

機関番号：16101

領域設定期間：平成28年度～令和2年度

領域番号：3804

研究領域名（和文）ネオ・セルフの生成・機能・構造

研究領域名（英文）Creation, function and structure of neo-self

領域代表者

松本 満 (MATSUMOTO Mitsuru)

徳島大学・先端酵素学研究所・教授

研究者番号：60221595

交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,067,400,000円

研究成果の概要

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

研究分野：免疫学

キーワード：抗原認識機構、自己免疫疾患、アレルギー、がん免疫、HLA

1. 研究開始当初の背景

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

2. 研究の目的

従来、セルフは免疫細胞に対して免疫応答を引き起こさないことを原則として定義されてきた。

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

3. 研究の方法

研究項目 A01 (4 計画研究班) ではネオ・セルフが病態に深く関わる自己免疫疾患、アレルギー一、がん免疫における役割を中心にその機能を解明する。研究項目 A02 (3 計画研究班) ではネオ・セルフの構造を結晶構造解析、イメージング、網羅的ゲノム解析を基に研究し、A01 における機能の構造的裏付けを実現する。領域全体で総括班・国際活動支援班を積極活用し、有機的な共同研究を推進する。公募班では異なった視点からのネオ・セルフの解明につながる異分野からの提案を含む 19 名 (第一期) および 20 名 (第二期) の班員が参加し、免疫細胞によるネオ・セルフの生成・認識機構の機能的解析に取り組んだ (研究項目 A01)。また、研究項目 A02 ではネオ・セルフの構造解明のための最新テクノロジーを提案する研究者が参加し (2 名: 第一期および 3 名: 第二期)、公募班員の多様性は免疫学分野のみならず医学研究の活性化にも貢献することを企図した。

4. 研究の成果

以下に研究項目 A01、A02 に分けて計画班ごとの研究成果の概要を記す。

(1) 研究項目 A01: ネオ・セルフの機能的理解

計画・松本班: 胸腺におけるネオ・セルフ生成機構

胸腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell: mTEC) に発現する転写調節因子 Aire の自己抗原発現機構を明らかにすることで、免疫細胞がどのように自己寛容を獲得しているかを明らかにしたいと考えた (*J. Immunol.* 2017, *J. Immunol.* 2018)。そのため従来の Aire 欠損マウスに加え、Aire を過剰に発現する遺伝子改変マウスを作製した (以下、3xAire-KI と記す)。Aire の標的遺伝子を明らかにする目的で、Aire 欠損 mTEC で発現低下し、かつ 3xAire-KI mTEC で発現増強する遺伝子を探索したところ比較的少数の遺伝子にとどまり、それらの遺伝子は mTEC の分化に関わる遺伝子群であることが判明した。この Transcriptome 解析と併行して両遺伝子改変マウスの mTEC を用いて Single-cell analysis を行ったところ、Aire の増減によって成熟 mTEC の細胞構成が大きく異なることが明らかとなった (*J. Autoimmunity* 2018, 投稿中)。分担研究者の吉開は、自己抗原と共通の組成 (免疫原性) をもつ外来抗原 (ネオ・セルフ) に反応する innate T 細胞の胸腺での分化機構と末梢での機能発現機構の解明を目指した。その結果、①胎生早期の胸腺で既に IFN- γ /IL-17 産生能が獲得されていること、②IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞には Bcl2 依存性に DN3 から分化する CD5⁺Nk1.1⁺タイプと Bcl2 非依存性に DN2a ステージの胸腺細胞から分化する CD5⁺Nk1.1⁺タイプが存在すること、③IL-17A 産生 $\gamma\delta$ 型 T 細胞は DN2b ステージ胸腺細胞から直接分化できることを明らかにした (*Cell Reports* 2017, *Immunol. Lett.* 2017, *Front. Immunol.* 2018)。さらに V γ 6 特異的モノクローナル抗体を樹立して V γ 6⁺ $\gamma\delta$ 型 T 細胞が、①胎生期の胸腺で IL-17 産生能を獲得して新生児期胸腺でその数がピークとなること、②胸腺の mTEC に接して存在すること (松本との共同)、③MHC クラス II 非依存性かつ SLAMFAP 依存性に分化することを明らかにした (*Life Science Alliance* 2019)。両研究は胸腺における自己寛容の成立に関わるネオ・セルフの役割を明確にした。

計画・小笠原班: 金属・薬剤によるネオ・セルフの生成機構

T 細胞によって認識される抗原ペプチド-MHC 複合体 (p-MHC) と異なり、金属や薬剤などの分子は単独では免疫原性を持たないハプテンとして機能する。しかしながら、ハプテンが関わる免疫応答の実態については十分な検討が成されていない。そこで、ハプテンを介する T 細胞の認識抗原としてのネオ・セルフの解明を目指した。すなわち、金属ハプテンによって修飾された p-MHC が T 細胞抗原受容体 (TCR) にどのように認識されるかを明らかにする目的で、①金属・薬剤特異的 TCR の決定、②金属・薬剤特異的 TCR と p-MHC との構造解析を当初の目標として、歯科金属として汎用されているパラジウム (Pd) の金属アレルギーマウスモデルを用いて研究を実施した。その結果、①TRAV7 が Pd 特異的に反応する TCR であること、②CDR3 コンセンサス配列は CAAXSGSWQLIF であることが判明した (*Int. J. Mol. Sci.* 2017)。その際、③MHC class I が金属アレルギーの発症に重要であること、④クロムによる金属アレルギーやニッケルでの炎症機構にも T 細胞が重要な役割を担っていることを明らかにした (*Autoimmunity* 2019, *Sci. Rep.* 2018)。次に、金属ハプテンによって修飾された p-MHC がネオ・セルフとして認識される機構について研究を進めた。in vitro 細胞培養系において p-MHC を特異的に認識する抗体を用いて反応強度を測定したところ、抗原提示細胞にパラジウム (Pd) 溶液を添加すると T 細胞の反応性が変化した。この現象は抗原提示細胞からの一過性の MHC class I の発現低下によるものであった。すなわちハプテンによって発現変動した p-MHC が TCR レパートリリーの変化を誘導しており、ハプテン化抗原がネオ・セルフとして機能する原因であると考えられた。

計画・宇高班：腫瘍におけるネオ・セルフ生成機構

有効な腫瘍免疫を構築するためには腫瘍組織をネオ・セルフ化するとともに、適切な免疫反応の「場」を提供する必要がある。そのためにはMHCとの結合にすぐれ、T細胞によって認識される腫瘍由来のペプチドを同定することが必須である。新規試料を用いて世界最多だが解析の進んでいなかったHLA-A*11:01分子について質問学習法を活用してペプチド自動予測platformを構築した。HLA class II結合性ペプチドの予測についても質問学習法を活用してHLA-DRB1*04:05予測platformを構築し、3つの腫瘍抗原ペプチドを同定することに成功している。分担研究者の西村は、細胞傷害性T細胞(CTL)とヘルパーT細胞(Th細胞)を同時に誘導できる長鎖ペプチドの探索と、腫瘍組織における免疫抑制的環境を回避する新しい複合癌免疫療法の確立を目指した。すなわちゲノムワイドcDNAマイクロアレイ解析ならびにRNA-seq解析により、腫瘍細胞に特有で正常細胞にほとんど発現しない腫瘍関連抗原、ならびに遺伝子変異により発生するいわゆるネオ抗原(neo-antigen)を多数同定するとともに、MHC class Iまたはclass II分子に結合してCTLやTh細胞を誘導するペプチド(ネオ・セルフ)をアルゴリズムにより推定した。これらのペプチドを合成し樹状細胞に付加してマウスに免疫したところ、CTLとTh細胞の誘導による治療効果が観察された(*OncoImmunology* 2018, *J. Immunother.* 2019)。また担癌個体ではIL-6および可溶性IL-6受容体が増加し、IL-6シグナルを介してCTLやTh細胞の誘導が抑制されていることを発見した。そこで抗IL-6抗体の投与によって腫瘍免疫を増強するための腫瘍微小環境を作り出すことに成功した(*Cancer Res.* 2017, 2018, *Cancer Science* 2018)。

計画・岸班：ネオ・セルフ認識受容体のレパトリー解析

岸班はネオ・セルフ反応性TCRの同定法・機能解析法の開発に取り組んだ。単一細胞レベルでのTCR解析法を進展させ、活性化された腫瘍浸潤リンパ球(TIL)よりTCRを取得し、患者HLAを発現させた癌細胞株や患者腫瘍から培養した癌細胞に対する反応性を解析することで、標的抗原が未知の場合でも腫瘍特異的TCRを取得できることを示した(*Cancer Immunol. Res.* 2018, *Eur. J. Immunol.* 2020)。またTCR-TAP-Jurkat法を用い、腫瘍浸潤CD8⁺T細胞よりネオ・セルフ抗原反応性TCRを同定できることを示し日本がん免疫学会2020で発表した。さらなるネオ・セルフ反応性TCRの取得を目的として、ペプチド/HLA/ β 2ミクログロブリンの3分子をリンカーでつないだ単鎖三量体を動物細胞を使って簡便に作製する方法も開発した(*N. Biotechnol.* 2019)。さらに単一B細胞解析法と併用して、TCRと同様にペプチド/HLA複合体を認識するTCR様抗体を取得できることを示した(*Eur. J. Immunol.* 2021)。TCRレパトリー解析では、①正常妊娠で起こる脱落膜中の制御性T細胞のクローナルな増殖が妊娠高血圧腎症では起こらないこと(*Front. Immunol.* 2018)、②CD8⁺effector memory T細胞のクローナルな増殖やPD-1の発現低下が妊娠初期や後期の異常妊娠に関連することを示した(*Front. Immunol.* 2020)。さらに後天性再生不良性貧血患者において自己抗原を提示するHLA class I対立遺伝子を同定し(*Blood* 2017)、自己抗原反応性TCRを同定した(*Blood Adv.* 2018)。このように単一細胞レベルでのTCR解析法によって、逆に対応するネオ・セルフの特徴を明らかにするという当初の目標を達成した。

(2) 研究項目 A02：ネオ・セルフの構造的理解

計画・横山班：ネオ・セルフの立体構造解析

横山班ではネオ・セルフとはHLA分子による抗原ペプチド提示がTCRを強く活性化できる様式であることをふまえ、ネオ・セルフの構造的実体解明に取り組んだ。TCRの活性化にはTCRの多量体化が関わること、また抗原ペプチドを提示するHLA-IIもクラスターを形成することに注目した。具体的にはHLA-DP5とスギ花粉抗原Cryj1のペプチドとの複合体の立体構造解析に基づく研究を展開し、HLA-DP5の6量体構造を解明し、このクラスタリングがTCR活性化を著しく増強していることを明らかにした。続いて、HLA-DP5の6量体構造に結合するTCR側の多量体構造を明らかにした。このようなTCR多量体構造の形成はT細胞活性化に至るHLA-II・TCR複合体に普遍的で、ネオ・セルフを基礎付ける構造的実体であると結論した(投稿中)。また、6量体中のHLA-DP5分子間相互作用部位への変異導入によってT細胞活性化がほぼ消失したことから、HLA-II6量体形成のTCR活性化における重要性が明らかになった。この発見により、HLA-IIのクラスタリングの構造基盤を解明することができた。さらに、HLA-DP5の6量体と結合するTCR側の立体構造を検討したところ、2種類の会合様式の組み合わせで4量体を形成することが分かり、HLA-DP5の6量体化によってTCRが4量体化し、強く活性化すると考えられた。このようなHLA-IIの6量体とTCRの4量体の相互作用は比較的強い免疫応答(病原体、アレルゲン等)のHLA-II・TCR複合体構造に共通するものであり、一連の研究から、TCRを活性化に導く多量体構造(ネオ・セルフ)の実体を構造生物学の観点から明らかにすることができた。研究分担者の笹月は、こうした知見をHLAが寄与する免疫関連疾患であるスギ花粉症、グレーブス病・橋本病、慢性B型肝炎および移植片拒絶病態についてHLA・ペプチド相互作用、HLA・ペプチド・TCR相互作用への構造的理解へと発展させた(*Adv. Immunol.* 2016, *Sci. Rep.* 2016, *Haematologica* 2016, *Blood* 2018)。

計画・横須賀班：ネオ・セルフとしてのミスフォールド蛋白質解析

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

ールド蛋白質の複合体への結合性が多発血管炎をはじめとする各自己免疫疾患の HLA の感受性と相関することから、HLA による疾患感受性のメカニズムが明らかとなった (*Arthritis Rheumatol.* 2017, *Int. Immunol.* 2019)。また蛋白質だけでなく、DNA も HLA class II 分子によって提示され、抗 DNA 自己抗体による DNA/HLA 分子複合体への結合が HLA に依存し、全身性エリテマトーデス感受性に関係することを発見した (*Arthritis Rheumatol.* in press)。他方、ネオ・セルフ認識における MHC 分子と LILRB1, B2 分子の関与を解析した際、LILRB1, B2 がマラリア原虫由来分子 Rifin と結合し、マラリア病原虫が宿主免疫からの逃避機構を有していることを世界で初めて明らかにした (*Nature* 2017, *BBRC* 2021)。さらに横須賀は、ネオ・セルフの認識機構を超解像顕微鏡による先端的分子イメージングを用いて可視化すべく、免疫細胞がネオ・セルフを認識するときのシグナロソームを探索した。まず TCR マイクロクラスターがネオ・セルフに近似した極微量なノン・セルフ抗原ペプチド-MHC (p-MHC) を認識する際、免疫シナプスを超小型化した新規特徴的構造「マイクロシナプス」を必要とすることを明らかにした (*J. Exp. Med.* 2016)。またセルフやノン・セルフの認識をそれぞれ正と負へと表現型を変換させる補助刺激受容体の研究により、免疫チェックポイント受容体 PD-1 の翻訳後修飾による機能調節機構 (*Cell Reports* 2018)、および PD-L2 が誘導する PD-1 抑制性マイクロクラスターの性状、ならびにノン・セルフからセルフへの認識変換機構の存在についても明らかにした (*Commun. Biol.* 2021)。

計画・椎名班：ネオ・セルフの遺伝子解析

椎名班では、95 種類の HLA ゲノム領域ホモ接合体の既知ゲノム塩基配列を用いて詳細なハプロタイプ分類とハプロタイプ間の相違を明らかにした (*Front. Genet.* 2020, *Front. Genet.* 2021)。また、日本人に代表的な遺伝子全領域を網羅する HLA アレル塩基配列を収集した (*Front. Immunol.* 2018)。HLA DNA タイピングによる疾患関連解析から、壊死性ミオパチー (*Neurology* 2016)、PD-1 阻害薬副作用筋炎 (*JAMA Neurol.* 2017) および封入体筋炎 (*PLoS One* 2020) は異なる HLA アレルがそれぞれ感受性を示すことを見出した。また、同種造血幹細胞移植に伴う急性 GVHD との関連性を HLA-DPB1 座に同定した (*Blood* 2018)。さらに、HLA 遺伝子 12 座の転写レベルをアレル毎に検出する Capture RNA-Seq 法を開発し (*Front. Immunol.* 2020)、HLA を中心とした網羅的・統合的解析方法によって免疫疾患、生活習慣病、悪性腫瘍などの疾患と身長、肥満、血液検査値、生理検査結果などの多彩な表現型との関連を網羅的に調べるフェノムワイド関連解析へと発展させた (*Nat. Genet.* 2019) (細道)。同様に、再生不良性貧血 (*Blood* 2021, *Haematologica.* 2019, *Blood Adv.* 2018, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018, *Blood.* 2017)、強皮症 (*J. Invest. Dermatol.* 2017)、多発性硬化症 (*J. Neuroinflammation* 2019)、血栓性血小板減少性紫斑病 (*Blood* 2020)、円形脱毛症 (*EBioMedicine* 2020)、顎骨骨髓炎 (*J. Dent. Res.* 2020) など数多くの HLA 関連疾患についても報告した。

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

(1) 研究項目 A01：ネオ・セルフの機能的理解

①新田班では、胸腺プロテアソーム因子 PSMB11 の遺伝子多型性が胸腺「ネオ・セルフ」ペプチドを生成させ、T 細胞レパトアの形成と疾患感受性に影響を与えることを示した (*Sci. Immunol.* 2017)。②鏗田班は核酸や糖鎖など非タンパク質自己抗原への自己抗体産生のメカニズムを解明し、これらの自己抗原への自己抗体産生に B 細胞が主要な役割を果たすことを示すとともに、B 細胞が発現する抑制性受容体 CD72 が核酸関連自己抗原を認識することで核酸関連自己抗原への自己抗体産生を抑制していることを明らかにした (*J. Autoimmunity* 2021)。すなわち、ネオ・セルフの認識における抑制性受容体の役割を初めて明らかにした。③荒瀬班では計画班の末永とともに、MHC 分子と構造が似た病原体分子を検索し、熱帯熱マラリア原虫の Rifin が MHC クラス I 分子と同様な構造をとり、MHC クラス I を認識する抑制性受容体である LILRB1 や LILRB2 に結合して免疫応答を抑制することを明らかにした (*Nature* 2017, *Nature* 2020, *BBRC* 2021)。④保仙班では癌と正常細胞の両方に発現するが、その高次構造の違いによって生じるネオ・セルフを標的とした CAR T 細胞療法が可能かどうかを検討し、インテグリンβ7 のケースに続き (*Nat. Med.* 2017)、CD98 heavy chain が癌に高発現するパートナー蛋白質との複合体形成によって新たなタイプのネオ・セルフとなることを示した (投稿中)。すなわちネオ・セルフはその構成アミノ酸によってのみ決まるのではなく、高次構造の違いによっても生み出されることが明らかとなり、それを標的とする新たな腫瘍免疫の可能性を示した。⑤藤本班ではネオ・セルフ脂質抗原としてアレルギー疾患に関わる環境中、あるいは生体内の脂質抗原に関わる因子を探索し、複合脂質抗原による免疫調節の一端を初めて解明した (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, *Org. Biomol. Chem.* 2020, *Sci. Rep.* 2020)。また、脂質構造変化に起因する抗原提示の役割についてモデル構造を用いて明らかにし (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019, *ACS Chem. Biol.* 2020, *Sci. Rep.* 2020)、結合親和性が高く選択的に IL-4 および IL-17A を誘導する脂質分子を見出した (*Sci. Rep.* 2020)。⑥竹馬班では老化に伴うエピゲノム不全が免疫細胞にも起こり、その結果発現する内在性レトロウイルスなどの不要遺伝子がネオ・セルフ抗原として発現し、炎症反応に関与することを示した (*J. Immunol.* 2021)。⑦秋山班では、胸腺上皮細胞特異的に発現する新規転写因子を見出し、当該遺伝子の欠損マウスの胸腺上皮細胞では Aire 非依存的な組織特異的自己抗原の発現が低下することを見出した。すなわち、この転写因子は Aire とは異なる機構によって胸腺におけるネオ・セルフの発現に関わると考えられる。

(2) 研究項目 A02：ネオ・セルフの構造的理解

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

5. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

- Liu Y, Soh WT, *Arase H (37/37). An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. *Cell*. 2021 in press.
- *Ozawa T, Kobayashi E, Kishi H (8/8). Rapid and efficient generation of T-cell receptor-like antibodies using chip-based single-cell analysis. *Eur J Immunol*. in press, 2021.
- Tun X, Hatano S, *Yoshikai Y (7/7). $V\gamma 6^+$ $\gamma\delta$ T cells are critical for protection against infection by Escherichia coli in mice. *Eur J Immunol*. 2021 Online ahead of print.
- Break JT, Matsumoto M (33/42), *Lionakis MS. Aberrant type 1 immunity drives mucosal fungal infection susceptibility. *Science* 371: eaay5731, 2021.
- Sasai M, Ma JS, *Yamamoto M (11/11). Uncovering a novel role of PLC β 4 in selectively mediating TCR signaling in CD8 $^+$ but not CD4 $^+$ T cells. *J Exp Med*. 218: e202017632021, 2021.
- Takehara T, Wakamatsu *Yokosuka T (9/9). PD-L2 suppresses T cell signaling via coinhibitory microcluster formation and SHP2 phosphatase recruitment. *Commun Biol*. 4:581, 2021
- *Kulski JK, Suzuki S, Shiina T (3/3). Crossover maps of polymorphic transposable elements and HLA genes within MHC class I haplotype blocks and junction. *Front Genet*. 11:594318, 2021.
- Komatsu T, Shimizu T, *Udaka K (11/11). Development of a novel monoclonal antibody that binds to most HLA-A allomorphs in a conformation-dependent yet peptide-promiscuous fashion. *Immunogenetics*. 72:143-153, 2020.
- Seo W, Shimizu K, *Taniuchi I (7/7). Runx-mediated regulation of CCL5 via antagonizing two enhancers influences immune cell function and anti-tumor immunity. *Nat Commun*. 11:1562, 2020.
- *Nitta T (1/11), Tsutsumi M, *Takayanagi H. Fibroblasts as a source of self-antigens for central immune tolerance. *Nat Immunol*. 21, 1172-1180, 2020.
- Kakiuchi N, Yoda A (27/55), *Ogawa S. Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis. *Nature* 577: 260-265, 2020.
- Liu M, Taniuchi I (15/17), *Li MO. TGF β suppresses Type 2 immunity to cancer. *Nature* 587:115-120, 2020.
- Tanoue T, Kaisho T (15/28), *Honda K. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nature* 565:600-605, 2019.
- Ito M (1/13), Chikuma S (11/13), *Yoshimura Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature* 565:246-250, 2019
- Morimoro J, Hosomichi K (11/13), *Matsumoto M (13/13). Aire controls in trans the production of medullary thymic epithelial cells expressing Ly-6C/Ly-6G. *J Immunol*. 201: 3244-3257, 2018.
- Tsuruta M, Ueda S, *Nishimura Y (16/16). Bladder cancer-associated cancer-testis antigen-derived long peptides encompassing both CTL and promiscuous HLA class II-restricted Th cell epitopes induced CD4 $^+$ T cells expressing converged T-cell receptor genes *in vitro*. *Onco Immunol*. 7: e1415687, 2018.
- *Demenais F, Noguchi E (116/175), *Nicolae DL. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*. 50: 42-53, 2018.
- Suzuki J, Yamada T, *Yamashita M (12/12). The tumor suppressor menin prevents effector CD8 T-cell dysfunction by targeting mTORC1-dependent metabolic activation. *Nat Commun*. 9:3296, 2018.
- Kimura MY (1/12), Igi A, Nakayama T. CD69 prevents PLZF $^{\text{hi}}$ innate precursors from prematurely exiting the thymus and aborting NKT2 cell differentiation. *Nat Commun*. 9: 3749, 2018.
- #Muro R, #*Nitta T (2/6), *Suzuki H. (#co-first author) $\gamma\delta$ TCR recruits the Syk/PI3K axis to drive proinflammatory differentiation program. *J Clin Invest*. 128: 415-426, 2018.
- Tenno M, Kawamoto H (10/12), *Taniuchi I (12/12). Cbfb2 controls differentiation of and confers homing capacity to prethymic progenitors. *J Exp Med*. 215:595-610, 2018.
- Takatsuka S, Yamada H, *Kitamura D (7/7). IL-9 receptor signaling in memory B cells regulates humoral recall responses. *Nat Immunol*. 19: 1025-1034, 2018.
- Morishima S (1/13), Sasazuki T, *Morishima Y (13/13). Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. *Blood* 15;131(7):808-817, 2018
- *Morishima S (1/13), Morishima Y. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. *Blood* 131:808-817, 2018.
- Hayatsu N, *Hori S (14/14). 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: 268-83, 2017.
- Takeda Y, Suto Y, *Ogasawara K (9/9) TRAV7-2*02 expressing CD8 $^+$ T cells are responsible for Palladium allergy. *Int J Mol Sci*. 18(6), 2017.
- Nitta T (1/10), Kochi Y, *Takayanagi H. Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection. *Sci Immunol*. 2: eaa5165, 2017.
- Saito F, Suenaga T (14/19), *Arase H. Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors. *Nature* 552:101-105, 2017.
- Kimura MY (1/10), Thomas J, *Singer, A. Timing and duration of MHC I positive selection signals are adjusted in the thymus to prevent lineage errors. *Nat Immunol*. 17:1415-23, 2016.
- *Shiba Y, Shiina T (12/18), Ikeda U. Allogeneic transplantation of induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes eegenerates non-human primate hearts. *Nature* 538:388-391, 2016.
- 笹月健彦 日本学士院新会員選出 「免疫遺伝学・人類遺伝学」2019年12月12日
西村泰治 日本組織適合性学会賞「臨床応用をめざした HLA の機能解析」2019年9月22日
ホームページ等：ネオ・セルフの生成・機能・構造 <http://www.tokyo-med.ac.jp/neoself/>