

新学術領域

ネオ・セルフ：ネオ・セルフの生成・機能・構造

領域ニュースレター Vol.1

発行日：2017年11月

Creation, function and structure of

NEO-SELF

Non-self activates T cells and B cells

November 2017
Volume 1

疾患発症を駆動する
T細胞 / B細胞の新たな標的

NEWS LETTER

CONTENTS

領域代表挨拶

松本 満	01
------	----

(「ネオ・セルフ」領域代表 徳島大学 先端酵素学研究所免疫病態学分野)

研究組織	02
------	----

計画研究紹介

A01	03
-----	----

A02	09
-----	----

公募研究紹介

A01	15
-----	----

A02	34
-----	----

活動紹介

ミーティングレポート	36
------------	----

第 17 回国際 HLA ワークショップ (17th IHIWC) レポート

椎名 隆 (東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学)

アウトリーチ活動	37
----------	----

活動だより

第 1 回総括班会議・領域会議

2016 年 9 月 5 日～6 日
東京医科大学

新学術領域「ネオ・セルフ」の旗揚げです。
評価委員は、次の先生方がお引き受けくださいました。
東北大・医 菅村和夫客員教授
東京大院・医 徳永勝士教授
大阪大・蛋白研 高木淳一教授

第 2 回総括班会議

2017 年 1 月 31 日
東京大学山上会館

評価委員と学術調査官 (金沢大・医 華山力成教授、大阪大・歯 波多賢二准教授) のご参加をいただき、役割分担と活動内容、国際交流について話し合いました。

新学術領域「ネオ・セルフ」 キックオフシンポジウム (公開)

2017 年 1 月 31 日
東京大学山上会館

計画班員による公開シンポジウム (参加者 100 名程度) を開催しました。T 細胞と抗原認識の分野で世界をリードする発表に、会場からも熱い議論が続き、日本に生まれた独創の芽が浮き彫りになりました。

第 1 回領域班会議

2017 年 6 月 19 日～20 日
大阪大学吹田キャンパス
谷口記念講堂

公募班が揃い、はじめての領域班会議です。ゲノム遺伝学からタンパク質の構造化学、プロテオミクスから 1 細胞レベル、1 個体レベルでの免疫応答、さらに臨床応用に至る多様な学術領域の粋を集めた本研究班の特色が印象づけられました。

第 3 回総括班会議

2017 年 6 月 21 日
大阪大学微生物病研究所

2 つの計画研究を手始めに、最新の生データをもとに議論を交わし、グループ間で創造的な協力や技術支援をはかる体制の構築を図りました。

領域代表挨拶

松本 満

「ネオ・セルフ」領域代表
徳島大学 先端酵素学研究所免疫病態学分野



平成 28 年度に発足した新学術領域「ネオ・セルフの生成・機能・構造」の第 1 号ニュースレターを刊行するにあたり、領域代表よりご挨拶を申し上げます。本新学術領域は平成 22 - 26 年度に九州大学・笹月健彦教授が主催された「HLA 進化と疾病」が母体となり発足しました。「HLA 進化と疾病」における大きな研究課題の一つは、ヒトにおける臓器移植の際にその成否を決める最大要因である主要組織適合複合体 (Major histocompatibility complex: MHC) [ヒトでは Human leukocyte antigen (HLA) とも呼ばれます] という主に白血球に発現され、個人ごとで多様性に富んだ分子の型が、なぜさまざまな病気へのかかり易さ (疾患感受性) と関連するのかという謎を解くことでした。本新学術領域研究 (ネオ・セルフ) では、この難題に引き続き取り組めますが、それに加え胸腺での自己寛容の成立過程、金属・薬剤アレルギーの発症、腫瘍に対する免疫応答などの局面でもペプチドを単独で観るのではなく、自己 MHC (HLA) との複合体「ネオ・セルフ抗原」という新たな枠組みで捉え、それによってこれまで不明であった自己免疫疾患やアレルギーの原因といった謎を解くことを目指しています。

すなわち、私どもの基本的な姿勢は、MHC という謎の多い分子を軸に、免疫細胞がどのように抗原を認識するかという、免疫学におけるもっとも基本的な問題を新たな視点から読み解くことにあります。その結果、なぜ HLA の型が疾患感受性と関連するのかという深い謎も明らかにできる可能性があるかと期待しています。こうした点をふまえ、本領域では抗原提示細胞が発現する抗原を従来の「自己 (セルフ)」および「非自己 (ノン・セルフ)」の枠組みによって分類するのではなく、それに替わる新たな概念「新規自己 (ネオ・セルフ)」を提案しています。この新たな概念を適用することによって、これまで不明であった謎や疑問を明らかにするプロセスをお示しすることが本領域における最大のミッションだと考えています。そのためには免疫学研究者だけではなく、構造生物学、生化学、ゲノム科学、イメージング科学、インフォマティクスなど幅広い分野の研究者の英知を結集して問題解決に取り組む必要があります。本年度からは公募班も加わり、より多面的な研究活動が展開できるものと期待しております。本新学術領域研究に対して、皆様からの幅広いご支援・ご鞭撻をお願い申し上げます。

研究組織

		研究代表者・研究分担者	外部機関連携研究者
総括班		松本 満 徳島大先端酵素学研	
		横須賀 忠 東京医科大・免疫	
計画班	A01 機能	松本 満 徳島大先端酵素学研	村田 茂穂 東京大院薬・蛋白質代謝
		吉開 泰信 九州大生体防御医学研	
		小笠原康悦 東北大加齢医学研	
		宇高 恵子 高知大医・免疫	西川 博嘉 国立がん研究センター
		西村 泰治 熊本大生命資源研究・支援セ	
		岸 裕幸 富山大院医薬・免疫	
	A02 構造	横山 茂之 理研横山構造生物学	山本 健 久留米大医・医化学
		笹月 健彦 九州大高等研究院	
		横須賀 忠 東京医科大・免疫	
		末永 忠広 大阪大微生物病研	
		椎名 隆 東海大医・分子生命	岡 晃 東海大総合医学研
		細道 一善 金沢大医・革新ゲノム情報	
公募班	A01 機能	畠山 鎮次 北海道大院医・生化	
		野口恵美子 筑波大医・遺伝医学	広川 貴次 産業技術総合研究所 松永佳世子 藤田保健衛生大医 中村 政志 藤田保健衛生大医
		木村 元子 千葉大院医・免疫発生	
		新田 剛 東京大院医・免疫	
		堀 昌平 東京大院薬・免疫・微生物	城口 克之 理研生命システム研究セ
		鰐田 武志 東京医科歯科大難治疾患研	
		杉田 昌彦 京都大ウイルス・再生医科研	
		河本 宏 京都大ウイルス・再生医科研	
		荒瀬 尚 大阪大微生物病研	
		山下 政克 愛媛大院医・免疫	
		山崎小百合 名古屋市大院医・免疫	
		改正 恒康 和歌山県立医大先端医学研	金澤 伸雄 和歌山県立医大・皮膚
		藤本ゆかり 慶應義塾大理工・化学	
		竹馬 俊介 慶應義塾大医・微生物・免疫	
		穂積 勝人 東海大医・生体防御	
		北村 大介 東京理科大生命医科学研	中面 哲也 国立がん研究センター
		田中 芳彦 福岡歯科大基礎医歯学	
		谷内 一郎 理研統合生命医科学研究セ	
		斉藤 隆 理研統合生命医科学研究セ	
	A02 構造	弓本 佳苗 九州大生体防御医学研	
		森島 聡子 琉球大院医・内・血・膠内科	森島 泰雄 愛知医大・造血細胞移植



計画研究 A01

胸腺における ネオ・セルフ生成機構

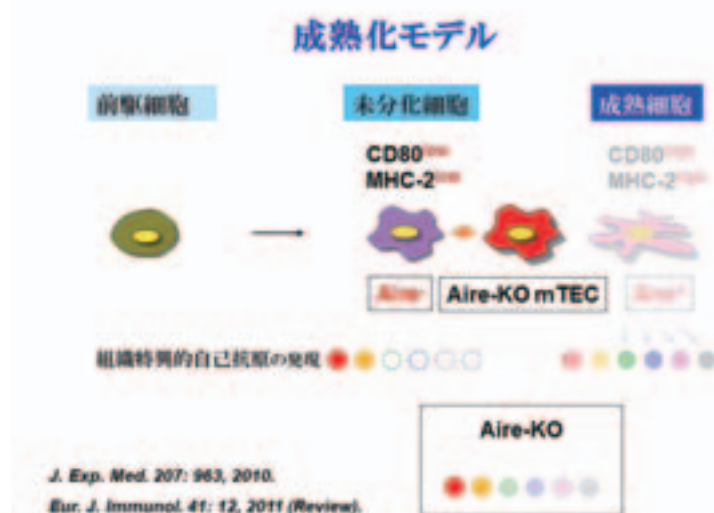
Mechanisms for the creation of neo-self in the thymus

松本 満

徳島大学 先端酵素学研究所免疫病態学分野 教授



胸腺において、自分の身体の組織と反応する T 細胞を取り除くにあたっては、胸腺髄質上皮細胞が重要な役割を担います。すなわち、胸腺髄質上皮細胞は全身に存在するさまざまな身体の成分ペプチドを発現し、それを MHC とともに T 細胞に提示するという特殊な機能を備えています。このさまざまな身体の成分を発現するという興味深い現象に深く関わっているのが Aire と呼ばれる転写調節因子です。実際、Aire 遺伝子に異常をもつヒトやマウスでは自己反応性 T 細胞の除去や制御性 T 細胞の産生に異常がみられ、自己免疫疾患を発症します。本計画研究では、Aire の機能障害によって胸腺髄質上皮細胞が発現する免疫学的な自己の総体にどのような変化がみられ、その結果、どのように自己寛容の破綻へとつながるかについて Aire 遺伝子改変マウスを用いて明らかにします。特に重要な課題は、Aire 欠損によって認められる胸腺髄質上皮細胞からの自己抗原の発現低下が自己免疫病態の直接原因であるとする現行のモデルを今一度検証することと、Aire を欠損した胸腺髄質上皮細胞が発現する「ネオ・セルフ」の実体がどのようなものであるかを明らかにすることだと考えています。そのためには転写調節因子である Aire の真の標的遺伝子を明らかにすることが必須の課題です。Aire はその機能障害によって実際にヒトに病気をもたらすことから、Aire の研究によって自己免疫疾患においても真の実験医学が可能になったと言えます。



Aire は胸腺髄質上皮細胞 (mTEC) の成熟化を促進するはたらきをもつ。そのため、Aire 欠損マウスの mTEC では成熟化に障害があり、成熟 mTEC で発現される様々な組織特異的自己抗原の発現が低下する。我々は Aire 欠損マウスにおける組織特異的自己抗原の発現低下を説明するためのモデルとして、この成熟化モデルを提唱している。

1. Nishijima H, Kajimoto T, Matsuoka Y, et al. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmune regulator (AIRE). *J Autoimmun.* 2017. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.006.
2. Matsumoto M. Switching on the Aire conditioner. *Eur J Immunol.* 45(12): 3237-3240, 2015. doi: 10.1002/eji.201546098.
3. Kawano H, Nishijima H, Morimoto J, et al. Aire Expression Is Inherent to most medullary thymic epithelial cells during their differentiation program. *J Immunol.* 195(11): 5149-5158, 2015. doi: 10.4049/jimmunol.1501000.
4. Nishijima H, Kitano S, Miyachi H, et al. Ectopic Aire expression in the thymic cortex reveals inherent properties of Aire as a tolerogenic factor within the medulla. *J Immunol.* 195(10): 4641-4649, 2015. doi: 10.4049/jimmunol.1501026.
5. Nishikawa Y, Nishijima H, Matsumoto M, et al. Temporal lineage tracing of Aire-expressing cells reveals a requirement for Aire in their maturation program. *J Immunol.* 192(6): 2585-2592, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1302786.

胸腺における ネオ・セルフ生成機構

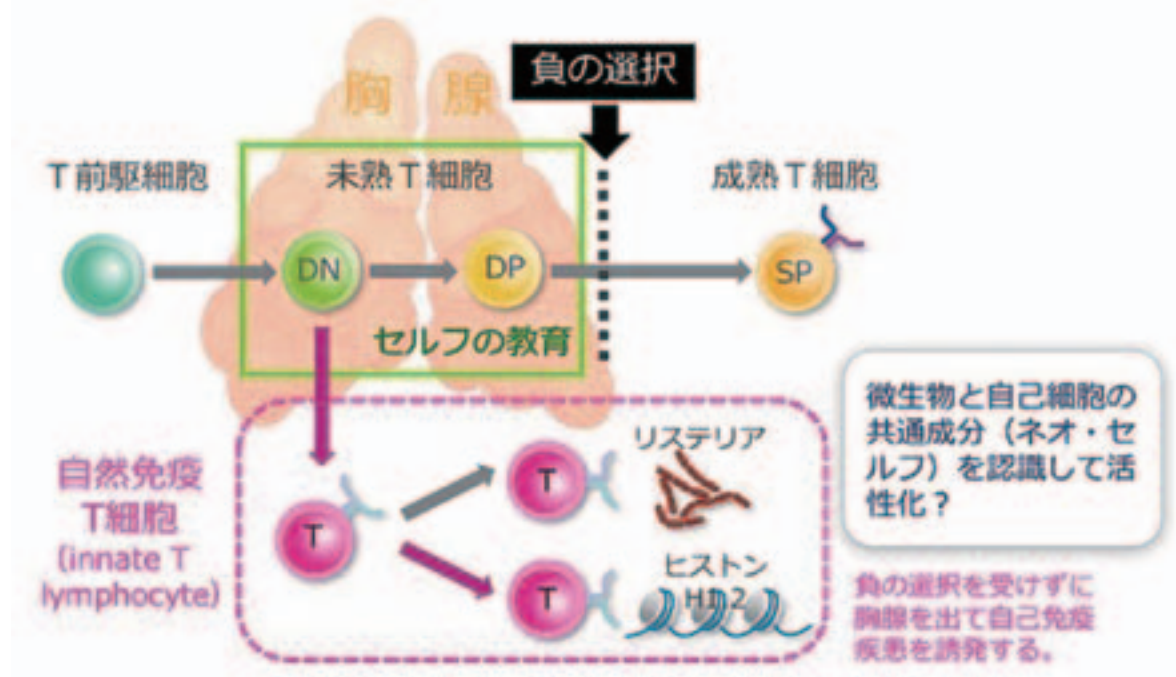
Mechanisms for the creation of neo-self in the thymus

吉開 泰信

九州大学 生体防御医学研究所附属感染ネットワーク
研究センター感染制御学分野 教授



胸腺で負の選択を受けた conventional T cells は末梢リンパ組織で外来抗原に出会ってはじめてサイトカイン産生能やキラー活性を獲得します。一方、innate T cells は胎児胸腺で分化する過程で既にインターロイキン 17A (IL-17A) やγインターフェロン (IFN-γ) の産生能やキラー活性を有しており、末梢粘膜組織での感染初期防御や全身性自己免疫病のエフェクター T 細胞となります。我々は innate T cells が胎生早期の胸腺で CD4⁺CD8⁺ double positive (DP) ステージを経ずに CD4⁻CD8⁻ double negative (DN) 2 ステージから直接分化することを見いだしました。本研究では、新たに見いだしたい innate T cells の胸腺内分化におけるネオ・セルフスキニング機構、末梢でのネオセルフ認識機構、および粘膜面での生体防御機構での役割を明らかにしていきます。



自然免疫 T 細胞の胸腺分化とネオ・セルフのスキニング機構

1. Hatano S, Murakami T, Noguchi N, et al. CD5-NK1.1+γδ T cells that develop in a Bcl11b-independent manner participate in early protection against infection. *Cell Reports*. Oct. 31 in press 2017.
2. Murakami T, Hatano S, Yamada H, et al. Two types of IL-17A-producing γδ T cells in protection against pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Dis*. 214:1752-1761. 2016.
3. Akitsu A, Ishigame H, Kakuta, et al. IL-1 receptor antagonist-deficient mice develop autoimmune arthritis due to intrinsic activation of IL-17-producing CCR2+Vγ6+γδ T cells. *Nature Communication*. 6:7464, 2015.doi: 10.1038/ncomms8464.
4. Shibata K, Yamada H, Nakamura M, et al. IFN-γ-producing and IL-17-producing γδ T cells differentiate at distinct developmental stages in murine fetal thymus. *J Immunol*. 192:2210-2218, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1302145.
5. Shibata K, Yamada H, Sato T, et al. Notch-Hes1 pathway is required for the development of IL-17-producing γδ T cells. *Blood*. 118:586-93. 2011 doi: 10.1182/blood-2011-02-334995.

金属・薬剤による ネオ・セルフの生成機構

Generation mechanisms of neo-self by metal or medicine

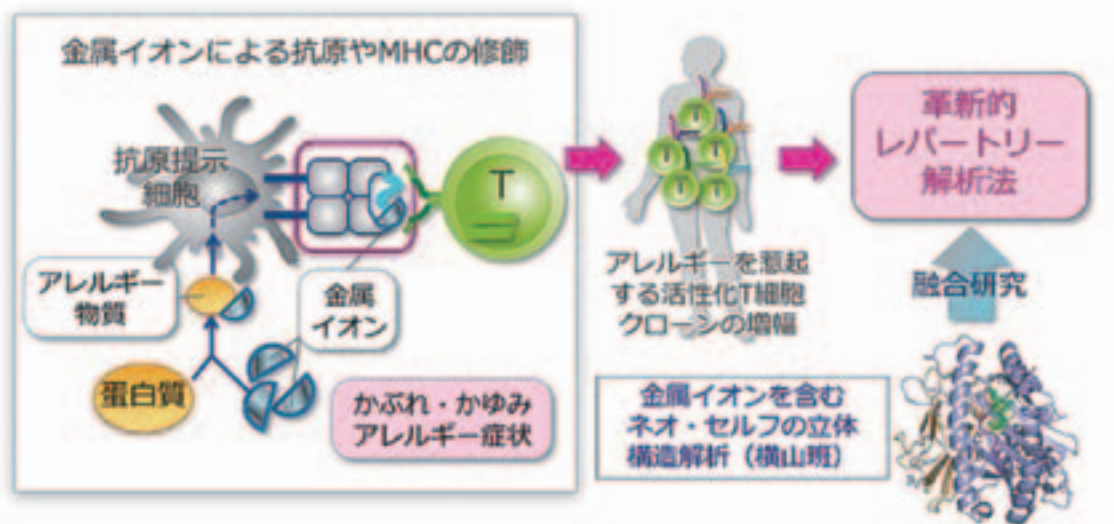
小笠原 康悦

東北大学 加齢医学研究所生体防御学分野 教授



免疫応答には、タンパク質が分解され特徴的なペプチド配列が抗原として提示されます。これまで、ペプチドに対するT細胞受容体の解析は数多く成されてきましたが、金属や薬剤は、生体内ではイオンや低分子化合物であって、ペプチドとして抗原提示される訳ではありません。このような作用をもつ金属や薬剤は、ハプテンと呼ばれていて抗原ペプチドを修飾することによって、免疫学的な作用を発揮すると考えられていますが、その実態についてはよくわかっていません。すなわち、ハプテンはそれ自身では抗原性を発揮しないのですが、自己（セルフ）のペプチドを修飾することで、新たな自己抗原（ネオ・セルフ）となるものと考えられます。

T細胞は膨大な種類の病原微生物に対応するため、理論値として 10^{18} 通りものレパートリーをもっています。そのため、ある抗原に反応するT細胞を特定するには、この膨大なレパートリーを網羅的に解析する必要があります。そこで研究代表者は、独創的アイデアによりT細胞受容体レパートリーを網羅的に計測するシステムを開発しました。この最新技術を活用して、金属や薬剤によって引き起こされる、ネオ・セルフの生成機構に迫ることを目標にしています。



金属・薬剤によるネオ・セルフ化抗原のT細胞認識機構の解明

1. Iguchi N, Takeda Y, Sato N, et al. The antihistamine olopatadine regulates T cell activation in palladium allergy. *Int Immunopharmacol.* 35:70-6, 2016. doi: 10.1016/j.intimp.2016.03.021.
2. Nakamura K, Kawakami T, Yamamoto N, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by cellular labile iron. *Exp Hematol.* 44(2):116-24, 2016. doi: 10.1016/j.exphem.2015.11.002.
3. Kawano M, Nakayama M, Aoshima Y, et al. NKG2D⁺ IFN- γ ⁺ CD8⁺ T cells are responsible for palladium allergy. *PLoS One.* 9(2):e86810, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0086810.
4. Nakamura K, Nakayama M, Kawano M, et al. Fratricide of natural killer cells dressed with tumor-derived NKG2D ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(23):9421-6, 2013. doi: 10.1073/pnas.1300140110.
5. Nakayama M, Takeda K, Kawano M, et al. Natural killer (NK)-dendritic cell interactions generate MHC class II-dressed NK cells that regulate CD4⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(45):18360-5, 2011. doi: 10.1073/pnas.1110584108.

腫瘍における ネオ・セルフ生成機構

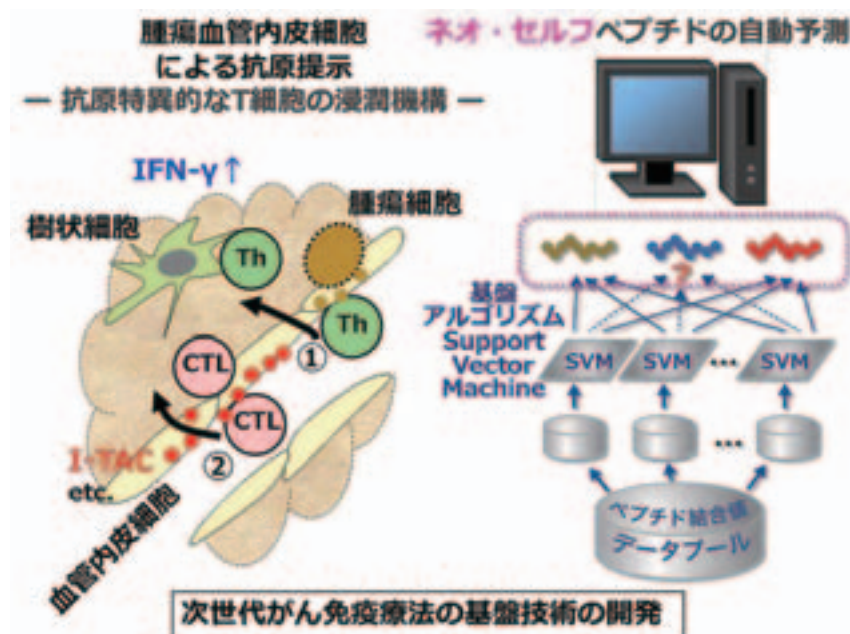
Generation of neo-self antigens in the tumor microenvironment

宇高 恵子

高知大学 教育研究部医療学系基礎医学部門 教授



私たちは、腫瘍組織の血管内皮細胞（EC）が MHC 分子に抗原ペプチドを提示し、それを認識するヘルパー T 細胞（Th）が、腫瘍の場所を特定して、抗原依存的に腫瘍組織に浸潤することを明らかにしました。この抗原提示は、EC が死んだ腫瘍細胞やその残骸を取り込み、外因系の抗原提示経路を介して、ネオ・セルフである腫瘍抗原ペプチドが MHC class II 分子に提示されることから、腫瘍特異的 Th を誘導することが、今後、腫瘍免疫の重要なポイントとなることが示唆されます。また、腫瘍組織に浸潤した Th が腫瘍組織の樹状細胞に提示された腫瘍抗原ペプチドを認識して分泌する interferon- γ (IFN- γ) を受けて EC が数種のケモカインを新たに発現すること、それを認識して細胞傷害性 T 細胞（CTL）が大量に腫瘍組織に浸潤することを明らかにしました。この反応は抗原非依存性に起こりますが、工夫をすれば、EC に cross-presentation を誘導し、EC に直接腫瘍抗原ペプチドを提示させ、腫瘍特異的 CTL の腫瘍内への浸潤を誘導することも可能です。これら EC の抗原提示能を利用した、T 細胞を腫瘍組織へ効率よく送り込む次世代免疫療法の開発を進めるため、NEC と共同で、Th ペプチドの自動予測法の開発も進めています。



1. Komaniwa S, Hayashi H, Kawamoto H, et al. Lipid-mediated presentation of MHC class II molecules guides thymocytes to the CD4 lineage. *Eur J Immunol.* 39(1):96-112, 2009. doi: 10.1002/eji.200838796.
2. Udaka K, Mamitsuka H, Nakaseko Y, et al. Empirical evaluation of a dynamic experiment design method for prediction of MHC class I-binding peptides. *J Immunol.* 169(10): 5744-53, 2002.
3. Udaka K, Oka Y, Tsuboi A, et al. Cancer immunotherapy targeting Wilms' tumor gene WT1 product. *J Immunol.* 164(4):1873-80, 2000.
4. Udaka K, Wiesmüller K-H, Kienle S, et al. Self MHC-restricted peptides recognized by an alloreactive T lymphocyte clone. *J Immunol.* 157(2): 670-8, 1996.
5. Udaka K, Tsomides TJ, Eisen HN. A naturally occurring peptide recognized by alloreactive CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in association with a class I MHC protein. *Cell.* 69(6):989-98, 1992.

腫瘍における ネオ・セルフ生成機構

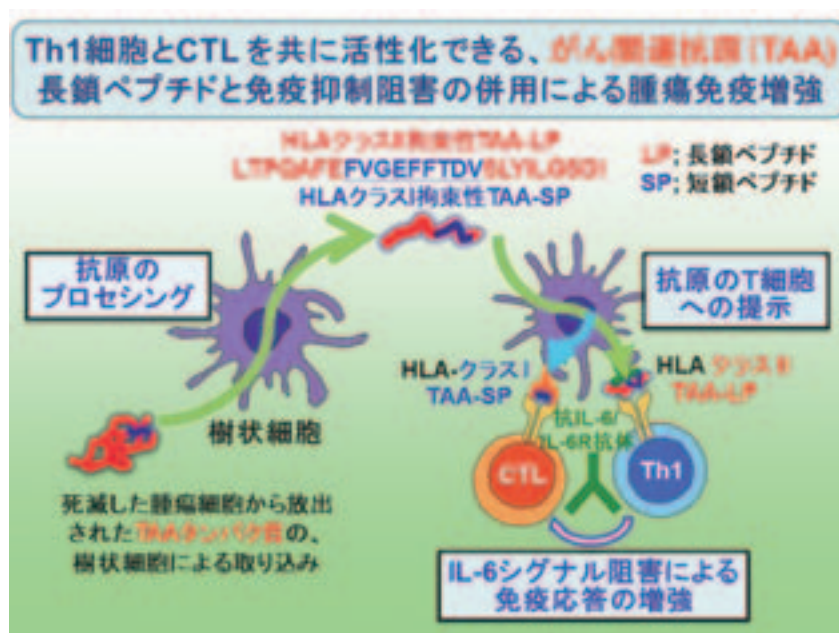
Generation of neo-self antigens in the tumor microenvironment

西村 泰治

熊本大学 生命資源研究・支援センター西村プロジェクト
シニア教授



免疫系のT細胞は、がん細胞の表面に発現するHLA分子に結合した、がん細胞に特有のネオ・セルフの性格を有するタンパク質（がん抗原）が分解されて出来たペプチドを認識して、がん細胞を破壊します。HLA分子は人類が持つ遺伝子の中でも、最も多型性（個人差）に富み、その型の不一致が臓器移植において強い拒絶反応を誘導します。この多型はHLA分子のペプチドを収容する溝の部分に特に顕著であり、個人ごとにHLAの型が異なれば、結合するペプチドの性状（アミノ酸配列）も異なります。さらにHLAには、がん細胞などを殺すキラーT細胞に、短いがん抗原ペプチドを提示するクラスI分子と、免疫細胞の活性を調節する物質（サイトカイン）を分泌するヘルパーT細胞に、比較的に長いがん抗原ペプチドを提示するクラスII分子があります。本研究では、私どもが新規に発見したがん抗原に由来するペプチドで、キラーT細胞とヘルパーT細胞を共に活性化できる、20数個のアミノ酸により構成される長いペプチドを見つけ、がん細胞を攻撃する2種類のT細胞を共に活性化できるがん抗原ワクチンの開発を目指しております。また、がん抗原を認識するT細胞に発現するT細胞レセプターを解析し、がん免疫療法により誘導される癌抗原特異的T細胞のモニタリングや、当該T細胞レセプターを強制発現させた末梢血T細胞を用いた、がんの養子免疫療法の開発への応用の可能性を検証しております。さらに、担がん個体に生じる様々な抗腫瘍免疫の抑制状態の解析により同定された、IL-6シグナルによるTh1細胞の分化抑制に着目し、これを解除する治療法を開発して、がんワクチンとの併用による効果の増強を目指すべく、基礎免疫学の研究を遂行しております。



1. Tsukamoto H, Fujieda K, Hirayama M, et al. Soluble IL-6R expressed by myeloid cells reduces tumor-specific Th1 differentiation and drives tumor progression. *Cancer Res.* 77: 2279, 2017. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2446.
2. Tsukamoto H, Senju S, Matsumura K, et al. IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens anti-tumor immune responses in old age. *Nat. commun.* 6: 6702, 2015. doi: 10.1038/ncomms7702.
3. Yoshitake Y, Fukuma D, Yuno A, et al. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin. Cancer Res.* 21: 312, 2014. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0202.
4. Ishimura R, Nagy G, Dotu I, et al. Ribosome stalling induced by mutation of a CNS-specific tRNA causes neurodegeneration. *Science* 345: 455, 2014. doi: 10.1126/science.1249749.
5. Tomita Y, Yuno A, Tsukamoto H, et al. Identification of promiscuous KIF20A long peptides bearing both CD4⁺ and CD8⁺ T-cell epitopes: KIF20A-specific CD4⁺ T-cell immunity in patients with malignant tumor. *Clin. Cancer Res.* 19:4508, 2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0197.

ネオ・セルフ認識レセプターのレパートリー解析

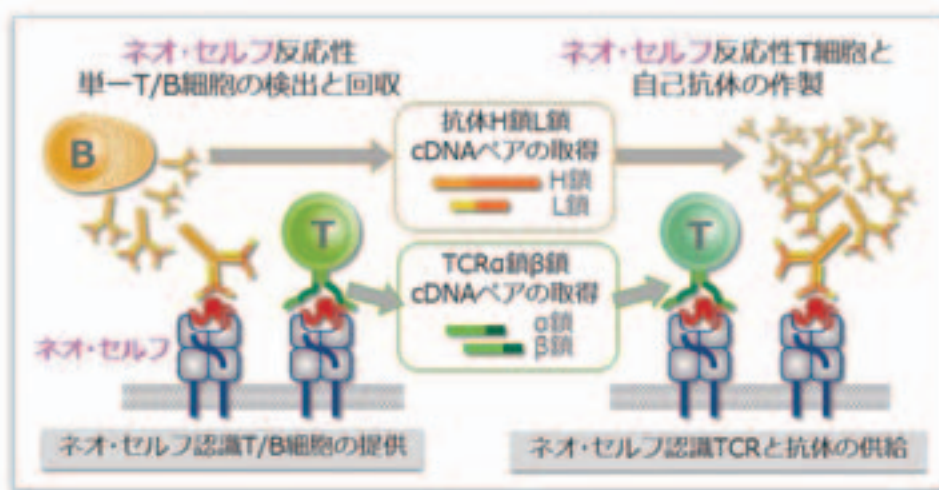
Repertoire analysis of neo-self-recognizing receptors

岸 裕 幸

富山大学 大学院医学薬学研究部 (医学) 免疫学 准教授



私たちの研究室は、B細胞やT細胞のシングルセル解析を得意にしています。B細胞に関しては、リンパ球がちょうど1個入る大きさ・形状のウェルが5万個から25万個配置されたマイクロウェルアレイチップを用い、抗原特異的抗体を分泌する細胞を検出し、検出した細胞から抗原特異的抗体を取得する研究を行っています。様々な研究室との共同研究で、ヒトにおいてモノクローナル自己抗体を取得したり、免疫したマウスやウサギから抗原特異的モノクローナル抗体を作製したりしています。T細胞に関しては、MHC/ペプチドテトラマーの結合やペプチド刺激による活性化を指標に抗原特異的T細胞を検出し、シングルT細胞から抗原特異的T細胞受容体(TCR)を取得したり、腫瘍や組織に浸潤したT細胞のレパートリーを解析し、腫瘍や組織細胞に特異的なT細胞のTCRを取得したりしています。本研究領域では、領域内での共同研究で、ネオ・セルフに反応するT細胞やB細胞のTCRや抗体を取得し、取得したTCRや抗体のネオ・セルフに対する反応性を解析する研究を行っています。また、ネオ・セルフマルチマーを作製する技術の開発を行っています。作製したネオ・セルフマルチマーを用いて、ネオ・セルフを認識する受容体の取得や、認識受容体とネオ・セルフとの反応様式の解析、認識受容体とネオ・セルフとの結晶構造の解析を通して、ネオ・セルフと認識受容体との反応様式を細胞レベル・分子レベルで詳細に解析していきます。



ネオ・セルフ認識受容体の一細胞レパートリー解析

1. Miyama T, Kawase T, Kitaura K, et al. Highly functional T-cell receptor repertoires are abundant in stem memory T cells and highly shared among individuals. *Sci Rep.* 7(1): 3663, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-03855-x.
2. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, et al. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood.* 129(21): 2908-2916, 2017. doi: 10.1182/blood-2016-11-752378.
3. Hamana H, Shitaoka K, Kishi H, et al. A novel, rapid and efficient method of cloning functional antigen-specific T-cell receptors from single human and mouse T-cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 474(4): 709-714, 2016. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.015.
4. Mou Z, Li J, Boussoffara T, et al. Identification of broadly conserved cross-species protective Leishmania antigen and its responding CD4⁺ T cells. *Sci Transl Med.* 7(310): 310ra167, 2015. doi: 10.1126/scitranslmed.aac5477.
5. Kobayashi E, Mizukoshi E, Kishi H, et al. A new cloning and expression system yields and validates TCRs from blood lymphocytes of patients with cancer within 10 days. *Nat Med.* 19(11): 1542-1546, 2013. doi: 10.1038/nm.3358.

ネオ・セルルの立体構造解析

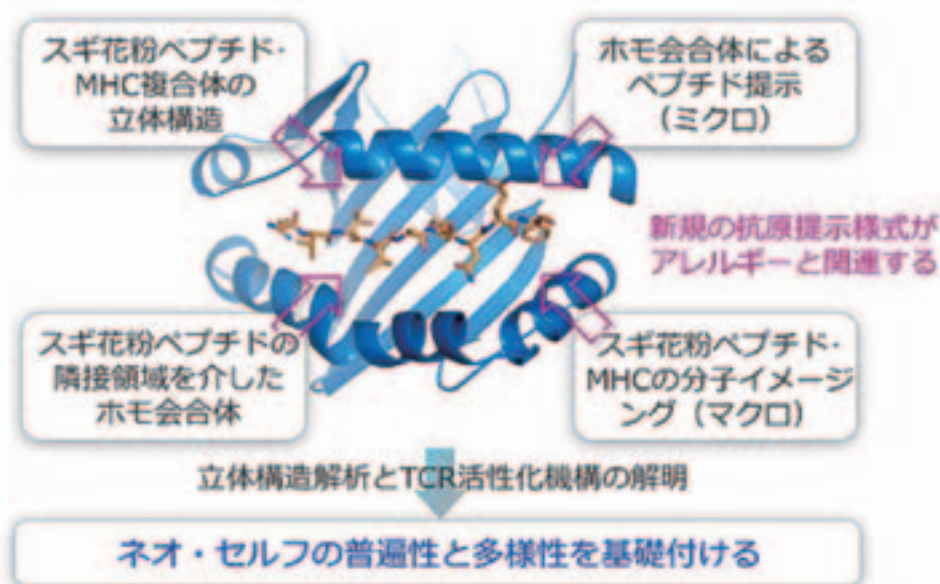
Structural analysis of neo-self

横山 茂之

理化学研究所 横山構造生物学研究室 上席研究員



ヒトの主要組織適合性複合体 (major histocompatibility complex, MHC) である HLA 分子は、自己抗原および外来抗原を特異的に結合し、細胞上で T 細胞受容体 (T cell receptor, TCR) に認識されます。我々は、笹月健彦 (分担研究者) との共同研究により、クラス II の HLA (HLA-II) 分子である HLA-DP5 とスギ花粉抗原ペプチド (外来抗原) との複合体の立体構造解析を行い、HLA-DP5 同士が会合すること、ペプチドの隣接領域によって促進されることを発見しました。本研究では、HLA-II 分子と、アレルギー疾患の外来抗原、自己免疫疾患の自己抗原、がん免疫の変異抗原等との複合体 (ネオ・セルフ) の立体構造解析によって、抗原提示様式を比較します。さらに、それらのネオ・セルフを認識する TCR との 3 者複合体の立体構造解析によって、ネオ・セルフと TCR の結合様式を比較し、抗原提示様式や免疫応答との関係を体系化します。これらの解析により、ネオ・セルフとセルフを区別する決定的な特徴を解明し、免疫疾患の発症機構の解明や、新たな治療法の開発に貢献することをめざします。



立体構造解析に基づくネオ・セルフの構造的理解

1. Kashiwagi K, Takahashi M, Nishimoto M, et al. Crystal structure of eukaryotic translation initiation factor 2B. *Nature*. 531(7592):122-5, 2016. doi: 10.1038/nature16991.
2. Tanabe H, Fujii Y, Okada-Iwabu M, et al. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature*. 520(7547):312-6, 2015. doi: 10.1038/nature14301.
3. Kusano S, Kukimoto-Niino M, Satta Y, et al. 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(17):3016-27, 2014. doi: 10.1016/j.jmb.2014.06.020.
4. Naganuma M, Sekine S, Chong YE, et al. The selective tRNA aminoacylation mechanism based on a single G·U pair. *Nature*. 510(7506):507-11, 2014. doi: 10.1038/nature13440.
5. Itoh Y, Bröcker MJ, Sekine S, et al. Decameric Sela·tRNA(Sec) ring structure reveals mechanism of bacterial selenocysteine formation. *Science*. 340(6128):75-8, 2013. doi: 10.1126/science.1229521.

ネオ・セルフの立体構造解析

Structural analysis of neo-self

笹月 健彦

九州大学 高等研究院 特別主幹教授



外来および自己由来抗原に対する免疫応答、およびそれに基づいたアレルギー疾患（スギ花粉症）と自己免疫疾患（グレーブス病、橋本病）の発症機構を、HLA に新しい光を当てることにより解明します。

1. 既に報告した外来抗原（スギ花粉症抗原:Cry j 1）・HLA-DP5 complex の結晶構造 (J. Mol. Biol. 2014) を、自己由来抗原（甲状腺刺激ホルモン受容体:TSHR）・HLA-DP5 complex の結晶構造と比較し、末梢に存在する自己反応性 T 細胞が認識するペプチドと HLA の結合様式の特徴を明らかにします。このため DP5 と結合する TSHR 由来ペプチドの同定を行っています。同様に外来の Cry j 2 抗原・HLA-DR53 complex の結晶構造と、自己由来抗原サイログロブリン (TG)・HLA-DR53 complex の結晶構造を解明します。
2. グレーブス病および橋本病の抵抗性に寄与する HLA ハプロタイプ 2 (HP2: HLA-A*33:03-C*14:03-B*44:03-DRB1*13:02-DQB1*06:04-DPB1*04:01) は、発症に寄与する HLA-DPB1*05:01 や HLA-A*02:07 に対しエピスタティックであることを証明したので (Adv. Immunol. 2016)、患者末梢 T 細胞のみならず、これら HLA 遺伝子のトランスジェニックマウスを用いて、その細胞および分子機構を解明します。
3. Cry j 1 由来ペプチドの 9mer と 13mer が、それぞれ HLA-DP5 と結合し、それらに対する患者由来 T 細胞が惹起する免疫応答の詳細は、依然不明な点が残されていることから、Cry j 1 9mer およびそれより長い 13mer、15mer、17mer、23mer ペプチドと HLA-DP5 complex に対する T 細胞応答を解明し、アレルギーの特徴を解明します。

上記 1、3 の研究を通してネオセルフの構造的基盤を明らかにします。

GD および HT に対する抵抗性 HLA haplotype 2

HP-2		A*33:03	C*14:03	B*44:03	DRB1*13:02	DQB1*06:04	DPB1*04:01
OR*	GD	0.34	0.26	0.27	0.33	0.35	0.38
	HT	0.53	0.44	0.42	0.26	0.25	0.31

* オッズ比

 Pc<0.05

1. Sasazuki T, Inoko H, Morishima S, et al. Gene Map of the HLA Region, Graves' Disease and Hashimoto Thyroiditis, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv Immunol.* 129:175-249, 2016. doi: 10.1016/bs.ai.2015.08.003.
2. Sato-Otsubo A, Nannya Y, Kashiwase K, et al. Genome-wide surveillance of mismatched alleles for graft versus host disease in stem cell transplantation. *Blood.* 126(25):2752-63, 2015. doi: 10.1182/blood-2015-03-630707.
3. Kusano S, Kukimoto-Niino M, Satta Y, et al. 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(17):3016-27, 2014. doi: 10.1016/j.jmb.2014.06.020.
4. Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, et al. Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(2):E379-83, 2014. doi: 10.1210/jc.2013-2841.
5. Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, et al. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. *New Engl. J. Med.*, 339:1177-1185, 1998.

ネオ・セルフとしての ミスフォールド蛋白質解析

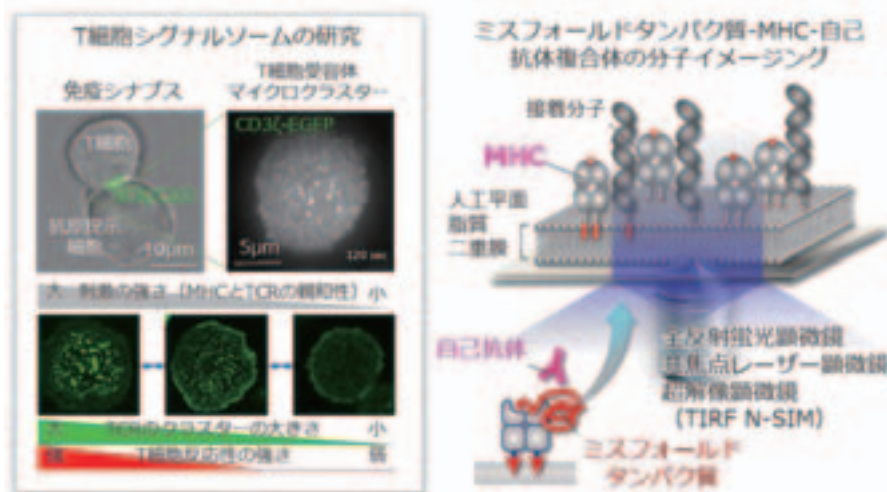
Analysis for neo-self in MHC-misfolded protein complex

横須賀 忠

東京医科大学 免疫学分野 主任教授



T細胞が、自己・非自己を認識し、反応し、エフェクター機能を発揮するためには、T細胞受容体 (T cell receptor: TCR) からのシグナルと、副刺激受容体からのシグナル、サイトカイン受容体からのシグナルが必要といわれています。このような、T細胞と抗原提示細胞や標的細胞との情報のやりとりは、細胞と細胞との接着、その接着面である「免疫シナプス」が重要であり、免疫シナプスは、リガンド MHC 抗原ペプチドと結合する TCR などシグナル伝達分子の集合体「TCR マイクロクラスター」が基礎となっています。マイクロクラスターは、抗原提示細胞を模倣した抗原提示平面脂質二重膜 (プレイナーメンブレン) と1分子イメージングとの融合システムによって、研究代表者らが発見したT細胞の活性化を制御する最小シグナルユニットです。つまり、T細胞応答の根本を決定している「セルフ」の認識も、TCR マイクロクラスターによってなされているのです。また、抑制性副刺激受容体として知られていた近年益々注目されている免疫チェックポイント分子もマイクロクラスターを形成することで、T細胞の活性化制御を行っています。本研究では、これまでの膨大なT細胞のシグナル研究やMHCの生化学・生理学的データを基盤に、先端的イメージングとの融合研究を行うことで、ミクロな視点かつ時空間的アプローチからのミスフォールド蛋白質/MHCクラスII分子複合体の構造と分子間相互作用、自己寛容破綻の誘導機構、病態解明から疾患の克服や診断技術の開発につながる分子基盤の創出を目標としています。



ネオ・セルフ抗原提示の分子イメージング解析

1. Okada M, Chikuma S, Yokosuka T, Yoshimura A, et al. Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T Cells. *Cell Rep.* 20(5):1017-1028, 2017. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.027.
2. Hara H, Yokosuka T, Saito T, et al. Clustering of CARMA1 through SH3-GUK domain interactions is required for its activation of NF- κ B signalling. *Nat Commun.* 6:5555, 2016. doi: 10.1038/ncomms6555.
3. Kong KF, Yokosuka T, Altman A, et al. Protein kinase C- η controls CTLA-4-mediated regulatory T cell function. *Nat Immunol.* 15(5):465-72, 2014. doi: 10.1038/ni.2866.
4. Liang Y, Yokosuka T, Malissen M, et al. The lymphoid lineage-specific actin-uncapping protein Rltpr is essential for costimulation via CD28 and the development of regulatory T cells. *Nat Immunol.* 14(8):858-66, 2013. doi: 10.1038/ni.2634.
5. Yokosuka T, Takamatsu M, Saito T, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med.* 209(6):1201-17, 2012. doi: 10.1084/jem.20112741.

ネオ・セルフとしての ミスフォールド蛋白質解析

Analysis for neo-self in MHC-misfolded protein complex

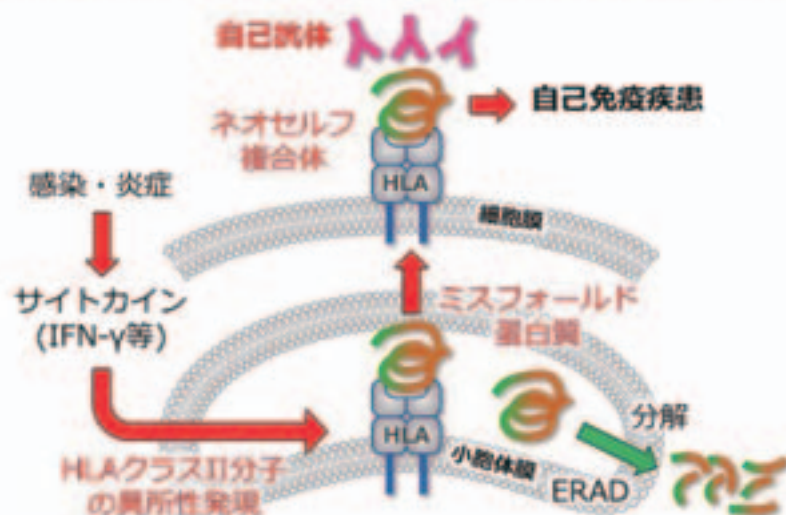
末 永 忠 広

大阪大学 微生物病研究所免疫学分野 准教授



免疫システムは、通常、自己抗原に対して非応答性ですが、自己免疫疾患は自己抗原に対する免疫応答によって引き起こされます。しかし、本来免疫細胞が反応しないはずの自己抗原に対しての自己抗体が産生される理由はよくわかっておりません。通常、細胞内で産生されたミスフォールド蛋白質は、細胞外へ輸送されることはありません。私たちは、ミスフォールド蛋白質が MHC クラス II 分子と結合すると分解されずに細胞外へ輸送されることを明らかにしました (図)。このようなミスフォールド蛋白質は、正常抗原とは異なる抗原性をもっていることから、ネオ・セルフ抗原として自己抗体の標的となり、免疫疾患に関与している可能性が考えられます。実際、MHC クラス II 分子によって形成されたネオ・セルフ抗原は、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、顕微鏡的多発血管炎などの患者由来の自己抗体に対する主要な標的抗原になっていることが明らかになってきました。さらに、自己抗体のネオ・セルフ抗原に対する結合は、MHC-II アレルによる疾患感受性と強い相関を示します。これらのことから、MHC クラス II 分子によって生成されたネオ・セルフ抗原は、自己抗体の標的であるばかりでなく、自己免疫疾患発症の原因になっている可能性が考えられます。本研究班では、MHC クラス II 分子によって生成されたネオ・セルフがどのように自己免疫疾患の発症に関与しているかを解析します。さらに、上記以外の自己免疫疾患において、ミスフォールド蛋白質を提示するネオ・セルフが疾患に関わるメカニズムを解析していきます。

HLAクラスII分子による新たな免疫疾患発症機構



1. Hiwa R, Ohmura K, Arase N, et al. Myeloperoxidase/HLA Class II Complexes Recognized by Autoantibodies in Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 69(10):2069-2080. doi: 10.1002/art.40170.
2. Arase H. Rheumatoid Rescue of Misfolded Cellular Proteins by MHC Class II Molecules: A New Hypothesis for Autoimmune Diseases. *Adv Immunol.* 2016;129:1-23. doi: 10.1016/bs.ai.2015.09.005.
3. Tanimura K, Jin H, Suenaga T, et al. β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2015 Apr 30;125(18):2835-44. doi: 10.1182/blood-2014-08-593624.
4. Jin H, Arase N, Hirayasu K, et al. Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Mar 11;111(10):3787-92. doi: 10.1073/pnas.1401105111.
5. Jiang Y, Arase N, Kohyama M, et al. Transport of misfolded endoplasmic reticulum proteins to the cell surface by MHC class II molecules. *Int Immunol.* 2013 Apr;25(4):235-46. doi: 10.1093/intimm/dxs155.

ネオ・セルフの遺伝子解析

Genetic analysis of neo-self

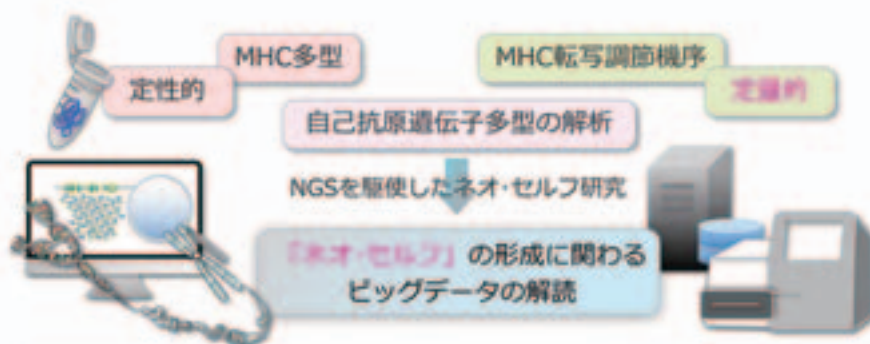
椎 名 隆

東海大学 医学部基礎医学系分子生命科学 准教授



自己免疫疾患を含む 100 種以上の疾患が特定の HLA アレルと関連しますが、「なぜ HLA と疾患が関連するのか」という、その惹起機序は長年未解決状態にあります。HLA 遺伝子全領域におけるネオ・セルフ生成に関連する HLA 多型や遺伝子発現における研究報告はなく、それら両面から HLA 遺伝子の本質的な機能を明らかにし、ネオ・セルフ生成のメカニズムを解明する必要があります。本計画研究では、分担研究者である細道一善准教授とともに HLA 関連疾患やアレルギーを対象に次世代シーケンサーを用いた高解像度 HLA タイピング (SS-SBT) 法などにより、遺伝子全領域の多型解析を実施し、健常者との関連解析から高いオッズ比や陽性率を示す HLA 多型を同定します。また、解像度の高い RNA-seq により新規のスプライスバリエーションやアンチセンス RNA を検出します。さらには、メチル化解析による HLA 遺伝子発現の転写制御機構の明確化やターゲット・リシークエンシングによる転写調節因子およびその結合領域の同定も試みます。以上の最新ゲノム技術を駆使した HLA 遺伝子解析により、ネオ・セルフ生成の遺伝的要因の解明に挑むことを目標として

います。現在、日本人に頻度の高い HLA アレルを用いた塩基多様性解析や壊死性ミオパチーなどの疾患解析への応用、また各 HLA 座における RNA 発現解析法の開発と RNA 発現量のアレル間差異の生成機序の解明について精力的に取り組んでいます。



	ゲノム配列解析	トランスクリプトーム解析	遺伝子制御解析
手法	- ターゲットリシークエンス - ハプロタイプ解析	- mRNAシーケンス - Small RNAシーケンス	- ChIPシーケンス - バイサルファイトシーケンス
対象	- 点変異 - 構造変異 - コピー数変異	- 転写産物の同定・定量 - アイソフォーム - 新規転写産物	- DNAメチル化 - ヒストン修飾 - クロマチン構造

定量性に基づく革新的なネオ・セルフ遺伝子多型解析

- Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, et al. Skeletal muscle involvement in antisynthetase syndrome. *JAMA Neurol.* 74(8):992-999, 2017. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0934.
- Morizane A, Kikuchi T, Mizuma H, et al. Histocompatible neural cell grafting with MHC-homozygous iPSCs in non-human primates. *Nature Commun.* 8(1):385, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-00926-5.
- Shiina T, Blancher A, Inoko H, et al. Comparative genomics of the major histocompatibility complex: similarity and differences between macaque, human and mouse. *Immunology.* 150(2):127-138, 2017. doi: 10.1111/imm.12624.
- Morita D, Yamamoto Y, Mizutani T, et al. Crystal structure of the lipopeptide-bound MHC class I complex. *Nature Commun.* 7:10356, 2016. doi: 10.1038/ncomms10356.
- Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T, et al. Allogeneic transplantation of Induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes regenerates non-Human primate hearts. *Nature.* 538(7625):388-391, 2016. doi: 10.1038/nature19815.

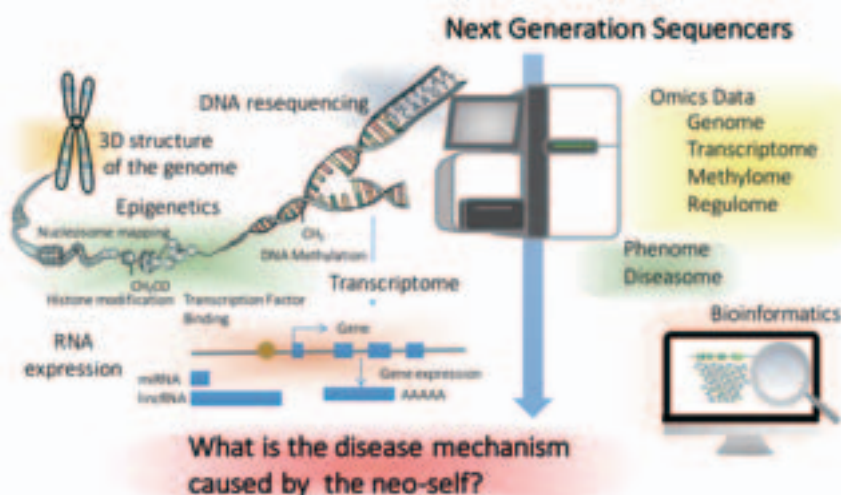
ネオ・セルルの遺伝子解析

Genetic analysis of neo-self

細道 一善

金沢大学 医薬保健研究域
医学系革新ゲノム情報学分野 准教授

複雑な疾患メカニズムの解明には、ゲノム配列だけでなく遺伝子を含む全ての転写産物とそれらを制御する領域ならびに因子をネットワークとして理解する必要があります。我々のグループでは次世代シーケンサー（NGS）を始めとした最新のゲノム解析機器、一細胞レベルでの分析手法、ならびにバイオインフォマティクスを駆使した研究を通じて、ネオ・セルフ現象のメカニズムの解明に迫りたいと思います。これまでに NGS を用いた HLA 領域ならびに HLA 遺伝子の解析手法を開発してきましたが、その手法をさらに発展させ、HLA を中心とした免疫メカニズムの解明のために HLA-omics と命名した統合解析を提案しています。NGS では抗原提示などの分子の働きを直接解析できませんが、ゲノム、遺伝子発現、転写調節、エピジェネティクスを網羅的・統合的に解析することで、HLA に起因するネオ・セルフ現象を可視化し、そのメカニズムの解明するための手法開発を目指しています。メカニズムを理解することは将来的に病態を制御することへと繋がります。すなわち、研究から得られる知見から、疾患に対する新規治療法だけでなく、あらたな診断・予防法の開発も期待できます。また、金沢大学には HiSeq（イルミナ）、MiSeq（イルミナ）、PacBio RSII（パシフィックバイオサイエンス）ionProton（サーモフィッシャーサイエンティフィック）、minION（オックスフォード・ナノポア・テクノロジーズ）など様々な種類の NGS が設置されており、DNA や RNA からのシーケンス解析、情報解析など、共同研究として多岐に渡る技術的な支援も請け負っています。



NGS 等のゲノム解析機器とバイオインフォマティクスによるネオ・セルルのメカニズムの解明

1. Shinmyo Y, Hosomichi K, Kawasaki H et al. Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals. *Cell Rep.* 20:2131-2143, 2017. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.024.
2. Zaimoku Y, Hosomichi K, Nakao S et al. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood.* 129:2908-2916, 2017. doi: 10.1182/blood-2016-11-752378.
3. Maruyama K, Hosomichi K, Nakao S et al. Immune-mediated hematopoietic failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a common cause of late graft failure in patients with complete donor chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant.* Epub ahead of print, 2017. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.018. [Epub ahead of print]
4. Oka A, Hosomichi K, Ihn H et al. RXRB is a MHC-encoded susceptibility gene associated with anti-topoisomerase I antibody-positive systemic sclerosis. *J Invest Dermatol.* 137:1878-1886, 2017.
5. Nishijima H, Hosomichi K, Matsumoto M et al. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmune regulator (AIRE). *J Autoimmun.* 2017. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.006. [Epub ahead of print]

TRIM ファミリータンパク質による抗原提示制御

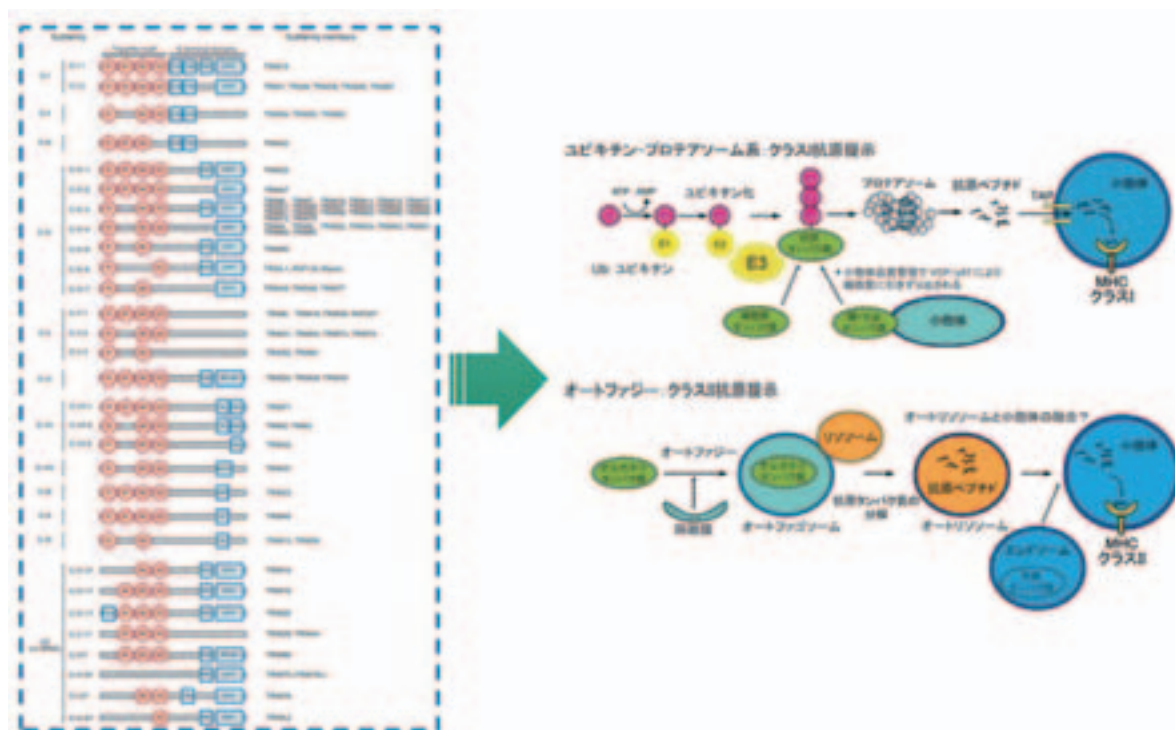
Regulation of antigen presentation by TRIM family proteins

畠山 鎮次

北海道大学大学院医学研究院
生化学分野医化学教室 教授



免疫担当細胞のシグナル伝達過程において、リン酸化、アセチル化、ユビキチン化などのタンパク質翻訳後修飾が重要な役割を果たしています。免疫疾患の発症において、獲得免疫を担当するT細胞やB細胞による「新規自己抗原（ネオセルフ抗原）」の認識が関与している可能性があります。細胞質に存在するタンパク質の多くは「ユビキチン-プロテアソーム系」で分解され、その一部が小胞体に入り、MHCクラスI上に抗原ペプチドとして提示されます。一方、細胞内の小胞を含むオルガネラは「オートファジー」システムによりバルクの分解を受け、小胞体に入り、一部はMHCクラスII上に抗原ペプチドとして提示されます。オートファジーの制御に、E3 ユビキチンリガーゼであるTRIMタンパク質ファミリーが関与することが知られています。本研究では、両プロセスにおけるユビキチン化酵素群、特にTRIMファミリーの関与を検討します。



TRIM ファミリータンパク質による抗原提示制御

1. Hatakeyama S. TRIM Family Proteins: Roles in Autophagy, Immunity and Carcinogenesis. *Trends Biochem Sci.* 42:297-311, 2017. doi: 10.1016/j.tibs.2017.01.002.
2. Masuda Y, Takahashi H, Sato S et al. TRIM29 regulates the assembly of DNA repair proteins into damaged chromatin. *Nat Commun.* 6:7299, 2015. Doi: 10.1038/ncomms8299.
3. Hatakeyama S. TRIM proteins and cancer. *Nat Rev Cancer.* 11:729-804, 2011. Doi: 10.1038/nrc3139.

公募研究 A01

HLA 型に基づく経皮感作小麦アレルギー関連ペプチドの同定

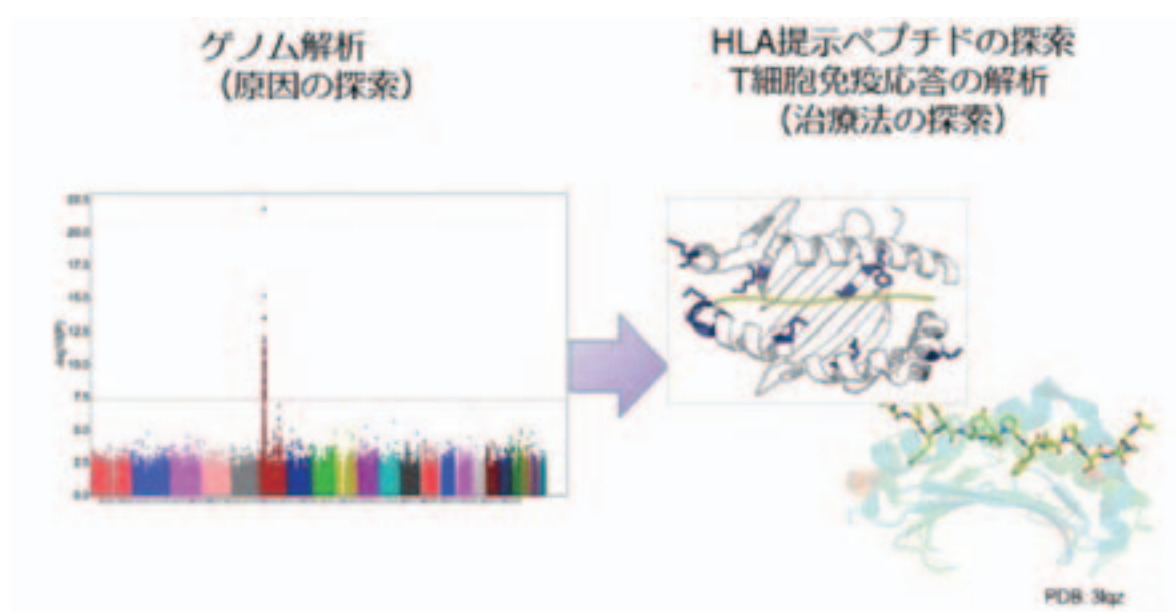
Identification of peptides related to wheat allergy due to percutaneous sensitization by HLA-peptide binding assay

野口 恵美子

筑波大学 医学医療系遺伝医学 教授



近年、加水分解小麦含有石鹼を使用したのちに重度の食物（小麦）アレルギーを発症した症例が本邦において 2000 例以上報告され、世界的にも注目されています。この経皮感作小麦アレルギーの症例を用いた全ゲノム関連解析（Genome-wide association study, GWAS）では、HLA class II 領域に強い関連が認められました。さらに私たちは HLA-Class II アレルについて PCR-SSOP 法による実タイピングを行い疾患感受性アレルと抵抗性アレルを同定しました。本研究計画ではこれらの結果に基づいて、経皮感作小麦アレルギー患者の実タイピングデータ及び GWAS SNP タイピングデータを用いて HLA 領域の疾患感受性／抵抗性に関するマップを作製します。疾患感受性／抵抗性アレルとペプチド候補情報を用いた In silico 解析により選定された候補ペプチドについて、組換え HLA タンパク質との結合解析を行うことにより、疾患発症に関与する抗原ペプチド領域を同定することを目的とします。



ゲノム解析とHLA - ペプチド結合アッセイによる疾患発症関連抗原ペプチドの同定

1. Sakai A, Noguchi E, Fukushima T, et al. Identification of amino acids in antigen-binding site of class II HLA proteins independently associated with hepatitis B vaccine response. *Vaccine*. 2017; 35:703-10. doi:10.1016/j.vaccine.2016.08.068.
2. Suzuki H, Makino Y, Nagata M, et al. A rare variant in CYP27A1 and its association with atopic dermatitis with high serum total IgE. *Allergy*. 2016. doi: 10.1111/all.12950.
3. Onizawa Y, Noguchi E, Okada M, et al. The Association of the Delayed Introduction of Cow's Milk with IgE-Mediated Cow's Milk Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4:481-8 e2. doi: 10.1016/j.jaip.2016.01.012.

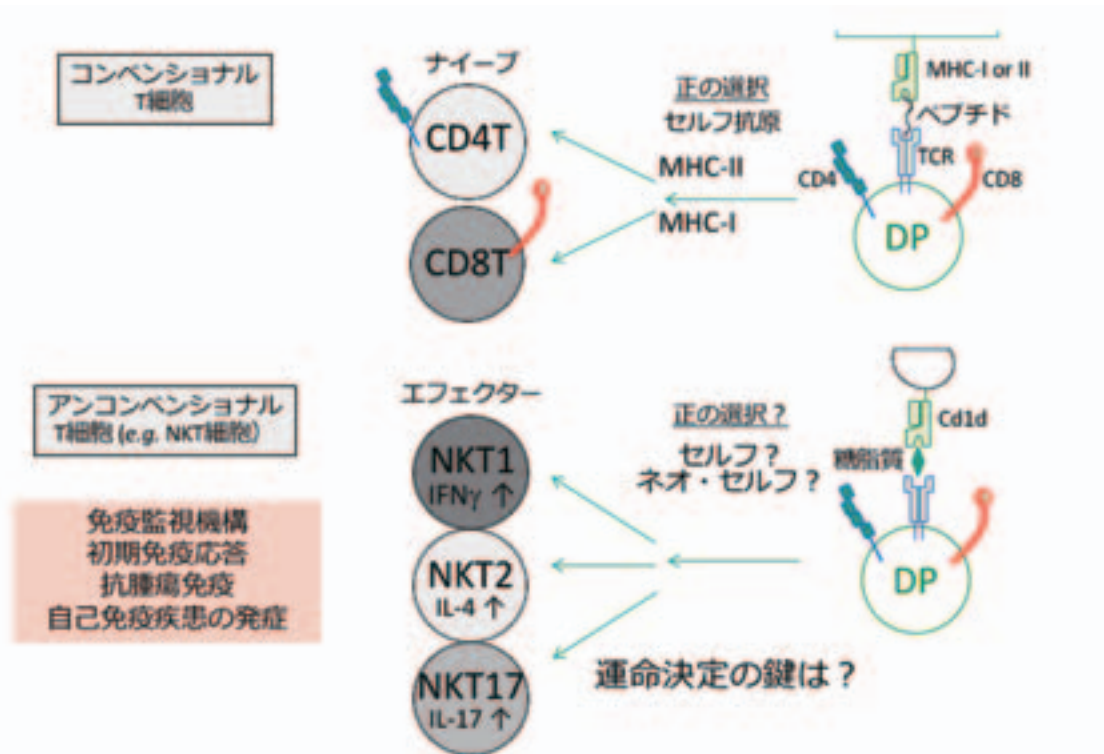
アンコンベンショナル T 細胞の分化と機能におけるネオ・セルフ抗原の関与とその役割

Requirement of neoself antigens for unconventional T cell differentiation and function in the thymus

木村 元子 千葉大学 大学院医学研究院免疫発生学 准教授



生体内には、多様性の乏しい抗原受容体を有するアンコンベンショナル T (Tunconv) 細胞が少数ながら存在します。この Tunconv 細胞は、胸腺内でエフェクター機能を有する細胞へと分化成熟し、感染時の初期免疫応答や抗腫瘍免疫などの生体の免疫監視機構を担うほか、自己免疫疾患の発症にも関わることが示唆されています。しかし Tunconv 細胞が胸腺内でどのような抗原によって正の選択を受け分化し、エフェクター機能を有する細胞へと成熟するのか、その機構はよくわかっていません。T 細胞が胸腺内で分化成熟するためには通常生体由来のセルフ抗原が必要ですが、Tunconv 細胞の認識する抗原の多くは、特定の糖脂質や代謝産物などの細菌由来であることから、これらの外来由来のネオ・セルフ抗原を胸腺内で認識している可能性も考えられます。本研究では、Tunconv 細胞、特にナチュラルキラー T (NKT) 細胞の胸腺内分化機構と、分化に関わるシグナルの質的な違いを明らかにすることを目的としています。



NKT細胞の胸腺内運命決定機構とネオセルフ抗原の役割

1. Kimura MY, Thomas J, Tai X, et al. Timing and duration of MHC class I positive selection signals reveal a compensatory signaling mechanisms that prevents lineage errors. *Nat Immunol.* 17:1415-23, 2016. doi: 10.1038/ni.3560.
2. Hayashizaki K, Kimura, MY, Tokoyoda K, et al. Myosin light chain 9 and 12 are functional ligands for CD69 that regulate airway inflammation. *Sci Immunol.* 1:eaa9154, 2016. doi: 10.1126/sciimmunol.aaf9154.
3. Pobezinsky, LA, Etzensperger R, Jeurling S, et al. Let-7 microRNAs target the lineage-specific transcription factor PLZF to regulate terminal NKT cell differentiation and effector function. *Nat Immunol.* 16:517-24, 2015. doi: 10.1038/ni.3146.

胸腺ネオ・セルフ抗原による T細胞免疫系の制御

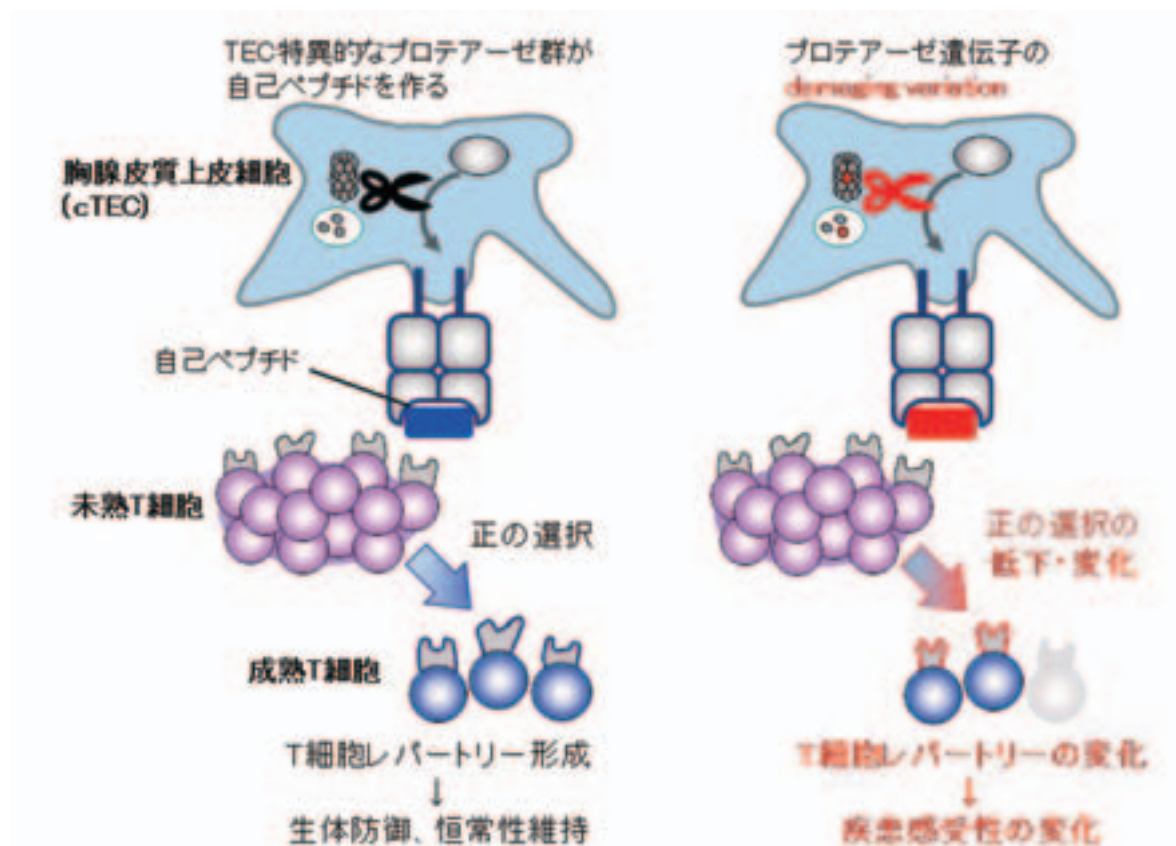
Regulation of T cell repertoire by thymic neo-self antigens

新田 剛

東京大学 大学院医学系研究科 免疫学 准教授



T細胞の抗原認識レパートリーは、胸腺内に提示された自己ペプチドの認識にもとづく正／負の選択を通して形成されます。胸腺皮質上皮細胞は、T細胞の正の選択に必要な自己ペプチドを生成するプロテアーゼ群を発現しています。私たちは、独自収集したヒトゲノム情報から、胸腺皮質上皮細胞特異的なプロテアーゼ遺伝子群に、機能に影響を与える遺伝子多様性 (damaging variation) が多く存在することを見出しました。さらに、これらの variation の一部は、マウスにおいてT細胞の生成を低下させることがわかりました。本研究では、プロテアーゼ遺伝子群の variation が胸腺内の自己ペプチド生成を変化させ、T細胞レパートリーの変容と疾患感受性の変化をもたらす可能性を検証します。この研究によって、T細胞の「自己・非自己」識別の分子基盤を理解し、病気の原因となる新たな遺伝要素を明らかにできると考えています。



プロテアーゼの遺伝子多様性によるT細胞レパートリー変化

1. Nitta T, Kochi Y, Muro R, et al. Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection. *Sci Immunol.* 2, eaan5165, 2017. Doi: 10.1126/sciimmunol.aan5165.
2. Nitta T, Muro R, Shimizu Y, et al. The thymic cortical epithelium determines the TCR repertoire of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. *EMBO Rep.* 16, 638-653, 2015. Doi: 10.15252/embr.201540096.
3. Nitta T, Murata S, Sasaki K, et al. Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8⁺ T cells. *Immunity.* 32, 29-40, 2010. Doi: 10.1016/j.immuni.2009.10.009.

制御性 T 細胞による組織特異的自己免疫寛容誘導・維持機構の解明

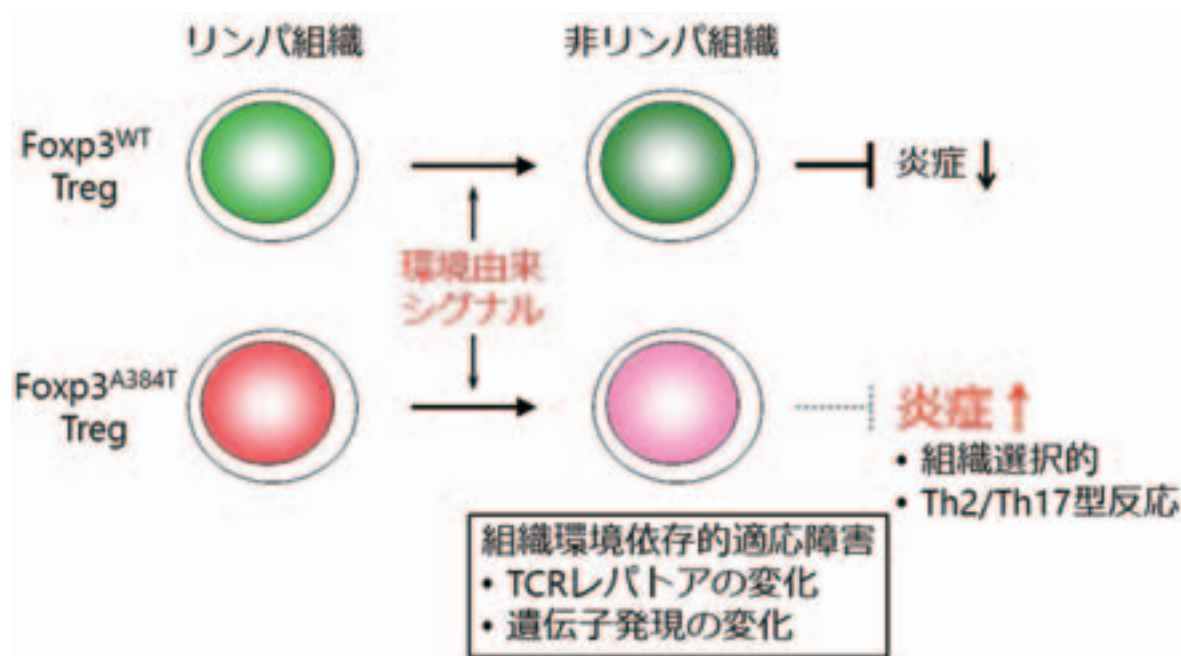
Elucidating the mechanisms by which regulatory T cells establish and maintain tissue-specific self-tolerance

堀 昌平

東京大学 大学院薬学系研究科 免疫・微生物学教室 教授



転写因子 FoxP3 を発現する制御性 T 細胞 (Treg) は免疫応答を負に制御することで自己免疫、炎症、アレルギーなど様々な病的免疫応答を抑制し、自己免疫寛容に必須の役割を担っています。Treg は時々刻々変化する組織環境、炎症環境に適応することで機能し、この“適応性”が Treg による免疫制御に重要です。我々は、ヒト自己免疫疾患 IPEX において同定されている FoxP3 変異を導入したマウスモデルを作製・解析する過程で、特定の組織環境、炎症環境における Treg の適応性を障害することで組織選択的かつ Th2 及び Th17 型反応に偏った自己免疫疾患を惹起する Foxp3^{A384T} 変異を同定しました。本研究は、この発見を手がかりとして、「セルフ」および「ネオ・セルフ」に対する免疫寛容を成立させる Treg の組織選択的、炎症環境選択的適応機構を明らかにすることを目指します。



制御性T細胞 (Treg) による組織特異的自己免疫寛容誘導・維持機構の解明

- Hayatsu N, Miyao T, Tachibana M, et al. Analyses of a mutant Foxp3 allele reveal BATF as a critical transcription factor in the differentiation and accumulation of tissue regulatory T cells. *Immunity*. 47(2):268-283.e9, 2017. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.008.
- Hori S. Lineage stability and phenotypic plasticity of Foxp3⁺ regulatory T cells. *Immunol Rev*. 259(1):159-172, 2014. doi: 10.1111/imr.12175.
- Miyao T, Floess S, Setoguchi R, et al. Plasticity of Foxp3(+) T cells reflects promiscuous Foxp3 expression in conventional T cells but not reprogramming of regulatory T cells. *Immunity*. 36(2):262-275, 2012. doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.012.

公募研究 A01

エンドサイトーシスによって生成するネオ・セルフへの免疫応答

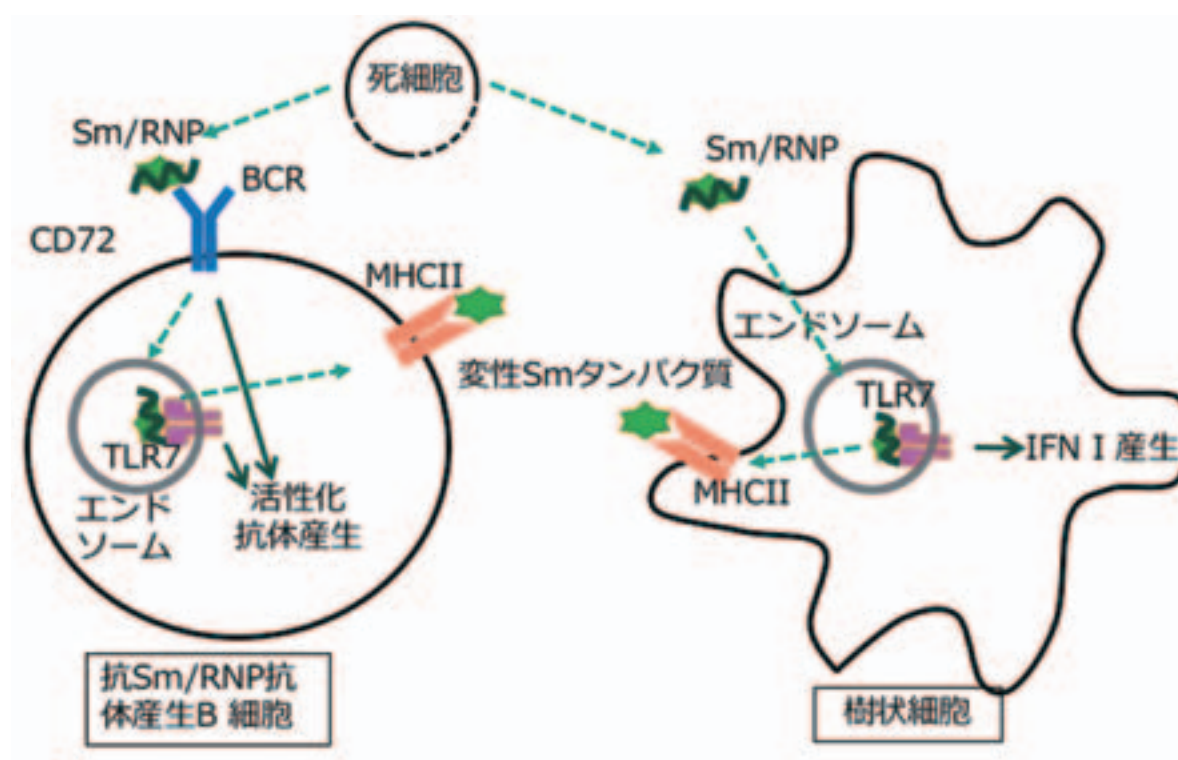
Study on immune responses to neo-self generated by endocytosis

鰐田 武志

東京医科歯科大学 難治疾患研究所免疫疾患分野 教授



全身性エリテマトーデス (SLE) は代表的な全身性自己免疫疾患で、種々の核抗原への自己抗体が産生されますが、発症早期には主にヌクレオソームや Sm/RNP などの核酸と核タンパク質の複合体に対する自己抗体が産生され、とりわけ Sm/RNP などの RNA 関連自己抗原への免疫応答は SLE 発症で重要です。核タンパク質にはヒストンのように天然変性タンパク質が多く、また、Sm 抗原も複合体では安定ですが、ばらばらにすると速やかに変性します。そこで、本研究では B リンパ球や樹状細胞でのエンドサイトーシス由来の変性 Sm タンパク質が SLE での自己抗体産生でどのような役割を果たすかを解明します。



エンドサイトーシスによる核抗原ネオ・セルフ

1. Akatsu, C., Shinagawa, K., Numoto, N. et al. CD72 negatively regulates B lymphocyte responses to the lupus-related endogenous Toll-like receptor 7 ligand Sm/RNP. *J Exp Med.* 213(12):2691-2706, 2016. doi: 10.1084/jem.20160560.
2. Xu, M., Hou, R., Sato-Hayashizaki, A. et al. *CD72^c* is a modifier gene that regulates *Fas^{lpr}*-induced autoimmune disease. *J Immunol.* 190(7):3189-96, 2013. doi: 10.4049/jimmunol.1203364.
3. Kishi, Y., Higuchi, T., Phoon, S. et al. Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein B cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109(20):7811-16, 2012. doi: 10.1073/pnas.1204509109.

公募研究 A01

新たな抗原レパートリー「リポペプチド」の生成・認識機構の解明

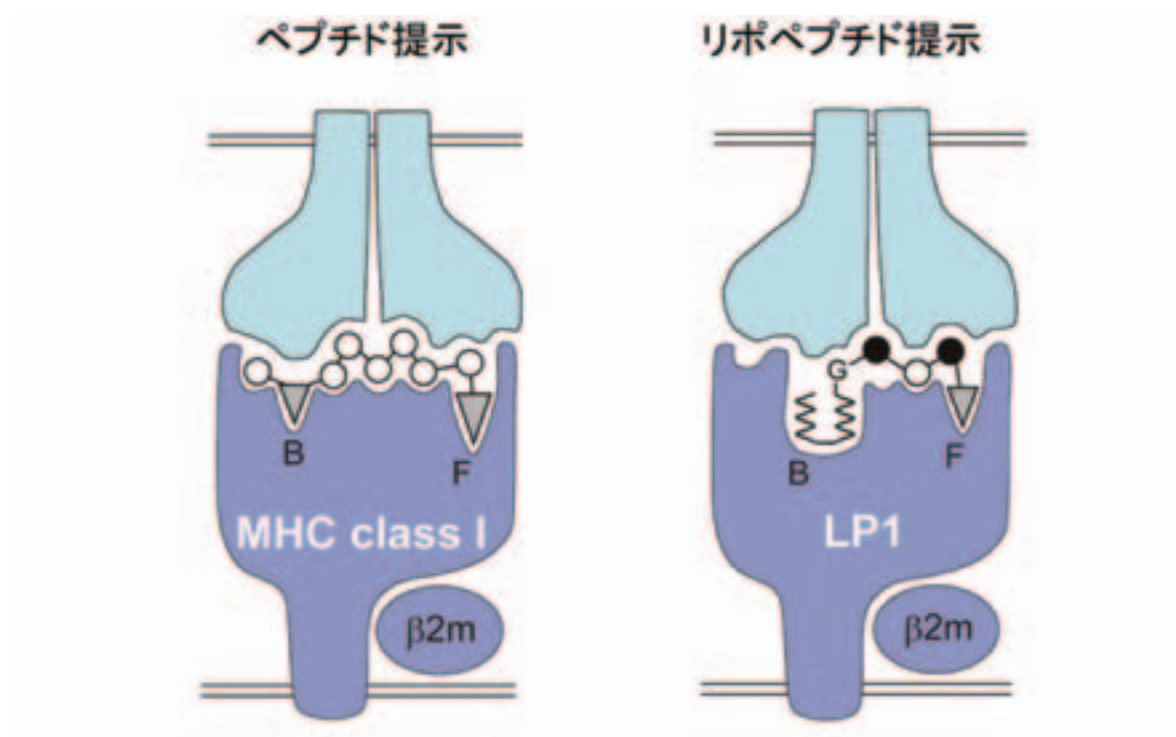
Architecture of the lipopeptide antigen repertoire

杉田 昌彦

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所
細胞制御研究分野 教授



獲得免疫は、MHC 分子がペプチド抗原を T 細胞に提示することにより誘起されと考えられてきました。これに対して、私たちの最新の研究から、「リポペプチド」抗原を標的とした新しい T 細胞応答の存在が明らかとなりました。タンパク質のミリスチン酸修飾に由来するこの新しい免疫標的分子は、4 ～ 5 個のアミノ酸残基よりなる短いペプチド鎖の N 末端グリシンに C14 直鎖飽和脂肪酸（ミリスチン酸）が付加されたものであり、従来知られている免疫標的とは異質のものです。興味深いことに、MHC クラス 1 分子がリポペプチド提示分子（LP1）として機能することが、アカゲザルエイズモデルを活用した解析から明らかとなりました。すなわち、「MHC クラス 1 分子によるリポペプチド抗原提示」という新しい免疫パラダイムが想定されます。本研究では、細胞生物学的また構造生物学的解析を駆使して、この新免疫パラダイムの確立を目指します。



リポペプチド提示の分子機構

1. Morita D, Yamamoto Y, Mizutani T, et al. Crystal structure of the N-myristoylated lipopeptide-bound MHC class I complex. *Nat Commun.* 7:10356, 2016. doi:10.1038/ncomms10356.
2. Morita D, Sugita M. Lipopeptides: a novel antigen repertoire presented by major histocompatibility complex class I molecules. *Immunology.* 149(2):139-45, 2016. doi:10.1111/imm.12646.
3. Morita D, Yamamoto Y, Suzuki J, et al. Molecular requirements for T cell recognition of N-myristoylated peptides derived from the simian immunodeficiency virus Nef protein. *J Virol.* 87(1):482-8, 2013. doi: 10.1128/JVI.02142-12.

公募研究 A01

腫瘍浸潤リンパ球中のネオアンチゲン特異的 CTL クローンの頻度計測と特性の解析

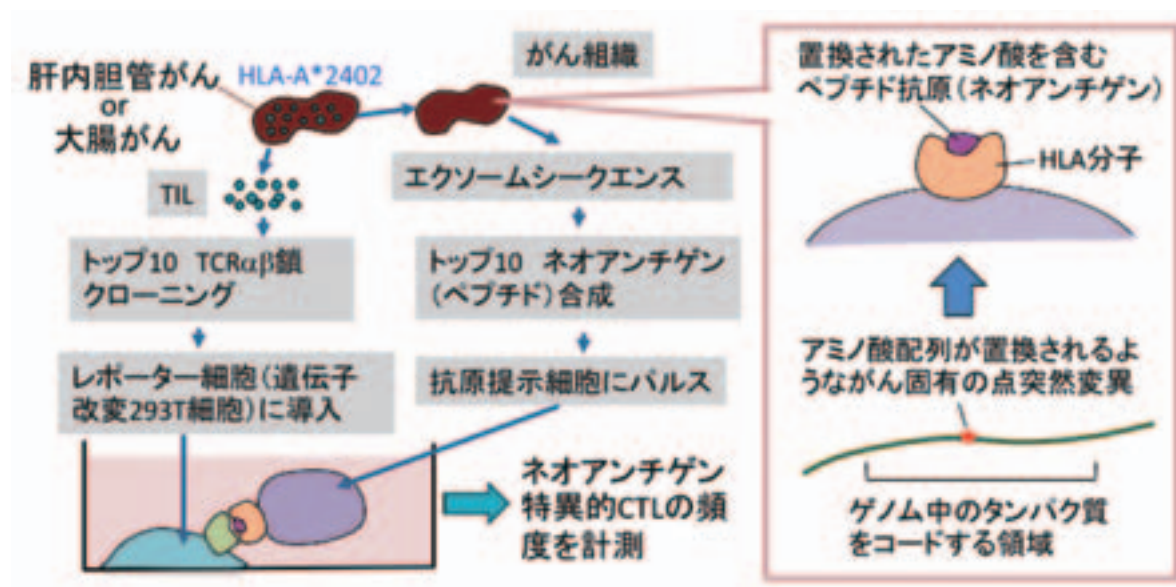
Assessment of frequency and evaluation of potency of CTL clones specific for neoantigen in tumor infiltrating lymphocytes

河本 宏

京都大学 ウィルス・再生医科学研究所再生免疫学分野 教授



本申請研究は、「ネオアンチゲン特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) はそもそもがん患者にどれくらい存在するのか」という問題に取り組めます。免疫チェックポイント阻害剤のような非特異的な免疫の活性化によるがん免疫療法で標的となる抗原には、がん細胞に固有の変異によって生じた変異抗原、いわゆる「ネオアンチゲン」が含まれていると考えられます。しかし、これまでに腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) 中のネオアンチゲン特異的な CTL の頻度についてはほとんど報告されていませんでした。本研究では、TIL 中のネオアンチゲン特異的な CTL の頻度を計測し、さらにそれらのがん細胞の殺傷能力を検定することを目的とします。具体的には、肝内胆管がんあるいは大腸がんを対象に、TIL から TCR 遺伝子をクローニングし、ネオアンチゲンに特異的な TCR の頻度を計測、さらにその TCR を遺伝子導入して作製した再生 CTL の細胞傷害活性を測定します。



腫瘍浸潤リンパ球中のネオアンチゲン特異的CTLクローンの頻度計測と特性の解析

1. Maeda T, Nagano S, Ichise H, et al. Regeneration of CD8αβ T Cells from T-cell-Derived iPSC Imparts Potent Tumor Antigen-Specific Cytotoxicity. *Cancer Research*. 76(23):6839-50, 2016. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1149.
2. Vizcardo R, Masuda K, Yamada D, et al. Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPSCs derived from mature CD8(+) T cells. *Cell Stem Cell*. 12(1): 31-6. 2013. doi: 10.1016/j.stem.2012.12.006.
3. Ikawa T, Hirose S, Masuda K, et al. An essential developmental checkpoint for production of the T cell lineage. *Science*. 329(5987): 93-6, 2010. doi: 10.1126/science.1188995.

公募研究 A01

ネオセルフ化ペプチドによる新規免疫制御機構の解明

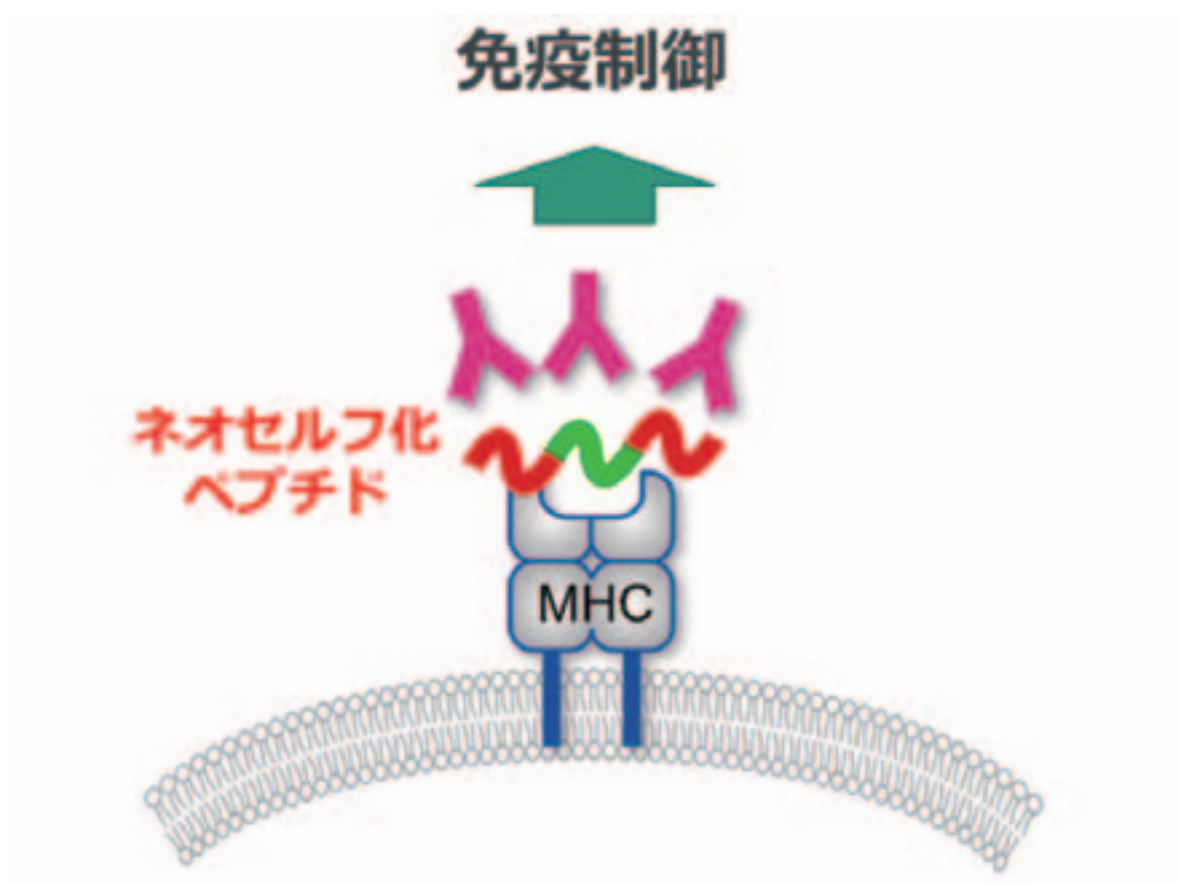
Immune regulation by neo-self peptides

荒瀬 尚

大阪大学 微生物病研究所免疫化学分野 教授



MHC クラス II 分子は通常ペプチド抗原を T 細胞に提示することで、免疫応答の中心的な役割を担っています。ところが、我々は、MHC クラス II 分子は、提示する抗原によっては、抗原特異的な B 細胞を直接活性化し、抗体産生に関与していることを明らかにしてきました。そこで、本研究では MHC クラス II 分子によって提示された抗原に対する抗体産生が免疫応答においてどのような機能を担っているかを明らかにします。



ネオセルフ化ペプチドによる新規免疫制御機構の解明

1. Arase H. Rheumatoid rescue of misfolded cellular proteins by MHC class II molecules: A new hypothesis for autoimmune diseases. *Adv Immunol.* 129:1-23, 2016. doi:10.1016/bs.ai.2015.09.005.
2. Tanimura K, Jin H, Suenaga T, et al. β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood.* 125(18):2835-44, 2015. doi: 10.1182/blood-2014-08-593624.
3. Jin H, Arase N, Hirayasu K, et al. Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111(10):3787-92, 2014. doi: 10.1073/pnas.1401105111.

細胞老化による ネオ・セルフ生成の分子機構解明

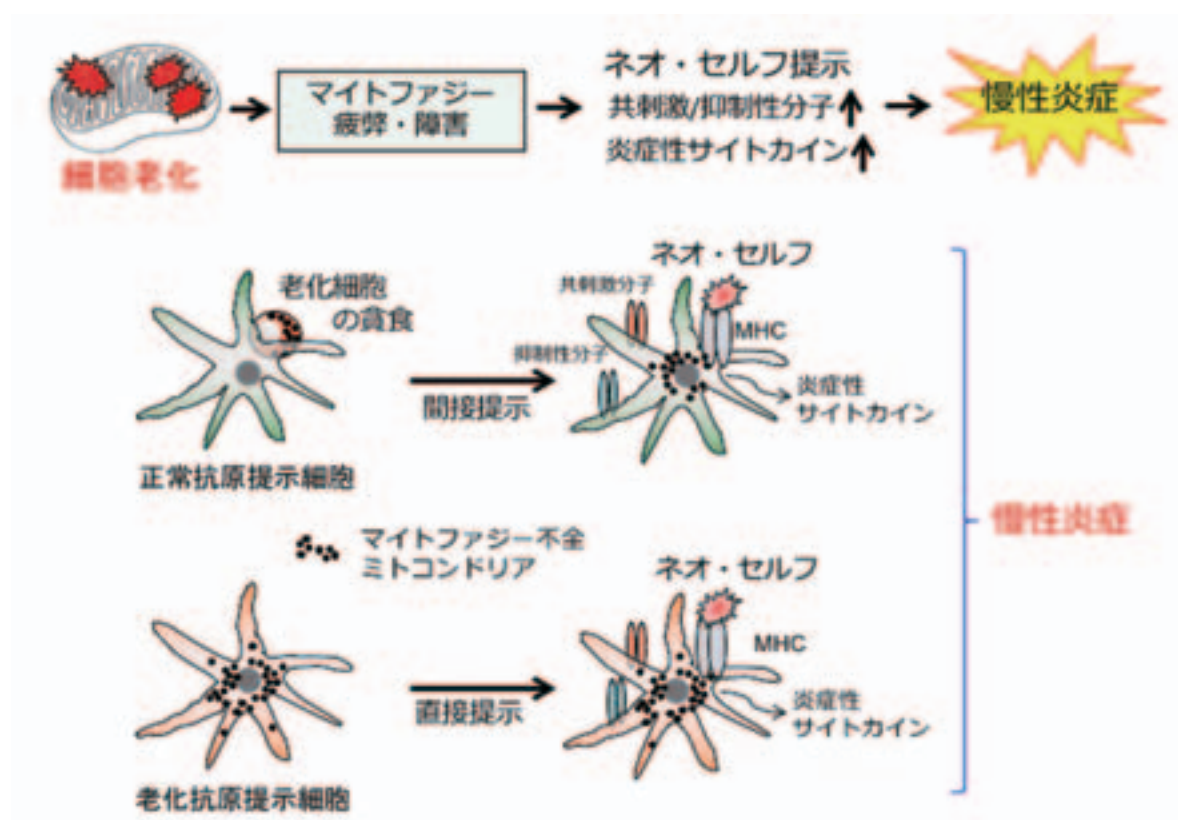
Generation of neo-self by cellular senescence

山下 政克

愛媛大学 大学院医学系研究科 免疫学 教授



加齢に伴う自己免疫疾患などの加齢関連疾患の増加には、細胞老化が密接に関係しています。細胞老化は、ミトコンドリア機能の障害が一因となり引き起こされます。ミトコンドリア障害は、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の易変異性とマイトファジー不全が原因となり誘導されます。そこで私たちは、細胞老化に伴う mtDNA 変異とマイトファジー不全が協調してネオ・セルフ生成を誘導し、加齢に伴う自己免疫疾患の増加を引き起こしている可能性を考えました。また、mtDNA/RNA がファゴゾーム内の TLR 刺激を介して SASP や MHC/ 共刺激分子の発現上昇を誘導し、それが自己免疫疾患発症を促進することも想定しています。そこで、これらの仮説を実証するための研究を行い、細胞老化に伴うミトコンドリア障害によるネオ・セルフ生成誘導を介した自己免疫疾患発症という新規概念の確立を目指します。



細胞老化に伴うネオ・セルフ生成と慢性炎症

1. Kuwahara M, Ise W, Ochi M, et al. Bach2-Batf interaction controls Th2-type immune response by regulating the IL-4 amplification loop. *Nat Commun.* 7;12596, 2016. doi 10.1038/ncomms12596.
2. Yamada T, Kanoh M, Nabe S, et al. Menin plays a critical role in the regulation of the antigen-specific CD8+ T cell response upon *Listeria* infection. *J Immunol.* 157 (10):4079-89, 2016. DOI 10.4049/jimmunol.1502295.
3. Kuwahara M, Suzuki J, Tofukuji S, et al. The Menin-Bach2 axis is critical for regulating CD4 T-cell senescence and cytokine homeostasis. *Nat Commun.* 5;3555, 2014. doi 10.1038/ncomms 4555.

公募研究 A01

紫外線で誘導されるネオ・セルフと制御性 T 細胞による自己免疫治療法の開発

Developing a new therapy for autoimmune diseases using regulatory T cell and neo-self induced by ultraviolet

山崎 小百合

名古屋市立大学 大学院医学研究科 免疫学 教授



制御性 T 細胞は、ヒトやマウスの末梢 CD4⁺T 細胞の 5 – 10%を占め、自己免疫疾患の発症やその他の重要な免疫反応を抑制しています。私たちは、最近、紫外線照射により制御性 T 細胞が皮膚の CD4⁺T 細胞の約 60%にも増えることを見出しました。紫外線照射にて皮膚で増える制御性 T 細胞は、紫外線により皮膚からリリースされた自己抗原、つまり、当該領域の課題である「ネオ・セルフ」を認識して増え、自己免疫疾患の発症を抑制していると示唆されます。この際、紫外線でダメージを受けた皮膚から誘導された「ネオ・セルフ」抗原は、プロフェッショナルな抗原提示細胞である樹状細胞により効率よく抗原提示されると考えます。本研究にてこれらを証明し、紫外線で誘導される「ネオ・セルフ」と制御性 T 細胞による新しい自己免疫治療法への貢献を目指します。



紫外線により誘導されるネオ・セルフと制御性T細胞 (Treg) による自己免疫疾患の治療

1. Yamazaki S, Nishioka A, Kasuya S, et al. Homeostasis of thymus-derived Foxp3⁺ regulatory T cells is controlled by ultraviolet B exposure in the skin. *J Immunol.* 193(11):5488-97, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1400985.
2. Yamazaki S, Maruyama A, Okada K, et al. Dendritic cells from oral cavity induce Foxp3⁺ regulatory T cells upon antigen stimulation. *PLoSOne.* 7(12): e51665, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0051665.
3. Yamazaki S, Dudziak D, Heidkamp GF, et al. CD8⁺ CD205⁺ splenic dendritic cells are specialized to induce Foxp3⁺ regulatory T cells. *J Immunol.* 181(10):6923-33, 2008.

ネオ・セルフ生成機構としての免疫プロテアソームの機能的意義

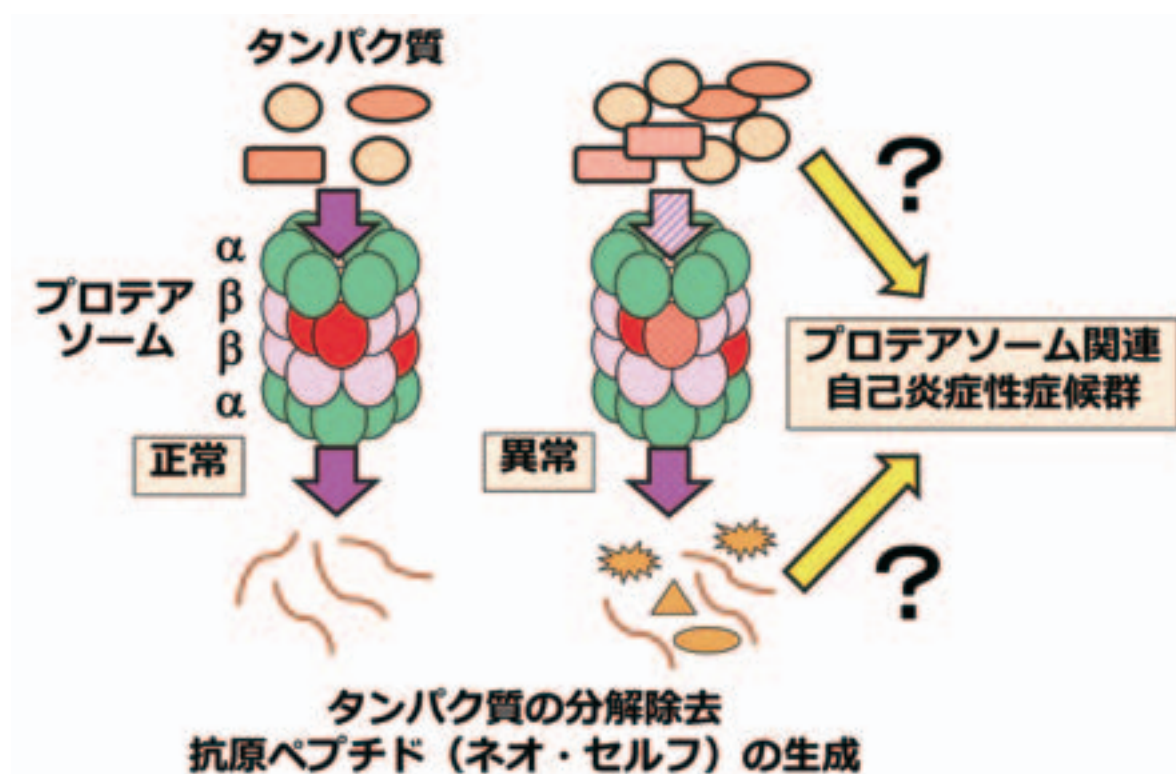
Functions of immune proteasomes as neo-self generators

改正 恒 康

和歌山県立医科大学 先端医学研究所
生体調節機構研究部 教授



プロテアソームは、不要または不良のタンパク質の分解除去ばかりでなく、抗原ペプチドの形成にも関与するタンパク質複合体であり、ネオ・セルフの生成に重要な機能を果たしていると考えられます。プロテアソーム構成分子の遺伝的異常により生じる慢性難治性炎症はプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (Proteasome-associated autoinflammatory syndrome, PRAAS) と総称されています。代表的な PRAAS として、プロテアソームサブユニット $\beta 5i$ のアミノ酸置換変異によって生じる中條西村症候群などが知られていますが、その病態の分子基盤についてはほとんど不明です。本研究では、PRAAS 患者で認められる変異をマウスに導入することにより、プロテアソームによる恒常性維持及びその破綻の分子機構の解明を進め、ネオ・セルフの生成を制御する機構を明らかにしたいと考えています。



プロテアソーム機能異常による病態の分子基盤の解明

1. Ohta T, Sugiyama M, Hemmi H, et al. Crucial roles of XCR1-expressing dendritic cells and the XCR1-XCL1 chemokine axis in intestinal immune homeostasis. *Sci Rep.* 6: 23505, 2016. doi: 10.1038/srep23505.
2. Tanaka T, Shibasaki A, Ono R, et al. HSP70 mediates degradation of the p65 subunit of nuclear factor κ B to inhibit inflammatory signaling. *Sci Signal.* 7(356):ra119, 2014. doi: 10.1126/scisignal.2005533.
3. Yamazaki C, Sugiyama M, Ohta T, et al. Critical roles of a dendritic cell subset expressing a chemokine receptor, XCR1. *J Immunol.* 190(12): 6071-82, 2013. doi: 10.4049/jimmunol.1202798.

公募研究 A01

ネオセルフ分子群としての脂質抗原の合成と機能解析

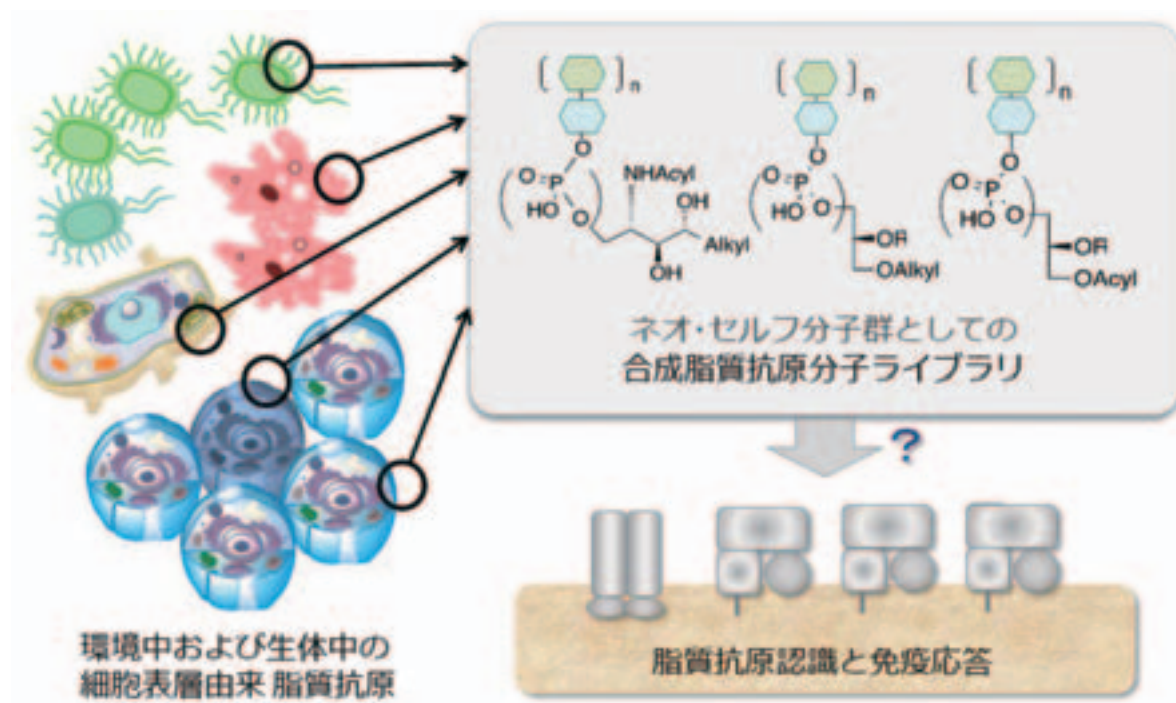
Lipid antigens as “neo-self” molecules: Synthesis and Functional analysis

藤本 ゆかり

慶應義塾大学 理工学部化学科 教授



非古典的 MHC-1 分子である脂質抗原受容体 CD1 は、種々の外因性、内因性糖脂質等の脂質抗原を認識し免疫機構を調節しており、T 細胞を活性化する CD1a-c、CD1e、および NKT 細胞を活性化する CD1d が知られています。CD1d については NKT 細胞を活性化し、T 細胞分化のバランス決定に関わっていることから、創薬を指向した多くの研究が行われているものの、“ネオセルフ”あるいは“セルフ”として自己の抗原認識における本質的な機能は未解明な部分が多くあります。そこで本研究では免疫バランス調節と環境中・生体内における“ネオセルフ”脂質抗原に着目し、様々な生物種（ヒト（癌細胞関連）、植物（花粉）、線虫、原虫、細菌）由来の脂質抗原構造について、共通構造の統一的合成法と種々の類縁構造を網羅的に合成可能な手法を開発し、化合物ライブラリに基づく“ネオセルフ”抗原の機能解析を目指します。



ネオ・セルフ分子群としての脂質抗原の合成と機能解析

1. Inuki S, Ohta I, Fujimoto Y, et al. Total Synthesis of Cardiolipins Containing Chiral Cyclopropane Fatty Acids. *J Org Chem*. 82(15):7832–7838, 2017. doi: 10.1021/acs.joc.7b00945.
2. Choy SL, Fujimoto Y, Lotter H, et al. Synthetic analogs of a protozoan glycolipid designed to combat intracellular Leishmania infection. *Sci Rep*. 7: 9472, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-09894-8.
3. Inuki S, Ichihara O, Fujimoto Y, et al. Isolated Polar Amino Acid Residues Modulate Lipid Binding in the Large Hydrophobic Cavity of CD1d. *ACS Chem Biol* 11(11):3132–3139, 2016. doi:10.1021/6b00674.

公募研究 A01

遺伝子サイレンシング機構の破綻による ネオセルフ生成と、免疫活性化の検証

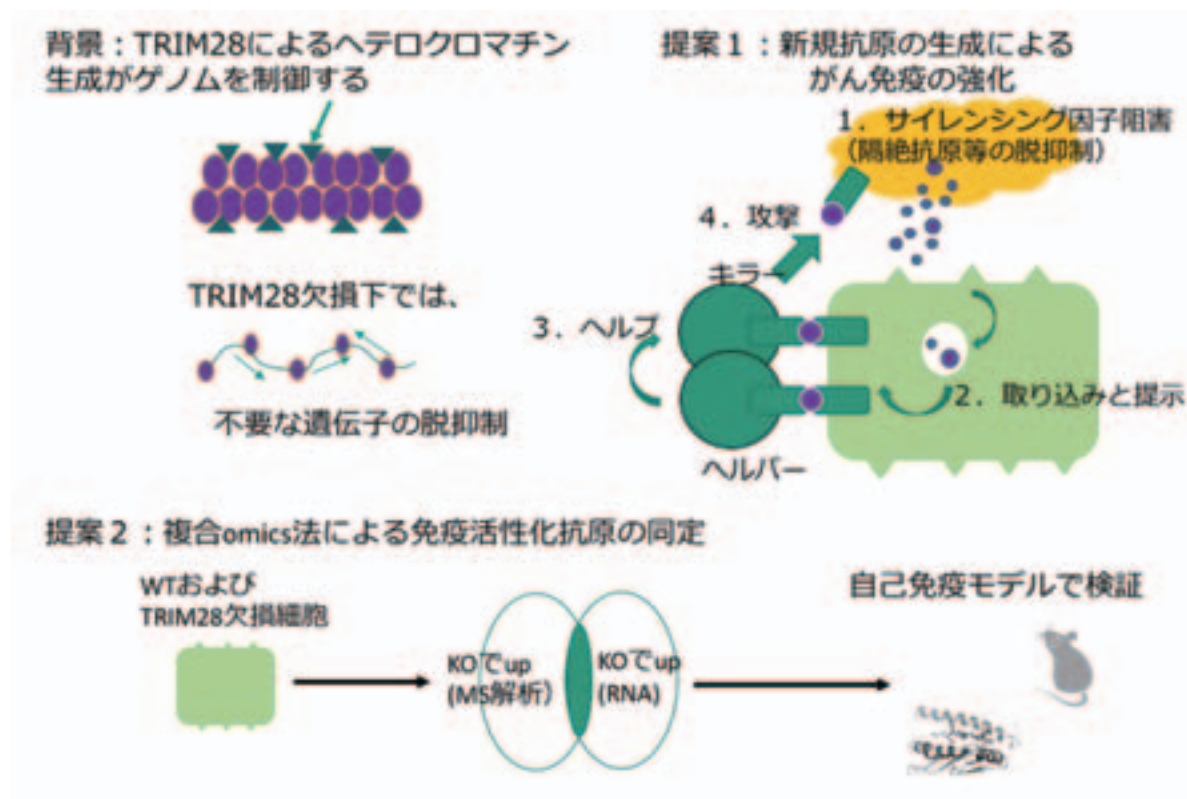
Generation and function of neo-self antigens due to defective gene silencing

竹馬 俊介

慶應義塾大学 医学部微生物学・免疫学 講師



PD-1 抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害剤ががんにも有効であることが臨床で証明され、免疫系によるがん攻撃機構が治療にも有用であることが明らかとなりました。がんは、遺伝子変異により非自己として認識される新規抗原を表出し、この抗原認識が起こりやすいほど免疫のターゲットとなりやすいことが示されています。当研究では、ゲノム上で不要な遺伝子抑制を行うサイレンシング機構に着目し、これを阻害した結果、脱抑制されて出現する新規自己抗原「ネオセルフ」を、各種オミクスを用いてとらえることを試みます。実験モデルとして、クロマチン結合タンパクである TRIM28 を阻害すると、正常組織に異所性にさまざまな抗原が発現し、免疫系を刺激する可能性を見出しています。これをがん免疫の実験系に応用し、がんの悪性度を上げることなく、その抗原性を増強させることを目指した、新しいコンセプトの免疫療法を開発します。



核内抑制因子阻害による新規抗原発現と、免疫活性化の検討

- Chikuma S. CTLA-4, An Essential Immune-Checkpoint for T cell Activation. *Curr Top Microbiol Immunol*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2017. doi:org/10.1007/82_2017_61.
- Okada M, Chikuma S Kondo T et al. Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T cells. *Cell Reports*. 20(5):1017-28, 2017. doi:10.1016/j.celrep.2017.07.027.
- Chikuma S, Suita N, Okazaki IM et al. TRIM28 prevents autoinflammatory T cell development in vivo. *Nat Immunol*. 13(6): 596-603, 2012. doi: 10.1038/ni.2293.

公募研究 A01

ネオセルフとしての消化管抗原に対するT細胞応答制御とNotchシグナルの意義解明

The significance of Notch signaling at Peyer's patch for the regulation of T cell-mediated IgA production

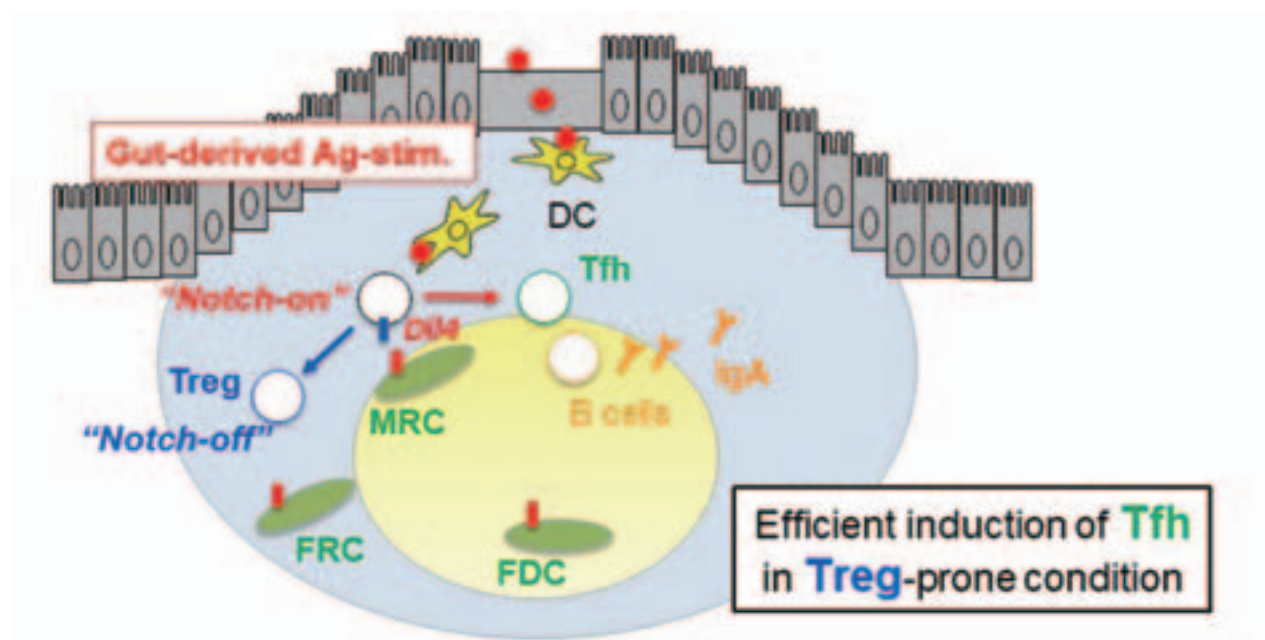
穂積 勝人

東海大学 医学部生体防御学 教授



免疫系は、自己と非自己を識別し、非自己を特異的に排除する機能を有しますが、「自己ではない」物体として体内に大量に存在する腸内細菌叢および腸管由来抗原への免疫応答は、排除や無反応ではなく、IgAを中心とした「境界の明確化」として発動します。この体内に存在する自己成分ではない消化管抗原（＝ネオ・セルフ）への応答性の理解は、炎症性腸疾患等の難治性疾患の新たな治療法の確立にきわめて重要です。

本研究では、消化管抗原（＝ネオ・セルフ）応答に強く関与するTreg細胞とIgA産生に重要なTfh細胞の分化について、特にパイエル板（PP）にて特徴的に発動するDll4由来Notchシグナルの観点から、詳細な理解を目指します。



1. Hirano K, Negishi N, Yazawa M, et al. Delta-like 4-mediated Notch signaling is required for early T cell development in a three-dimensional thymic structure. *Eur J Immunol.*, 45(8):2252-62, 2015. doi: 10.1002/eji.201445123.
2. Nakano Y, Negishi N, Gocho S, et al. Disappearance of centroacinar cells in the Notch ligand-deficient pancreas. *Genes Cells.*, 20(6):500-11, 2015. doi: 10.1111/gtc.12243.
3. Hozumi K., Mailhos C, Negishi N, et al. Delta-like 4 is indispensable in thymic environment specific for T cell development. *J Exp Med.*, 205(11):2507-13, 2008. doi: 10.1084/jem.20080134.

公募研究 A01

腫瘍浸潤 B 細胞が T 細胞に提示するがんネオセルフ抗原の同定

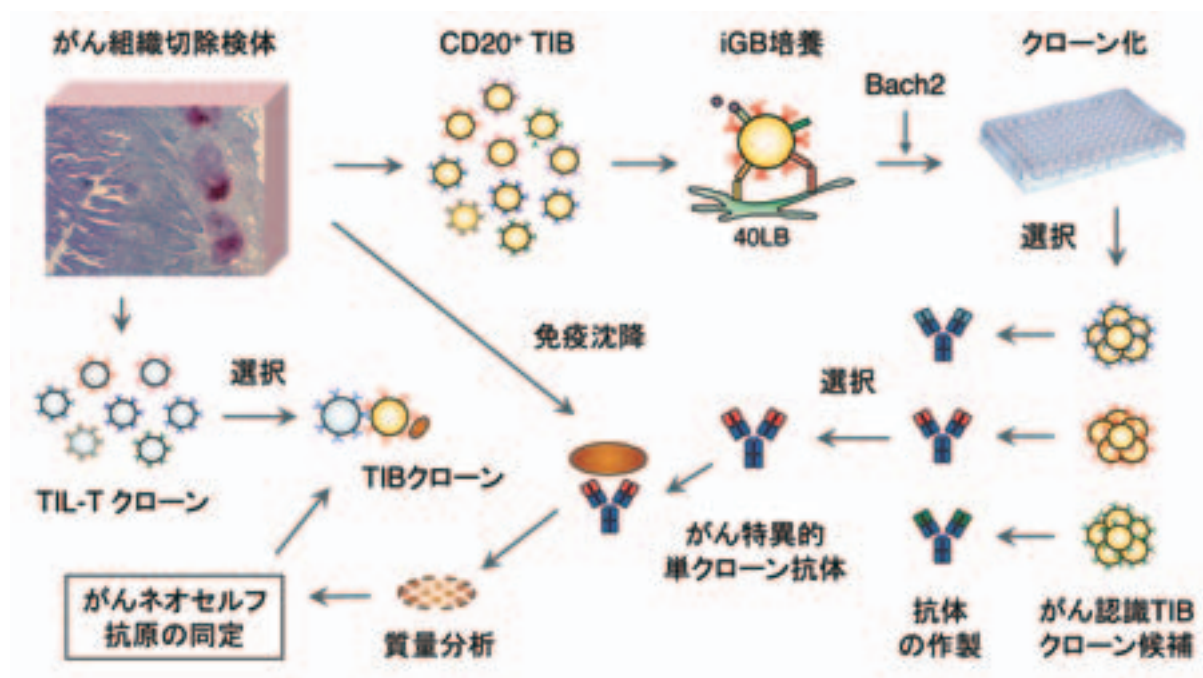
Identification of neoself antigens that tumor-infiltrating B cells present

北村 大介

東京理科大学
生命医科学研究所分子生物学研究部門 教授



がん細胞に蓄積する遺伝子変異によるタンパクのアミノ酸置換や糖鎖修飾等の異常、また異常発現はネオセルフ抗原を生み出しますが、それに対する免疫応答の詳細は不明です。以前より、腫瘍浸潤 T 細胞 (TIL-T) はがん免疫療法に用いられていますが、TIL-T が認識する抗原はあまり知られていません。一方、腫瘍浸潤 B 細胞 (TIB) は、抗原受容体のクラススイッチ・親和性成熟を経ていることからがん抗原に反応し活性化しており、また、がん抗原を T 細胞へ提示していると思われます。そこで、TIB をクローン化し、がん特異抗原を認識するものを特定し、その抗原受容体が認識するネオセルフ抗原を同定し、さらに、TIB クローンが提示するネオセルフ抗原を認識する TIL-T クローンを特定します。この研究によりがんネオセルフ抗原に対する免疫応答の存在を証明し、その抗原認識機構の解明を推進し、新たながん免疫細胞療法や抗体医薬・CAR の創出をめざします。



腫瘍浸潤B細胞がT細胞に提示するがんネオセルフ抗原の同定

1. Haniuda K, Fukao S, Kodama T, et al. Autonomous membrane IgE signaling prevents IgE-memory formation. *Nat Immunol.* 17(9):1109-17, 2016. Doi: 10.1038/ni.3508.
2. Moutai T, Yamana H, Nojima T, et al. A novel and effective cancer immunotherapy mouse model using antigen-specific B cells selected *in vitro*. *PLoS One.* 9(3):e92732, 2014. Doi: 10.1371/journal.pone.0092732.
3. Nojima T, Haniuda K, Moutai T, et al. *In-vitro* derived germinal centre B cells differentially generate memory B or plasma cells *in vivo*. *Nat Commun.* 2:465, 2011. Doi: 10.1038/ncomms1475.

公募研究 A01

ネオ・セルフとして共生する病原微生物が引き起こす病態の解明

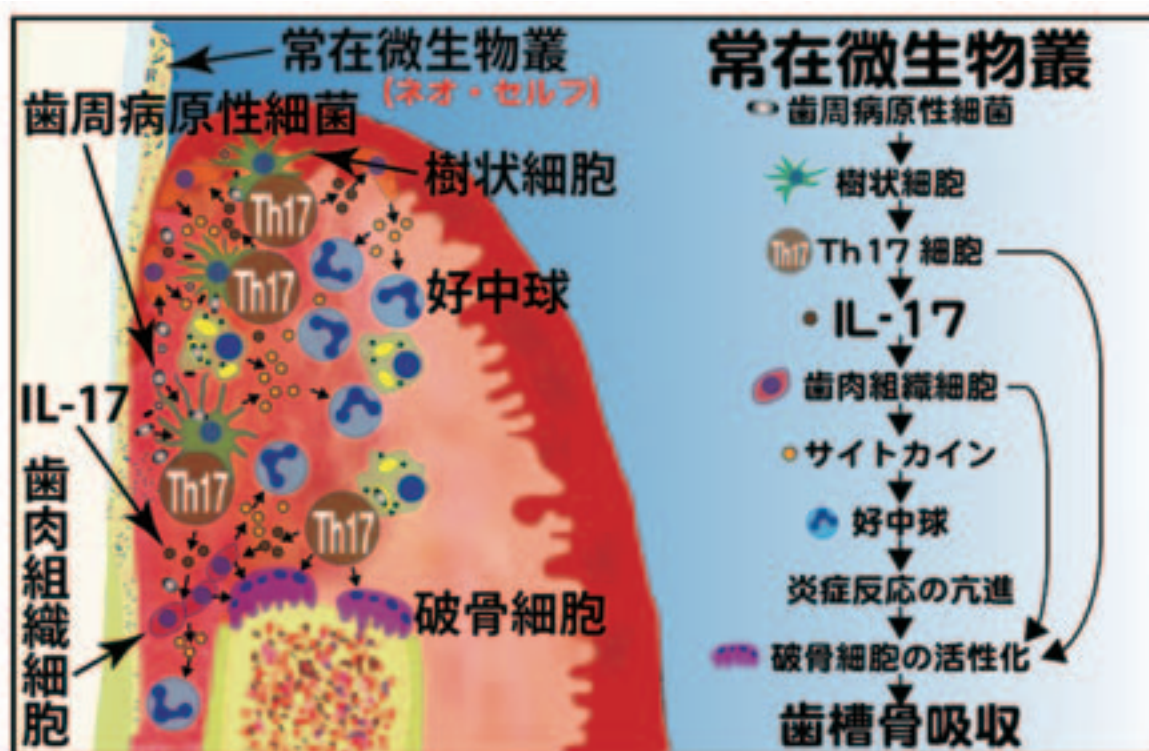
Characterization of pathological state caused by neo-self commensal microbes

田中 芳彦

福岡歯科大学 基礎医歯学部門機能生物学講座 教授



生物は自らの細胞や器官とともに、「共生する微生物」によって生体を構成しています。免疫系は異物を排除するために備わっていますが、共生がどのように維持され、それが破綻して常在微生物による疾患を発症するのかほとんど明らかになっていません。歯周病は口腔内常在細菌によって引き起こされる疾患であり、その病態が Th17 細胞を介した免疫応答による歯周囲組織の破壊であることが明らかになってきました。本研究では、最も多種多様な常在微生物叢を形成している口腔を対象に、歯周病を病態モデルとしてネオ・セルフとして共生する微生物と生体における寛容ならびにその破綻のメカニズムを解明することを目指します。これらの情報を基に、共生がどのように維持され、それが破綻して常在微生物による疾患を発症するのかを明らかにして、ネオ・セルフの概念の創出に貢献します。



ネオ・セルフとして共生する病原微生物が引き起こす病態の解明

1. Nagao J, Cho T, Mitarai M, et al. Antifungal activity *in vitro* and *in vivo* of a salmon protamine peptide and its derived cyclic peptide against *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 17: fow099, 2017. DOI: 10.1093/femysr/fow099.
2. Yamamura K, Uruno T, Shiraishi A, et al. The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to skin inflammation via IL31 induction. *Nat. Commun.* 8: 13946, 13 pages, 2017. DOI: 10.1038/ncomms13946.
3. Hashimoto M, Nagao J, Ikezaki S, et al. Identification of a novel alternatively spliced form of inflammatory regulator SWAP-70-like adapter of T cells. *Int J Inflamm.* Article ID 1324735, 10 pages, 2017. DOI: 10.1155/2017/1324735.

公募研究 A01

ネオ・セルフ抗原認識を細胞分化制御に転換する核内装置の解明

Understanding of mechanisms that integrate neo-self antigen recognition into cell differentiation

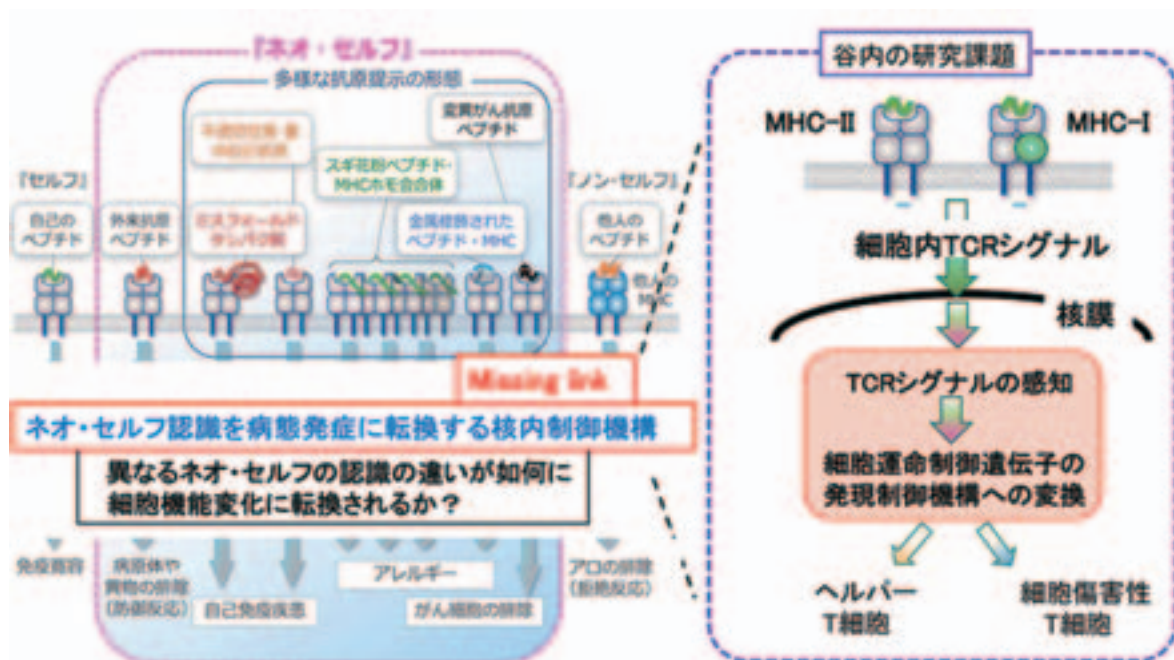
谷内 一郎

理化学研究所 統合生命医科学研究センター
免疫転写制御研究グループ グループディレクター



新たな抗原提示の形態による抗原認識（ネオ・セルフ）が関与する免疫応答のメカニズムを多角的な視点で解明することを目的とする本新学術領域において、T細胞抗原受容体（TCR）によるネオ・セルフ抗原認識による質・量的に微細な変化が、どのようにして病的なT細胞分化に繋がるか理解することは重要です。

本研究では異なるMHCを介した抗原認識がヘルパー／キラーT細胞系列決定をTCR信号を細胞分化に転換する核内制御機構のモデルと捉え、T細胞系列決定遺伝子群の発現誘導に深く関与するBcl11b転写因子の機能解明、特にC末端のZinc-finger領域を介した制御機構に着目し、アナログ的なTCR信号の差異を感知し、細胞分化制御に転換する核内装置の分子実体を明らかにすることを目的に研究を行います。またSite-specific ChIP法を応用し特定のゲノム制御領域上の生体分子を同定する手法を開発し、例えばThpokサイレンサー上の分子複合体の同定を行います。



ネオ・セルフ抗原認識を細胞分化制御に転換する核内装置の解明

1. Kojo S, Tanaka H, Endo TA, et al. Priming of lineage-specifying genes by Bcl11b is required for lineage choice in post-selection thymocytes. *Nat Commun.* 8:702, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-00768-1.
2. Tenno M, Shiroguchi K, Muroi S, et al. Cbfβ2 deficiency preserves Langerhans cell precursors by lack of selective TGFβ receptor signaling. *J. Exp. Med.* 2017. doi: 10.1084/jem.20170729.
3. Kakugawa K, Kojo S, Tanaka H, et al. Essential Roles of SATB1 in Specifying T Lymphocyte Subsets. *Cell Rep.* 19(6):1176, 2017. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.038.

公募研究 A01

自己認識による T細胞活性化の制御

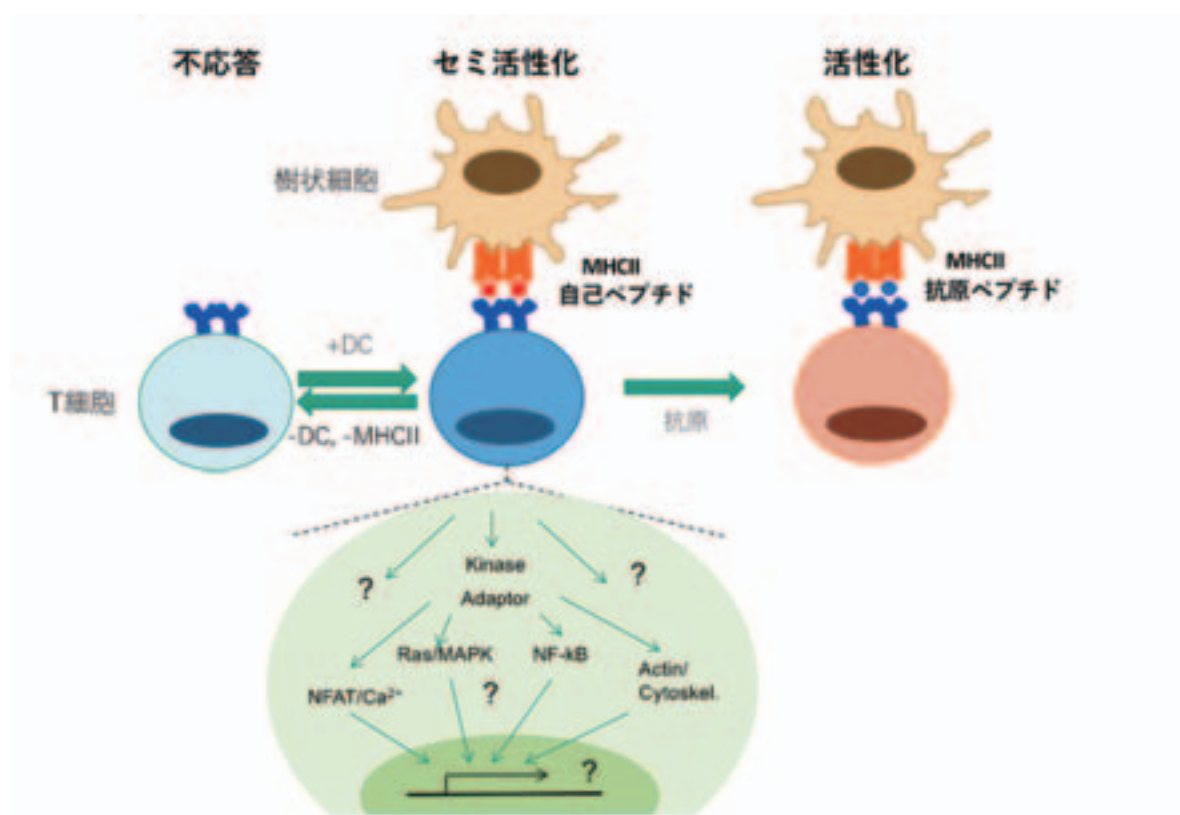
Regulation of T cell activation by self-recognition

斉藤 隆

理化学研究所 統合生命医科学研究センター
免疫シグナル研究グループ グループディレクター



T細胞は恒常的に樹状細胞と相互作用し、自己ペプチド／MHCを認識することによって、セミ活性化状態が誘導されます。セミ活性化（Basal 活性化）が、抗原特異的活性化の惹起に必要である一方、Basal 活性化が無いとT細胞は不応答状態に陥ることから、Basal 活性化はT細胞活性化に極めて重要な制御であると考えられます。しかし、Basal 活性化は間接的に機能的に示唆されているだけであり、生体内でどの細胞と何処で相互作用し、どのような活性化シグナルを誘導し、活性化状態にあるのか、など多くは不明です。本研究では、T細胞が恒常的に樹状細胞などと相互作用して自己を認識して誘導されるBasal 活性化シグナルの実態と活性化状態の解析を行ないます。また、生体内でのBasal 活性化を誘導する細胞を同定し、自己寛容の誘導とその解除の機構を解析します。



自己認識におけるT細胞活性化の制御メカニズム

1. Ishikawa E, Kosako H, Yasuda T, et al. Protein kinase D regulates positive selection of CD4⁺ thymocytes through phosphorylation of SHP-1. *Nat Commun.* 7:12756, 2016. doi:10.1038/ncomms12756.
2. Hashimoto-Tane A, Sakuma M, Ike H, et al. Micro adhesion-rings surrounding TCR microclusters are essential for T cell activation. *J Exp Med.* 213(8):1609-25, 2016. doi: 10.1084/jem.20151088.
3. Takeuchi A, Badr Mel S, Miyauchi K, et al. CRTAM determines the CD4⁺ cytotoxic T lymphocyte lineage. *J Exp Med.* 213(1):123-38, 2016. doi: 10.1084/jem.20150519.

公募研究 A02

リン酸化プロテオミクスによるネオセルフを決定する胸腺 T 細胞シグナル伝達機構の解明

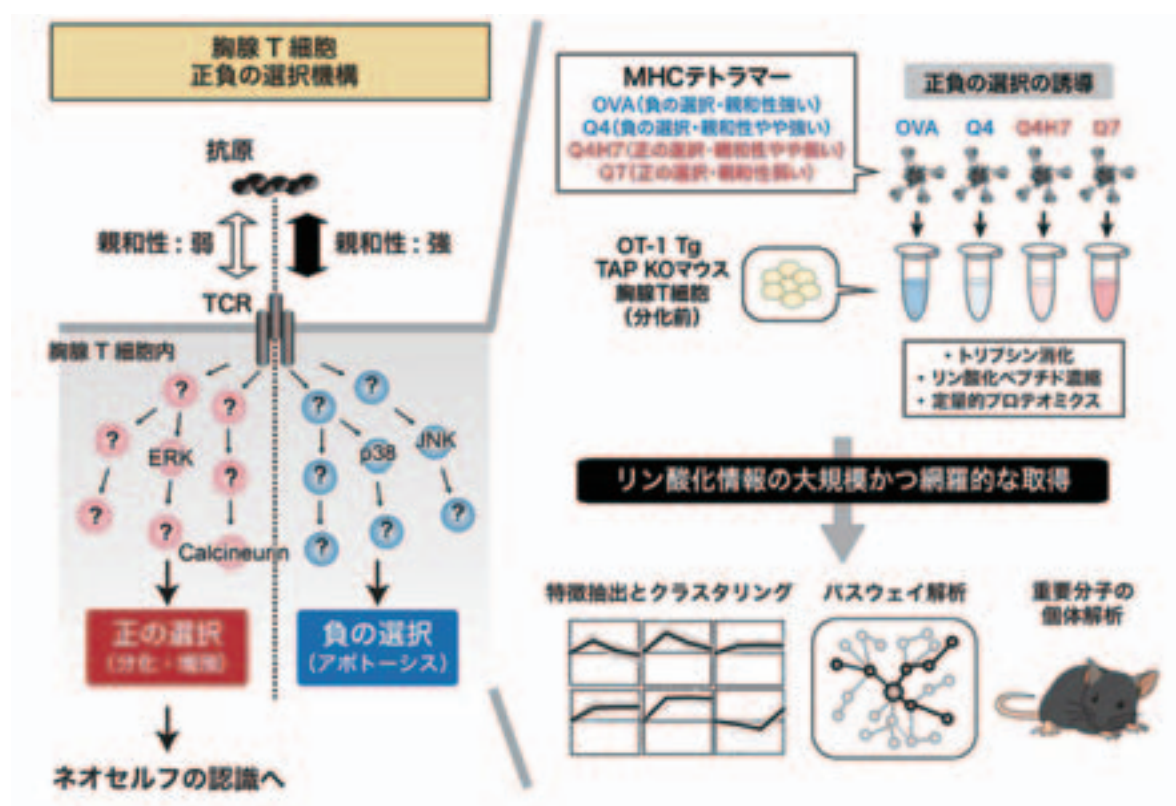
Quantitative phosphoproteomic analysis for the T cell receptor signaling during thymic selection of the T cell development

弓本 佳苗

九州大学 生体防御医学研究所 細胞機能制御学部門
特任助教

免疫機構の司令塔である T 細胞は、外来抗原だけではなく「自己（セルフ）」の異常から生じる腫瘍抗原や変異タンパク質などの「異常な自己（ネオセルフ）」を認識・排除することで体の恒常性維持を担っています。こうした T 細胞の適切な識別能は、主として胸腺における「正負の選択」によって決定されます。正負の選択では、抗原認識の際の T 細胞と T 細胞受容体（TCR）の親和性の違いにより、分化・増殖するか（正の選択）、死に至るか（負の選択）が決まります。しかし、抗原と TCR 間の親和性の強弱が T 細胞に生と死という正反対のアウトプットを引き起こす「強度特異的なシグナル伝達と運命決定機構」の全体像は不明です。

本研究では、我々が開発した Phospho-iTRAQ 法を用い、正と負の抗原刺激によって起こる胸腺 T 細胞のリン酸化変化を大規模に捉え、正と負の抗原刺激に対する認識の違いが生死を決定するに至るまでに生じるシグナル伝達機構の全貌解明を目指します。



リン酸化プロテオミクスによるネオセルフを決定する胸腺 T 細胞シグナル伝達機構の解明

1. Hatano A, Matsumoto M, Nakayama KI. Phosphoproteomics analyses show subnetwork systems in T-cell receptor signaling. *Genes Cells*. 21(10):1095-1112, 2016. doi: 10.1111/gtc.12406.
2. Yumimoto K, Akiyoshi S, Ueo H, et al. F-box protein FBXW7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner. *J Clin Invest*. 125(2):621-35, 2015. doi: 10.1172/JCI78782.
3. Yumimoto K, Matsumoto M, Oyamada K, et al. Comprehensive identification of substrates for F-box proteins by differential proteomics analysis. *J Proteome Res*. 11(6):3175-85, 2012. doi: 10.1021/pr201216u.

造血細胞移植に関わる 新たなアロ免疫認識機構の解明

Mechanism of allogeneic immune response in hematopoietic stem cell transplantation

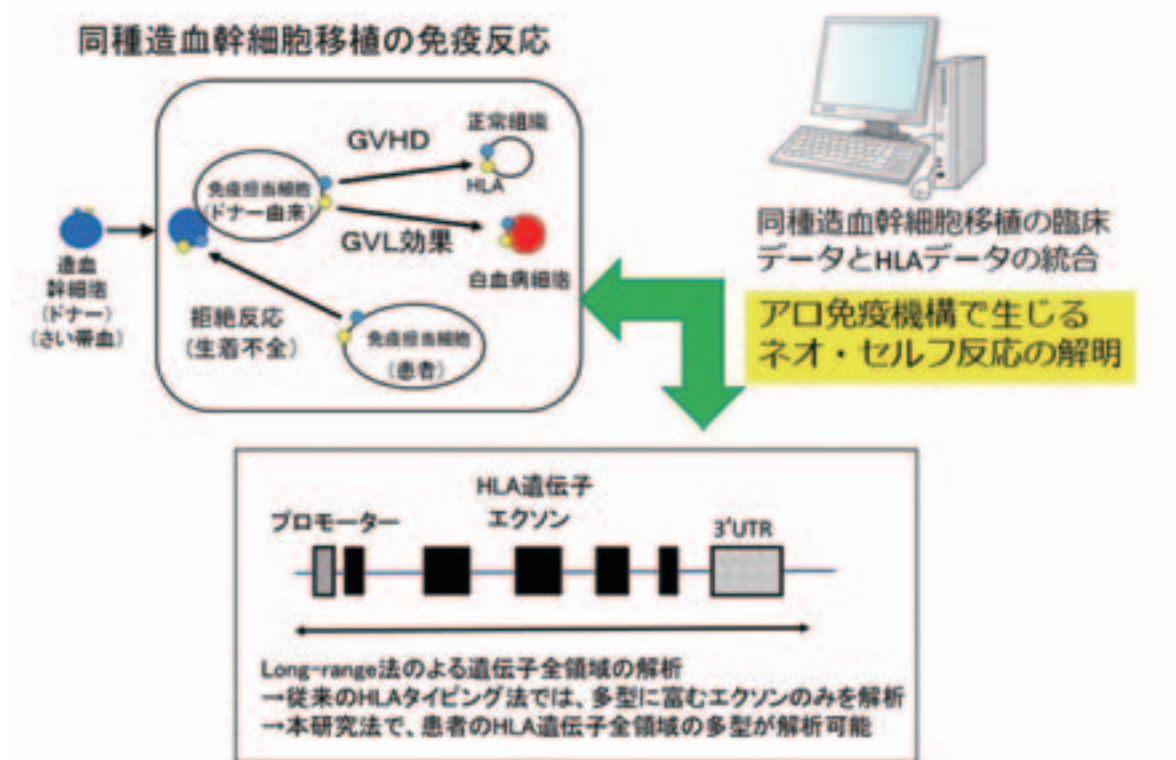
森島 聡子

琉球大学 大学院医学研究科
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 准教授



ヒト組織適合性抗原（HLA）はペプチドと結合して細胞表面上に提示され、T細胞受容体のリガンドとなって免疫応答を惹起するために必須の分子です。腫瘍免疫や自己免疫における「ネオ・セルフ生成」においても、重要な役割を果たしています。

同種造血幹細胞移植とは他者の造血幹細胞をいわば人工的に患者さんに移植する治療法です。移植後の移植片対宿主病（GVHD）や移植片対白血病効果（GVL効果）には患者とドナーのHLAの違いや患者自身のHLAの種類が影響します。ヒトのアロ免疫認識機構により生じるGVHDやGVL反応におけるHLA遺伝子領域の関与を詳細に解析することで、従来限られたエクソンの情報のみで決定されたHLAアリル情報に基づいて解析されてきたHLAと移植免疫反応の関連性を見直し、新たなアロ免疫機構を明らかにします。自己免疫疾患の機序とは異なった視点でネオ・セルフの認識機構を追及することを目指します。



造血幹細胞移植に関わる新たなアロ免疫機構の解明

1. Morishima S, Kashiwase K, Morishima Y, et al. High-risk HLA alleles for severe acute graft-versus-host disease and mortality in unrelated donor bone marrow transplantation. *Haematologica*. 2016;101(4):491-498. doi: 10.3324/haematol.2015.136903.
2. Morishima Y, Kashiwase K, Morishima S, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood*. 2015;125(7):1189-1197. doi: 10.1182/blood-2014-10-604785.
3. Morishima S, Ogawa S, Morishima Y, et al. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2010;115(23):4664-4670. doi: 10.1182/blood-2009-10-251157.

活動紹介

ミーティングレポート

第 17 回国際 HLA ワークショップ
(17th IHIWC) レポート

椎 名 隆

東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学

平成 29 年 9 月 6 日～ 10 日まで、米国サンフランシスコから約 160km 離れたリゾート地であるカリフォルニア州 Asilomar Conference Grounds にて、17th International HLA and Immunogenetics Workshop が開催された。今回は、46 か国、58 施設の計 279 人が参加され、その内の 12 人は日本からの参加者であった。

本ワークショップ (WS) は、IHIWS の過去と現在や HLA アレルの分類に関する基本的な内容の講義から、集団遺伝学、NGS HLA、移植などの 8 つのパートに分かれた 22 演題のシンポジウム講演および 8 演題の Immunogenetics Conference 講演から構成されていた。また、7 つのパートに分かれた Breakout Session (Informatics、HCT、Immunogenetics of Aging、KIR、SSBT、Mapping of serological epitopes、NGS HLA projects) も開催され、ワーキンググループごとに進められた最新の解析情報をもち寄った議論の内容が開催期間中に報告された。

今回のトピックの一つは、この 7～8 年間で開発され臨床現場への導入が進められている NGS による HLA タイピング (NGS 法) に関するものであった。NGS HLA projects のパートでは、本 WS の開催に先立ち、参加施設 (29 施設) にて blind testing が実施された。すなわち、配布された 24 種類の DNA サンプルについて個々の研究室が使用している NGS 法にてタイピングを行い、その結果を WS 側が検証し、一定のタイピング精度を有する施設については、自前のサンプルの提出が認められた。本 WS では、まず正解との一致率の要約が報告された。具体的にはクラス I 遺伝子では 98.2～99.3%、クラス II 遺伝子では 95.6～99.4% であったことから、NGS 法は未だ完成していないとの印象を受けた。また、17,000 サンプル以上の Full-length レベルの HLA アレル配列が収集され、それらを用いた解析例として HLA ハプロタイプ構造の集団間の共通性について報告された。NGS 法は、phase ambiguity の問題を克服し、これまで困難であった HLA ハプロタイプ構造の集団間比較を可能としたことが大きな成果の一つであろう。

IHIWS は 4～5 年に 1 回の割合で開催されており、次回の 18th IHIWS は、2021 年にオランダのアムステルダムにて開催される予定である。



初日の opening ceremony にて

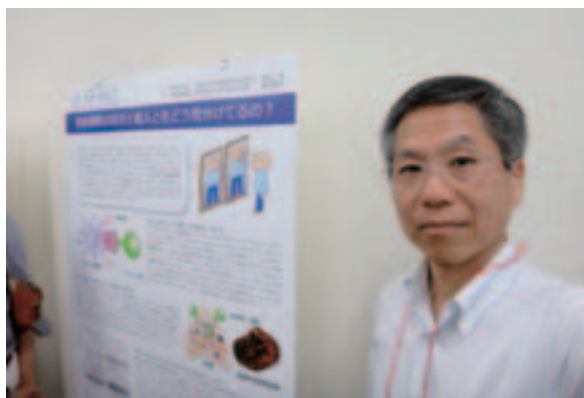


大会長の Prof. Marcelo Fernandez-Viña と筆者

活動紹介

アウトリーチ活動

計画研究	研究班	日付	研究者	カテゴリー	活動の詳細
A01	松 本 班	2016/8/7	松本 満	啓蒙（青少年）	免疫ふしぎ未来 2016 （来場者 2018 人） パネル解説
		2017/8/6	松本 満	啓蒙（青少年）	免疫ふしぎ未来 2017 （来場者 1787 人） ショートトーク
		2017/8/2	吉開 泰信	公開セミナー	LOVE LAB 2017 （来場者 200 名） 講演
	小笠原班	2017/9/29	小笠原康悦	啓蒙（青少年）	宮城県宮城第一高等学校キャリア学習 出前授業
		2017/10/7-8	小笠原康悦	啓蒙（青少年）	東北大学片平まつり 2017 （来場者 1011 人） パネル解説
		2017/11/16	小笠原康悦	啓蒙（青少年）	長野県伊那北高校生キャリア学習 研究室訪問
	宇 高 班	2016/12/16	西村 泰治	教育講演	The European Society of Medical Oncology (ESMO) Asia 2016
		2016/11/3	宇高 恵子	教育講演	日本臨床麻酔学会
			西村 泰治	教育講演	日本癌学会など、2 件
A02	横 山 班	2017/6/15	横山 茂之	啓蒙（成人）	三鷹ネットワーク大学 “もっと科学に親しもう! 5”
	横須賀班	2016/8/7	横須賀 忠	啓蒙（青少年）	免疫ふしぎ未来 2016 （来場者 2018 人） パネル解説
		2017/7/25	横須賀 忠	啓蒙（青少年）	三重県高田高校生キャリア学習 研究室訪問
		2017/8/6	横須賀 忠	啓蒙（青少年）	免疫ふしぎ未来 2017 （来場者 1787 人） パネル解説
			横須賀 忠	教育講演	日本肺癌学会、国立がん研究センターなど、7 件



昔、子供だった班員たち、今の子供たちの心をくすぐれるかな？



文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究

ネオ・セルフの生成・機能・構造

T細胞 / B細胞を活性化する新しい自己

平成 28 年度～ 32 年度

文部科学省 科学研究費補助金

「新学術領域研究（研究領域提案型）」

ネオ・セルフの生成・機能・構造

ニュースレター第 1 号（2017 年 11 月発行）

領域代表：松本 満

ネオ・セルフ NL 発行事務局：

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15

徳島大学先端酵素学研究所免疫病態学分野内

TEL: 088-633-7433

編集担当：宇高恵子（高知大学医学部）

E-mail: im11@kochi-u.ac.jp



領域ホームページ： <http://www.tokyo-med.ac.jp/neoself/index.html>