

## PD-1 は抗原親和性の低い T 細胞を選択的に抑制する

### 1. 発表者：

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)
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)
竹本 龍也	(徳島大学 先端酵素学研究所 発生生物学分野 教授)
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（注1）PD-1 が、全ての T 細胞を同等に抑制するのではなく、抗原への親和性が低い T 細胞を選択的に抑制していることを明らかにしました。
- ◆ がんに対する PD-1 阻害療法において活性化される T 細胞の特性は未解明ですが、抗原への親和性の低い T 細胞の活性化が相対的に強く促されることが分かりました。
- ◆ PD-1 による T 細胞抑制メカニズムの理解が進むとともに、PD-1 阻害抗体によるがん免疫療法の改良および新しい免疫制御療法の開発に役立つと期待されます。

### 3. 発表概要：

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、抗原を認識することによって活性化します。T 細胞は個々の細胞が異なる抗原受容体を発現するため、標的とする抗原の種類および抗原への親和性が T 細胞ごとに異なります。これまでに抑制性免疫補助受容体 PD-1 が T 細胞の活性化を抑制することは知られていましたが、抗原親和性の違いが PD-1 による抑制に与える影響は不明でした。

今回、東京大学定量生命科学研究所の清水謙次特任助教と岡崎拓教授らの研究グループは、同一の抗原を異なる親和性で認識する複数の抗原受容体および同一の抗原受容体によって異なる親和性で認識される複数の抗原を比較し、抗原親和性の違いが PD-1 による抑制効果に与える影響を詳細に調べました。その結果、抗原受容体と抗原の親和性が低い場合ほど、T 細胞の活性化により誘導される遺伝子の発現が PD-1 によって強く抑制されることを発見しました。また、マウスを用いた解析により、PD-1 が働かない場合にはがん抗原に対する親和性が低い T 細胞の活性化が相対的に強く促されることを明らかにしました。

現在、がん治療薬として PD-1 阻害抗体が多くのお患者さんに使用されていますが、その効き目はがんの種類や個人によって大きく異なります。本研究成果は、PD-1 阻害抗体によるがん免疫療法の改良や新しい免疫制御療法の開発に役立つと期待されます。

この研究成果は、米国科学アカデミー紀要（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America）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）を使って主要組織適合遺伝子複合体（MHC）（注2）上に提示される抗原を認識することにより活性化します。個々

の T 細胞は 1 種類の TCR だけを発現しますが、T 細胞ごとに TCR のアミノ酸配列が異なるため、抗原特異性が異なります。一方、同じ TCR が複数の抗原を認識することや、異なる TCR が同じ抗原を認識することもあります。このように TCR と抗原の組み合わせは様々ですが、組み合わせごとにその結合親和性が異なります。

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。がん細胞に対する免疫応答が、抑制性免疫補助受容体である PD-1 および CTLA-4 によって強く抑制されることから、抑制性免疫補助受容体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。PD-1 を標的とした免疫チェックポイント阻害療法は様々ながんに対して劇的な治療効果を示しますが、治療効果を示す割合は限られており、自己免疫疾患様の副作用の発症が高頻度に認められることから、大幅な改良が望まれています。一方、PD-1 の機能については多くの謎が残されており、免疫チェックポイント阻害療法の改良に向けて、それらの謎の解明が必要とされています。

PD-1 は自己組織やがん細胞に対する T 細胞の応答は強く抑制しますが、病原微生物に対する T 細胞の応答を無力化することはありません。PD-1 が抑制する T 細胞をどのように選んでいるのかは、これまで大きな謎でした。病原微生物の抗原を認識する TCR と比べて、自己組織やがん細胞の抗原を認識する TCR は、抗原を認識する親和性が一般的に弱いと考えられています。そこで本研究では、TCR の抗原親和性が PD-1 による抑制効果に与える影響に着目して解析しました。

#### 【研究内容】

本研究グループはまず、同一の抗原を異なる親和性で認識する TCR を発現する T 細胞を 6 種類準備し、それらを抗原で刺激して活性化させました。活性化により発現が誘導される遺伝子の量を比較したところ、抗原への親和性が低い場合ほど、PD-1 によって強く抑制されることを発見しました（図 1）。

次に、特定の TCR を発現する T 細胞を、その TCR によって異なる親和性で認識される 6 種類の抗原で刺激した場合にも同様の傾向が認められることを確認しました。T 細胞は MHC クラス I によって提示される抗原を認識して標的細胞を傷害するキラー T 細胞と MHC クラス II によって提示される抗原を認識して他の免疫細胞の活性化を補助するヘルパー T 細胞に大別されますが、キラー T 細胞とヘルパー T 細胞の両方で同様の傾向が認められることを確認しました。

一方、抗原の MHC に対する親和性が異なる場合や抗原提示細胞上の MHC の発現量が異なる場合には、T 細胞の活性化に必要な抗原量は大きく変化しましたが、PD-1 による抑制の効果は影響を受けませんでした。これらの結果から、TCR からシグナルが伝達される効率の違いが PD-1 による抑制の受け易さを決定していることが明らかになりました。

最後に、がん細胞に対する T 細胞の親和性が PD-1 によって変化するかを検討しました。マウスにがん細胞を移植した後、所属リンパ節から T 細胞を単離してがん抗原に対する応答性を比較したところ、PD-1 欠損マウスではがん抗原に対する親和性が低い T 細胞の割合が相対的に増えていました。これにより、野生型マウスでは、がん抗原に対する親和性が低い T 細胞が PD-1 によってより強く抑制されていることが分かりました。

本研究グループは、先行研究 (Shimizu K et al, Mol Cell, 2020) において、発現誘導に強い抗原刺激を必要とする遺伝子ほど PD-1 によって強く抑制されることを発見しています。先行

研究では遺伝子による違いに着目しましたが、本研究では細胞による違いに着目し、細胞によって遺伝子の発現誘導効率が変化するために PD-1 による抑制効果が増加することを発見しました。

以上の結果から、PD-1 は全ての T 細胞を同等に抑制するのではなく、抗原への親和性が低い T 細胞を選択的に抑制することが明らかになりました。これにより、T 細胞応答の特異性が向上し、自己組織への望まない T 細胞応答が回避されていると考えられます。

#### 【社会的意義】

PD-1 阻害抗体による治療効果および自己免疫様の副作用は、がんの種類や個人によって大きく異なります。がん細胞や自己組織に特異的な T 細胞が PD-1 を阻害することによって活性化すると考えられていますが、実際に活性化される T 細胞の特徴の詳細は分かっていません。PD-1 がどのような特徴を持った T 細胞を、どの程度、どのように抑制しているのかを理解することにより、PD-1 阻害抗体によるがん免疫療法の改良や新しい免疫制御療法の開発に役立つと期待されます。

#### 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」

論文タイトル：PD-1 preferentially inhibits the activation of low affinity T cells

著者：Kenji Shimizu, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Takumi Maruhashi, Tatsuya Takemoto, and Taku Okazaki

DOI 番号：10.1073/pnas.2107141118

URL：https://doi.org/10.1073/pnas.2107141118

#### 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) MHC

主要組織適合遺伝子複合体、MHC (major histocompatibility complex) は細胞膜貫通型の糖タンパク質であり、抗原ペプチドを細胞表面に提示する分子である。主に細胞内で作られた抗原由来のペプチドを、CD8 を発現するキラー T 細胞へと提示する MHC クラス I と主に細胞内に取り込まれた後に分解された外来抗原由来のペプチドを、CD4 を発現するヘルパー T 細胞へと提示する MHC クラス II がある。

## 8. 添付資料：

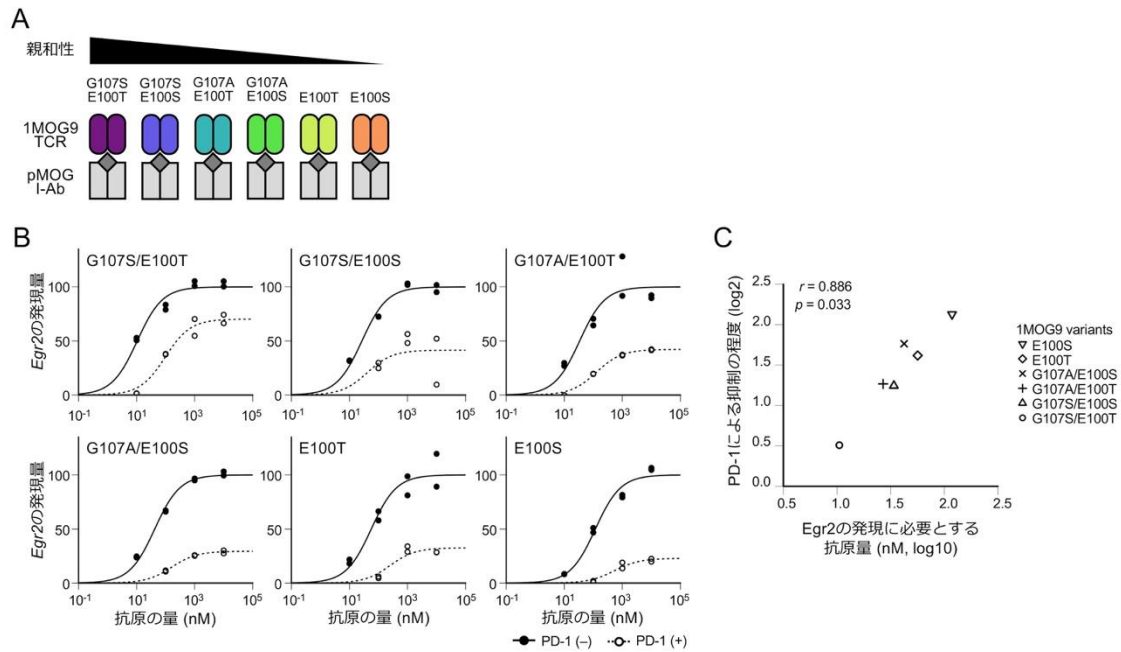


図1. TCRの抗原親和性が低いほどT細胞の活性化がPD-1によって強く抑制される

- (A) 実験に用いた TCR の模式図。MHC クラス II 分子 (I-Ab) に提示された抗原 (pMOG) を異なる親和性で認識する 6 種類の TCR (1MOG9-G107S/E107T、-G107S/E107S、-G107A/E107T、-G107A/E107S、-E107T、-E107S) を用いました。
- (B) T 細胞の活性化に伴い発現が誘導される遺伝子の代表例である *Egr2* の発現量。(A) に示した TCR を発現する T 細胞を、PD-1 が機能しない条件 (黒丸) あるいは機能する条件 (白丸) において、X 軸に示す濃度の抗原を用いて刺激した際に認められた *Egr2* の発現量を図に示しています。
- (C) *Egr2* の発現に必要な抗原の量と PD-1 による抑制の程度の比較。TCR の親和性が低い場合ほど、*Egr2* の発現に必要な抗原の量が多くなり、*Egr2* の発現が PD-1 によって強く抑制されることが分かりました。

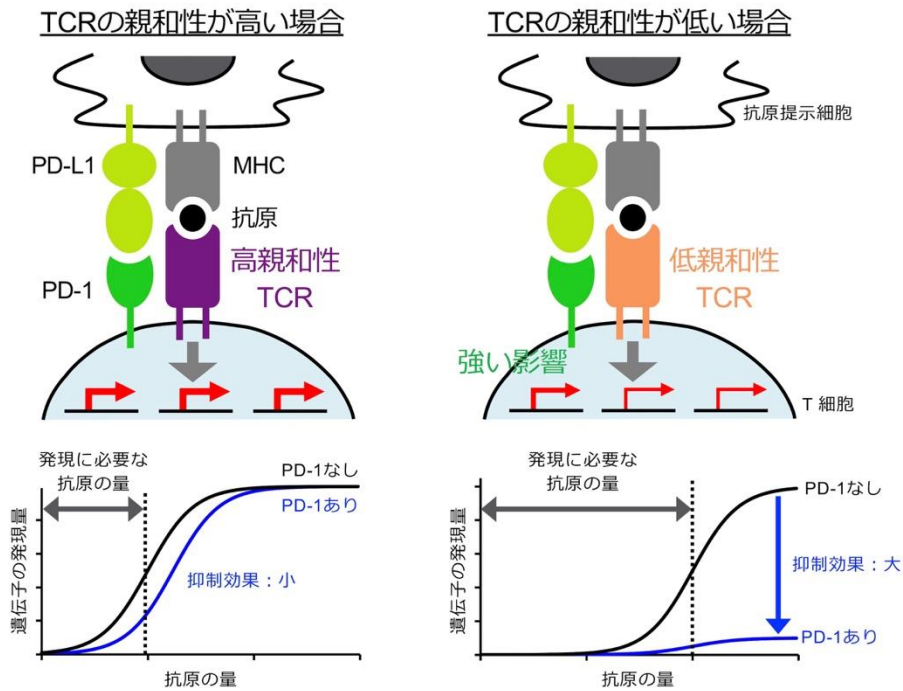


図2. PD-1による低親和性T細胞の選択的な抑制

T細胞が抗原を認識して活性化すると、様々な遺伝子の発現が誘導されます(赤矢印)。TCRの抗原に対する親和性が低い場合には(右)、TCRからシグナルが伝達される効率が悪いので、各種遺伝子が発現誘導されるためにはより多くの抗原が必要となり、PD-1により遺伝子発現が強く抑制されます。これにより、T細胞応答の特異性が向上し、自己組織への望まないT細胞応答が回避されていると考えられます。