



岡崎 拓 先生

東京大学 定量生命科学研究所

PD-1機能制限機構を標的とした 自己免疫疾患の新規治療戦略

抑制性免疫補助受容体PD-1の機能阻害によるがん免疫療法、いわゆる免疫チェックポイント阻害療法の成功により、がん細胞に特異的なT細胞の活性化がPD-1によって抑制されていること、およびPD-1の機能を阻害することによりそれらを活性化してがんを治療し得ることが明らかとなった。一方、PD-1の機能を誘導・増強することにより、自己の組織に反応するT細胞の活性化を抑制して自己免疫疾患を治療できると期待されるが、PD-1の機能を誘導・増強する方法の開発は期待通りには進んでいない。

我々は近年、CD80という分子がPD-1のリガンドであるPD-L1と抗原提示細胞上で隣り合わせに結合（シス結合）すること、それによりPD-1がPD-L1と結合できなくなり、PD-1による抑制機能が制限されることを見出した。シスPD-L1-CD80結合を欠く遺伝子改変マウスの解析から、このPD-1機能制限機構により有益なT細胞応答がPD-1による抑制を回避する一方で、自己組織に対するT細胞応答もPD-1による抑制を本機構により逃避することを見出した。そこで、本シス結合を解除する抗CD80抗体を作製したところ、本抗体の投与により各種自己免疫疾患モデルマウスの症状が軽減された。

抑制性分子の機能は抑制の標的となる経路の活性化状態に依存することなどから、その機能を人為的に誘導・増強することは容易ではない。機能制限を解除する方法では、標的分子が機能する他の条件は整っていることから、効率的に機能を誘導することが可能である。また、抑制を回避している細胞が選択的に抑制されるという利点も有する。今後、類似の戦略が他の抑制性分子にも適用されていくことが期待される。

参考文献

1. Sugiura D et al, Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses. *Science*, 364(6440): 558-566, 2019
2. Sugiura D et al, T cell-intrinsic and -extrinsic regulation of PD-1 function. *Int Immunol*, 33(12): 693-698, 2021
3. Sugiura D et al, PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity. *Nat Immunol*, 23(3): 399-410, 2022

日時：2024年4月12日（金）16:00～17:00

場所：医学部 北棟5階 セミナー室

（ハイブリッド開催 <https://zoom.us/j/93594756607>）

後援：共同利用・共同研究拠点「細菌やウイルスの持続性感染により発生する感染癌の先端的研究拠点」

2024年度（令和6年度）新たな学際領域を生み出す異分野融合研究拠点をコアにした若手研究者育成

問い合わせ：園下 将大 msonoshita@igm.hokudai.ac.jp 内線8801