

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「アレルギー疾患・
自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」

研究課題「ペア型レセプターを標的とした免疫・感
染制御技術の開発」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成28年3月

研究代表者: 荒瀬 尚
(大阪大学微生物病研究所、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

MHC クラス I 抗原等の自己抗原を認識する抑制化レセプターは、NK 細胞やマクロファージ等の自己応答性を抑制するのに重要な機能を担っている。ところが、持続感染する病原体には、抑制化ペア型レセプターのリガンドを獲得することにより、免疫システムから逃避するものがある。一方、活性化ペア型レセプターは、抑制化レセプターに対する病原体リガンドを認識することにより、宿主の感染抵抗性に関与する。これらのことから、ペア型レセプターは、自己に対する応答性を制御すると同時に、病原体とともに進化してきた生体防御分子ではないかと考えられる。

我々は、ペア型抑制化レセプターの一つであり、ほとんど全ての哺乳動物に保存されている PILR α と単純ヘルペスウイルスとの相互作用を解析することにより、PILR α が単純ヘルペスウイルスのエンベロップ分子と会合することにより、単純ヘルペスウイルスの感染時の膜融合に関与していることを明らかにしてきた(Satoh et al. *Cell* 2008)。そこで、本研究では他のウイルスとして水痘帯状疱疹ウイルスを解析した結果、ペア型レセプターの一つである Siglec-4 が水痘帯状疱疹ウイルスのエンベロップ分子と会合することで感染時の膜融合に関与していることを明らかにした(Suenaga et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010)。このように、ペア型レセプターはウイルス等の病原体との相互作用に重要な機能を担っていることが明らかになった。また、PILR α のリガンド分子を解析すると、今までに我々が同定した CD99 以外に新たな PILR α のリガンド分子として PANP を同定した(Kogure et al. *BBRC* 2012)。さらに、PILR α の機能を明らかにするために PILR α 欠損マウスを樹立して解析することにより、好中球に発現している PILR α が、好中球の炎症局所への浸潤を制御することによって、炎症応答の制御に重要な機能を担っていることを明らかにした(Wang et al. *Nat. Immunol.* 2013)。

一方、PILR α と単純ヘルペスウイルスの Glycoprotein B (gB)との相互作用の構造基盤の解析を進めた結果、PILR α は糖鎖構造と蛋白構造の双方を認識するユニークなレセプターであることが判明した(Kuroki et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014)。さらに、東京大学の保有する 20 万化合物ライブラリーを用いて、in silico スクリーニングから結合が高いと予想された 500 化合物を絞り込み、実際に Surface Plasmon Resonance (SPR)を利用した in vitro 結合実験を行った。その結果、27種の化合物について、結合活性を有することが判明し、現在、詳細な解析を進め、最適化を行う化合物の絞り込みを行っている。また、水痘帯状疱疹ウイルスのエンベロップ分子を認識するペア型レセプター Siglec-4 についてもその蛋白質発現に成功し、その糖鎖認識機構について解明するために、SPR による結合解析を確立した。

一方、ペア型レセプターのリガンドの発現解析から、予想外にも MHC クラス II 分子が細胞内のミスフォールド蛋白質を細胞表面へ輸送し、提示することにより、抗原特異的な B 細胞を活性化することを明らかにした(Jiang et al. *Int. Immunol.* 2013)。つまり、MHC クラス II 分子が蛋白質を B 細胞に抗原提示するという今まで免疫学で考えられていたのは全く異なる MHC クラス II 分子の機能を発見した。さらに、MHC クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質の機能を解析したところ、関節リウマチ等の自己免疫疾患で産生される自己抗体の標的になっていることが判明した。自己抗体の MHC クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質に対する結合は、MHC クラス II 分子の自己免疫疾患感受性と非常に高い相関を示した。以上より、ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 分子複合体が自己免疫疾患の発症に直接関わっている可能性が考えられ、ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 分子複合体が自己免疫疾患の治療標的として有用であると考えられた(Jin et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; Tanimura et al. *Blood* 2015)。本研究成果によって、自己免疫疾患においてなぜ自己抗体が産生されるのか、なぜ特定の MHC クラス II 分子のアリルと疾患感受性が相関するかに関して全く新たな分子機構が明らかになった。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 概要:

水痘帯状疱疹ウイルスは多くのヒトが感染する病原性ウイルスであるが、いままで感染時の膜融合機構は明らかでなかった。本研究により、水痘帯状疱疹ウイルスのエンベロープ分子がペア型レセプターの一つである **Siglec-4** と会合することを明らかにした。さらに、**Siglec-4** との相互作用によって水痘帯状疱疹ウイルスの感染時の膜融合が引き起こされることを発見した(Suenaga et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010)。

2. 概要:

炎症応答は、重要な生体防御反応であるが、過剰な炎症応答は生体に危険を及ぼす。**PILR α** はペア型抑制化レセプターの一つであるが、免疫応答における機能は明らかでなかった。そこで、**PILR α** 欠損マウスを樹立してその機能を解析することによって、好中球に発現している **PILR α** が炎症応答の制御に重要な機能を担っていることを明らかにした(Wang et al. *Nat. Immunol.* 2013)

3. 概要:

MHC クラス II 分子はペプチドを T 細胞に提示すると考えられている。ところが、MHC クラス II 分子には、細胞内のミスフォールド蛋白質を細胞外へ輸送し、提示することを明らかにした(Jian et al. *Int. Immunol.* 2013)。さらに、MHC クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質は、関節リウマチ等で産生される自己抗体の標的分子として、関節リウマチの発症に直接関わっている可能性が考えられた(Jin et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; Tanimura et al. *Blood* 2015)。

<科学技術イノベーション・臨床応用に大きく寄与する成果>

1. 概要:

本研究により、ペア型レセプターの一つである **Siglec-4** が、水痘帯状疱疹ウイルスの感染時の膜融合に関わっていることを明らかにした。さらに、**Siglec-4** の機能を阻害することによって水痘帯状疱疹ウイルスの感染を阻害できることを明らかにした。本研究によって、**Siglec-4** が水痘帯状疱疹ウイルスに対する抗ウイルス薬開発のための新たな標的分子になることが明らかになった。

2. 概要:

抑制化レセプター**PILR α** は、糖鎖構造とタンパク構造の双方を認識するレセプターであることを、**PILR α** のリガンド分子および **PILR α** の構造解析から明らかになった。**PILR α** は炎症の制御や単純ヘルペスウイルス感染に関与していることから、本研究により、**PILR α** の制御分子の検索が可能になり、炎症制御薬や抗ウイルス薬開発に重要な研究成果である。

3. 概要:

本研究によって、MHC クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質が自己免疫疾患で産生される自己抗体の標的分子であることが判明した。従って、MHC クラス II 分子に提示されたミスフォールド蛋白質を用いることによって、いままで検出ができなかった自己抗体を特異的に検出できるようになる。本研究成果は、自己免疫疾患の診断に重要であるばかりでなく、自己免疫疾患の新たな治療薬の開発のためにも非常に重要な研究成果である(PCT/JP2014/050796)。また、MHC クラス II 分子を標的とした新たな免疫制御法を開発した。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「荒瀬」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
荒瀬 尚	大阪大学微生物病研究所	教授	H21.10～
末永 忠広	同上	助教	H21.10～
上堀 淳二	同上	助教	H21.10～H24.3
齋藤 史路	同上	研究員	H21.10～
平安 恒幸	大阪大学免疫学フロンティア研究センター	特任助教	H22.4～
香山 雅子	大阪大学微生物病研究所	助教	H23.4～
谷村 憲司	同上	招聘教員	H24.10～H26.3
木檜 周	同上	大学院生	H21.10～H23.3
王 静	同上	研究員	H21.10～H25.7
蔣 妍	同上	大学院生	H21.10～H25.3
有澤 史倫	同上	大学院生	H21.10～H26.3
金 暉	大阪大学免疫学フロンティア研究センター	特任研究員	H21.10～
岸田 一輝	大阪大学微生物病研究所	大学院生	H23.4～
田中 悠喜	同上	大学院生	H23.4～H25.3
荒瀬 規子	同上	特任研究員	H25.4～
松岡 須美子	同上	特任技術職員	H25.4～
古野 香	同上	派遣技術職員	H25.6～
日和 良介	大阪大学免疫学フロンティア研究センター	特別研究学生	H25.7～
森上 聡子	同上	特別研究学生	H21.10～

研究項目

- ・ ペア型レセプターと病原体との相互作用の機能解析
- ・ ペア型レセプターと宿主分子との相互作用の機能解析

②「前仲」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
前仲 勝実	北海道大学薬学研究院	教授	H21.10～
田所 高志	同上	博士研究員	H25.7～
山崎 莉佳	同上	大学学部生	H25.4～
青木 享丞	同上	大学院生	H24.4～
古川 敦	同上	博士研究員	H24.4～H24.6
松原 永季	同上	技術補佐員	H24.4～H24.9
坂本 二郎	同上	大学院生	H25.4～H26.3
武田 森	同上	大学院生	H24.4～

福原 秀雄	同上	博士研究員	H22.4～H24.3
岡部 由紀	同上	技術補佐員	H22.4～H24.3
伊藤 由梨	同上	大学院生	H22.4～H24.3
上敷領 淳	九州大学生体防御医学 研究所	テクニカルスタッフ	H21.10～H22.3
小島 理恵子	同上	大学院生	H21.10～H22.3
山口 宗親	同上	大学院生	H21.10～H22.3
酒匂 幸	同上	大学院生	H21.10～H22.3

研究項目

- ペア型受容体_リガンド複合体の解析
- PILR/Siglec-リガンド複合体の結晶解析と改良

§ 3 研究実施内容及び成果

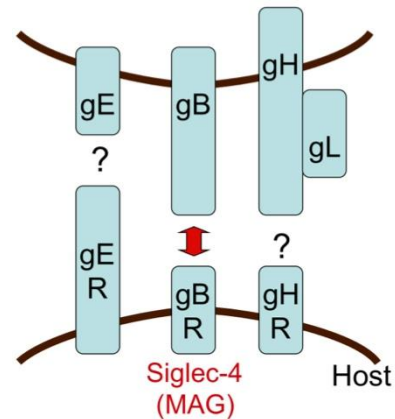
① ペア型レセプター群の認識機構の解明(大阪大学 荒瀬グループ)

(1)研究実施内容及び成果

ペア型レセプターがどの様に宿主細胞、病原体と相互作用しているかを明らかにするために、宿主リガンドおよび病原体リガンドの解明が必須である。そこで、一連のペア型レセプターの認識する宿主分子および病原体分子の同定を行った。また、リガンドのレセプターによる認識を、申請者が開発した高感度NFAT-GFPレポーター細胞を用いて解析した。レポーター細胞を用いることにより、リガンドとレセプターの相互作用をより生理的に解析することが可能になる。

PILR α は、好中球や単球に高発現するペア型レセプターの一つであり、単純ヘルペスウイルスの感染時の膜融合に関与しているペア型レセプターである。従って、同様なペア型レセプターを介したウイルス感染機構は他のウイルスにも認められる可能性が考えられた。そこで、単純ヘルペスウイルスと同じ α ヘルペスウイルスに属する水痘帯状疱疹ウイルスの解析を行った。ところが、水痘帯状疱疹ウイルスのエンベロープ分子はPILR α に会合せず、PILR α は水痘帯状疱疹ウイルスの感染には関与していなかった。しかし、PILR α の免疫制御機能については依然として明らかでない。そこで、PILR α と同様なレセプターを検索したところ、PILR α はペア型レセプターの一つであるSiglecファミリーと相同性があることが明らかになった。そこで、Siglecファミリーの中で水痘帯状疱疹ウイルスのエンベロープ分子と相互作用するSiglecを検索したところ、Siglec-4 (Myelin Associated Glycoprotein, MAG)と会合することが明らかになった。さらに、Siglec-4発現細胞は水痘帯状疱疹ウイルスの感染に感受性になることが明らかになった。さらに、Siglec-4発現細胞を水痘帯状疱疹ウイルスのエンベロープ分子発現細胞と共培養すると膜融合が引き起こされることが判明した。以上より、Siglec-4は水痘帯状疱疹ウイルスのエントリーレセプターとして、重要な役割を担っていると考えられた。特に、Siglec-4は神経組織に強く発現していることから、Siglec-4は水痘帯状疱疹ウイルスの神経指向性に関与する分子であると考えられる。また、Siglec-4に対する抗体で、水痘帯状疱疹ウイルスの感染が阻害されることから、Siglec-4は水痘帯状疱疹ウイルスに対する抗ウイルス薬開発のための標的分子として有用である可能性が考えられた(図1 Suenaga et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010)。

図1 水痘帯状疱疹ウイルスの感染機構

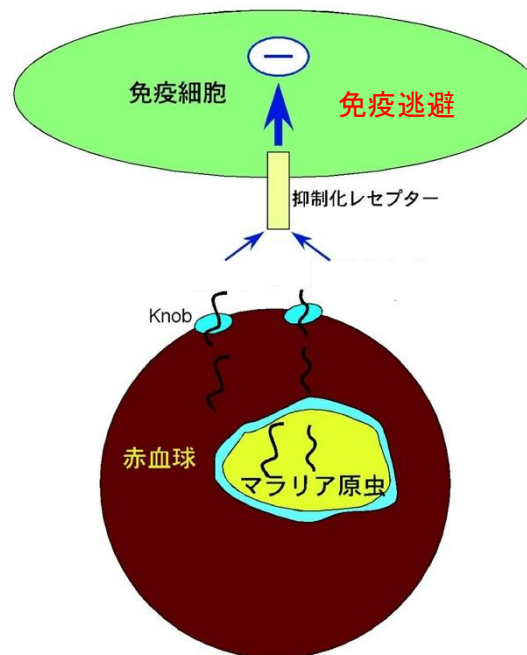


Suenaga et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010

ペア型レセプターは何らかの病原体が免疫応答を制御するために利用されている可能性が高い。そこで、ウイルス以外の病原体を用いてペア型レセプターのリガンド分子の解析を行った。病原体としては、持続感染する病原体を中心にウイルスばかりでなく、細菌やマラリア原虫についても解析を行った。特に、マラリア原虫のペア型レセプターのリガンドの同定は、ウイルスと全く異なる病原微生物がどのように免疫応答を制御しているかを解明するのに大変重要である。その結果、ウイルス感染細胞ばかりでなく、熱帯熱マラリア原虫感染

赤血球表面上にもペア型抑制化レセプターのリガンド分子が発現していることが明らかになった。さらに、リガンド分子に関して、質量分析等によって解析したところ、今まで機能が全くわかっていないマラリア原虫の分子が、ペア型抑制化レセプターのリガンドであることが明らかになった。従って、ウイルスばかりでなく、マラリアが原虫も、ペア型抑制化レセプターを介した免疫逃避機構を獲得したと考えられた(図2)。現在、抑制化レセプターのリガンドがマラリア原虫の病原性に関わっているかどうかを明らかにするために、感染患者赤血球上のリガンド分子の発現が重症度と関連があるかどうかを、マラリア患者サンプルの解析を実施している。

図2 熱帯熱マラリア原虫の抑制化レセプターリガンドの解析



また、PILR α は宿主分子としてCD99を認識するが(Shiratori et al. J. Exp. Med. 2004)、CD99陰性細胞でもリガンド分子が検出された。そこで、PILR α リガンドが陽性のCD99陰性細胞から、cDNAライブラリーを複製しリガンド分子の同定を試みたところ、機能未知の分子としてPANPを同定した。PANPは神経組織に主に発現していることから、PANPは神経組織において抑制化PILR α のリガンド分子として炎症応答の制御に関与している可能性が考えられた(Kogure et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011)。

② ペア型レセプター群による免疫制御機構および自己免疫疾患／アレルギー疾患における制御機構の解明(大阪大学 荒瀬グループ)

(1)研究実施内容及び成果

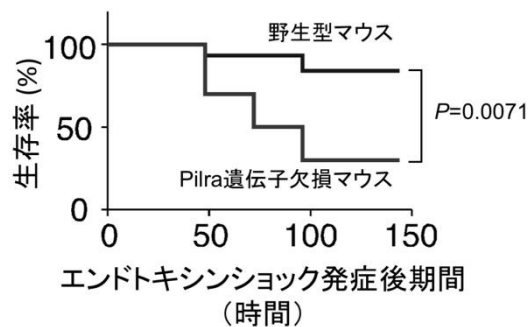
ペア型抑制化レセプターの一つであるPILR α は上記のように、単純ヘルペスウイルスのエンベロップ分子と会合することによって、ウイルス感染時の膜融合に関与するが、免疫応答における機能は明らかでなかった。そこで、PILR α の機能を解析するためにPILR α の欠損マウスを作製した。PILR α を欠損したマウスは正常に生まれ、特に目立った異常は認められなかった。急性炎症反応において主な担当細胞として重要な好中球上のPILR α の発現を調べたところ、PILR α 欠損マウスでは完全にPILR α の発現が欠落していた。そこで敗血症ショックのモデルとしてエンドトキシンショックを用いてPILR α が欠損することでマウスの免疫応答に影響があるかどうかを調べた。エンドトキシンショックは、グラム陰性菌の細胞壁構成成分であるリポ多糖(Lipopolysaccharide, LPS)により誘導される多量の炎症性サイトカインによって引き起こされた致死性のショックである。LPS投入後マウスの生存率を見ると、図3に示すようにPILR α 欠損マウスでは、野生型マウスに比べ明らかに生存率が低く、LPSに対して高い感受性が認められた。急性炎症反応の特徴の一つとして、炎症性サイトカインTNF α やIL-6が大量に産生され、血中に放出する。TNF α やIL-6はLPSの受容体であるToll-likeレセプターの活性化を介し、炎症反応の初期においてマクロファージなどの炎症細胞から産生される。これらの炎症性サイトカインが細胞死の誘導や全身性の炎症

反応を起こすなどの炎症反応を促す働きを持っている。そこで、野生型とPILR α 欠損マウスの血清中に放出された炎症性サイトカインTNF α やIL-6の濃度を見てみると、両方ともにほぼ同じ量のサイトカイン産生が認められた。このことから、PILR α は炎症性サイトカインの産生の制御に関与しないことが示唆された。そこでPILR α 欠損マウスがLPSに対する高い感受性を示す原因を解明するため、エンドトキシンショックを発症したマウスの血清を使い、生化学検査を行った。急性炎症によって臓器障害が起こると細胞が破壊されるため、その臓器特有の分子が血中に遊離される。そこで肝機能のマーカであるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、腎臓機能のマーカである尿素窒素(BUN)、あるいはほとんどの臓器に含まれる乳酸脱水素酵素(LDH)の血液中の濃度を調べた。その結果、エンドトキシンショックが発症すると、臓器障害によってこれらのマーカの濃度の上昇が認められた。さらに、PILR α 欠損マウスでは野生型マウスよりこれらのマーカの濃度が高いことが明らかになった。以上のことから、重篤な臓器障害による多臓器不全がPILR α 欠損マウスの高い致死率の原因として考えられた。炎症による臓器障害を引き起こす原因の一つとして、好中球を初めとする白血球が臓器に集積し、プロテアーゼや活性酸素を放出することで組織を破壊して臓器損傷をもたらす。そこで、好中球の浸潤について免疫染色法により調べたところ、PILR α 欠損マウスにおいて好中球の浸潤が明らかに増加していることが認められた。

前述のように、好中球の血管外遊走は四つのステップを必要とする。PILR α はこの四つのステップにおいて働いていると考えられる。そこで、PILR α がどのように関与するかを調べるために、マウスの骨髄細胞から好中球を分離し、血管外遊出のモデルとして使われているトランスウェルアッセイを用いて検討した。その結果、走化性因子fMLFおよびケモカインCXCL1の刺激によりトランスメンブランから通り抜ける好中球の数を調べたところ、PILR α を欠損した好中球の数が野生型より多いことが観察された。また、PILR α を欠損した好中球はICAM-1でコートしたプレート面上でfMLFの刺激による接着が亢進した。さらに、fMLFの刺激による細胞内シグナル分子のリン酸化もPILR α の欠損によって亢進することが明らかとなった。以上より、PILR α が好中球の走化性因子に対する応答を制御することが示唆された。

免疫グロブリン受容体はリガンドとの結合によって架橋され、ITIM上のチロシンがリン酸化される。さらにホスファターゼSHP-1やSHP-2がリクルートされることによって細胞応答が制御される。PILR α が好中球において機能するためにはリガンドとの結合および結合による架橋が必要と考えられる。そこで、好中球に発現するPILR α が外来性のリガンドと結合できるかを調べるために、PILR α リガンドのFc融合タンパク質を作製し、好中球への染色を行った。予想外にも、PILR α が好中球に強発現しているにもかかわらず、リガンドとの結合が見られなかった。一方、PILR α の細胞外ドメインを含むFc融合タンパク質(PILR α -Ig)が好中球を強く認識した。この結果より、好中球はPILR α のリガンドを発現し、同じ細胞表面上のPILR α とシス結合をしていると考えられた。PILR α はシアル酸に修飾されているリガンドを認識することが我々の以前の研究により明らかとなった。細胞表

図3 PILR α による炎症応答制御



Wang et al. *Nat. Immunol.* 2013

面のシアル酸はシアリダーゼという酵素の処理によって切断される。そこで、好中球をシアリダーゼで処理すると、PILR α -Igを認識しなくなり、反対にPILR α リガンドのFc融合タンパク質が好中球と結合するようになった。この結合がシアリダーゼで処理したPILR α を欠損した好中球では見られないため、PILR α に特異的と考えられた。以上より、好中球上のPILR α は同じ好中球上のシスリガンドと結合していることが判明した。

次に、PILR α のシスリガンドがPILR α の細胞内のシグナル伝達にどのように影響するかについて解析を行った。好中球からPILR α の免疫沈降を行い、PILR α の細胞内チロシン酸化を検討したところ、定常状態の好中球でのPILR α は恒常的にチロシン酸化され、ホスファターゼSHP-1やSHP-2と結合することが認められた。走化性因子fMLFの刺激によって、PILR α のリン酸化がさらに亢進することが認められた。これによって、SHP-1やSHP-2がリクルートされることも観察された。意外なことに、シアリダーゼの処理によりシス結合を切断しても、PILR α の恒常的なリン酸化は変化しなかった。しかし、走化性因子の刺激によるリン酸化の亢進は認められず、ホスファターゼのリクルートも認められなかった。従って、PILR α が好中球の活性化とともに抑制化シグナルも増幅し、好中球の応答を制御すると考えられた。さらにこの抑制化シグナルの増幅にはシスリガンドとの結合が必要であることが示唆された。

好中球の接着や血管外遊出にインテグリンが関与することが知られており、PILR α の抑制化シグナルはインテグリンの活性化シグナルを標的に制御することが考えられる。インテグリンは定常状態の好中球において不活性化の構造であるため、リガンドであるICAM-1との結合ができない。走化性因子等の刺激により、ケモカインレセプターを介してinside-outシグナルと呼ばれるシグナル伝達が起こることによって、インテグリンは秒単位で活性化され、ICAM-1と結合するようになる。そこでインテグリンの活性化を調べたところ、PILR α を欠損するとインテグリンとICAM-1との結合が増加することが認められた。従って、PILR α はインテグリンの活性化を制御することが示唆された。さらに、好中球をシアリダーゼで処理し、PILR α とリガンドとのシス結合を破壊すると、野生型およびPILR α を欠損した好中球はICAM-1に対してほぼ同程度の結合を示した。これらのことから、PILR α とシスリガンドの結合は、インテグリンのinside-out活性化の制御に必要であることが明らかになった。

次に、PILR α がインテグリンの活性化を制御する分子メカニズムを検討した。好中球は、未刺激の定常状態では球形をしているが、様々な刺激によって細胞極性を示す。ケモカインなど走化性因子による刺激の場合、細胞骨格の再構成によって細胞極性を形成し、細胞表面の多くのレセプターや細胞内シグナル分子に局在の変化が誘導される。すなわちこれらの分子は空間内で異なる領域に住み分けされるということである。その結果、細胞の前後で違うシグナルが生じ細胞運動の方向性が決められる。好中球にあるPILR α が細胞の極性形成において局在がどのように変化するかを検討した。定常状態および走化性因子で刺激された好中球を免疫蛍光染色により調べたところ、PILR α が恒常状態では細胞表面にほぼ均一に存在しており、細胞極性の形成によってPILR α クラスターを形成し、細胞の極に局在することが観察された。興味深いことに、シアリダーゼで処理した好中球では、細胞極性の形成が特に影響されず、PILR α クラスターの形成が認められなかった。これらの結果より、PILR α のクラスターの形成がシスリガンドとの結合には必要と考えられた。このクラスターの形成がPILR α の下流シグナル伝達の増幅に重要ではないかと推定されている。また、インテグリンやケモカインレセプターが細胞極性の形成によってPILR α と同じ部位に集まることが知られている。その結果、PILR α はこれらの分子と空間的に近くなり、効率よくインテグリンの活性化シグナルを干渉することができると考えられる(図4, Wang et al. *Nat. Immunol.* 2013)。また、PILR α は炎症性腸疾患の制御にも重要な機能を担っていることが

判明した(Kishida et al. *Int. Immunol.* 2015)

③ 免疫疾患・感染症におけるペア型レセプター群の多型性の関連解析(大阪大学 荒瀬グループ)

(1)研究実施内容及び成果

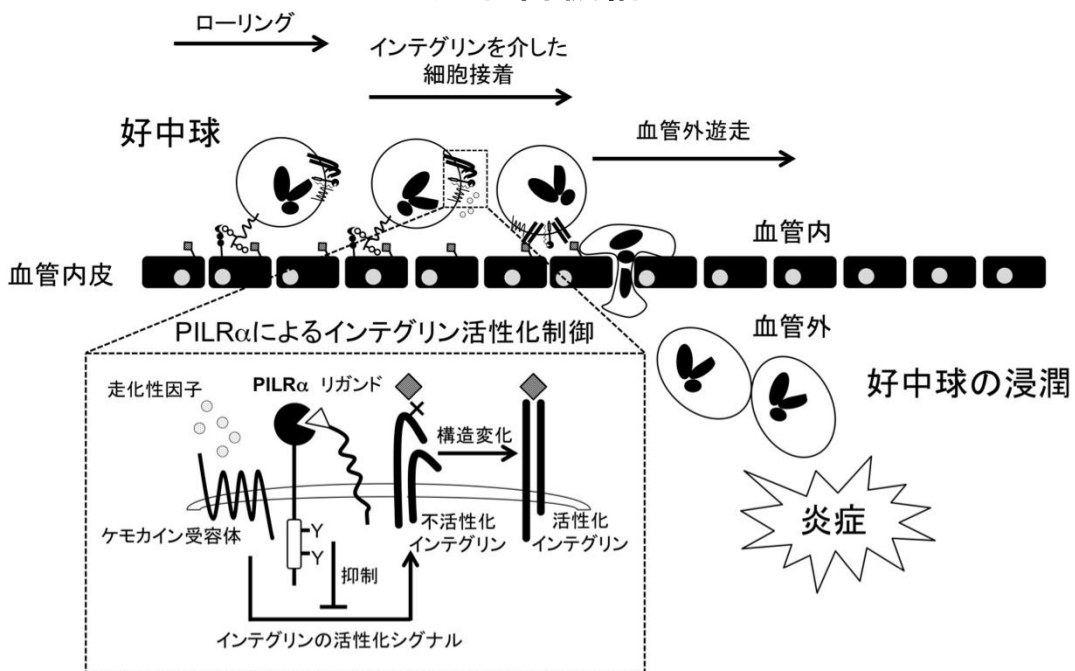
一連のペア型レセプターは変異の激しい病原体等との相互作用の結果、高い多型性が認められると考えられる。ペア型レセプターのSNPが宿主リガンドの認識や病原体リガンドの認識に影響を与え、免疫疾患の発症に関与していると考えられる。抑制化PILR α に関しても、ヒトに少なくとも2つ以上の遺伝子型(PILR^G、PILR^R)が存在する。興味深いことに、2つの遺伝子型のPILRでは、ヘルペスウイルス感染感受性を調べると有意に差が認められる。また、破損抗体を認識するDIRに関してもアミノ酸変異を伴う遺伝子多型が認められ親和性が異なった。そこで、関節リウマチ患者で関連があるかどうかを解析した。

④ ペア型レセプター群の立体構造解析によるペア型レセプターの制御分子の開発(北海道大学 前仲グループ)

(1)研究実施内容及び成果

ヘルペスウイルス1型(HSV1)侵入に重要な受容体であるPILR α とHSV1の表面蛋白質gB認識の詳細なメカニズムを相互作用解析及び複合体の結晶構造解析により明らかにすることを目的とした。まず、ヒトPILR α 蛋白質の発現系を構築し、封入体として大腸菌に発現させ、巻き戻しにより調製した。結晶化に成功し、放射光施設Spring8(兵庫)とPhoton factory(筑波)でX線回折実験を行い、single anomalous dispersion (SAD)法によりヒトPILR α の結晶構造を決定した。その構造はシアル酸特異的に結合するレクチンの一種であるSialic acid binding immunoglobulin like lectin (Siglec)ファミリーと類似しているが、糖鎖結合部位の立体構造には差異が見られた。結合様式の詳細を明らかにするために、荒瀬グ

図4 ペア型抑制化レセプターPILR α による好中球の浸潤制御機構



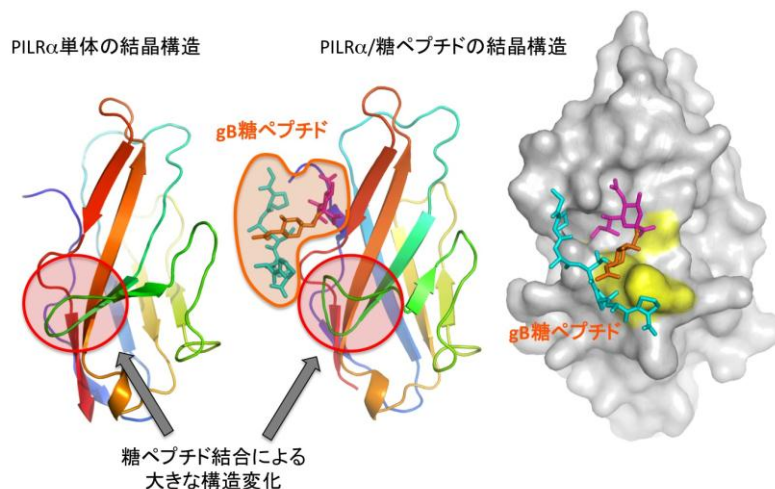
Wang et al. *Nat. Immunol.* 2013

ループが同定したgBのPILR α 結合部位であるシアリルTn(STn)抗原糖鎖修飾ペプチドを用いて、その複合体の結晶構造解析を行った。

丹念な結晶化条件の検討を進めた結果、得られた良質の結晶を用いてX線回折データを収集した。このデータを用いて、上述のPILR α のフリーの結晶構造をテンプレートとして分子置換法により解析を行った結果、2.3Åの分解能でSTn糖ペプチド複合体の結晶構造を決定した。複合体の結晶構造から、PILR α はシアリル酸を直接認識すると同時に、大きな構造変化を伴って、プロリン残基を中心にペプチド部分も同時に認識することがわかった(図5)。表面プラズモン共鳴(Surface Plasmon Resonance, SPR)を用いた相互作用解析およびHSV1感染実験を用いて、結晶構造上でgB認識部位となっている領域について種々の変異体を作成した結果、いずれも機能が低下することがわかった。これまでに報告されている糖鎖認識受容体では2例目となる、糖とペプチドの同時認識という極めて珍しい認識であることがわかった。これらの構造を基に、PILR α の認識配列モチーフを提唱することに成功した。これはPILR α と結合する新たなリガンドを同定する重要な知見となった。

- ⑤ ペア型レセプター制御による免疫疾患、感染症治療法の開発(大阪大学 荒瀬グループ)
- MHCクラスIおよびクラスII分子はT細胞にペプチド抗原を提示することにより免疫系に中心的な役割を果たす。一般に、MHCクラスI分子はウイルス蛋白質等、細胞内で合成された蛋白質由来のペプチドを提示するのに対して、MHCクラスII分子は細胞外蛋白質に由来したペプチドを提示する。MHCクラスI、クラスII分子の立体構造解析から、MHCクラスI分子のペプチド結合部位の両端は狭くなっており、7-9アミノ酸程度の短いペプチドだけが提示される。一方、MHCクラスII分子のペプチド結合部位の両端は広く開いているため、長いペプチドでも提示することができる。実際、MHCクラスIIに結合しているペプチドを溶出して調べると、長短様々な長さのペプチドがMHCクラスII分子から溶出される。MHCクラスII分子には、このような長いペプチドも結合できるという特徴があるために、小胞体内で新たに合成されたMHCクラスII分子のペプチド結合部位には、Invariant chain (Ii)上にある直鎖状のエピトープが結合する。Iiにはエンドソームへの輸送シグナルがあるため、

図5 PILR α 単体および HSV-1 gB 蛋白質由来シアリル T 抗原含有ペプチドとの複合体の結晶構造



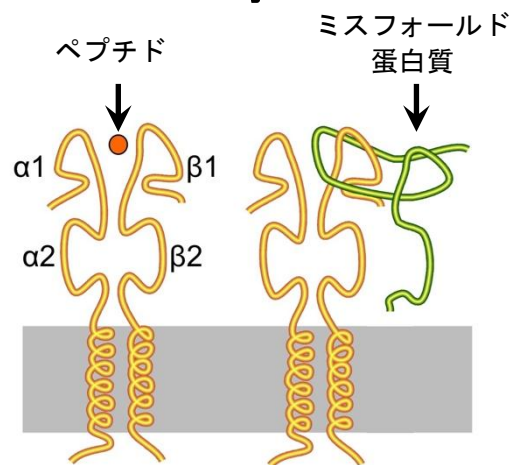
Iiと結合したMHCクラスII分子は後期エンドソームへ輸送され、エンドソーム内のペプチドを獲得する。長年にわたって新規合成されたMHCクラスII分子はIiが結合するために、小胞体内で他の分子と結合することはないと考えられてきた。しかし、MHCクラスII分子には多くの遺伝子多形性があるため、それぞれのMHCクラスII分子とIiとの結合力には大きな差がある。またMHCクラスIIペプチド結合部位の両端が広く開いている構造であることから、新たに合成されたMHCクラスII分子にIi以外のタンパク質が結合する可能性は十分に考えられる。

一方、HLAクラスI分子は、通常 β 2ミクロglobリンと会合したヘテロダイマーとして発現しているが、特定の細胞(ヒトのB細胞や活性化T細胞等)には β 2ミクロglobリンと会合せずミスフォールドしたHLAクラスIが発現している。通常、ミスフォールドしたHLAクラスI分子は細胞表面に発現しないことから、特定の細胞にはミスフォールドしたHLAクラスI分子を発現させる何らかの分子機構の存在が考えられた。そこで、ミスフォールドしたHLAクラスI分子を発現させる分子を同定するために、ミスフォールドしたHLAクラスIを発現する細胞(721.221細胞)からcDNAライブラリーを作製し、その中から、通常のHLAクラスIのみしか発現しない細胞(293細胞)にミスフォールドしたHLAクラスIを発現させる遺伝子を同定する発現クローニングを実施した。その結果、予想外にもHLAクラスII α 鎖と β 鎖のヘテロダイマーの同定に成功した。つまり、HLAクラスII分子の発現に伴って、ミスフォールドしたHLAクラスIの細胞表面発現が誘導されることが判明した。

さらに、様々なHLAクラスIIアレルを解析することにより、ミスフォールドしたHLAクラスI分子のほどけた領域が、HLAクラスII分子のペプチド提示部位にはまるようにして会合し、その結果、ミスフォールドしたHLAクラスI分子がHLAクラスII分子によって細胞外へ輸送されることが明らかになった。通常ミスフォールドした分子は、細胞内で速やかに分解されるが、HLAクラスII分子は、シャペロン分子としてミスフォールド蛋白質を細胞外へ輸送する機能があることが判明した。また、HLAクラスII分子によるミスフォールドHLAクラスI分子の発現は、invariant chainによって部分的に阻害されるが、HLAクラスII分子のアレルによって阻害される程度は異なり、ほとんどinvariant chainによって阻害されないアレルも存在する。さらに、ミスフォールドしたHLAクラスIばかりでなく、ミスフォールドした卵白リゾチーム(Hen egg lysozyme, HEL)も、HLAクラスII分子に会合することによって細胞外へ輸送される。この様に、小胞体内のミスフォールド蛋白質がHLAクラスII分子に対して高い親和性があると、それらは分解されずに細胞外へ輸送される(図6)。

ペプチドばかりでなく蛋白質もHLAクラ

図6 MHC クラス II 分子によるミスフォールド蛋白質の提示



MHC クラス II 分子
Jiang et al. *Int. Immunol.* 2013

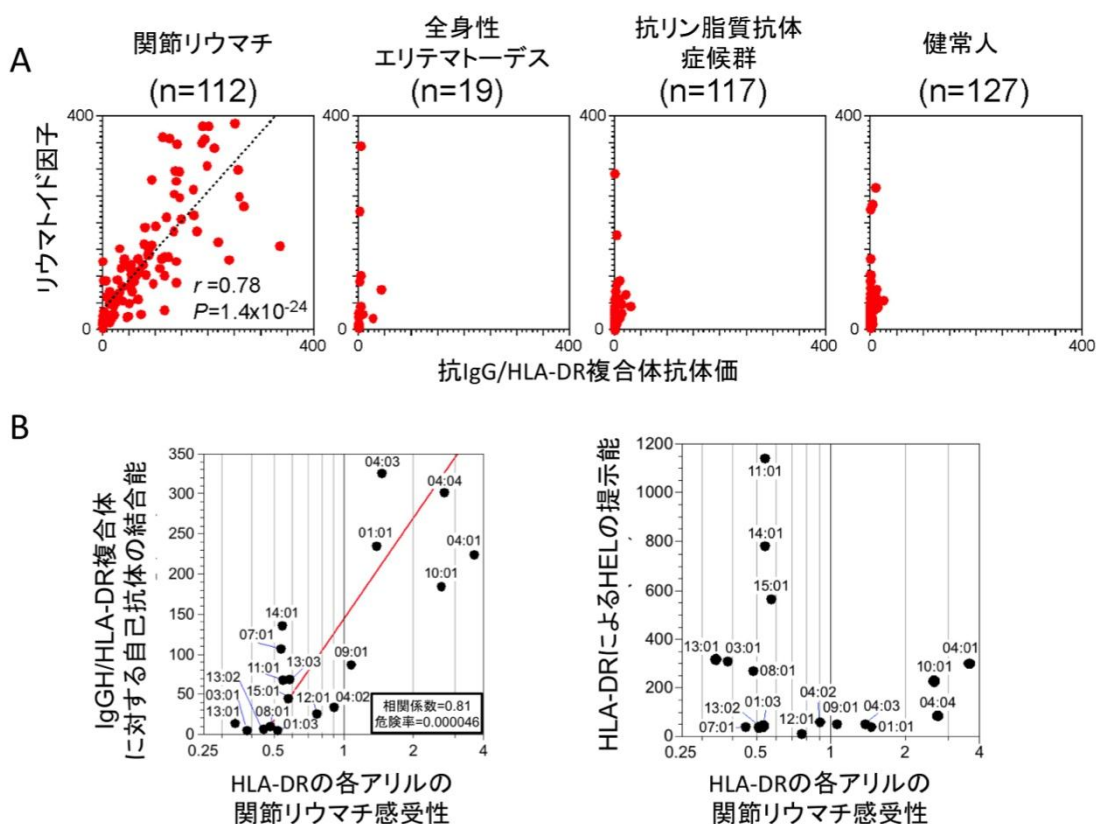
スII分子に提示されることから、HLAクラスII分子にはB細胞への抗原提示能がある可能性が考えられる。実際にHLAクラスII分子に提示されたHEL蛋白質は、HEL特異的なB細胞レセプターを発現したB細胞を活性化する。つまりHLAクラスII分子には、ミスフォールド蛋白質をB細胞に提示するという今までに考えられてきたのとは全く異なる機能があることが判明した。

関節リウマチでも様々な自己抗体が産生される。リウマトイド因子は、変性したIgGに対する自己抗体であり、関節リウマチ患者の7-8割が陽性になるため古くから関節リウマチの診断に使われている。しかし、なぜ関節リウマチで変性したIgGに対する自己抗体が産生されるかも長年不明である。IgGは重鎖と軽鎖からなり、重鎖のみでは分泌されず細胞表面にも発現しない。ところが、MHCクラスII分子が存在するとIgGの重鎖が単独で細胞表面に出現するようになる。MHCクラスII分子によるIgG重鎖(IgGH)の細胞表面発現は、MHCクラスII分子に結合したペプチドで阻害されるため、MHCクラスII分子による他のミスフォールド蛋白質の提示機構と同様に、ミスフォールドしたIgGHがMHCクラスII分子のペプチド結合部位に結合することによって細胞表面に輸送されることが考えられる。さらに、MHCクラスII分子と複合体を形成したミスフォールドしたIgGHが、関節リウマチ患者の自己抗体に認識されるかどうかを調べてみると、MHCクラスII分子に提示されたIgGHは、関節リウマチ患者の自己抗体に認識された。一方、膜型抗体であるB細胞レセプターは関節リウマチ患者の自己抗体には認識されない。従って、IgGH / MHCクラスII分子複合体が関節リウマチにおける自己抗体の標的抗原になっていると考えられる。

関節リウマチ患者以外の患者血清を調べてみると、IgGH / MHCクラスII分子複合体に対する自己抗体は、関節リウマチ患者には検出されるが、健常人を含めて他の疾患では検出されない(図7A)。通常、IgGのFcフラグメントに対する自己抗体として測定されるリウマトイド因子は、関節リウマチ患者以外でも陽性になることがあるが、そのような自己抗体はIgGH / MHCクラスII分子複合体には結合しない。従って、IgGH / MHCクラスII分子複合体は関節リウマチの自己抗体に特異的な標的抗原である。実際、IgGH / MHCクラスII分子複合体が関節リウマチ患者の滑膜組織中に検出されるが、変形性関節症の滑膜組織では認められない。

前述のように多くの自己免疫疾患の感受性にはMHCクラスII分子が関与しており、関節リウマチの罹りやすさもMHCクラスIIの型(アレル)によって決定される。例えばヒトMHCクラスIIの一つであるHLA-DR4を持っているヒトは、HLA-DR3を持っているヒトより約10倍以上も関節リウマチに罹りやすくなる。そこで、IgGHと種々のHLA-DRとの複合体に対する自己抗体の結合性を解析すると、驚くべきことに、それぞれのHLA-DRアレルによる関節リウマチの罹りやすさ(オッズ比)とIgGH / HLA-DR分子複合体に対する自己抗体の結合性という全く異なるパラメーターが、非常に高い相関を示す(図7B、相関係数0.81、危険率0.000046)。つまり、関節リウマチに罹りやすいMHCクラスIIを持っているヒトは、自己抗体の標的抗原が産生されやすいことになる。これらの結果より、IgGH / MHCクラスII分子複合体が自己抗体の標的として関節リウマチの発症に関わっていると考えられる。

図7 抗体重鎖／MHC クラス II 分子複合体が関節リウマチの自己抗体の標的分子である

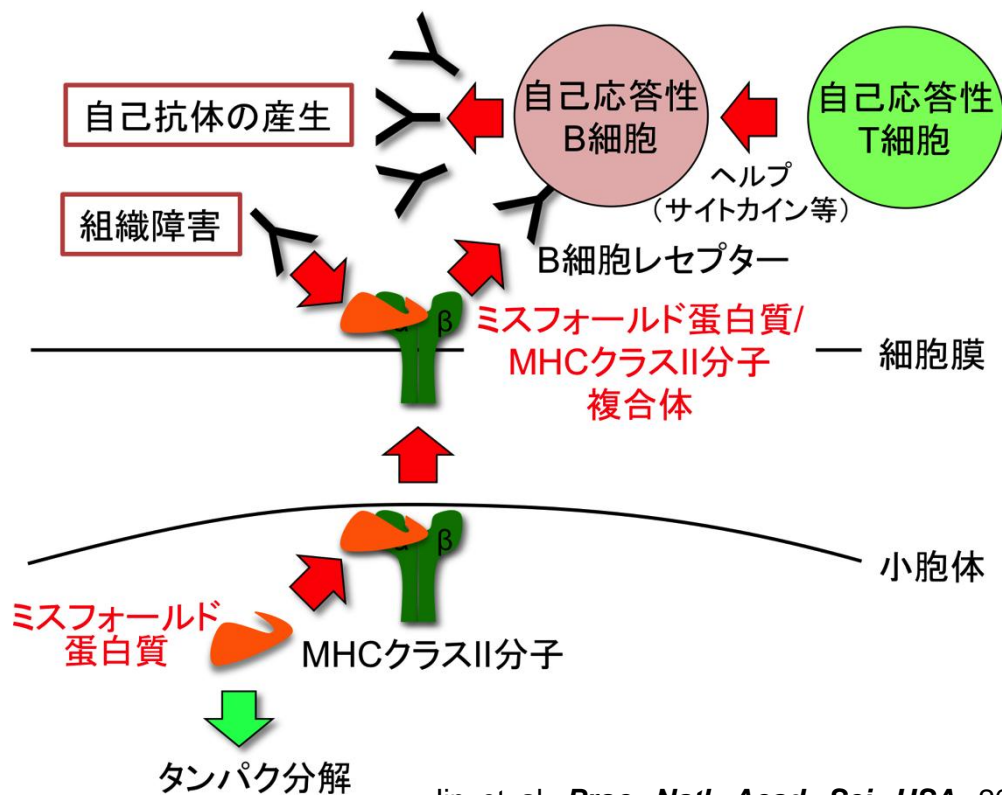


Jin et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013

細胞内では正常蛋白質ばかりでなく、うまく折りたたまれなかったミスフォールド蛋白質が常に作られている。そのようなミスフォールド蛋白質は細胞内でERAD等のメカニズムによって速やかに分解され、通常、細胞外に運ばれることはない。従って、免疫システムはそのようなミスフォールドタンパク質に寛容になっていないと考えられる。そのような細胞内の変性蛋白質が自己免疫疾患に感受性の主要組織適合抗原と結合すると、変性蛋白質が主要組織適合抗原によって細胞外に輸送され、それが異物として自己抗体の標的になっているのではないかと考えられる。MHCクラスII分子は、通常、非免疫細胞ではほとんど発現していない。IgGを多量に産生するプラズマ細胞もMHCクラスIIの発現は低い。ところが、普段MHCクラスII分子を発現していない細胞でもIFN- γ 等の刺激が加わると、特にヒト細胞では非常に強くMHCクラスII分子の発現が誘導される。従って、ウイルス感染等によって炎症が引き起こされると、免疫細胞から産生されたIFN- γ 等によって、普段MHCクラスII分子が発現していない細胞にもMHCクラスII分子の発現が誘導される。そうすると、今まで分解されていた細胞内のミスフォールド蛋白質がMHCクラスII分子によって細胞外へ輸送されてしまい、異物としてミスフォールド蛋白質に対する自己抗体の産生を引き起こす可能性が考えられる(図8)。実際、自己免疫疾患は、ウイルス感染等をきっかけとして発病することが知られていることに加えて、多くの自己免疫疾患の標的組織では、非免疫細胞で異常なMHCクラスII分子の強発現が認められることが知られている。

このように、MHCクラスII分子が誤って細胞内のミスフォールド蛋白質を細胞外へ輸送してしまうことが自己免疫疾患の原因、特に自己抗体の産生原因である可能性がある。実際、関節リウマチ以外の抗リン脂質抗体症候群のような自己免疫疾患でもMHCクラスII分子と複合体を形成したミスフォールド蛋白質に自己抗体が認められることがわかってきている(Tanimura et al. *Blood* 2015)。ただ、自己抗体にはIgGのものが多いため、従来から言われているように自己抗体の産生には抗原特異的なT細胞も関わると思われる。従って、ミスフォールド蛋白質/MHCクラスII分子がどのように自己抗体の産生を誘導するか、ミスフォールド蛋白質/MHCクラスII分子に対する自己抗体がどのように組織傷害に関与するか等の今後の研究の発展が期待される。また、ミスフォールド蛋白質/MHCクラスII分子を標的とした新たな自己免疫疾患の治療薬の開発も期待される。

図8 自己免疫疾患の新たな発症機構



§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 36 件)

1. Tanimura, K., Jin, H., Suenaga, T., Morikami, S., Arase, N., Kishida, K., Hirayasu, K., Kohyama, M., Ebina, Y., Yasuda, S., Horita, T., Takasugi, K., Ohmura, K., Yamamoto, K., Katayama, I., Sasazuki, T., Lanier, L. L., Atsumi, T., Yamada, H. and Arase, H. β 2-glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood* 125(18): 2835-2844 2015 (DOI: blood-2014-08-593624)
2. Kishida, K., Kohyama, M., Kurashima, Y., Kogure, Y., Wang, J., Hirayasu, K., Suenaga, T., Kiyono, H., Kunisawa, J., Arase, H. Negative regulation of DSS-induced experimental colitis by PILR α . *Int. Immunol.* 27(6): 307-314 2015 (DOI: 10.1093/intimm/dxv004)
3. Suenaga, T., Kohyama, M., Hirayasu, K., Arase, H. Engineering large viral DNA genomes using the CRISPR-Cas9 system. *Microbiol. Immunol.* 58(9): 513-22. 2014 (DOI: 110.1111/1348-0421.12180)
4. Deng, M., Lu, Z., Zheng, J., Wan, X., Chen, X., Hirayasu, K., Sun, H., Lam, Y., Chen, L., Wang, Q., Song, C., Huang, N., Gao, F. G., Jiang, Y., Arase, H., and Zhang, C. A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation. *Blood* 124(6): 924-835. 2014 (DOI: 10.1182/blood-2014-01-549162)
5. Kuroki, K., Wang, J., Ose, T., Yamaguchi, M., Tabata, S., Maita, N., Nakamura, S., Kajikawa, M., Kogure, A., Satoh, T., Arase, H. and Maenaka, K. Structural basis for simultaneous recognition of an O-glycan and its attached peptide of mucin family by immune receptor PILR α . *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111(24): 8877-8882. 2014 (DOI: 10.1073/pnas.1324105111)
6. Jing, W., Arase, H. Regulation of immune responses by neutrophils. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1319(1): 66-81. 2014 (DOI: 10.1182/blood-2014-01-549162)
7. Haldar, M., Kohyama, M., So, A.Y., Kc, W., Wu X, Briseño, C.G., Satpathy, A.T., Kretzer, N.M., Arase, H., Rajasekaran, N.S., Wang, L., Egawa, T., Igarashi, K., Baltimore, D., Murphy, T.L., Murphy, K.M. Heme-mediated SPI-C induction promotes monocyte differentiation into iron-recycling macrophages. *Cell* 156(6): 1223-1234. 2014 (DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.069)
8. Jin, H., Arase, N., Hirayasu, K., Kohyama, M., Suenaga, T., Saito, F., Tanimura, K., Matsuoka, S., Ebina, K., Shi, K., Toyama-Sorimachi, N., Yasuda, S., Horita, T., Hiwa, R., Takasugi, K., Ohmura, K., Yoshikawa, H., Saito, T., Atsumi, T., Sasazuki, T., Katayama, I., L. Lanier, L., and Arase, H. Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111(10): 3787-3792. 2014 (DOI: 10.1073/pnas.1401105111)
9. Abe, M., Tahara, M., Sakai, K., Yamaguchi, H., Kanou, K., Shirato, K., Kawase, M., Noda, M., Kimura, H., Matsuyama, S., Fukuhara, H., Mizuta, K., Maenaka, K., Ami, Y., Esumi, M., Kato, A., Takeda, M. TMPRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J. Virol.* 87(21): 11930-11935. 2013. (DOI: 10.1128/JVI.01490-13)
10. Furukawa, A., Kamishikiryo, J., Mori, D., Toyonaga, K., Okabe, Y., Toji, A., Kanda, R., Miyake, Y., Ose, T., Yamasaki, S., Maenaka, K. Structural analysis for glycolipid recognition by the C-type lectins Mincle and MCL. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110(43): 17438-17443. 2013 (DOI: 10.1073/pnas.1312649110)
11. Minami, T., Kijima, T., Kohmo, S., Arase, H., Otani, Y., Nagatomo, I., Takahashi, R., Miyake, K., Higashiguchi, M., Morimura, O., Ihara, S., Tsujino, K., Hirata, K., Inoue, K., Takeda, Y., Kida, H., Tachibana, I., Kumanogoh, A. Overcoming chemoresistance of small-cell lung cancer through stepwise HER2-targeted antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and VEGF-targeted antiangiogenesis. *Sci. Rep.* 3:2669. 2013 (DOI: 10.1038/srep02669)
12. Imai, T., Koyanagi, N., Ogawa, R., Shindo, K., Suenaga, T., Sato, A., Arai, J., Kato, A., Kiyono, H., Arase, H., Kawaguchi, Y. Us3 kinase encoded by herpes simplex virus 1

- mediates downregulation of cell surface major histocompatibility complex class I and evasion of CD8⁺ T cells. *PLoS One* 8:e72050. 2013 (DOI: 10.1371/journal.pone.0072050)
13. Tanaka, Y., Suenaga, T., Matsumoto, M., Seya, T., Arase, H. Herpesvirus 6 glycoproteins B (gB), gH, gL, and gQ are necessary and sufficient for cell-to-cell fusion. *J. Virol.* 87(19): 10900-10903. 2013 (DOI: 10.1128/JVI.01427-13)
 14. Arase, N., Wataya-Kaneda, M., Oiso, N., Arase, H., Katayama, I. CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic mutations in c-kit. *Br. J. Dermatol.* 69(1): 201-204. 2013 (DOI: 10.1111/bjd.12265)
 15. Kurimoto, E., Kuroki, K., Yamaguchi, Y., Yagi-Utsumi, M., Igaki, T., Iguchi, T., Maenaka, K., Kato, K. Structural and functional mosaic nature of MHC class I molecules in their peptide-free form. *Mol. Immunol.* 55(3-4): 393-399. 2013 (DOI: 10.1016/j.molimm.2013.03.014)
 16. Kuroki, K., Hirose, K., Okabe, Y., Fukunaga, Y., Takahashi, A., Shiroishi, M., Kajikawa, M., Tabata, S., Nakamura, S., Takai, T., Koyanagi, S., Ohdo, S., Maenaka, K. The long-term immunosuppressive effects of disulfide-linked HLA-G dimer in mice with collagen-induced arthritis. *Hum. Immunol.* 74(4): 433-438. 2013 (DOI: 10.1016/j.humimm.2012.11.060.)
 17. Jiang, Y., Arase, N., Kohyama, M., Hirayasu, K., Suenaga, T., Jin, H., Matsumoto, M., Shida, K., L. Lanier, L., Saito, T. and Arase, H. Transport of misfolded endoplasmic reticulum proteins to the cell surface by MHC class II molecules. *Int. Immunol.* 25(4): 235-246. 2013 (DOI: 10.1093/intimm/dxs155)
 18. Wang, J., Shiratori, I., Uehori, J., Ikawa, M., Arase, H. Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILR α via modulation of integrin activation. *Nat. Immunol.* 14(1): 34-40, 2013 (DOI: 10.1038/ni.2456)
 19. Ihara, S., Kida, H., Arase, H., Tripathi, L.P., Chen, Y.A., Kimura, T., Yoshida, M., Kashiwa, Y., Hirata, H., Fukamizu, R., Inoue, R., Hasegawa, K., Goya, S., Takahashi, R., Minami, T., Tsujino, K., Suzuki, M., Kohmo, S., Inoue, K., Nagatomo, I., Takeda, Y., Kijima, T., Mizuguchi, K., Tachibana, I., Kumanogoh, A. Inhibitory roles of signal transducer and activator of transcription 3 in antitumor immunity during carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Res.* 72(12): 2990-2999. 2012 (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-4062)
 20. Giles, J., Shaw, J., Piper, C., Wong-Baeza, I., McHugh, K., Ridley, A., Li, D., Lenart, I., Antoniou, A.N., Digleria, K., Kuroki, K., Maenaka, K., Bowness, P., Kollnberger, S. HLA-B27 homodimers and free H chains are stronger ligands for leukocyte Ig-like receptor B2 than classical HLA class I. *J. Immunol.* 188(12): 6184-6193. 2012 (DOI: 10.4049/jimmunol.1102711)
 21. Payeli, S.K., Kollnberger, S., Osiris, Marroquin, B., Thiel, M., McHugh, K., Giles, J., Shaw, J., Kleber, S., Ridley, A., Wong-Baeza, I., Keidel, S., Kuroki, K., Maenaka, K., Wadle, A., Renner, C., Bowness, P. Inhibiting HLA-B27 homodimer-driven immune cell inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 64(10): 3139-3149. 2012 (DOI: 10.1002/art.34538)
 22. Yoshida, S., Mohamed, R.H., Kajikawa, M., Koizumi, J., Tanaka, M., Fugo, K., Otsuka, N., Maenaka, K., Yagita, H., Chiba, H., Kasahara, M. Involvement of an NKG2D ligand H60c in epidermal dendritic T cell-mediated wound repair. *J. Immunol.* 188(8): 3972-3979, 2012 (DOI: 10.4049/jimmunol.1102886)
 23. Hashiguchi, T., Ose, T., Kubota, M., Maita, N., Kamishikiryo, J., Maenaka, K. and Yanagi, Y. Crystallization strategy for the glycoprotein-receptor complex between measles virus hemagglutinin and its cellular receptor SLAM. *Protein Pept. Lett.* 19(4): 468-473. 2012 (DOI: 10.2174/092986612799789314)

24. Hirayasu, K., Ohashi, J., Kashiwase, K., Hananantachai, H., Naka, I., Ogawa, A., Takanashi, M., Satake, M., Nakajima, K., Parham, P., Arase, H., Tokunaga, K., Patarapotikul, J., Yabe, T. Significant association of KIR2DL3-HLA-C1 combination with cerebral malaria and implications for co-evolution of KIR and HLA. *PLoS Pathog.* 8(3): e10025652012 (DOI: 10.1371/journal.ppat.1002565)
25. Yamaji, O., Nagaishi, T., Totsuka, T., Onizawa, M., Suzuki, M., Tsuge, N., Hasegawa, A., Okamoto, R., Tsuchiya, K., Nakamura, T., Arase, H., Kanai, T., Watanabe, M. The development of colitogenic CD4⁺ T cells is regulated by IL-7 in collaboration with NK cell function in a murine model of colitis. *J. Immunol.* 188(6): 2524-2536. 2012 (DOI: 10.4049/jimmunol.1100371)
26. Arai, R., Tsuda, M., Watanabe, T., Ose, T., Obuse, C., Maenaka, K., Minami, A., Ohba, Y. Simultaneous inhibition of Src and Aurora kinases by SU6656 induces therapeutic synergy in human synovial sarcoma growth, invasion and angiogenesis in vivo. *Eur. J. Cancer* 48(15): 2417-2430. 2012 (DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.028)
27. Kojima, R., Kajikawa, M., Shiroishi, M., Kuroki, K., Maenaka, K. Molecular basis for herpesvirus entry mediator recognition by the human immune inhibitory receptor CD160 and its relationship to the cosignaling molecules BTLA and LIGHT. *J. Mol. Biol.* 413(4): 762-772. 2011 (DOI: 10.1016/j.jmb.2011.09.018)
28. Matsushita, H., Endo, S., Kobayashi, E., Sakamoto, Y., Kobayashi, K., Kitaguchi, K., Kuroki, K., Söderhäll, A., Maenaka, K., Nakamura, A., Strittmatter, S.M., Takai, T. Differential but competitive binding of Nogo protein and class I major histocompatibility complex (MHCI) to the PIR-B ectodomain provides an inhibition of cells. *J. Biol. Chem.* 286(29): 25739-25747. 2011(DOI: 10.1074/jbc.M110.157859)
29. Kamishikiryo, J., Fukuhara, H., Okabe, Y., Kuroki, K., Maenaka, K. Molecular basis for LLT1 recognition by human CD161 (NKR1A/KLRB1). *J. Biol. Chem.* 286(27): 23823-23830. 2011 (DOI: 10.1074/jbc.M110.214254)
30. Sakamoto, S., Pongkitwitoon, B., Sasaki-Tabata, K., Putalun, W., Maenaka, K., Tanaka, H., Morimoto, S. A fluorescent single domain antibody against plumbagin expressed in silkworm larvae for fluorescence-linked immunosorbent assay (FLISA). *Analyst* 136(10): 2056-2063. 2011 (DOI: 10.1039/C1AN15027H)
31. Sakamoto, S., Pongkitwitoon, B., Nakamura, S., Sasaki-Tabata, K., Tanizaki, Y., Maenaka, K., Tanaka, H., Morimoto, S. Construction, expression, and characterization of a single-chain variable fragment antibody against 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in the hemolymph of silkworm larvae. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 164(6): 715-728. 2011 (DOI: 10.1007/s12010-011-9168-4)
32. Arii, J., Wang, J., Morimoto, T., Suenaga, T., Akashi, H., Arase, H., and Kawaguchi, Y. A single-amino-acid substitution in herpes simplex virus 1 envelope glycoprotein B at a site required for binding to the paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha (PILR α) abrogates PILR α -dependent viral entry and reduces pathogenesis, *J. Virol.* 84(20): 10773-10783. 2010 (DOI: 10.1128/JVI.01166-10)
33. Arii, J., Goto, H., Suenaga, T., Oyama, M., Kozika-Hata, H., Imai, T., Minowa, A., Akashi, H., Arase, H., Kawaoka, Y., and Kawaguchi, Y. Non-muscle myosin IIA is a functional entry receptor for herpes simplex virus-1, *Nature* 467(7317): 859-862. 2010 (DOI: 10.1038/nature09420)
34. Hashiguchi, T., Ose, T., Kubota, M., Maita, N., Kamishikiryo, J., Maenaka, K. and Yanagi, Y. Structure of the measles virus hemagglutinin bound to its cellular receptor SLAM, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 18(2): 135-141. 2011 (DOI: 10.1038/nsmb.1969)
35. Kogure, A., Shiratori, I., Wang, J., L. Lanier, L., Arase, H. PANP is a novel O-glycosylated PILR α ligand expressed in neural tissues, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 405(3):

428-433. 2011 (DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.01.047)

36. Suenaga, T., Satoh, T., Somboonthum, P., Kawaguchi, Y., Mori, Y., and Arase, H. Myelin-associated glycoprotein mediates membrane fusion and entry of neurotropic herpesviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107(2): 866-871. 2010 (DOI: 10.1073/pnas.0913351107)

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

1. 荒瀬 尚, 「ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 分子複合体による新たな自己免疫疾患発症機構」, 臨床免疫・アレルギー科, 第 63 巻・第 2 号 187-192, 2015
2. Fukuhara H, Furukawa A, Maenaka K. New binding face of C-type lectin-like domains. *Structure (Cell Press)*. 2014 Dec 2;22(12):1694-6. doi: 10.1016/j.str.2014.11.001.
3. 荒瀬 規子, 金 暉, 荒瀬 尚, 「自己免疫疾患の新たな発症メカニズム」, 感染・炎症・免疫, 第 44 巻・第 2 号 67-69, 2014
4. 荒瀬 規子, 金 暉, 荒瀬 尚, 「自己免疫疾患の新たな発症メカニズム」, 細胞工学, 第 33 巻・第 7 号 762-763, 2014
5. 荒瀬 尚, 「ペア型レセプターによる免疫制御機構」, 細胞工学, 第 32 巻・第 12 号 1215-1219, 2013
6. 王 静, 荒瀬 尚, 「PILR α による好中球浸潤の抑制」, 臨床免疫・アレルギー科, 第 60 巻・第 5 号 492-497, 2013
7. 荒瀬 規子, 荒瀬 尚, 「MHC クラス II 分子による細胞内ミスフォールド蛋白質の提示」, 血液フロンティア, 第 23 巻・第 8 号 39-45, 2013
8. 王 静, 荒瀬 尚, 「急性炎症と PILR α 」, 週刊 医学のあゆみ「免疫グロブリン様受容体による免疫制御と疾患」, 第 245 巻・第 3 号 219-224, 2013
9. 喜多俊介, 前仲勝実, 福原秀雄 試料作製技術 タンパク質結晶の最前線、シーエムシー出版、pp.9-17, 2013
10. 福原秀雄, 陳甦内, 武田森, 前仲勝実 モルビリウイルス属の細胞侵入機構 YAKUGAKU ZASSHI Vol. 133, pp.549 -559 2013
11. 前仲勝実, 加藤晃一 創薬に向けた構造生物学 YAKUGAKU ZASSHI Vol. 133, pp.507 -507, 2013
12. Kuroki K, Furukawa A, Maenaka K. Molecular recognition of paired receptors in the immune system. *Front Microbiol*, Vol.3, pp.429, 2012
13. 前仲 勝実, 薬系免疫学(南江堂第2版) 共編者, 2012

(3) 国際学会発表及び主要な国内学会発表

- ① 招待講演 (国内会議 31 件、国際会議 14 件)

国内会議

1. 荒瀬 尚, 「Cellular misfolded proteins rescued from protein degradation by MHC class II molecules are targets for autoimmune diseases」, 理研セミナー, 理化学研究所(横浜), 2015 年 2 月 9 日
2. 荒瀬 尚, 「自己免疫疾患の新たな標的分子:ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 分子複合体」, 第 22 回自己抗体と自己免疫シンポジウム, 丸ビルホール(東京), 2015 年 2 月 7 日

3. 荒瀬 尚, 「ペア型レセプター-PILR による糖鎖認識を介した免疫制御機構」, 第 12 回糖鎖学コンソーシアムシンポジウム, 東京医科歯科大学鈴木章夫記念講堂(東京), 2014 年 12 月 4 日
4. 荒瀬 尚, 「ペア型レセプターを介した宿主病原体相互作用」, 千葉大学感染症グローバルネットワークフォーラム 2014, 千葉大学医学部記念講堂(千葉), 2014 年 11 月 15 日
5. 荒瀬 尚, 「Cellular misfolded proteins transported to the cell surface by MHC class II molecules are targets for autoantibodies」, Novo Nordisk Innovation Summit 2014, 東京大学(東京), 2014 年 10 月 2 日
6. 荒瀬 尚, 「ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 分子複合体による新たな自己免疫疾患発症機構」, 第 57 回日本臨床検査医学会近畿支部総会, 神戸国際会議場(神戸), 2014 年 9 月 20 日
7. 荒瀬 尚, 「ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 分子複合体による新たな自己免疫疾患発症機構」, Meet The Expert, 熊本大学医学部(熊本), 2014 年 9 月 9 日
8. 荒瀬 尚, 「ミスフォールド蛋白質/MHC クラス II 分子複合体による新たな自己免疫疾患発症機構」, 第 21 回リウマチ・膠原病セミナー, 広島大学病院(広島), 2014 年 7 月 31 日
9. 荒瀬 尚, 「HLA クラス II /ミスフォールド蛋白質複合体と自己免疫疾患」, 静岡リウマチネットワーク学術講演会, ホテルアソシア静岡(静岡), 2014 年 7 月 12 日
10. 荒瀬 尚, 「病原体とペア型レセプター」, 第 31 回日本産婦人科感染症研究会学術集会, 神戸国際会議場(神戸), 2014 年 6 月 8 日
11. 荒瀬 尚, 「HLA クラス II 分子/ミスフォールド蛋白質複合体と自己免疫疾患—様々な自己抗体に対応する新たな標的分子複合体—」, 山形国際ホテル(山形市), 2014 年 3 月 6 日
12. 荒瀬 尚, 「PILR α の糖鎖認識機構と機能」, 糖鎖免疫 2014, 東京医科歯科大学(東京), 2014 年 2 月 18 日
13. 前仲 勝実, 「免疫系受容体 LILR ファミリーの構造と創薬への試み」, 千里ライフサイエンスセミナー-E3「創薬関連分子の構造生物学の最前線」, コーディネーター・講演, 千里ライフサイエンスセンタービル(大阪), 2013 年 10 月 16 日
14. 荒瀬 尚, 「HLA クラス II /ミスフォールド蛋白質複合体と自己免疫疾患」, 第 13 回日臨床免疫セミナー in KYOTO, ウェスティン都ホテル京都, 2013 年 10 月 5 日
15. 荒瀬 尚, 「ペア型レセプターとウイルス感染制御」, 第 17 回日山梨ウイルス研究会, 古名屋ホテル(甲府市), 2013 年 10 月 3 日
16. 前仲 勝実, 「自己免疫疾患に関わる HLA クラス I 分子による免疫制御の分子基盤」, 日本脊椎関節炎学会第 23 回学術集会 特別講演, 京王プラザホテル(東京), 2013 年 9 月 14 日
17. 荒瀬 尚, 「病原体とペア型レセプター」, 第 67 回日本細菌学会東北支部総会, 東北大学(宮城), 2013 年 8 月 30 日
18. 荒瀬 尚, 「ペア型レセプターと自己免疫疾患」, 第 7 回日箱根カンファレンス, 淡路夢舞台国際会議場(淡路市), 2013 年 8 月 24 日
19. 荒瀬 尚, 「MHC クラス II 分子と自己抗体」, 免疫サマースクール 2013, ザ・ルイガンズ(福岡), 2013 年 8 月 1 日

20. 荒瀬 尚, 「ペア型レセプターを介したヘルペスウイルスの感染機構」, 第 5 回 HZ・S 研究会, インターコンチネンタル東京(東京), 2013 年 2 月 2 日
21. 荒瀬 尚, 「ペア型レセプターを介したヘルペスウイルスの感染機構」, 第 8 回中国研究皮膚科セミナー, 岡山コンベンションセンター(岡山市), 2012 年 11 月 17 日
22. 荒瀬 尚, 「ペア型レセプター-PILR のリガンド認識における糖鎖修飾の機能」, 第 12 回日本蛋白質科学会年会, 名古屋国際会議場(愛知), 2012 年 6 月 21 日
23. 前仲 勝実, 「ヒト Killer cell Ig-like receptor 群の NK 細胞アロ反応性の構造基盤」, 第 7 1 回日本癌学会学術総会, さっぽろ芸文館(札幌), 2012 年 9 月 20 日
24. 前仲勝実, 「表面タンパク質の不安定な複合体の分子解析」, 日本蛋白質科学会・ワークショップ, 大阪, 2011 年 6 月
25. 前仲勝実, 「モルビリウイルス属の細胞侵入と免疫制御の分子基盤」, 日本分子生物学会年会・日本生化学会大会合同大会, 神戸, 2010 年 12 月 7 日-10 日
26. 末永忠広, 「荒瀬尚, 神経組織指向性 α ヘルペスウイルスのエントリーレセプター」, 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010 年 11 月 7 日-9 日
27. 前仲勝実, 「モルビリウイルス属のワクチンの有効性の分子基盤」, 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010 年 11 月 7 日-9 日
28. 前仲勝実, 「単純ヘルペスウイルス表面タンパク質 gB のヒト PILR 受容体を介した侵入機構の分子基盤」, 第 34 回阿蘇シンポジウム, 阿蘇, 2010 年 7 月 30 日-31 日
29. 前仲勝実, 「麻疹ウイルスの細胞侵入機構」, 第 10 回日本蛋白質科学会年会, 札幌, 2010 年 6 月 16 日-18 日
30. 荒瀬尚, 「ペア型レセプターを介したヘルペスウイルス感染制御機構」, 日本食品免疫学会次世代シンポジウム, 東京, 2010 年 1 月 18 日
31. Hisashi Arase, “Regulation of herpesvirus infection by paired receptors”, 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪市, 2009 年 12 月 2 日

国際会議

1. Hisashi Arase, “Cellular misfolded proteins rescued from protein degradation by MHC class II molecules are targets for autoantibodies in autoimmune diseases”, Immunology at the Forefront, the 6th IFRc International Symposium, Osaka (Japan), Feb. 24th 2015.
2. Hisashi Arase, “Cellular misfolded proteins complexed with MHC class II molecules are targets for autoimmune diseases”, The 4th Bizab Innunology Symposium at University of Tokushima, Tokushima (Japan), Jan. 29th 2015.
3. Hisashi Arase, “Cellular misfolded proteins complexed with MHC class II molecules are targets for autoantibodies in autoimmune diseases”, France-Japan Workshop, Cassis (France), Oct. 23th 2014.
4. Hisashi Arase, “Paired receptors in host pathogen interaction”, 2014 NHRI/IBMS Joint International Conference on Inflammation & Disease, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica(Taiwan), Oct. 16th 2014.
5. Takashi Saitoh, Takao Nomura, Jiro Sakamoto, Kosuke Kakita, Atsushi Furukawa, Masahiro Anada, Shunichi Hashimoto, Hisashi Arase, Katsumi Maenaka, NMR study of the interaction between the sialyl T antigen-containing glycoprotein B of Herpes Simplex Virus 1 and immune receptor PILR α , XXVI International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Dallas, Texas, USA, Aug. 24-29, 2014.

6. Hisashi Arase, “Regulation of Immune Response by Paired Receptors”, Taishan Academic Forum on Cancer & Immune Signaling Pathways And First Session Stem Cell Immunology Qilu International Forum, Yantai (China), Aug. 10th 2014.
7. Nomura, T., Sakamoto, J., Kakita, K., Oosaka, F., Furukawa, A., Anada, M., Hashimoto, S., Kuroki, K., Ose, T., Arase, H., Saitoh, T., and Maenaka, K., "Importance of sialic acid in the glycoprotein derived from HSV-1 for the interaction with PILR α ", The 28th Annual Symposium of The Protein Society, San Diego, CA, July 27th, 2014.
8. Hisashi Arase, “Regulation of Immune Response by Paired Receptors”, The 3rd NIF Winter School on Advanced Immunology, Awaji (Japan), Jan. 23th 2014.
9. Hisashi Arase, “Misfolded proteins complexed with MHC class II molecules are targeted by autoantibodies”, 日独免疫セミナー, 日本平ホテル (Japan), Dec. 5th 2013.
10. Katsumi Maenaka, “Chair, International Conference on Structural Genomics 2013 – Structural Life Science– (ICSG2013-SLS)”, Sapporo, Jul. 27th -Aug. 1st, 2013.
11. Kimiko Kuroki, Haruki Matsubara, Yoichi Watanabe, Yuko Fukunaga, Ryo Kanda, Jun Kamishikiryo, Hathairat Thananchai, Tariro Makadzange, Tao Dong, Sarah Rowland-Jones, Toyoyuki Ose, and Katsumi Maenaka, “Structural basis for immune regulation of cell surface receptors in HIV infection”, The 13th Kumamoto AIDS Seminar. Kumamoto, Oct. 25th, 2012.
12. Hisashi Arase, “Regulation of herpesvirus infection by paired receptors”, 45th Joint Working Conference on Immunology and Viral Disease, Stanford University, CA, (USA), Jun. 22th 2012.
13. Hisashi Arase, “Crucial role of glycan binding receptors in herpesvirus infection”, 1st Asia Pacific Workshop, Seoul, Korea, Jul.15th -17th 2010.
14. Hisashi Arase, “Crucial Role of Sialic Acid Binding Receptors in Herpes Virus Infection”, 2010 Annual Conference of the Society for Glycobiology, St. Pete Beach, FL, U.S.A, Nov.7th -10th 2010.

② 口頭発表 (国内会議 38 件、国際会議 10 件)

国内会議

1. Noriko Arase, Atsushi Tanemura, You Reiri, Megumi Nishioka, Jin Hui, Hisashi Arase, Ichiro Katayama, “Inhibition of melanogenesis by HLA class II molecules”, 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会, ホテル阪急エキスポパーク(大阪), 2014 年 12 月 14 日
2. Hiwa Ryosuke, Ohmura Koichiro, Arase Noriko, Jin Hui, Hirayasu Kouyuki, Kohayama Masako, Suenaga Tadahiro, Matsuoka Sumiko, Iwatani Hirotsugu, Atsumi Tatsuya, Terao Chikashi, Mimori Tsuneyo, Arase Hisashi, “Myeloperoxidase/HLA class II complexes are targets for autoantibodies in microscopic polyangiitis”, 第 43 回日本免疫学会学術集会, 国立京都国際会館(京都), 2014 年 12 月 12 日
3. Kishida Kazuki, Arase Hisashi, “Processing of cellular misfolded protein complexed with MHC class II molecules”, 第 43 回日本免疫学会学術集会, 国立京都国際会館(京都), 2014 年 12 月 11 日
4. Kohyama Masako, Kishida Kazuki, Arase Hisashi, “PILR α negatively regulates size of adipose tissue by controlling monocyte mobility”, 第 43 回日本免疫学会学術集会, 国立京都国際会館(京都), 2014 年 12 月 11 日
5. Jin Hui, Arase Noriko, Matsuoka Sumiko, Hirayasu Kouyuki, Kohayama Masako, Suenaga Tadahiro, Nakamaru Yuji, Imatani Yoshinori, Katayama Ichiro, Arase Hisashi,

- “MHC class II-restricted recognition of self-antigen/MHC class II complexes by autoantibodies”, 第 43 回日本免疫学会学術集会, 国立京都国際会館(京都), 2014 年 12 月 10 日
6. 末永忠広, 荒瀬尚, 「CRISPR/Cas9 システムを用いた DNA ウイルスのゲノム改変」, 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, パシフィコ横浜(横浜), 2014 年 11 月 12 日
 7. 金暉, 荒瀬規子, 平安恒幸, 香山雅子, 末永忠広, 松岡須美子, 斉藤隆, Lewis L. Lanier, 荒瀬尚, 「MHC クラス II 分子によって細胞外へ輸送された細胞内ミスフォールド蛋白質が自己抗体の標的分子である」, 第 24 回 Kyoto T cell Conference, 京都大学(京都市), 2014 年 5 月 17 日
 8. Jin Hui, Arase Noriko, Kohayama Masako, Saito Fumiji, Hirayasu Kouyuki, Matsumoto Maki, Shida Kyoko, Suenaga Tadahiro, Saito Takashi, Katayama Ichiro, Lanier Lewis L., Arase Hisashi, “Rheumatoid factor binding to IgG heavy chain presented on HLA-DR is associated with Rheumatoid Arthritis susceptibility”, 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2013 年 12 月 13 日
 9. Tanimura Kenji, Suenaga Tadahiro, Jin Hui, Hirayasu Kouyuki, Arase Noriko, Kohayama Masako, Ebina Yasuhiko, Yasuda Shinsuke, Horita Tetsuya, Katayama Ichiro, Atsumi Tatsuya, Yamada Hideo, Arase Hisashi, “ β 2-glycoprotein I presented on MHC class II molecules are recognized by autoantibodies in antiphospholipid syndrome”, 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2013 年 12 月 13 日
 10. Kishida Kazuki, Kohyama Masako, Kurashima Yosuke, Wang Jing, Hirayasu Kouyuki, Suenaga Tadahiro, Kiyono Hiroshi, Kunisawa Jun, Arase Hisashi, “PILR α negatively regulates DSS induced experimental colitis”, 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2013 年 12 月 12 日
 11. Arisawa Fuminori, Arase Hisashi, “Thymic epithelial cell-derived exosomes are responsible for MHC class II expression on thymocytes”, 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2013 年 12 月 12 日
 12. Hirayasu Kouyuki, Saito Fumiji, Horiguchi Yasuhiko, Nagai Hiroki, Arase Hisashi, “Immune sensing system for immunoglobulin degradation by bacteria”, 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2013 年 12 月 11 日
 13. Ami Takahashi, Kimiko Kuroki and Katsumi Maenaka, “The recognition of HLA-G2/G6 for a mouse inhibitory immune receptor PIR-B”, 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2013 年 12 月 11 日
 14. 末永忠広, 森康子, 荒瀬尚, 「水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の膜融合メカニズムの解析」, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場(神戸市), 2013 年 11 月 10 日
 15. 末永忠広, 松本麻紀, 有澤史倫, 森康子, 荒瀬尚, 「水痘帯状疱疹ウイルス(VZV) glycoprotein H (gH)受容体の解析」, 第 28 回ヘルペスウイルス研究会, 淡路夢舞台国際会議場(淡路市), 2013 年 5 月 31 日
 16. Hisashi Arase, “Misfolded ER proteins transported to the cell surface by MHC class II molecules are targeted by autoantibodies”, Immune Regulation by Immunoreceptors, 筑波大学(つくば市), 2013 年 4 月 12 日
 17. Jing Wang, “Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILR α via modulation of integrin activation”, Immune Regulation by Immunoreceptors, 筑波大学(つくば市), 2013 年 4 月 12 日

18. Fuminori Arisawa, Jing Wang, Tadahiro Suenaga, Hisashi Arase, “Human cytomegalovirus UL10 regulates immune response via inhibitory PILR α ”, 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸国際会議場 (兵庫), 2012 年 12 月 6 日
19. Yan Jiang, Hui Jin, Masako Kohyama, Noriko Arase, Kouyuki Hirayasu, Tadahiro Suenaga, Maki Matsumoto, Kyoko Shida, Lewis L. Lanier, Takashi Saito, Ichiro Katayama and Hisashi Arase, “Transport of misfolded ER proteins to the cell surface by MHC class II molecules”, 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸国際会議場 (神戸), 2012 年 12 月 6 日
20. Jing Wang, Ikuo Shiratori, Junji Uehori, Masahito Ikawa, Hisashi Arase, “Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILR α via modulation of integrin activation”, 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸国際会議場 (兵庫), 2012 年 12 月 5 日
21. 田中悠喜, 末永忠広, 松本麻紀, 森康子, 荒瀬尚, 「ヘルペスウイルス 6 型の膜融合は gB, gH, gL, gQ によって引き起こされる」, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, グランキューブ大阪 (大阪), 2012 年 11 月 13 日
22. 末永忠広, 松本麻紀, 有澤史倫, 森康子, 荒瀬尚, 「水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の感染におけるシアル酸の役割」, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, グランキューブ大阪 (大阪), 2012 年 11 月 13 日
23. 谷村憲司, 小嶋伸恵, 荒瀬尚, 山田秀人, 「妊娠中の水痘初感染により子宮内胎児死亡に至った 1 例」, 第 27 回ヘルペスウイルス研究会, あいち健康プラザ健康宿泊館プラザホール(愛知), 2012 年 6 月 7 日
24. 末永忠広, 松本麻紀, 有澤史倫, 森康子, 荒瀬尚, 「水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の膜融合におけるシアル酸の役割」, 第 27 回ヘルペスウイルス研究会, あいち健康プラザ健康宿泊館プラザホール(愛知), 2012 年 6 月 7 日
25. 王 静, 「炎症応答における抑制化レセプター-PILR α の役割」, 第 40 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2011 年 11 月 29 日
26. 上堀淳二, 「PILR による CD45 を介した CD8 T 細胞活性化機構」, 第 40 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2011 年 11 月 28 日
27. 香山雅子, 「Red pulp macrophage の脾臓に存在する前駆細胞の同定」, 第 40 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2011 年 11 月 27 日
28. 荒瀬尚, 「ペア型レセプターを標的とした免疫・感染制御技術の開発」, CREST「免疫機構」領域 第二回シンポジウム, 野村コンファレンスプラザ日本橋(東京), 2011 年 9 月 30 日
29. 末永忠広, 松本麻紀, 森康子, 荒瀬尚, 「水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の膜融合機序の解析」, 第 26 回ヘルペスウイルス研究会, 大阪アカデミア(大阪市), 2011 年 6 月 4 日
30. 末永忠広, 有澤史倫, 佐藤毅史, Pranee Somboonthum, 森康子, 川口寧, 荒瀬尚, 「ヘルペスウイルス感染における神経組織指向性レセプター」, 第 25 回ヘルペスウイルス研究会, 浜松市, 2010 年 5 月 27 日-29 日
31. 末永忠広, 荒瀬尚, 「新規神経指向性ヘルペスウイルスレセプターの同定と解析」, 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010 年 5 月 20 日-22 日
32. 平安恒幸, 「KIR 遺伝子多型とマラリア重症化との関連—KIR に働く自然選択との関わり—」, 第 9 回沖縄フォーラムプログラム, 宜野湾市, 2010 年 2 月 10 日-12 日
33. Tadahiro Suenaga, Fuminori Arisawa, Hisashi Arase, “Immune Evasion of Varicella-Zoster

- Virus (VZV) via Siglec-7”, 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪市, 2009 年 12 月 2 日
34. YAMAGUCHI Munechika, KUROKI Kimiko, TABATA Shigekazu, MAITA Nobuo, OSE Toyoyuki, KAJIKAWA Mizuho, NAKAMURA Seiko, WANG Jing, SATOH Takeshi, ARASE Hisashi and MAENAKA Katsumi, “Molecular basis for recognition of Paired Immunoglobulin Like type2 Receptor (PILR) α to glycoprotein B (gB) of herpes simplex virus-1 (HSV-1)”, 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会、大阪 2009 年 12 月 2 日-4 日
 35. 木檜周, 白鳥行大, 王静, 荒瀬尚, “PILR-L2 is a novel PILR α ligand expressed in the brain”, 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪, 2009 年 12 月 2 日
 36. 末永忠広, 有澤史倫, 佐藤毅史, Pranee Somboonthum, 森康子, 荒瀬尚, 「水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の新規エントリーレセプター」, 第 57 回日本ウイルス学会, 東京, 2009 年 10 月 26 日
 37. 木檜周, 大道寺智, 上田真世, 中屋隆明, 荒瀬尚, 「Hemopexin による新たなインフルエンザ感染防御機構」, 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009 年 10 月 26 日
 38. 山口宗親, 黒木喜美子, 田畑栄一, 真板宣夫, 梶川瑞穂, 尾瀬農之, 中村聖子, 王静, 佐藤毅, 荒瀬尚, 前仲勝実, 「Paired Immunoglobulin (Ig) Like type 2 Receptor(PILR) α による Glycoprotein B(gB)認識機構の解明」, 第 57 回日本ウイルス学会・学術集会, 東京, 2009 年 10 月 26 日

国際会議

1. Tadahiro Suenaga, Fuminori Arisawa, Maki Matsumoto, Hisashi Arase, “Sialic Acids on N-glycosylated VZV gB are Required for Membrane Fusion Mediated by Myelin-associated Glycoprotein (MAG)”, The 39th Annual International Herpesvirus Workshop (IHW2014), Kobe International Exhibition Hall (Japan), Jul. 19th 2014.
2. Nomura, T., Sakamoto, J., Kakita, K., Oosaka, F., Furukawa, A., Anada, M., Hashimoto, S., Kuroki, K., Ose, T., Arase, H., Saitoh, T., and Maenaka, K., "Importance of sialic acid in the glycoprotein derived from HSV-1 for the interaction with PILR α ”, The 28th Annual Symposium of The Protein Society, San Diego, CA, July 27th, 2014.
3. Tadahiro Suenaga, Yuki Tanaka, Misako Matsumoto, Tsukasa Seya, Hisashi Arase, “Herpesvirus 6 Glycoprotein B (gB), gH, gL and gQ are Necessary and Sufficient for Cell-to-Cell Fusion”, 38th International Herpesvirus Workshop, Grand Rapids, Michigan (USA), Jul. 21th 2013.
4. Yuki Tanaka, “Human Herpesvirus 6 Glycoprotein B (gB), gH, gL, gQ1 and gQ2 Mediate Membrane Fusion”, The 2nd Meeting on RNA and Biofunctions-Asia Study, ホテルレオパレス博多(福岡), Jan. 11th 2013.
5. Jing Wang, Ikuo Shiratori, Junji Uehori, Masahito Ikawa & Hisashi Arase, “Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILR α via modulation of integrin activation”, IEIIS2012, National Center of Sciences Building (東京), Oct. 25th 2012.
6. Tadahiro Suenaga, “Newly Identified Varicella-Zoster Virus(VZV) gB Receptor that Mediates Membrane Fusion and VZV Entry into Hematopoietic Cells”, 36th International Herpesvirus Workshop, Gdansk (Poland), Jul. 24th 2012.
7. Tadahiro Suenaga, Fuminori Arisawa, Yasuko Mori, Hisashi Arase, “A Varicella-Zoster Virus entry receptor that expresses on hematopoietic cells”, San Servolo, Venice (Italy), Oct.13th 2012.
8. Tadahiro Suenaga, “Interaction between Siglec and Varicella-Zoster Virus (VZV)”, 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug. 22th -27th, 2010.

9. Tadahiro Suenaga, Fuminori Arisawa, Takeshi Satoh, Pranee Somboonthum, Yasuko Mori, Yasushi Kawaguchi and Hisashi Arase, “Myelin-Associated Glycoprotein Associates with gB and is Involved in Membrane Fusion during Neurotropic Herpesvirus Infection”, 35th International Herpesvirus Workshop, Salt Lake City, Utah, (U.S.A), Jul.25th -28th, 2010.
10. Tadahiro Suenaga, “A Varicells-Zoster Virus entry receptor that mediates membrane fusion and infection”, 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus. Kobe (Japan), Oct. 6th 2009.

③ ポスター発表 (国内会議 5 件、国際会議 5 件)

国内会議

1. Tadahiro Suenaga, Hisashi Arase, “Engineering of large viral DNA genomes using the CRISPR-Cas9 system”, 第 13 回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 奈良県新公会堂(奈良), 2014 年 9 月 24 日
2. Kouyuki Hirayasu, Fumiji Saito, Hiroki Nagai, Kyoko Shida, Noriko Arase, Yasuhiko Horiguchi, Yuji Nakamaru, Ichiro Katayama, Hisashi Arase, “Immune sensing system for bacterially degraded immunoglobulin via activating receptor DIR”, 第 13 回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 奈良県新公会堂(奈良), 2014 年 9 月 24 日
3. Kohyama Masako, Wang Jing Kishida Kazuki, Arase Hisashi, “PILR α negatively regulates monocyte mobility”, 第 42 回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ(千葉市), 2013 年 12 月 11 日
4. 青木亨丞, 福原秀雄, 黒木喜美子, 武田森, 末永忠広, 荒瀬尚, 前仲勝実, 「単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) の glycoprotein B (gB) と myelin associated glycoprotein (MAG) との相互作用解明」, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸国際会議場(神戸市), 2013 年 11 月 10 日
5. Fuminori Arisawa, Jing Wang, Tadahiro Suenaga, Hisashi Arase, “Human cytomegalovirus UL10 regulates immune response via inhibitory PILR α ”, 第 11 回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 淡路夢舞台国際会議場(兵庫), 2012 年 9 月 12 日
6. Yuki Tanaka, Tadahiro Suenaga, Maki Matsumoto, Yasuko Mori, Hisashi Arase, “Glycoprotein B (gB), gH, gL, gQ1 and gQ2 of Human Herpesvirus 6 Mediate Membrane Fusion”, 第 11 回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 淡路夢舞台国際会議場(兵庫), 2012 年 9 月 12 日
7. 有澤史倫, 末永忠広, 森康子, 荒瀬尚, 「水痘帯状疱疹ウイルス感染における glycoprotein B の糖鎖修飾の役割」, 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010 年 11 月 7 日-9 日

国際会議

1. Hui Jin, Lewis L. Lanier and Hisashi Arase, “Cellular misfolded proteins rescued from protein degradation by MHC class II molecules are targets for autoantibodies in autoimmune diseases”, Keystone Symposia on Autoimmunity and Tolerance, Keystone (U.S.A), Feb. 2th -8th, 2015.
2. Hui Jin, Noriko Arase, Kouyuki Hirayasu, Masako Kohyama, Tadahiro Suenaga, Fumiji Saito, Kenji Tanimura, Sumiko Matsuoka, Kosuke Ebina, Kenrin Shi, Shinsuke Yasuda, Tetsuya Horita, Ryosuke Hiwa, Kiyoshi Takasugi, Koichiro Ohmura, Hideki Yoshikawa, Takashi Saito, Tatsuya Atsumi, Takehiko Sasazuki, Ichiro Katayama, Lewis L. Lanier, Hisashi Arase, “Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis Specifically Recognize IgG Heavy Chain Complexed with HLA-DR, Which is Strongly Associated with Rheumatoid Arthritis Susceptibility”, The 15th Annual European Congress of Rheumatology EULAR

2014, Paris(France), June 13th 2014.

3. Kimiko Kuroki, Haruki Matsubara, Ryo Kanda, Jun Kamishikiryo, Toyoyuki Ose, Yuko Fukunaga, Katsumi Maenaka, “Structural basis for recognition of nonclassical MHC molecule HLA-G by the LILRB1”, International Conference on Structural Genomics 2013 -Structural Life Science, Sapporo, July 29th – August 1st 2013.
4. Kimiko Kuroki, Yuki Okabe, Kaoru Hirose, Yuko Fukunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Odo, Katsumi Maenaka. “Immunosuppressive effects of treatment with HLA-G dimer in collagen-induced mouse arthritis”, 6th International conference on HLA-G (Paris), July 9th, 2012.
5. Haruki Matsubara, Kimiko Kuroki, Hideo Fukuhara, Jun Kamishikiryo, Toyoyuki Ose, Yuko Fukunaga, Katsumi Maenaka. “Structural basis for HLA-G recognition of the Leukocyte Ig-like receptor B1 (LILRB1)”, 6th International conference on HLA-G (Paris), July 9th, 2012.
6. Junji Uehori, Jin Hui, Fuminori Arisawa, Jiang Yan, Jing Wang, Amane Kogure, Kouyuki Hirayasu, Fumiji Saito, Tadahiro Suenaga and Hisashi Arase. “Identification of a protein ligand for DCIR”, 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug.22 -27, 2010.

(4)知財出願

①国内出願 (3 件)

1. 免疫用ペプチド、それを含む免疫疾患用医薬組成物、および免疫疾患の予防または治療方法、荒瀬尚、岸田一輝 2015 年 3 月 x 日、特願 2015-068043
2. 自己抗体の検出方法、自己免疫疾患の羅漢の可能性を試験する方法、自己抗体の検出および自己免疫疾患用の試験試薬、荒瀬規子、荒瀬尚、金暉、谷村憲司、国立大学法人大阪大学、2014 年 1 月 17 日、特願 2013-148833
3. ヘルペスウイルスの感染症の治療または予防のための医薬組成物、川口寧、有井潤、荒瀬尚、国立大学法人東京大学、2010 年 3 月 26 日、特願 2012-507090

②海外出願 (1件)

1. 自己抗体の検出方法、自己免疫疾患の羅漢の可能性を試験する方法、自己抗体の検出および自己免疫疾患用の試験試薬、荒瀬規子、荒瀬尚、金暉、谷村憲司、国立大学法人大阪大学、2014 年 1 月 17 日、PCT/JP2014/050796

(5)受賞・報道等

① 受賞

1. 荒瀬 尚、平成 25 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞 研究部門、ヘルペスウイルスの感染機構と感染制御法の研究、2013 年 4 月 16 日
2. 荒瀬 尚、第 14 回免疫学会賞、ペア型レセプターによる免疫制御機構の研究、2011 年 11 月 28 日

②マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 日刊工業新聞、抗リン脂質抗体症候群 発症の仕組み解明、2015 年 3 月 3 日
2. 日刊工業新聞、単純ヘルペスの感染機構の解明、2014 年 6 月 4 日
3. 日本経済産業新聞、単純ヘルペス 感染防ぐ、2014 年 7 月 14 日
4. 朝日新聞、関節リウマチ「主犯」を発見、2014 年 2 月 25 日

5. 日刊工業新聞、自己免疫疾患の発症機構を解明、2014年2月25日
6. 日本経済新聞、関節リウマチ原因の一端発見、2014年3月11日
7. 科学新聞、自己免疫疾患の発症機構 新たに発見、2014年3月21日
8. 日刊工業新聞、母体の免疫細胞から胎児守るたんぱく質、2013年1月23日
9. 読売新聞、炎症抑制たんぱく質確認、2012年11月25日
10. 科学新聞、炎症の強さ調節分子の発見、2012年11月23日
11. 毎日新聞、炎症制御物質を解明、2012年11月22日
12. 日本経済新聞、水痘・帯状疱疹の原因ウイルス 感染の仕組みを解明、2009年12月22日

プレス発表

平成26年5月21日

免疫受容体を介した単純ヘルペスウイルス感染機構の解明
～感染、免疫現象を制御する糖タンパク質の新たな認識機構～
概要

北海道大学 大学院薬学研究院の前仲 勝実 教授、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター/微生物病研究所の荒瀬 尚 教授の共同研究グループは、単純ヘルペスウイルスが感染時に利用する宿主の免疫系受容体が、どのようにウイルス表面に存在する糖タンパク質を認識し、ウイルスの侵入を許しているのか、また免疫系をどのように調節しているのか、その分子機構を解明しました。

平成26年2月19日

関節リウマチ等の自己免疫疾患の新たな発症機構を発見
—自己免疫疾患の診断薬・治療薬開発へ繋がる新たな分子機構—
概要

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター/微生物病研究所の荒瀬尚教授らの研究グループは、自己免疫疾患で産生される自己抗体が、異常な分子複合体(変性蛋白質と主要組織適合抗原との分子複合体)を認識することを発見し、それが自己免疫疾患の発症に関与していることを突き止めました。

平成24年11月12日

炎症の強さの調整機構を発見
—アレルギー疾患など炎症性疾患の病因解明・治療薬開発に期待—
概要

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター/微生物病研究所の王静研究員と荒瀬尚教授らの研究グループは、マウスの実験から炎症の強さを調節する分子 PILR α を発見しました。

平成21年12月22日

水痘帯状疱疹ウイルスの感染メカニズムを解明

(新型の抗ヘルペスウイルス薬開発に道)

大阪大学免疫学フロンティアセンター／微生物病研究所の荒瀬尚教授、末永忠広助教らの研究グループは、水痘(みずぼうそう)や帯状疱疹等の感染症を引き起こす水痘帯状疱疹ウイルスの神経組織への感染の分子メカニズムを解明しました。

(6)成果展開事例

①社会還元的な展開活動

- 本研究で発見した関節リウマチの発症機構は、今までに考えられて来たのとはことなる自己免疫疾患の発症機序としてサイエンス誌でも取り上げて紹介されている。今後、本研究成果が、応用、利用されることによって自己免疫疾患の診断、治療に大きく貢献することが期待される。

§5 最後に

本研究成果の特記すべき成果として抑制化ペア型レセプターを介した熱帯熱マラリア原虫による新たな免疫逃避機構の分子機構、および活性化ペア型レセプターによる破損抗体の認識機構が明らかになった。これらの研究成果は、熱帯熱マラリアや難治性細菌感染に対するワクチン開発や治療薬開発へ大きな貢献が期待される。また、ペア型レセプターの解析から派生して明らかになったMHCクラスII分子によるミスフォールド蛋白質の提示能は、種々の自己免疫疾患の原因である可能性があり、今後、自己免疫疾患の診断、治療に非常に重要な研究成果である。さらに、本研究により免疫応答を抗原特異的に抑制する方法も明らかになり、アレルギー、自己免疫疾患の治療法開発に大きな貢献をすることが期待される。

研究室風景

荒瀬グループ





前仲グループ

