荒瀬 尚 博士
略歴と研究業績

2026 年 11 月

公益財団法人 武田科学振興財団

荒瀬（あらせ） 尚（ひさし） 博士 略歴



学歴・職歴

1990 年 3 月　北海道大学 医学部 卒業

1994 年 3 月　北海道大学 大学院医学研究科博士課程 修了

1994 年 4 月　千葉大学 医学部 附属高次機能制御研究センター
遺伝子情報分野 助手

2000 年 8 月　カリフォルニア大学 サンフランシスコ校 研究員

2002 年 8 月　千葉大学 大学院医学研究院 遺伝子制御学 助教授

2004 年 2 月　大阪大学 微生物病研究所 免疫化学分野 助教授

2006 年 6 月～　大阪大学 微生物病研究所 免疫化学分野 教授

2007 年 10 月～　大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室 教授

2019 年 4 月～　大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 副拠点長

受賞歴

2011 年　第 14 回 日本免疫学会賞

2013 年　科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)

2020 年　第 63 回 野口英世記念医学賞

2021 年　第 58 回 ベルツ賞

2023 年　第 4 回 太田原豊一賞

2025 年　持田記念学術賞

荒瀬 尚 博士　研究略歴

NKT 細胞、NK 細胞の研究

荒瀬尚博士は、1990 年に北海道大学医学部を卒業後、北海道大学免疫科学研究所（現・遺伝子病制御研究所）病理部門の小野江和則教授の研究室に進学し、胸腺細胞の分化機構の研究を開始した。その過程で、通常の T 細胞とは異なり、ナチュラルキラー（NK）細胞のマーカーNK1.1 を発現する T 細胞が胸腺内に存在することを見出した。さらに、この細胞が特定の T 細胞受容体レパートリーを発現し、IL-4 や IFN-γ を強力に産生することを初めて報告した（*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; *Eur J Immunol.* 1993; *J Exp Med* 1994）。この細胞は現在 NKT 細胞と呼ばれ、これらの研究は NKT 細胞研究の発展に大きく貢献した。

博士課程修了後は、千葉大学医学部附属高次機能制御研究センターの斉藤隆教授のもとで助手として、NKT 細胞および NK 細胞の活性化機構を研究した（*J Exp Med* 1995a）。NKT 細胞が通常の T 細胞とは異なる T 細胞受容体シグナル伝達構造を持つこと（*J Exp Med* 1995b）、さらに NK1.1 分子自体にシグナル伝達能があることを明らかにした（*J Exp Med* 1996）。特に、NK1.1（NKRP1-C）が FcRγ と会合する活性化受容体であることを解明し（*J Exp Med* 1997）、その後のペア型受容体研究の基盤となった。

宿主―病原体相互作用を介したペア型受容体の機能と進化機構の解明

NK 細胞による標的細胞認識機構を解明するため、2000 年よりカリフォルニア大学サンフランシスコ校の Lewis Lanier 教授のもとで研究を行った。その結果、活性化 NK 細胞受容体がサイトメガロウイルスの MHC クラス I 様分子を認識し、感染抵抗性に重要であることを発見した。一方、感染感受性マウスではウイルス MHC クラス I 様分子が抑制性 NK 細胞受容体に結合し、NK 細胞の活性化を抑制することが判明した。すなわち、ウイルスは MHC クラス I 様分子を用いて抑制性受容体を介した免疫逃避を図る一方、宿主はこれを認識する活性化受容体を獲得して感染を制御していると考えられた。多くの抑制性受容体の近傍には相同性の高い活性化受容体が存在することから、抑制性受容体を利用する病原体に対抗するため活性化受容体が進化したという、ペア型受容体を介する宿主と病原体の新たな攻防を提唱した（*Science* 2002）。すなわち、抑制性受容体と類似した活性化受容体の獲得が、病原体による免疫回避を逆に検知する仕組みとして働くという新概念を示した。

2002 年に千葉大学斉藤教授のもとで准教授となり、2004 年から大阪大学微生物病研究所で独立准教授として研究室を主宰、2006 年に教授、2007 年から大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授を務めている。大阪大学ではペア型受容体の研究を発展させ、抑制性受容体 PILRα (*J Exp Med* 2004; *Nature Immunology* 2013)が単純ヘルペスウイルスのエンベロープタンパク質と結合し、感染時の膜融合に重要な役割を担うことを発見した（*Cell* 2008）。また、水痘帯状疱疹ウイルスでも PILR と相同性の高い Siglec ファミリーが感染に重要であることを明らかにした（*Proc Natl Acad Sci USA* 2010）。このように免疫応答を制御する分子がウイルスの細胞内侵入に利用されるという新たな宿主―病原体相互作用が明らかになった。

単球や好中球で発現するペア型受容体の一つである LILR ファミリーについては、活性化受容体 LILRA2 が正常抗体ではなく、細菌プロテアーゼで切断された抗体を特異的に認識し、LILRA2 発現細胞の抗菌活性を増強することを解明した。これは、細菌による抗体破壊という免疫逃避機構に対し、免疫系が「抗体が壊された異常」を検知する仕組みを持つことを示したものである（*Nature Microbiology* 2016）。また、新型コロナウイルスでは、スパイクタンパク質に対する一部の抗体がその構造を変化させ感染性を高めることを見出し、抗体を利用した新たなウイルス免疫逃避機構を明らかにした（*Cell* 2021）。

さらに、熱帯熱マラリア原虫の 150 以上からなる多重遺伝子ファミリーRIFIN が、LILRB1、LILRB2、LAIR1 など複数の抑制性受容体に結合し、宿主免疫を抑制することを明らかにした（*Nature* 2017; *Nature* 2020）。RIFIN は抑制性 NK 細胞受容体 KIR にも宿主リガンド HLA-C より約 10 倍高い親和性で結合する一方、活性化 KIR は RIFIN を直接認識してマラリア感染防御を担うことが判明した（*Nature* 2026）。KIR の遺伝子多型がマラリア流行地域で高いことも踏まえ、KIR を含むペア型受容体が病原体との相互作用を通じて進化してきた可能性を明らかにした。

T 細胞によるセルフとネオセルフの識別機構の発見とネオセルフによる疾患発症機構の解明

免疫学は長年にわたり、MHC はペプチド抗原を T 細胞に提示するということを基本概念として研究されてきた。ところが KIR の研究から、MHC クラス II のペプチド提示に必要なインバリアント鎖の発現が低下すると、MHC クラス II 分子が小胞体内のアンフォールドタンパク質と結合し、分解せずに細胞表面へ輸送するシャペロンとして機能することを見出した。さらに、こうして輸送された分子は正常分子とは異なる抗原性を示し、リウマトイド因子や抗リン脂質抗体など自己免疫疾患で産生される自己抗体の標的となることを明らかにした（*Int. Immunol.* 2013; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; *Blood* 2015; *Arthritis Rheumatol.* 2017; *Science Advances* 2022）。つまり、MHC クラス II 分子に提示されたタンパク質が B 細胞の標的抗原になっている可能性を示唆した。

さらに T 細胞も、通常の MHC クラス II に提示される自己抗原ペプチドと、インバリアント鎖の低下によって提示されるアンフォールドタンパク質を識別することが判明し、後者を「ネオセルフ」と名付けた（*Cell* 2024）。この発見は、MHC クラス II 分子に提示されたタンパク質を T 細胞が認識するというこれまでの免疫学の常識を覆す発見である。正常時にはネオセルフがほとんど提示されないため、ネオセルフ反応性 T 細胞には十分な免疫寛容が成立していない。そのため、インバリアント鎖の発現低下によりネオセルフが提示されると、T 細胞がこれを異物として認識し、自己抗体産生を含む免疫応答が誘導されると考えられる。実際、全身性エリテマトーデス患者でクローナルに増殖した T 細胞の多くがネオセルフ応答性であることが判明した。また、様々な自己免疫疾患との関連が指摘される EB ウイルスの再活性化がインバリアント鎖の発現を低下させ、ネオセルフを介して自己応答性 T 細胞を活性化することも明らかになった。これは、従来から考えられてきたウイルス感染による自己免疫疾患発症機構とは全く異なる発症機構である。

以上のように荒瀬博士は常に病原体と免疫システムとの相互作用を基盤に新たな免疫機構を解明してきた。特に、セルフとネオセルフの免疫識別機構は、これまで知られていなかった新たな免疫識別機構である。このセルフとネオセルフの免疫識別機構は、自己免疫疾患で特定の自己抗原に対して免疫応答が惹起される分子機構を説明するばかりでなく、免疫恒常性の維持を理解する上でも、今後の免疫学における重要な概念となることが期待される。

研究業績概要

宿主―病原体相互作用に基づく疾患発症機構の解明

1. はじめに

免疫システムは、我々の体を様々な病原体による感染症から守るために進化してきたシステムである。したがって、免疫システムを理解する上でも、病原体を理解する上でも、宿主免疫システムと病原体との相互作用を解明することが重要である。荒瀬尚博士は、宿主―病原体相互作用を介した免疫制御機構に焦点を当てて研究を進めてきた。特に、ウイルスやマラリア原虫など、宿主を必要とする病原体がどのように宿主の免疫応答から逃避する機構を獲得してきたのか、また、そのような免疫逃避機構を獲得した病原体に対して宿主の免疫機構がどのように進化してきたのか、さらに、病原体が自己免疫疾患の発症にどのように関与するのか、という観点から研究を進めてきた。

2. ペア型受容体を介した宿主―病原体相互作用

I. ペア型受容体について

T 細胞や B 細胞は抗原特異的な受容体によって、自己抗原を原則として認識せず、ウイルス分子などの非自己抗原を認識するという自己―非自己認識機構を有している。一方、抗原特異的な受容体を持たないナチュラルキラー細胞やマクロファージなどは、非特異的な活性化受容体を利用して様々な異物を認識する一方、正常細胞が発現する MHC クラス I などの自己分子を認識する抑制化受容体を利用することで、正常な自己細胞を攻撃しない。この認識機構は Missing-Self Recognition(非自己の認識)と呼ばれる。抑制化受容体は、細胞内領域に抑制シグナルを伝達する ITIM を持つという特徴があり、Ly49、KIR、PIR、PILR、NKG2/CD94、NKRP1、Siglec、LILR、LAIR、SIRP、CD200、CD300、PD-1、CTLA-4 など、様々な受容体が存在する。これらの中でも、NK 細胞の主要な受容体である Ly49 や KIR は、Missing-Self Recognition を担う代表的な抑制化受容体として知られている。

興味深いことに、これらの抑制化受容体の多くは、アミノ酸配列の相同性が非常に高い複数の分子から構成され、ゲノム上にクラスターとして存在している。したがって、これらの抑制化受容体は、何らかの進化的要因によって遺伝子重複が生じ、形成されたと考えられる。また、これらの抑制化受容体に混在して、細胞内領域に活性化シグナルを伝達する ITAM を有する DAP12 や FcRγ 鎖などのアダプター分子と会合する活性化受容体が存在する。これらの活性化受容体は、細胞外領域では抑制化受容体と高いアミノ酸配列相同性を持つ一方、抑制シグナルを伝達する ITIM を欠き、代わりに DAP12 や FcRγ 鎖と会合するためのリジンやアルギニンなどの塩基性アミノ酸を膜貫通領域に有する（図 1)。ところが、これらの活性化受容体のシグナル伝達に必須な DAP12 または FcRγ 鎖を欠損したマウスもクリーンな SPF 環境下では正常であることから、これらの活性化受容体は個体の生存に必須の受容体ではないと考えられる。

したがって、細胞外領域の相同性が高い

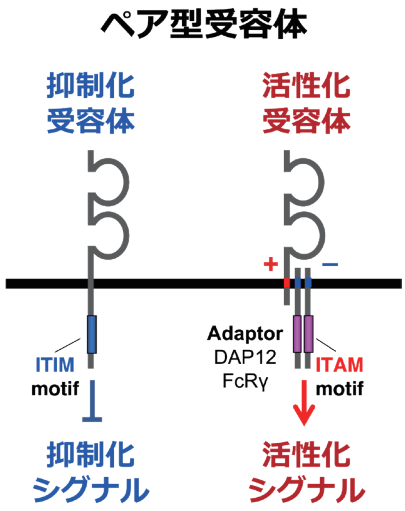


図1　ペア型受容体は相同性の高い細胞外領域を持っているが、相反する機能を持っている。

抑制化受容体と活性化受容体がゲノム上にクラスターとして存在するという事実は、SPF 環境には存在しない何らかの病原体との相互作用を通じて、これらのペア型受容体が形成された可能性を示唆している。

一方、荒瀬博士は大学院生時代に、ペア型活性化受容体の一つであり、マウスの NK 細胞マーカーでもある NK1.1（NKRP1C）を発現する CD4 陽性 T 細胞の存在を見いだし、この細胞が強力な IL-4 および IFN-γ 産生能を持つことを初めて明らかにした（1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 2. *Eur J Immunol*, 1993）。これは、現在 NKT 細胞として知られる細胞が強力なサイトカイン産生細胞であることを示した最初の報告であり、その後の NKT 細胞研究の重要な基盤となった。その後も NKT 細胞や NK 細胞の研究を進め、多くの新たな機能や活性化機構を明らかにした（3. *J Exp Med*, 1994, 4. *J Exp Med*, 1995a, 5. *J Exp Med*, 1996, 6. *J Exp Med*, 1995b）。特に、NKT 細胞や NK 細胞に発現するペア型活性化受容体 NK1.1 の機能を解析し、NK1.1 が ITAM を持つ FcRγ 鎖と会合して、NKT 細胞や NK 細胞の活性化に重要な役割を担うことを明らかにした（7. *J Exp Med*, 1997）。これら一連の研究は、荒瀬博士のその後のペア型受容体研究の基盤となっている。

II.　ウイルス感染におけるペア型受容体の機能解明

従来、NK 細胞はサイトメガロウイルスなどのウイルス感染防御に重要な役割を担うと考えられてきたが、NK 細胞がウイルス感染細胞をどのように認識するのかは長年不明であった。そこで、サイトメガロウイルス抵抗性マウス系統の NK 細胞に発現するペア型活性化受容体 Ly49H を解析し、サイトメガロウイルス感染細胞上に Ly49H のリガンド分子が存在することを見いだした。そのリガンド分子を同定した結果、サイトメガロウイルスの MHC クラス I 様分子 m157 であることが判明した。すなわち、NK 細胞は m157 を特異的に認識することによってサイトメガロウイルス感染細胞を傷害し、感染防御を担うことを明らかにした。

しかし、なぜサイトメガロウイルスは、NK 細胞に認識される分子をあえて発現しているのだろうか。この点を解明するため、サイトメガロウイルス感受性マウス系統の NK 細胞に発現する Ly49 を解析したところ、m157 は抑制化 Ly49 に認識されることが判明した。すなわち、サイトメガロウイルスは NK 細胞による攻撃から逃れるために MHC クラス I 様分子 m157 を獲得した一方、感染抵抗性マウスでは感染防御のために活性化 Ly49 が獲得されたと考えられた。このように、ウイルスと免疫システムとの攻防の結果として、様々な抑制化受容体と活性化受容体からなるペア型受容体が進化

してきた可能性が初めて明らかになった(8. *Science*, 2002)。本研究は、NK 細胞とウイルスとの相互作用を分子レベルで初めて明らかにした研究として、その後の NK 細胞の研究に大きく貢献した。

荒瀬博士は、他のペア型受容体についても、病原体分子との相互作用に関与するかを解析した。PILRα や CD200R はペア型抑制化受容体の一つであり免疫応答の制御に関与しているが(9. *J Exp Med*, 2004, 10. *Nature Immunology*, 2013)、PILRα は単純ヘルペスウイルスのエンベロープタンパク質 glycoprotein B に、また、ペア型抑制化受容体 CD200R がヒトヘルペスウイルス 6 型、7 型、8 型の CD200 様分子と相互作用することが判明した。これにより、PILRα や CD200R もウイルスの免疫逃避に利用されている可能性が明らかになった(11. *J Immunol*, 2005)。さらに PILRα は単純ヘルペスウイルス感染時の膜融合にも関与し、ペア型抑制化受容体がウイルスの細胞侵入にも関与することが初めて明らかになった(12. *Cell*, 2008)。これは、単純ヘルペスウイルス感染時の膜融合に直接関与する宿主分子を初めて同定した点でも重要である。さらに、ペア型受容体とウイルス分子との相互作用を解析することにより、Siglec ファミリーの Siglec-4 や Siglec-7 が、ヘルペスウイルスの一つである水痘帯状疱疹ウイルスのエンベロープタンパク質と会合し、感染時の膜融合に関与することを明らかにした(13. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010)。このように、免疫分子の研究から、ウイルス学において長年未解明であったヘルペスウイルスの細胞侵入機構の解明に貢献した(14. *Nature*, 2010)。

これまでにペア型受容体と相互作用する病原体分子として見いだされたものの多くは、ヘルペスウイルス属などの持続感染ウイルスに由来している。新型コロナウイルスについてもペア型受容体との相互作用を解析したが、ペア型抑制化受容体を利用した免疫逃避機構は見いだされなかった。一方、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の Receptor-Binding Domain（RBD）は宿主受容体 ACE2 との結合に重要な役割を担うのに対し、N-terminal domain（NTD）はスパイクタンパク質の機能制御に関与すると考えられている。荒瀬博士らは、新型コロナウイルス感染患者由来のスパイクタンパク質に対する様々な抗体を解析し、NTD の特定領域に対する抗体がスパイクタンパク質の構造を変化させ、感染性を高めることを発見した(15. *Cell*, 2021)。従来、ウイルスに対する抗体の中には、宿主細胞の Fc 受容体を介して感染性を高めるものがデングウイルスなどで知られていた。一方、この研究により、抗体がウイルス分子の構造を変化させて感染性を高めるという、これまで知られていなかったウイルス感染における抗体の新たな機能が明らかになった。

III. 細菌感染におけるペア型受容体の機能解明

LILR ファミリーはペア型受容体の一つであり、LILRA2 はその活性化型である。その機能は明らかではなかったが、LILRA2-Fc タンパク質を用いてリガンド分子を解析したところ、Daudi 細胞上にリガンドが存在することが判明した。質量分析により同定した結果、そのリガンドは IgM であった。しかし、LILRA2 は通常の IgM 抗体には結合せず、IgM を発現する他の研究室の Daudi 細胞にも結合しなかった。そこで、荒瀬研究

室と他の研究室の Daudi 細胞を比較した結果、荒瀬研究室の Daudi 細胞はマイコプラズマに感染しており、LILRA2 はマイコプラズマのプロテアーゼによって切断された細胞表面 IgM を認識することが判明した。さらに、マイコプラズマ以外の微生物についても調べたところ、レジオネラ菌、肺炎球菌、カンジダ・アルビカンスなど、様々な細菌や真菌が同様の酵素を産生して抗体を切断することが判明した。興味深いことに、LILRA2 は、プロテアーゼによって重鎖の可変領域が切断された抗体で露出した軽鎖を認識する。LILRA2 は単球や好中球に発現する活性化受容体であり、切断された抗体を介して LILRA2 により単球を活性化すると、レジオネラ菌が殺傷されることが判明した(16. *Nature Microbiology*, 2016)。このように、ペア型活性化受容体 LILRA2 は、細菌感染による抗体の破壊という免疫異常を検出する受容体であることが判明した（図 2)。

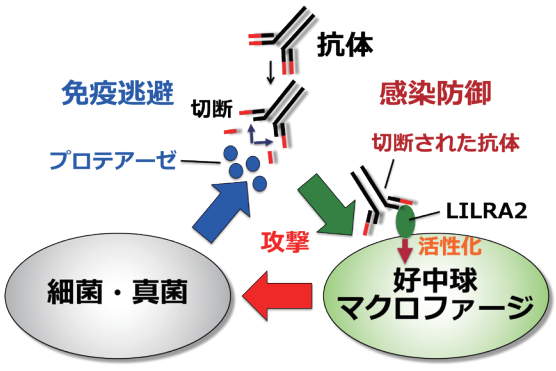


図2　活性化ペア型受容体による抗体異常の検知

活性化ペア型受容体LILRA2 は細菌プロテアーゼによって分解された抗体を認識して、抗菌作用を高める受容体である(16. Nature Microbiology, 2016)。

IV. マラリア感染におけるペア型受容体の機能解明

ウイルスだけでなく、マラリア原虫も感染赤血球上に様々なマラリア原虫由来分子を発現させることから、ウイルスに類似した側面を持つ病原体である。また、マラリアでは一度感染しても十分な獲得免疫が誘導されず、何度も感染を繰り返すことから、マラリア原虫には何らかの免疫逃避機構が存在すると考えられた。そこで、マラリア感染赤血球上に抑制化受容体のリガンド分子が存在するかを解析した。抑制化 LILR ファミリーも種々の自己抗原を認識する抑制化受容体であり(17. *Nature*, 2018)、LILRB1 は、MHC クラス I を認識する。興味深いことに感染赤血球上には LILRB1 のリガンドが存在することを見いだした。さらに、そのリガンドは、熱帯熱マラリア原虫の 150 種類以上からなる多重遺伝子ファミリーに属する RIFIN であることが判明した(18. *Nature*, 2017)。熱帯熱マラリア原虫は、多数の RIFIN の中から、状況に応じて特定の RIFIN のみを選択的に発現するが、その機能は明らかではなかった。さらに、LILRB1 に結合する RIFIN だけでなく、LILRB2 や、コラーゲンに対するペア型抑制化受容体 LAIR1 に結合する RIFIN も存在することが判明した。また、RIFIN は、MHC クラス I が LILRB1 に結合する場合と類似した様式で LILRB1 に結合することも明らかになった(19. *Nature*, 2020)。このように、マラリア原虫は複数のペア型抑制化受容体を標的とすることで、多角的に免疫応答を抑制していることが明らかになった（図 3)。

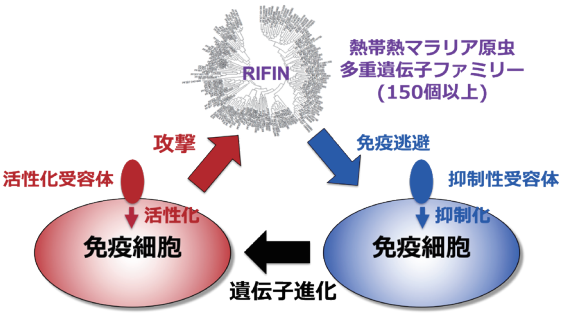


図3　ペア型受容体を介した免疫とマラリア原虫との攻防

熱帯熱マラリア原虫は多重遺伝子ファミリー分子RIFIN によって様々な抑制性受容体を標的にすることで免疫を抑制する(18. Nature, 2017; 19. Nature, 2020)。一方、活性化KIR の中には、RIFINを認識し感染防御を担っている受容体も存在することが明らかになった(20. Nature, 2025)。

ヒト NK 細胞受容体の KIR ファミリー遺伝子は、LILR ファミリー遺伝子の近傍に存在する。そこで、野生株の熱帯熱マラリア原虫を含めて KIR ファミリーに結合する RIFIN を解析したところ、KIR の宿主リガンドである HLA-C よりも約 10 倍高い親和性で抑制化 KIR2DL1 に結合する RIFIN が存在することが判明した。さらに興味深いことに、この RIFIN は活性化 KIR2DS1 にも結合し、 KIR2DS1 発現 NK 細胞がマラリア感染赤血球を認識して活性化することも明らかになった(20. *Nature*, 2025)。KIR 遺伝子は、マラリア非流行地域の集団では多様性が低い一方、アフリカのマラリア流行地域では多様性が高い。また、KIR のアリルによっても RIFIN に対する親和性が大きく異なる。以上から、KIR 遺伝子の多型は、熱帯熱マラリアによって形成されてきた可能性が考えられた。すなわち、上述したマウス NK 細胞の Ly49 とサイトメガロウイルスとの相互作用と同様に、マラリア原虫は免疫から逃避するために様々な RIFIN を獲得した一方、NK 細胞は様々な KIR を獲得することでマラリア感染に対する抵抗性を獲得してきたという、マラリア原虫とヒト免疫との長年にわたる攻防の一端が明らかになった。以上のように、荒瀬博士は、免疫細胞に発現する様々なペア型受容体は、病原体と共に進化してきた受容体であり、宿主病原体相互作用に重要な機能を担っていることを明らかにしてきた（図 4)。

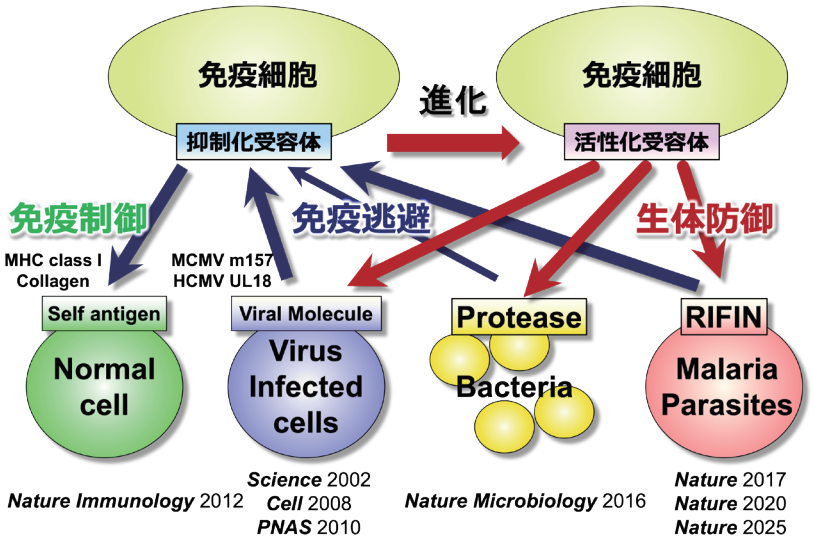


図4　宿主病原体相互作用を介したペア型受容体の進化機構

免疫応答を制御するための抑制化受容体は病原体の免疫逃避機構に利用される。一方、免疫システムは、抑制化受容体から活性化受容体を進化させることによって、免疫逃避機構を獲得した病原体に対する抵抗性を獲得したと考えられる。

3. 宿主病原体相互作用を介した自己免疫疾患発症機構の解明

I. 自己免疫疾患と MHC クラス II

自己免疫疾患は、本来生体を守るべき免疫系の異常により発症するが、その根本原因には未だ不明な点が多く残されている。自己免疫疾患が何らかの感染症を契機に発症する場合があることから、宿主と病原体との相互作用の関与が疑われている。一般には、病原体分子と宿主分子の相同性に基づく交差反応、すなわち分子模倣（Molecular Mimicry）によるという説が唱えられている。しかし、自己免疫疾患では、一般的に特定の臓器に発現する複数の分子に対して免疫応答が惹起される。分子模倣は単一分子に対する免疫応答を説明するには適しているが、特定の臓器に存在する複数の分子に対する自己免疫応答を十分には説明できない。したがって、ウイルス感染などにより特定の臓器に異常が生じ、その結果として自己免疫応答が惹起される可能性が考えられる。

一方、HLA は T 細胞に抗原を提示することで、免疫応答において中心的な役割を担っている。また、HLA には多くの遺伝子多型（アリル）が存在し、アリルの種類によってウイルスなどに対する免疫応答の強さが異なる。HLA にはクラス I とクラス II があり、HLA クラス I は CD8 陽性キラーT 細胞に、HLA クラス II は CD4 陽性ヘルパー T 細胞にペプチド抗原を提示し、獲得免疫において重要な役割を果たす。一方、HLA クラス II アリルは、ほとんどの自己免疫疾患の感受性に最も強く影響する宿主遺伝要因であるが、なぜ特定の HLA クラス II アリルが特定の自己免疫疾患のリスクに強く影響するのかは、十分に明らかになっていない。荒瀬博士は、自己免疫疾患の発症には、ウイルス感染によって HLA クラス II 分子に提示されるネオセルフが関与するという、新たな発症機構を提唱している（図5）。

II. MHC クラス II 分子によるタンパク質の提示機構の発見

荒瀬博士は、ペア型受容体 KIR2DL1 のリガンドである HLA-C の発現を解析する過程で、ミスフォールドした HLA-C の細胞表面発現を誘導する分子として HLA クラス II 分子をクローニングした。すなわち、HLA クラス II 分子によってミスフォールドした HLA-C の細胞表面発現が誘導される現象を見いだした。さらに、この現象は HLA-C に限らず、様々なミスフォールド分子で認められることが判明した（21. *Int Immunol*, 2013）。

通常、小胞体内で新たに合成された HLA クラス II 分子のペプチド結合溝には、リソソーム分画への移行シグナルを持つインバリアント鎖が結合する。その結果、HLA クラス II 分子はリソソーム分画へ輸送され、そこでリソソーム内のペプチドを獲得し、細胞表面に提示する。このように、インバリアント鎖は、HLA クラス II 分子による正常

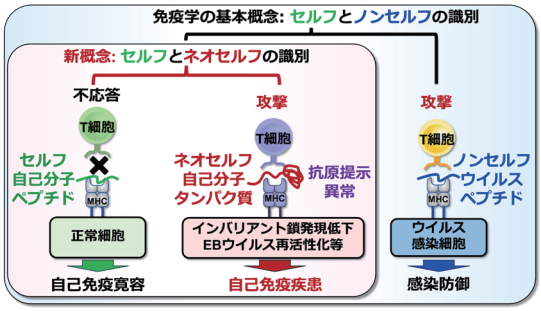


図5　T細胞による新たな自己識別機構：セルフとネオセルフの識別

なペプチド提示に必須の分子である。ところが、インバリアント鎖の発現が低い条件では、小胞体内で新たに合成されたHLAクラスII分子のペプチド結合溝に、インバリアント鎖の代わりに、正しくフォールドされていない小胞体内タンパク質の非構造領域が結合してしまう。その結果、このタンパク質は分解されることなく、HLAクラスII分子と共に細胞表面へ輸送されることが明らかになった。

タンパク質の構造は抗原性に大きな影響を与えることから、正常な状態では存在しないミスフォールドタンパク質がHLAクラスII分子によって細胞表面に提示されると、免疫学的には異物として認識されると考えられる。そこで、HLAクラスII分子によって細胞表面へ輸送されたこのようなタンパク質を「ネオセルフ」と名付けた（図6）（22. *Adv Exp Med Biol*, 2024）。

III. ネオセルフが自己抗体の特異的な標的抗原

自己免疫疾患では、様々な分子に対する自己抗体が産生される。関節リウマチでは、リウマトイド因子として熱変性した抗体に対する自己抗体が産生されることが80年以上前から報告されている。しかし、熱変性した抗体は体内には存在しないにもかかわらず、なぜそのような抗体が産生されるのだろうか。上述したように、インバリアント鎖の発現が低い状態では、ミスフォールドタンパク質がHLAクラスII分子に提示されることから、ミスフォールドした抗体がHLAクラスII分子に提示され、それがリウマトイド因子の標的になっている可能性が考えられた。そこで、関節リウマチ患者の自己抗体を解析したところ、HLAクラスII分子に提示された抗体が自己抗体の標的になっていることが判明した。さらに、自己抗体

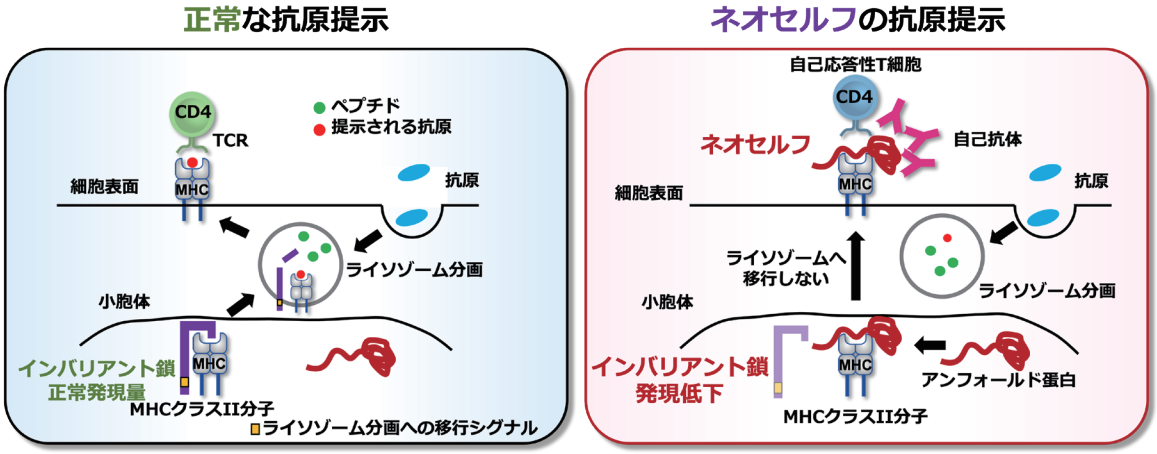


図6　インバリアント鎖の発現低下に伴うネオセルフの提示

小胞体内のMHC クラスII 分子はインバリアント鎖によってライソゾーム分画へ輸送され、ペプチドを獲得し、CD4T 細胞にペプチド抗原を提示する。しかし、インバリアント鎖の発現が低下すると、インバリアント鎖の代わりに、小胞体内のアンフォールドタンパク質の非構造領域が結合し、ライソゾーム分画へ移行せず直接細胞外へネオ・セルフとして輸送されてしまう。ネオセルフは正常な抗原とは抗原性が異なり、自己抗体や自己応答性T 細胞の標的となる。

の結合性は HLA クラス II アリルによって大きく異なり、関節リウマチの疾患リスクが高い HLA クラス II アリルほど自己抗体が強く結合するという、高い相関が認められた(23. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014)。これらのことから、HLA クラス II 分子に提示された抗体が、関節リウマチの病原性に関与している可能性が考えられた。

インバリアント鎖の発現が低い状況で提示された自己抗原が自己抗体の標的となる現象は、抗リン脂質抗体症候群、顕微鏡的多発血管炎、バセドウ病など、他の自己免疫疾患でも認められた(24. *Blood*, 2015, 25. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 26. *Science Advances*, 2022)。特に、抗リン脂質抗体症候群は、構造が変化した β2-glycoprotein I（β2GPI）に対する自己抗体が産生されることで血栓症が生じ、脳梗塞や不育症の原因となる疾患である。そこで、リウマトイド因子の場合と同様に、HLA クラス II 分子に結合した β2GPI を解析したところ、従来法では検出できない抗リン脂質抗体症候群の自己抗体を検出できることが判明した(24. *Blood*, 2015)。

抗リン脂質抗体症候群による不育症では、生児を得られる割合は 10～20%にとどまるが、アスピリン・ヘパリン療法により 80%以上で生児を得ることが可能になるため、抗リン脂質抗体症候群の診断は極めて重要である。実際、原因不明の不育症患者の中に、β2GPI・HLA クラス II 複合体に対する自己抗体が認められる症例が存在し、そのような患者では、アスピリン・ヘパリン療法によって生児を得られることが明らかになった。このことから、本検査法は不育症の診断および治療方針の決定において非常に重要である。β2GPI・HLA クラス II 複合体を用いた不育症の診断法は、2025 年 6 月に先進医療 A として承認され、現在では 1 か月に約 700 名の不育症患者を対象に検査が実施され、多くの生児獲得につながっている(27. *Front Immunol*, 2024)。

IV. 新たな免疫識別機構：T 細胞によるセルフとネオセルフの識別

一方、自己抗体の産生には T 細胞応答が重要である。上述したように、インバリアント鎖の発現低下により、タンパク質抗原で

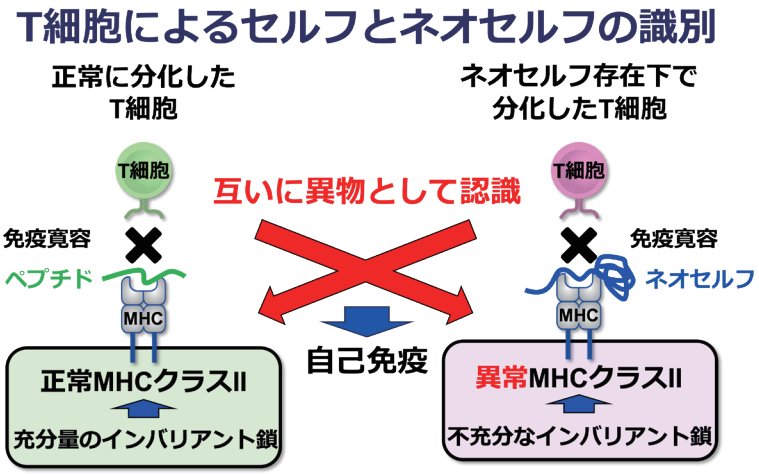


図7　T細胞の新たな自己識別機構:セルフとネオセルフの識別

同じ分子由来の自己抗原でもインバリアント鎖の発現量によって抗原性が異なる。T細胞は正常なMHCクラスII分子に提示されたセルフペプチドと、異常なMHCクラスII分子によって提示されたネオセルフを識別することが明らかになった。通常のT細胞はネオセルフに寛容になっていないため、自己抗原がネオセルフとして提示されると異物と認識するため、自己抗原でも反応する。

あるネオセルフがMHCクラスII分子に提示される。そこで、成体期にMHCクラスII分子によるネオセルフ提示を誘導できる、タモキシフェン誘導型インバリアント鎖欠損マウスを作製した。その結果、成熟マウスでインバリアント鎖を欠失させると、MHCクラスII分子による正常なペプチド提示が大きく低下するにもかかわらず、T細胞のクローン性増殖が認められ、全身性エリテマトーデス（SLE）様の自己免疫疾患が発症することが判明した。次に、クローン性に増殖したT細胞のT細胞受容体をクローニングし、その特異性を解析した。その結果、これらのT細胞は、インバリアント鎖の発現が低下したMHCクラスII分子に特異的に提示されるネオセルフ抗原を認識する一方、正常なMHCクラスII分子に提示される通常の自己抗原は認識しなかった。すなわち、ネオセルフ特異的T細胞の存在が明らかになった。さらに、ネオセルフ応答性T細胞の移入実験により、これらのT細胞が自己抗体の産生を誘導する病原性を有することが明らかになった。このように、従来T細胞はMHCクラスII分子に提示されたペプチドを認識すると考えられてきたが、ネオセルフタンパク質を認識し、通常のセルフペプチドとネオセルフを識別することが明らかになった。（図7）（28. *Cell*, 2024）。

V. ネオセルフはT細胞の主要な標的抗原

ネオセルフ抗原がSLE患者の病態に関与しているかを調べるため、患者でクローン性に増殖しているT細胞の特異性を解析した。その結果、クローン性に増殖したT細胞レパートリーの約10%がネオセルフ応答性であることが判明した。一方、健常人では、ネオセルフ応答性T細胞のクローン性増加は認められなかった。したがって、インバリアント鎖の発現低下によって提示されるネオセルフ抗原は、SLE患者における自己応答性T細胞の主要な標的抗原であることが明らかになった（28. *Cell*, 2024）。つまり、SLE患者ではMHCクラスIIにネオセルフが提示されることで自己応答性T細胞のクローナルな活性化が引き起こされていると考えられた。

VI. EBウイルスの再活性化によるネオセルフの誘導

EBウイルスは成人の約9割に持続感染し、再活性化を繰り返している。一方、再活性化の頻度には大きな個人差があり、その頻度が高い人はSLEを発症しやすいことが報告されているが、EBウイルスの再活性化がSLEの発症にどのように関与するのかは明らかではなかった。そこで、EBウイルス再活性化細胞におけるインバリアント鎖の発現を解析したところ、再活性化に伴ってインバリアント鎖の発現が低下することが判明した。さらに、その発現低下に伴ってネ

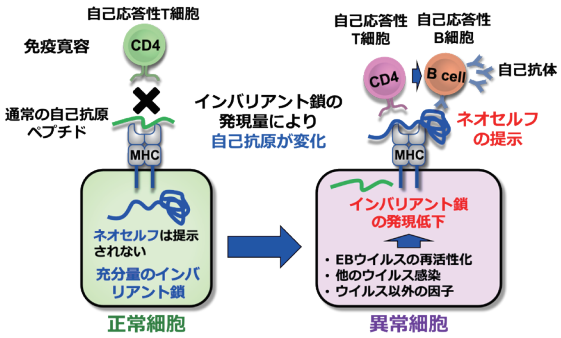


図8　EBウイルスの再活性化によるネオ・セルフの提示

EBウイルスは、SLE、多発性硬化症等の様々な自己免疫疾患との関連が報告されている。EBウイルスはインバリアント鎖の発現を低下させ、ネオセルフを介して自己応答性のT細胞を活性化する（28. *Cell*, 2024）。

オセルフが提示され、ネオセルフ応答性 T 細胞が活性化されることも判明した。このように、EB ウイルスの再活性化は、インバリアント鎖の発現を低下させることで、自己応答性 T 細胞の活性化に関与することが明らかになった（図 8）（28. *Cell*, 2024）。

VII. ネオセルフによる新たな免疫制御機構

MHC は免疫学の中で最も詳細に解析されてきた分子の一つであり、ほとんど研究し尽くされたと考えられていた。しかし、荒瀬博士らの研究により、インバリアント鎖の発現量によって、MHC クラス II 分子に提示される自己抗原が大きく変化することが明らかになった。さらに、T 細胞は、正常な MHC クラス II 分子に提示される通常の自己抗原セルフと異常な MHC クラス II 分子に提示されるネオセルフを識別するという新たな識別機構を有し、それが自己免疫疾患の発症に重要な役割を担うことが判明した。一方で、MHC クラス II 分子に提示されたペプチドに対する抗体が産生され T 細胞応答を制御するという新たな免疫制御機構も明らかになった(29. *Nature Communications*, 2026)。すなわち、MHC クラス II 分子に提示されたペプチドが B 細胞に認識された結果、このような抗体が産生されたと考えられる。これまでの免疫学は、過去 40 年以上にわたり T 細胞が MHC 分子に提示されたペプチドを認識することを基盤として築かれてきたが、ネオセルフという新たな抗原の状態が存在することが判明し、様々な免疫応答を改めて解析する必要があると考えられる。特に、T 細胞によるセルフとネオセルフの識別機構は自己免疫疾患の発症だけでなく、免疫応答の制御にも重要な役割を担う可能性があり、今後、免疫学における重要な概念になることが期待される。

4. おわりに

荒瀬博士は、NKT 細胞の研究に始まり、ペア型受容体、そしてネオセルフの研究に至るまで、多岐にわたる研究で多くの成果を上げてきた。これらの成果は、大学院時代の指導教授である北海道大学の小野江和則教授、その後の千葉大学の齋藤隆教授、UCSF の Lewis Lanier 教授による指導と支援、ならびに多くの研究者や研究室メンバーとの共同研究によって生み出されたものである。今後も荒瀬博士の研究成果が様々な疾患の理解と治療法の開発へと発展することが期待される。

文献 #Equal authorship, *Corresponding authorship

1. Arase H, Arase N, Ogasawara K, Good R A, and *Onoe K, An NK1.1$^+$ CD4$^+$8- single-positive thymocyte subpopulation that expresses a highly skewed T-cell antigen receptor Vβ family. ***Proc Natl Acad Sci USA***. 89: 6506-6510. 1992.

2. Arase H, Arase N, Nakagawa K, Good R A, and *Onoe K, NK1.1$^+$ CD4$^+$ CD8$^-$ thymocytes with specific lymphokine secretion. ***Eur J Immunol***. 23: 307-310. 1993.

3. Arase H, Arase N, Kobayashi Y, Nishimura Y, Yonehara S, and *Onoe K, Cytotoxicity of fresh NK1.1$^+$ T cell receptor α/β$^+$ thymocytes against a CD4$^+$8$^+$ thymocyte population associated with intact Fas antigen expression on the target. ***J Exp Med***. 180: 423-432. 1994.

4. Arase H, Arase N, and *Saito T, Fas-mediated cytotoxicity by freshly isolated natural killer cells. ***J Exp Med***. 181: 1235-1238. 1995a.

5. Arase H, Arase N, and *Saito T, Interferon γ production by natural killer (NK) cells and NK1.1$^+$ T cells upon NKR-P1 cross-linking. ***J Exp Med***. 183: 2391-2396. 1996.

6. Arase H, Ono S, Arase N, Park S Y, Wakizaka K, Watanabe H, Ohno H, and *Saito T, Developmental arrest of NK1.1$^+$ T cell antigen receptor (TCR)-α/β$^+$ T cells and expansion of NK1.1$^+$ TCR-γ/δ$^+$ T cell development in CD3 ζ-deficient mice. ***J Exp Med***. 182: 891-895. 1995b.

7. #Arase N, #Arase H, Park S Y, Ohno H, Ra C, and *Saito T, Association with FcRγ is essential for activation signal through NKR-P1 (CD161) in natural killer (NK) cells and NK1.1$^+$ T cells. ***J Exp Med***. 186: 1957-1963. 1997.

8. Arase H, Mocarski E S, Campbell A E, Hill A B, and *Lanier L L, Direct recognition of cytomegalovirus by activating and inhibitory NK cell receptors. ***Science***. 296: 1323-1326. 2002.

9. Shiratori I, Ogasawara K, Saito T, Lanier L L, and *Arase H, Activation of natural killer cells and dendritic cells upon recognition of a novel CD99-like ligand by paired immunoglobulin-like type 2 receptor. ***J Exp Med***. 199: 525-533. 2004.

10. Wang J, Shiratori I, Uehori J, Ikawa M, and *Arase H, Neutrophil infiltration during inflammation is regulated by PILRα via modulation of integrin activation. ***Nature Immunology***. 14: 34-40. 2013.

11. Shiratori I, Yamaguchi M, Suzukawa M, Yamamoto K, Lanier L L, Saito T, and *Arase H, Down-regulation of basophil function by human CD200 and human herpesvirus-8 CD200. ***J Immunol***. 175: 4441-4449. 2005.

12. Satoh T, Arii J, Suenaga T, Wang J, Kogure A, Uehori J, Arase N, Shiratori I, Tanaka S, Kawaguchi Y, Spear P G, Lanier L L, and *Arase H, PILRα is a herpes simplex virus-1 entry coreceptor that associates with glycoprotein B. ***Cell***. 132: 935-944. 2008.

13. 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 USA***. 107: 866-871. 2010.

14. Arii J, Goto H, Suenaga T, Oyama M, Kozuka-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: 859-862. 2010.

15. Liu Y, Soh W T, Kishikawa J I, Hirose M, Nakayama E E, Li S, Sasai M, Suzuki T, Tada A, Arakawa A, Matsuoka S, Akamatsu K, Matsuda M, Ono C, Torii S, Kishida K, Jin H, Nakai W, Arase N, Nakagawa A, Matsumoto M, Nakazaki Y, Shindo Y, Kohyama M, Tomii K, Ohmura K, Ohshima S, Okamoto T, Yamamoto M, Nakagami H, Matsuura Y, Nakagawa A,

Kato T, Okada M, Standley D M, Shioda T, and *Arase H, An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. ***Cell***. 184: 3452-3466 e3418. 2021.

16. Hirayasu K, Saito F, Suenaga T, Shida K, Arase N, Oikawa K, Yamaoka T, Murota H, Chibana H, Nakagawa I, Kubori T, Nagai H, Nakamaru Y, Katayama I, Colonna M, and *Arase H, Microbially cleaved immunoglobulins are sensed by the innate immune receptor LILRA2. ***Nature Microbiology***. 1: 16054. 2016.

17. Deng M, Gui X, Kim J, Xie L, Chen W, Li Z, He L, Chen Y, Chen H, Luo W, Lu Z, Xie J, Churchill H, Xu Y, Zhou Z, Wu G, Yu C, John S, Hirayasu K, Nguyen N, Liu X, Huang F, Li L, Deng H, Tang H, Sadek A H, Zhang L, Huang T, Zou Y, Chen B, Zhu H, Arase H, Xia N, Jiang Y, Collins R, You M J, Homsi J, Unni N, Lewis C, Chen G Q, Fu Y X, Liao X C, An Z, Zheng J, Zhang N, and *Zhang C C, LILRB4 signalling in leukaemia cells mediates T cell suppression and tumour infiltration. ***Nature***. 562: 605-609. 2018.

18. Saito F, Hirayasu K, Satoh T, Wang C W, Lusingu J, Arimori T, Shida K, Palacpac N M Q, Itagaki S, Iwanaga S, Takashima E, Tsuboi T, Kohyama M, Suenaga T, Colonna M, Takagi J, Lavstsen T, Horii T, and Arase H, Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors. ***Nature***. 552: 101-105. 2017.

19. Harrison T E, Morch A M, Felce J H, Sakoguchi A, Reid A J, Arase H, Dustin M L, and *Higgins M K, Structural basis for RIFIN-mediated activation of LILRB1 in malaria. ***Nature***. 587: 309-312. 2020.

20. Sakoguchi A, Chamberlain S G, Morch A M, Widdess M, Harrison T E, Dustin M L, *Arase H, *Higgins M K, and *Iwanaga S, RIFINs displayed on malaria-infected erythrocytes bind KIR2DL1 and KIR2DS1. ***Nature***. 643: 1363-1371. 2025.

21. Jiang Y, Arase N, Kohyama M, Hirayasu K, Suenaga T, Jin H, Matsumoto M, Shida K, Lanier L L, Saito T, and *Arase H, Transport of misfolded endoplasmic reticulum proteins to the cell surface by MHC class II molecules. ***Int Immunol***. 25: 235-246. 2013.

22. Jin H and *Arase H, Neoself Antigens Presented on MHC Class II Molecules in Autoimmune Diseases. ***Adv Exp Med Biol***. 1444: 51-65. 2024.

23. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka S, Ebina K, Shi K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier L L, and *Arase H, Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. ***Proc Natl Acad Sci USA***. 111: 3787-3792. 2014.

24. 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, β2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. ***Blood***. 125: 2835-2844. 2015.

25. Hiwa R, Ohmura K, Arase N, Jin H, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Terao C, Atsumi T, Iwatani H, Mimori T, and *Arase H, Myeloperoxidase/HLA Class II Complexes Recognized by Autoantibodies in Microscopic Polyangiitis. ***Arthritis Rheumatol***. 69: 2069-2080. 2017.

26. Jin H, Kishida K, Arase N, Matsuoka S, Nakai W, Kohyama M, Suenaga T, Yamamoto K, Sasazuki T, and *Arase H, Abrogation of self-tolerance by misfolded self-antigens complexed with MHC class II molecules. ***Science Advances***. 8: eabj9867. 2022.

27. Tanimura K, Saito S, Tsuda S, Ono Y, Deguchi M, Nagamatsu T, Fujii T, Nakatsuka M, Kobashi G, Arase H, and *Yamada H, Low-dose aspirin and heparin treatment improves pregnancy outcome in recurrent pregnancy loss women with anti-β2-glycoprotein I/HLA-DR autoantibodies: a prospective, multicenter, observational study. ***Front Immunol***. 15: 1445852. 2024.

28. Mori S, Kohyama M, Yasumizu Y, Tada A, Tanzawa K, Shishido T, Kishida K, Jin H, Nishide M, Kawada S, Motooka D, Okuzaki D, Naito R, Nakai W, Kanda T, Murata T, Terao C, Ohmura K, Arase N, Kurosaki T, Fujimoto M, Suenaga T, Kumanogoh A, Sakaguchi S, Ogawa Y, and *Arase H, Neoself-antigens are the primary target for autoreactive T cells in human lupus. ***Cell***. 187: 6071-6087 e6020. 2024.

29. Kishida K, Kawakami K, Tanabe H, Nakai W, Yonekura K, Yokoyama S, and *Arase H, Immune-induced TCR-like antibodies regulate specific T cell response in mice. ***Nature Communications***. 17 2026.