ数 119 |
| 3. 書名 臨床免疫・アレルギー科 分子イメージングから考察した免疫チェックポイント分子のT細胞抑制機構 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、監訳：笹月健彦、吉開泰信 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 南江堂 | 5. 総ページ数 884 |
| 3. 書名 Janeway's免疫生物学原著第9版 第7章リンパ球レセプターシグナル | |

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、若松英、矢那瀬紀子、秦喜久美、町山裕亮 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 日本生物物理学会 | 5. 総ページ数 64 |
| 3. 書名 生物物理 | |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 末永忠広、荒瀬尚 | 4. 発行年 2016年 |
| 2. 出版社 科学評論社 | 5. 総ページ数 104 (234-240) |
| 3. 書名 臨床免疫・アレルギー科 ネオ・セルフMHCクラスII分子による新たな自己免疫疾患発症機構 | |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、古畑昌枝、豊田博子、秦喜久美、矢那瀬紀子、町山裕亮 | 4. 発行年 2016年 |
| 2. 出版社 科学評論社 | 5. 総ページ数 104 (169-176) |
| 3. 書名 臨床免疫・アレルギー科 最先端イメージング技術によるTCRシグナル研究の進歩 | |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、古畑昌枝、豊田博子、秦喜久美、矢那瀬紀子、町山裕亮 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 科学評論社 | 5. 総ページ数 102 (321-328) |
| 3. 書名 臨床免疫・アレルギー科 細胞膜脂質成分によるT細胞シグナルソームと活性化の制御機構 | |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 横須賀忠、若松英、西嶋仁、竹原朋宏、西航、塚本昌子、町山裕亮 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 231 (64-70) |
| 3. 書名 実験医学増刊号「新規の創薬モダリティ 細胞医薬」 | |

| | |
|-----------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名 末永忠広、荒瀬尚 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 自己抗原分子/MHC複合体による自己抗体の誘導 | 5. 総ページ数 120 (440-448) |
| 3. 書名 臨床免疫・アレルギー科 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| <p>東京医科大学免疫学分野 https://tokyo-med-imm.jimdo.com 東京医科大学免疫学分野 https://tokyo-med-imm.jimdo.com/ 東京医科大学免疫学分野 https://tokyo-med-imm.jimdo.com/ 2016年2月20-22日 ベイラー医科大学 遺伝子・細胞治療センターとの共同研究 https://tokyo-med-imm.jimdo.com/%E5%AD%A6%E5%A4%96%E6%B4%BB%E5%8B%95/ 大阪大学微生物病研究所免疫化学 http://immchem.biken.osaka-u.ac.jp</p> |
|---|

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------------------|---|---|----|
| 研究 分 担 者 | 末永 忠広 (Suenaga Tadahiro) (20396675) | 福島県立医科大学・医学部・准教授 (21601) | |

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-----------------------|---|--|----|
| 連 携 研 究 者 | 荒瀬 尚 (Arase Hisashi) (10261900) | 大阪大学・微生物病研究所・教授 (14401) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |