

## 自己免疫疾患に対する新規治療法を発見

### 1. 発表者：

杉浦 大祐	(東京大学)	定量生命科学研究所	分子免疫学研究分野	助教)
岡崎 一美	(東京大学)	定量生命科学研究所	分子免疫学研究分野	准教授)
丸橋 拓海	(東京大学)	定量生命科学研究所	分子免疫学研究分野	助教)
清水 謙次	(東京大学)	定量生命科学研究所	分子免疫学研究分野	特任助教)
岡崎 拓	(東京大学)	定量生命科学研究所	分子免疫学研究分野	教授)

### 2. 発表のポイント：

- ◆ 抑制性免疫補助受容体 PD-1 (注1) の機能制限を解除することにより PD-1 の抑制機能を誘導することに成功しました。
- ◆ PD-1 の抑制機能を誘導することにより、自己免疫疾患 (注2) である関節リウマチ、多発性硬化症およびシェーグレン症候群の疾患モデルマウスを治療することに成功しました。
- ◆ ヒトの自己免疫疾患や他の免疫関連疾患への応用が期待されます。

### 3. 発表概要：

抑制性免疫補助受容体である PD-1 の機能を阻害することにより、がん細胞に反応する T 細胞を活性化してがん細胞を破壊する治療法が 2014 年より使用されています。一方、PD-1 の機能を人為的に誘導することにより、有害な T 細胞を抑制して自己免疫疾患を治療できると期待されますが、PD-1 の機能を誘導する方法の開発は進んでいませんでした。

今回、東京大学定量生命科学研究所の杉浦大祐助教、岡崎拓教授らの研究グループは、徳島大学先端酵素学研究所の竹本龍也教授、同大学院医歯薬学研究部の石丸直澄教授らとの共同研究で、PD-1 の機能を人為的に誘導することに成功しました。この方法を用いて、関節リウマチ、多発性硬化症およびシェーグレン症候群の疾患モデルマウスにおいて PD-1 の機能を誘導すると、各症状が大幅に軽減されました。

近年、自己免疫疾患の治療法は大きく改善していますが、依然として効果的な根治療法は無く、十分な治療効果が得られない場合も多く存在します。今回発見された方法は、従来の治療薬とは作用機序が全く異なることから、自己免疫疾患および他の免疫関連疾患に対する新たな治療法の開発につながることを期待されます。

この研究成果は 2022 年 2 月 10 日付 (英国) で Nature Immunology 誌オンライン版に掲載されました。

### 4. 発表内容：

#### 【研究背景】

病原体やがん細胞から我々の体を護る免疫システムにおいて司令塔と実行役の両方の役割を担う T 細胞は、細胞表面上に発現する抗原受容体 (T 細胞受容体、TCR) を使って、抗原提示細胞 (注3) が主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 上に提示する抗原を認識することにより活性化します。抗原受容体に加えて T 細胞には免疫補助受容体と呼ばれる分子が複数発現しており、それらが T 細胞の活性化を厳密に制御しています。免疫補助受容体には T 細胞の活性化を増強する興奮性免疫補助受容体と減弱させる抑制性免疫補助受容体があります。抑制性免疫補

助受容体の一つである PD-1 は、自己の組織に反応する T 細胞の抑制などを担っており、PD-1 が適切に機能しないと自己組織が T 細胞によって破壊され、自己免疫疾患を発症してしまいます。

がん細胞に反応する T 細胞も PD-1 によって抑制されることから、PD-1 の機能を阻害することによりがんを治療する免疫チェックポイント阻害療法が開発されました。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 細胞を抑制して自己免疫疾患を治療できると期待されますが、PD-1 の機能を誘導・増強する方法の開発は進んでいませんでした。

本研究グループは、先行研究 (Sugiura D et al, Science, 2019) において、PD-1 が自己組織に対する有害な T 細胞だけでなく、有益な T 細胞の活性化までも抑制してしまわないように、PD-1 の機能を制限する機構が存在することを発見しました。本研究ではその機構に着目し、PD-1 の機能制限を解除することにより PD-1 の機能を誘導することを試みました。

### 【研究内容】

T 細胞上に発現する PD-1 は、抗原提示細胞上に発現する PD-L1 と結合することにより抑制機能を発揮します。上述の通り本研究グループは先行研究において、抗原提示細胞上に CD80 という分子が発現する場合には CD80 が PD-L1 と隣り合わせに結合 (シス結合) し、PD-L1 と PD-1 の結合を邪魔することを発見しました (図 1 A)。そこで本研究では、CD80 と PD-L1 のシス結合を阻害する抗 CD80 抗体 (TKMG48) を作製しました (図 1 B)。抗原提示細胞上に CD80 が強く発現する場合には、抗原提示細胞上の PD-L1 に PD-1 は結合できませんが、TKMG48 が CD80 に結合して PD-L1 から CD80 を引き離すと、PD-1 が抗原提示細胞上の PD-L1 に結合できるようになりました (図 1 C、D)。

TKMG48 をマウスに投与すると、抗原に対する T 細胞の反応が弱くなることが観察されました。そこで、ヒト関節リウマチの疾患モデルマウス 2 種類に TKMG48 を投与したところ、関節の腫れと炎症が大幅に軽減されました (図 2 A、B)。また、ヒトの多発性硬化症およびシェーグレン症候群に類似した症状を発症する疾患モデルマウスにおいても、TKMG48 の投与により症状の軽減が観察されました (図 2 C)。

以上の実験は全てマウスを用いて行われましたが、ヒトでも同じことが起こっており、ヒト CD80 に対する抗体 (TKMF5) でも PD-1 の機能制限が解除されました。

PD-1 のような抑制性分子は、抑制の対象となる分子が活性化している時に機能する必要があることなどから、興奮性分子に比べて機能を誘導することが困難です。本研究は、機能制御機構を標的とすることで抑制性分子の機能を誘導した点が特にユニークであり、自己免疫疾患の発症に強く関与する T 細胞を効率的に抑制できたと考えられます (図 3)。

### 【社会的意義】

人口の 5%以上が何らかの自己免疫疾患に罹患しており、その割合は増加傾向にあると言われています。近年、自己免疫疾患の治療法は大きく改善していますが、依然として効果的な根治療法は無く、十分な治療効果が得られない場合も多く存在します。今回発見された方法は、従来の治療薬とは作用機序が全く異なることから、画期的な治療法を提供する可能性があります。また、自己免疫疾患以外にも、不適切あるいは過剰な免疫応答が原因となるアレルギー疾患や劇症型の感染症、臓器移植における拒絶の治療などにも利用できる可能性があります。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature Immunology」（2022年2月10日オンライン版）

論文タイトル：PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity

著者： Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Takeo K Maeda, Takumi Maruhashi, Kenji Shimizu, Rieko Arakaki, Tatsuya Takemoto, Naozumi Ishimaru, and Taku Okazaki

DOI 番号：10.1038/s41590-021-01125-7

URL：<https://www.nature.com/articles/s41590-021-01125-7>

## 6. 問い合わせ先：

東京大学 定量生命科学研究所 分子免疫学研究分野

教授 岡崎 拓（おかざき たく）

電話番号：03-5841-7844

メールアドレス：tokazaki@iqb.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

（注1）免疫補助受容体

T細胞やB細胞の細胞表面に発現し、抗原受容体が抗原を認識することで活性化されるシグナルを増強あるいは抑制する分子のこと。興奮性免疫補助受容体の代表例にCD28やICOS、抑制性免疫補助受容体の代表例にPD-1やCTLA-4がある。抑制性免疫補助受容体を免疫チェックポイント分子と呼ぶことがある。

（注2）自己免疫疾患

免疫システムは本来、病原体等の異物を認識して排除する役割を担うが、自己の成分を認識して攻撃してしまうことがある。免疫細胞が自己組織を攻撃することにより発症する病気を総称して自己免疫疾患と呼ぶ。自己免疫疾患には、関節リウマチ、ループスエリテマトーデス、多発性硬化症、1型糖尿病、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎などがある。

（注3）抗原提示細胞

T細胞は抗原受容体（T cell receptor、TCR）を用いて、主要適合組織遺伝子複合体（major histocompatibility complex、MHC）が提示する抗原ペプチドを認識する。T細胞に抗原を提示し、T細胞を活性化する能力を有する細胞を総称して、抗原提示細胞と呼ぶ。抗原提示細胞の代表例に樹状細胞、ランゲルハンス細胞、B細胞、マクロファージなどがある。自己免疫やがん免疫においても、標的組織の細胞やがん細胞が提示する抗原をT細胞が認識することから、これらの細胞も抗原提示細胞となることができる。

8. 添付資料：

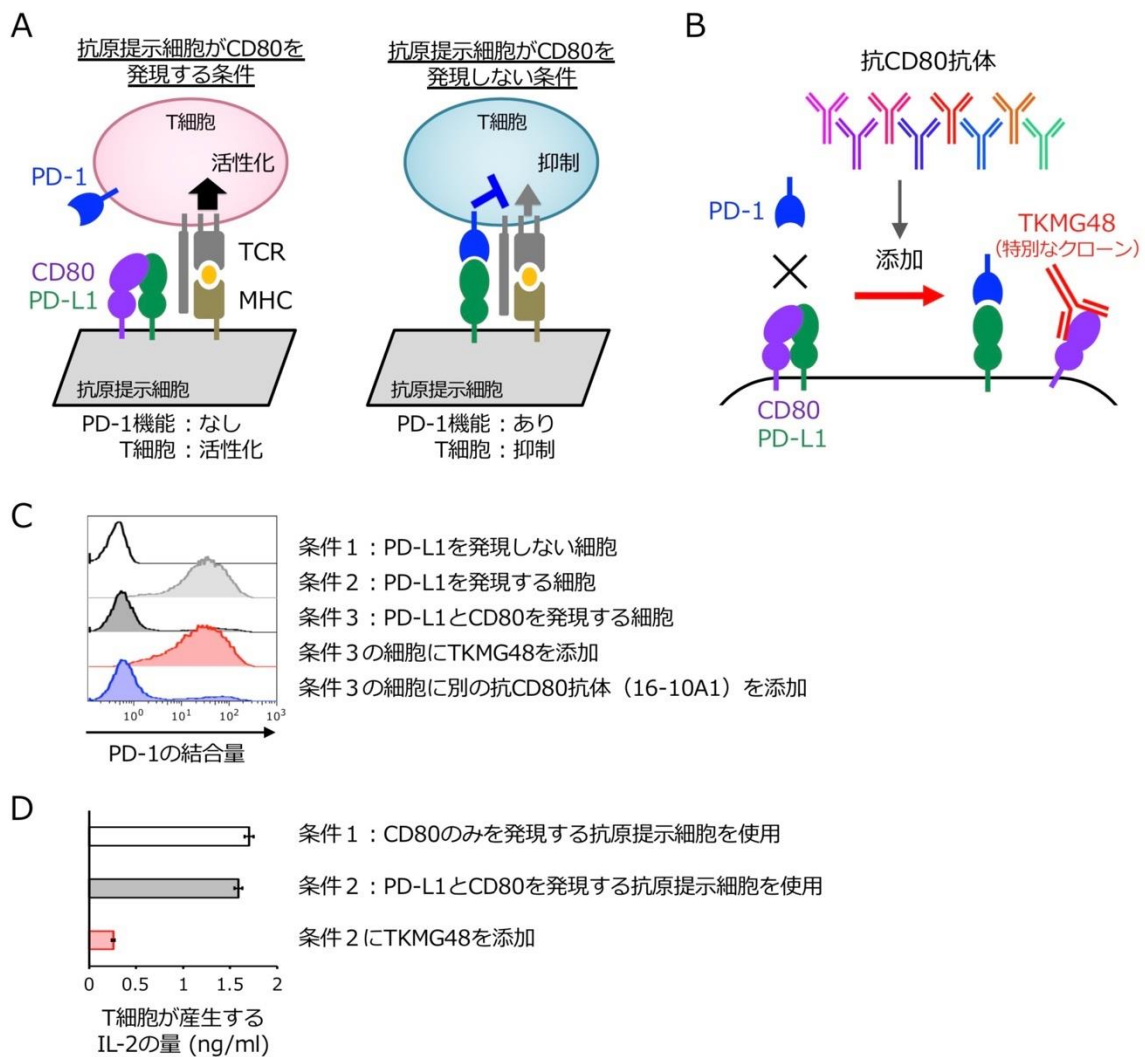


図1. 抗CD80抗体を利用したPD-1の機能制限の解除

- (A) 抗原提示細胞がCD80を発現する場合には、CD80がPD-L1にシス結合することによりPD-L1とPD-1の結合を妨害し、PD-1は機能せず、T細胞は活性化される(左)。抗原提示細胞がCD80を発現しない場合には、PD-1が機能してT細胞の活性化を抑制する(右)。
- (B) CD80に結合する抗体の中から、CD80をPD-L1から引き離し、PD-L1がPD-1と結合できるようにする抗体を探索し、TKMG48という抗体のクローンを得た。
- (C) TKMG48を加えると、抗原提示細胞上にCD80が強く発現する場合でも、PD-1が抗原提示細胞上のPD-L1に結合できるようになる。
- (D) TKMG48を加えると、抗原提示細胞上にCD80が強く発現する場合でも、T細胞の活性化がPD-L1とPD-1の結合により抑制され、活性化に伴って産生されるサイトカイン(IL-2)の量が減少する。

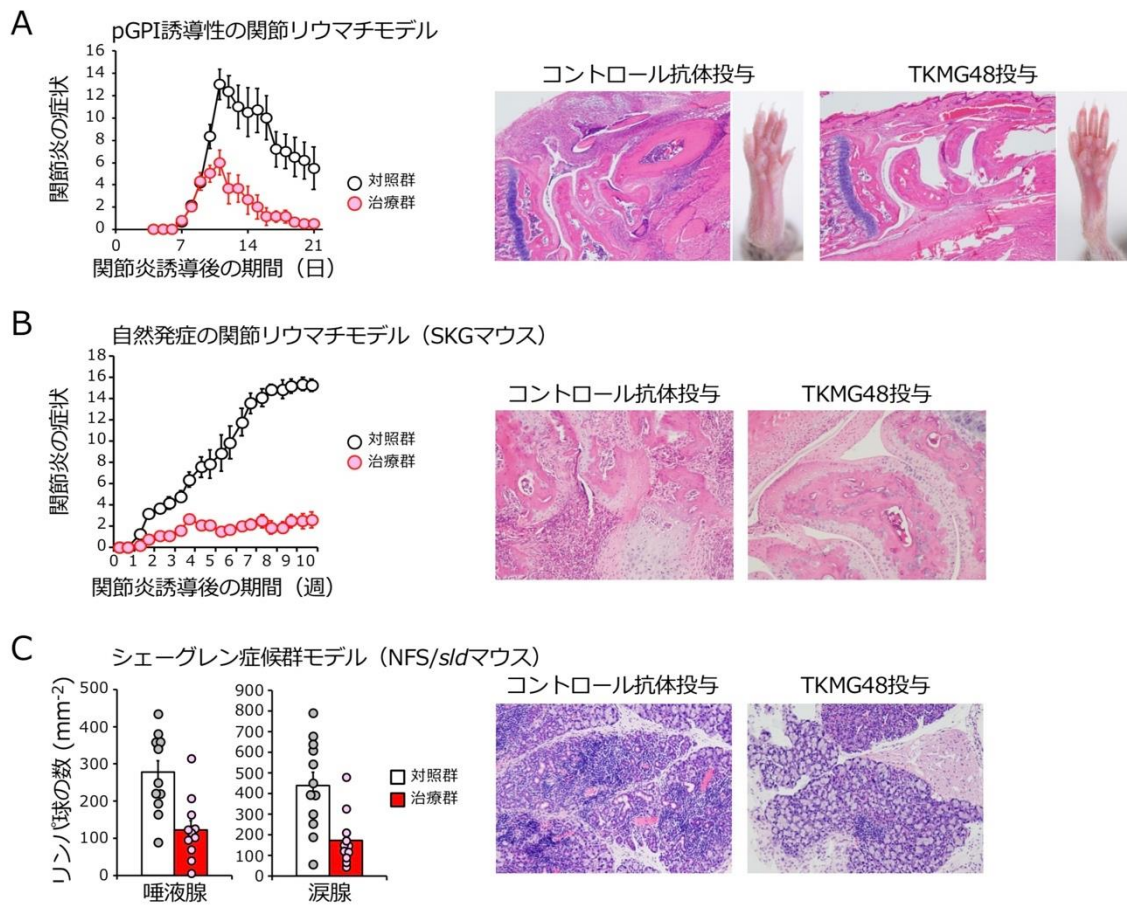


図2. PD-1の機能制限解除による自己免疫疾患の治療

- (A) TKMG48の投与により、自己抗原(pGPI)を免疫することによって誘導される関節炎の症状が軽減された。症状の程度を数値化した値(左)および組織像と関節外観の代表例(右)を示す。
- (B) TKMG48の投与により、SKGマウスが発症する関節炎の症状が軽減された。症状の程度を数値化した値(左)および組織像の代表例(右)を示す。
- (C) TKMG48の投与により、ヒトシェーグレン症候群に類似した唾液腺炎と涙腺炎が軽減された。唾液腺および涙腺に浸潤したリンパ球の数(左)および涙腺の組織像の代表例(右)を示す。

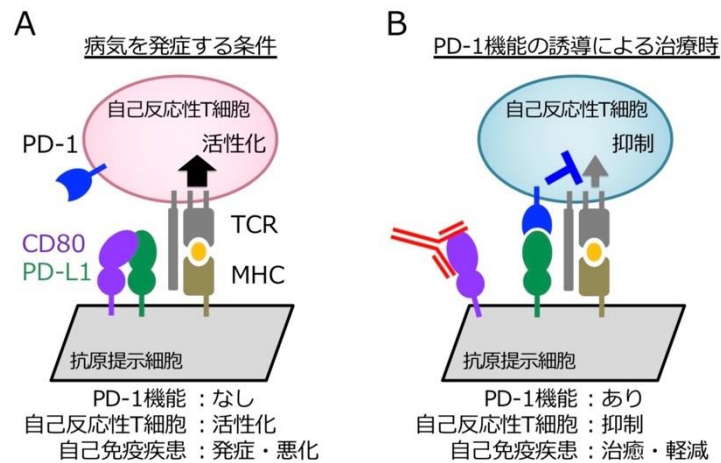


図3. 今回の発見の模式図

- (A) PD-L1 と CD80 のシス結合は、病原微生物由来の抗原などに対する有益な T 細胞応答だけでなく、自己組織由来の抗原に対する有害な T 細胞応答においても、PD-1 の抑制機能を制限している。従って、自己反応性 T 細胞が活性化して、自己免疫疾患を発症してしまうことがある。
- (B) TKMG48 を用いて PD-L1 と CD80 のシス結合を解除すると、PD-L1 が PD-1 に結合して PD-1 の抑制機能を誘導し、自己反応性 T 細胞の活性化を抑制する。これにより、自己免疫疾患を治療することができる。