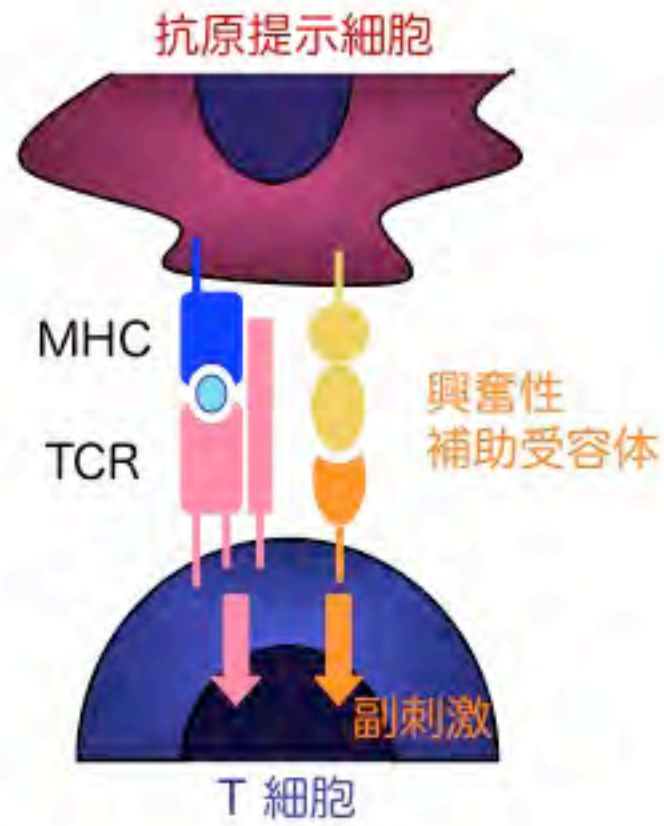


免疫抑制受容体による免疫応答の制御

徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター
ゲノム機能分野

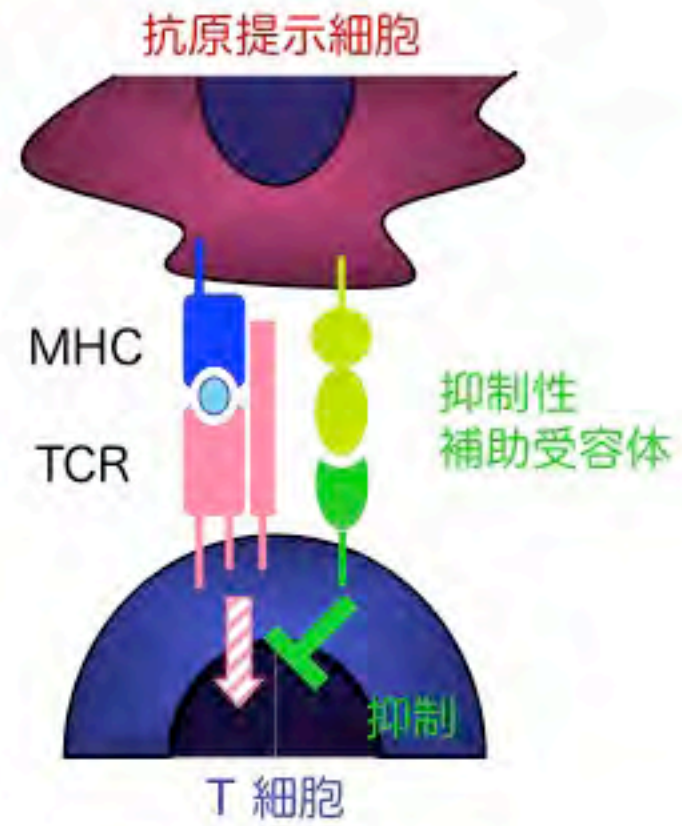
岡崎 拓

免疫補助受容体によるT細胞活性化調節



T細胞の活性化

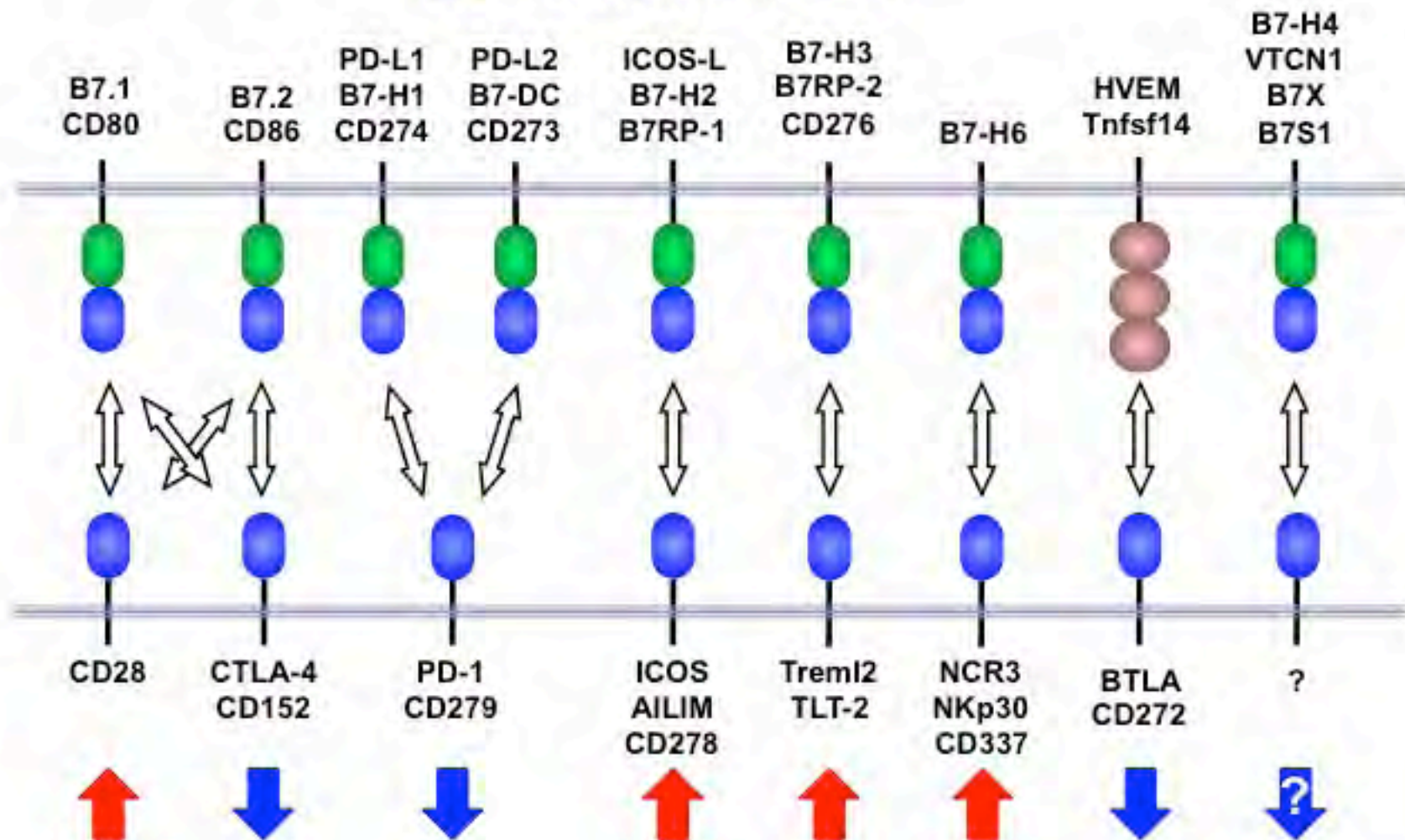
感染免疫、移植免疫
一部のがん免疫



T細胞の抑制

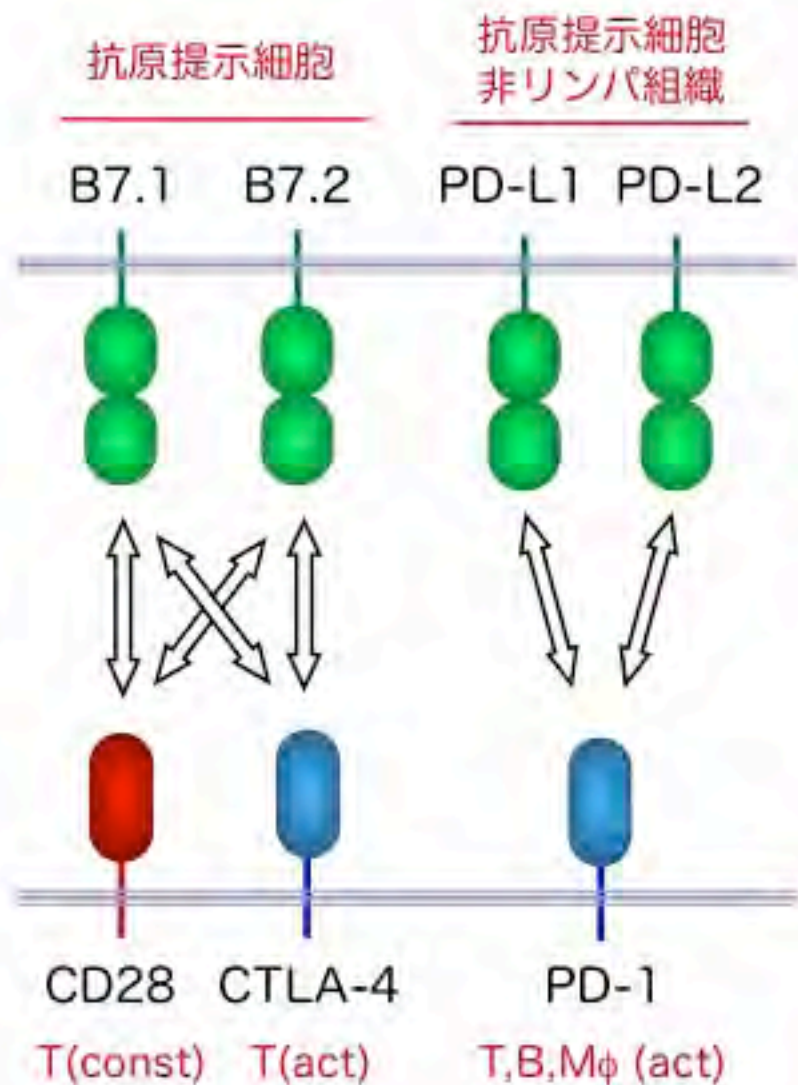
自己に対する反応
多くのがん免疫

B7・CD28ファミリー



TNFファミリー、サイトカイン、ケモカイン、接着関連分子等、
様々な分子により、厳密に制御されている

PD-1/PD-1リガンド



構造:

- 免疫グロブリンスーパーファミリー
- 細胞内領域に2個のチロシン残基

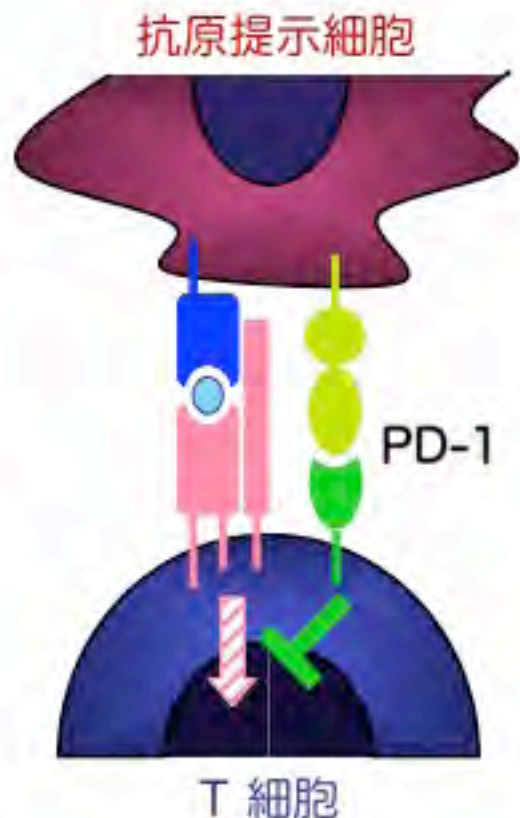
発現:

- PD-1: 活性化したT、B細胞、マクロファージ
- PD-L: 抗原提示細胞、末梢実質臓器 (心臓、腎臓、肺、胎盤等) がん細胞、ウイルス感染細胞

機能:

- チロシン脱リン酸化酵素SHP-2を介し、抗原受容体刺激を抑制

PD-1シグナルの調節による各種疾患の治療



PD-1の機能不全、阻害による影響

自己免疫疾患の発症・増悪

アレルギーの悪化

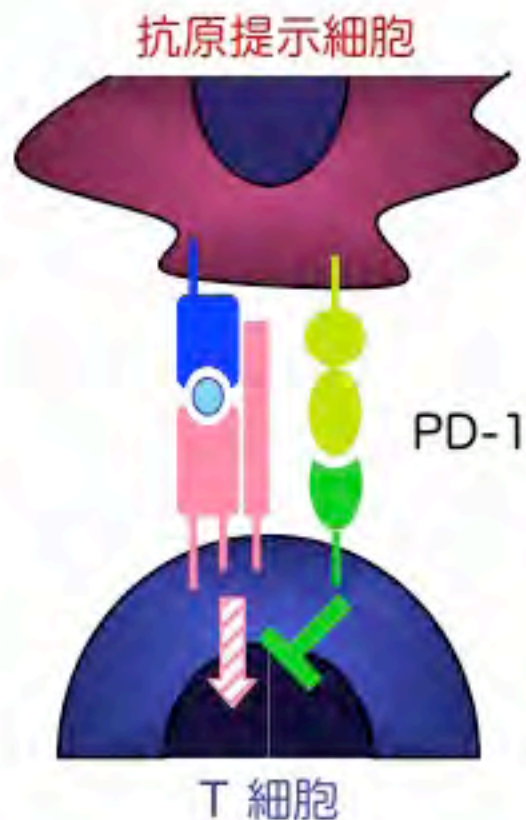
移植片拒絶の促進

胎児拒絶の促進

腫瘍免疫応答の増強

感染免疫応答の増強

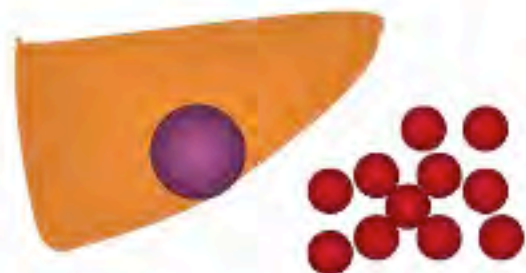
PD-1阻害によるがん、感染症の治療



がん
感染症



抑制の阻害

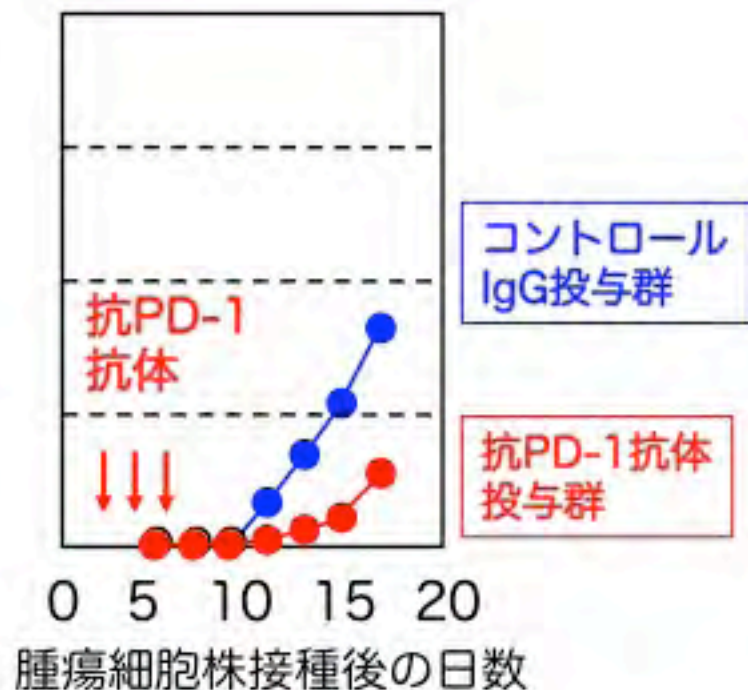


免疫細胞の活性化によるガンの治療

PD-1阻害剤
アンタゴニスト抗体
可溶性蛋白質
低分子量化合物
シグナル阻害剤
発現抑制剤

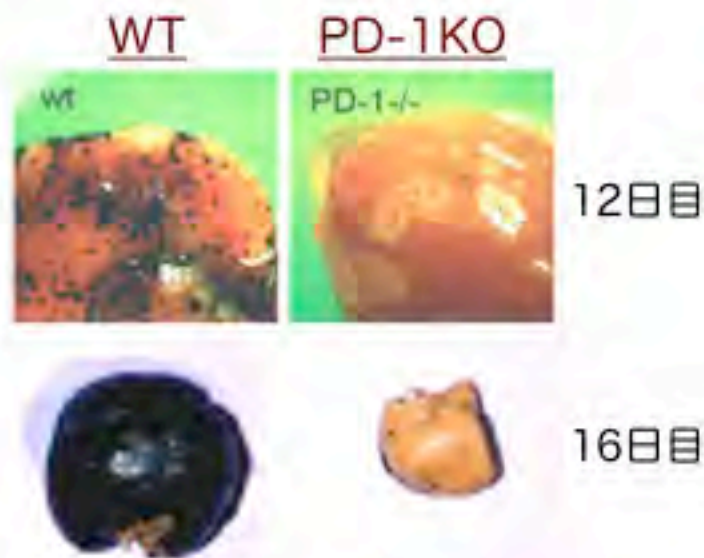
PD-1阻害による抗腫瘍免疫応答の増強

原発巣の退縮

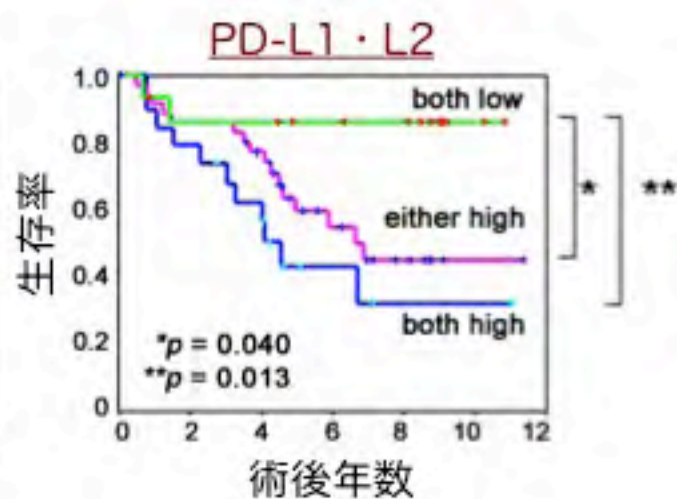
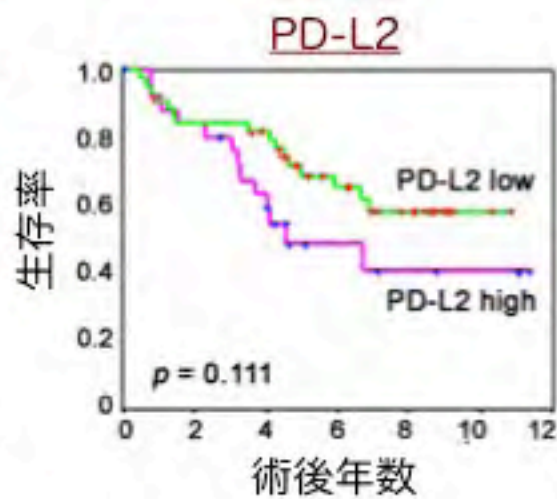
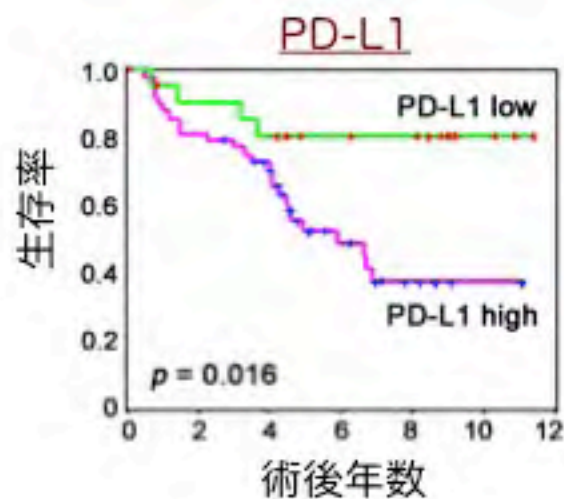
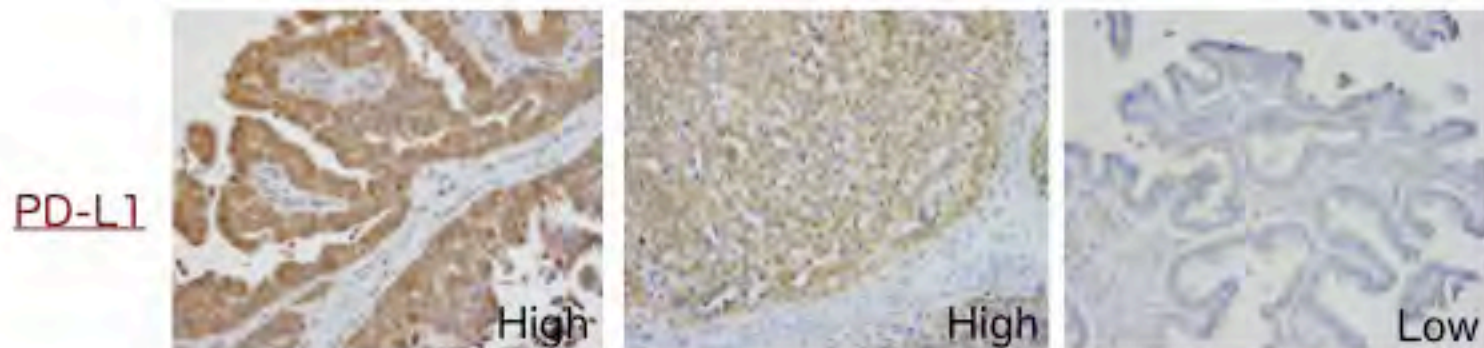


細胞株：J558L細胞 (PD-L1陽性, myeloma)

転移の抑制



卵巣がん患者におけるPD-1リガンドの発現と予後との相関



予後との相関が示されているがんの例

PD-L1

発現があると報告され、予後との相関があるもの

食道の扁平上皮がん

腎がん

胃がん

卵巣がん

発現があると報告され、予後との相関が不明なもの

肺がん（予後と相関しないと報告されている）

グリオーマ・乳がん・白血病・リンパ腫・大腸がん

悪性黒色腫 etc.

PD-L2

発現があると報告され、予後との相関があるもの

食道の扁平上皮がん

卵巣がん

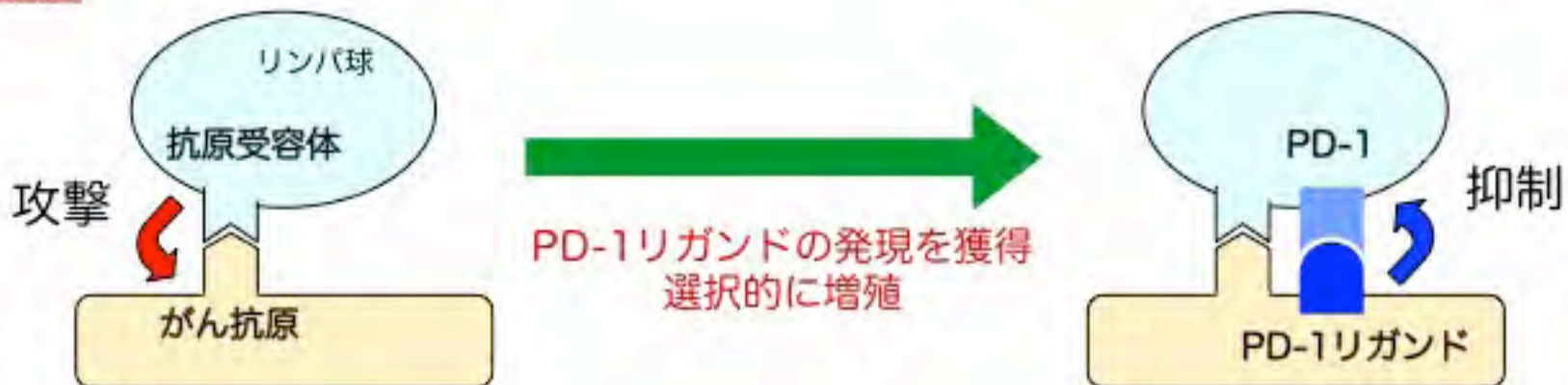
発現があると報告され、予後との相関が不明なもの

肺がん・白血病・リンパ腫

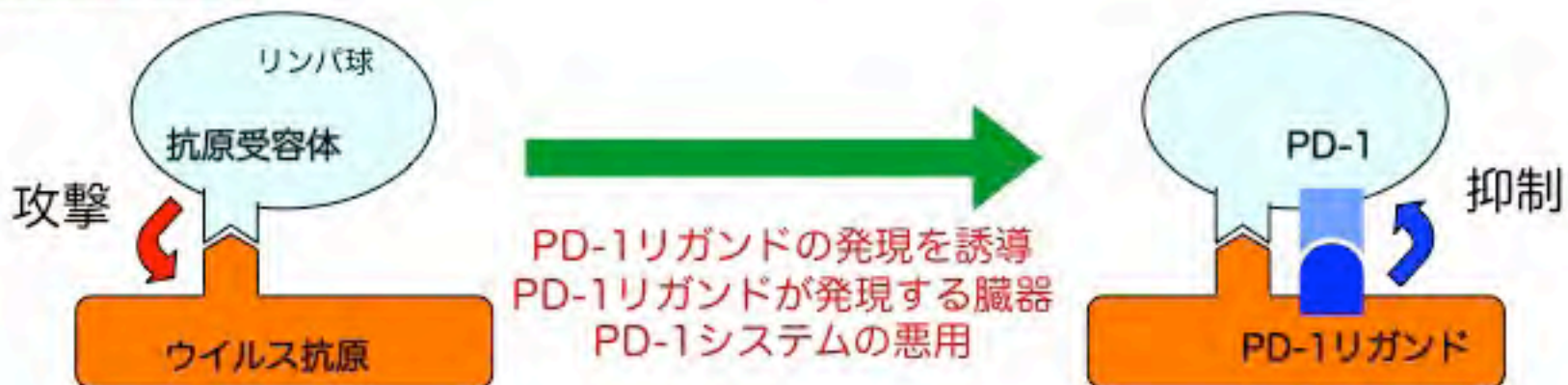
大腸がん（細胞株）

PD-1によるがん免疫・感染免疫の減弱

がん細胞



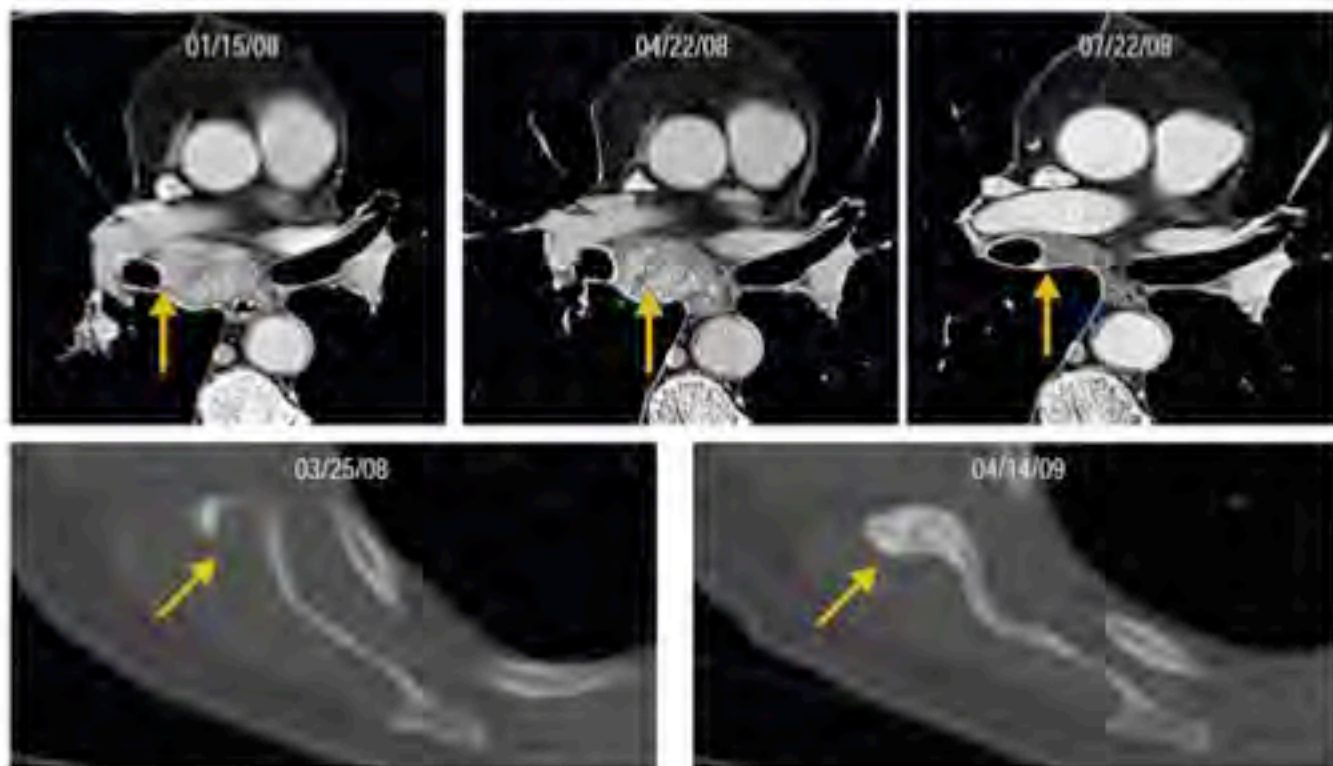
ウイルス感染細胞



PD-1阻害抗体の治療 (ONO-4538/MDX-1106/BMS-936558)

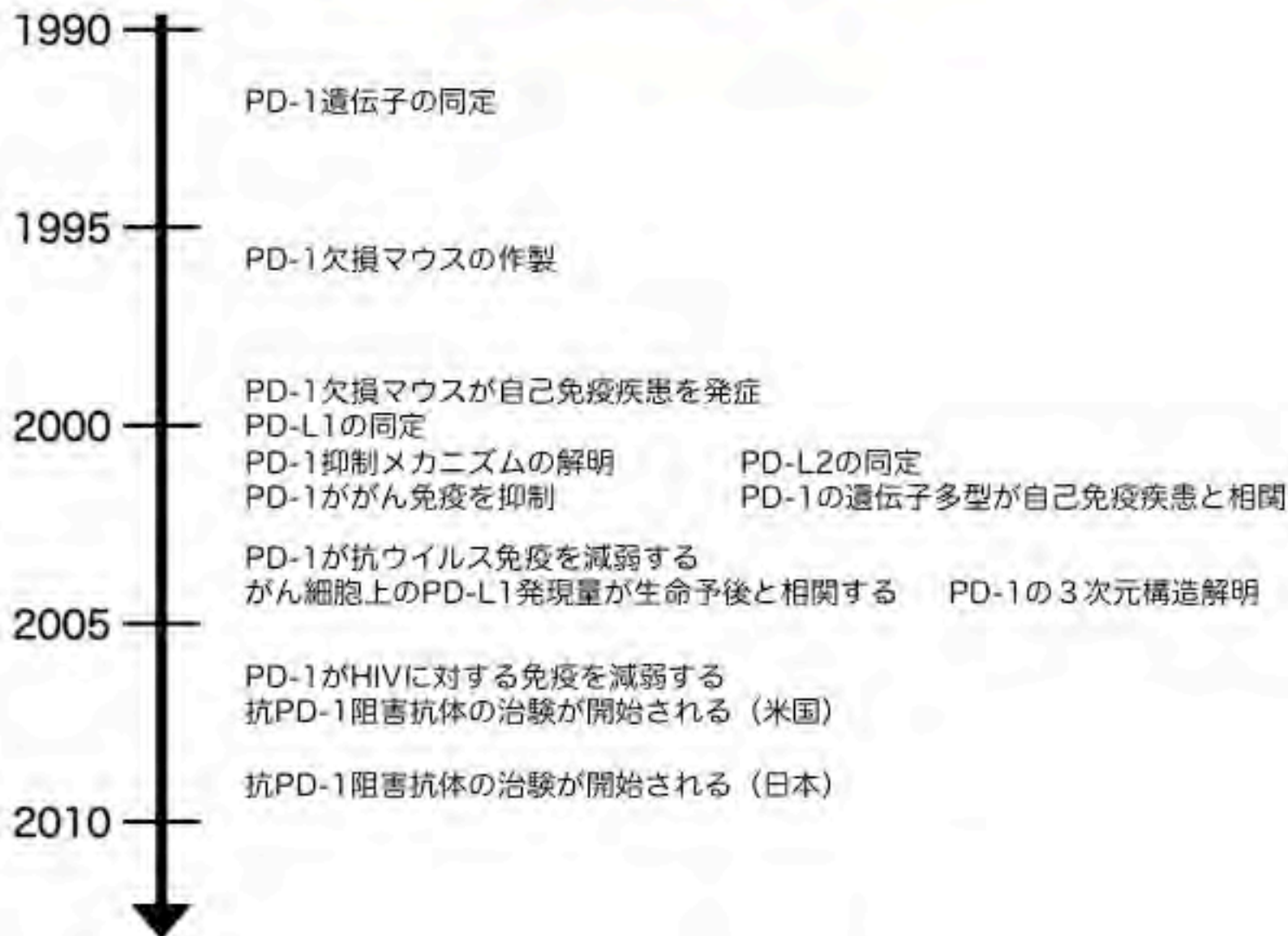
米国：がん、及びC型肝炎の患者を対象とした第1相臨床試験

日本：がん患者を対象とした第1相臨床試験

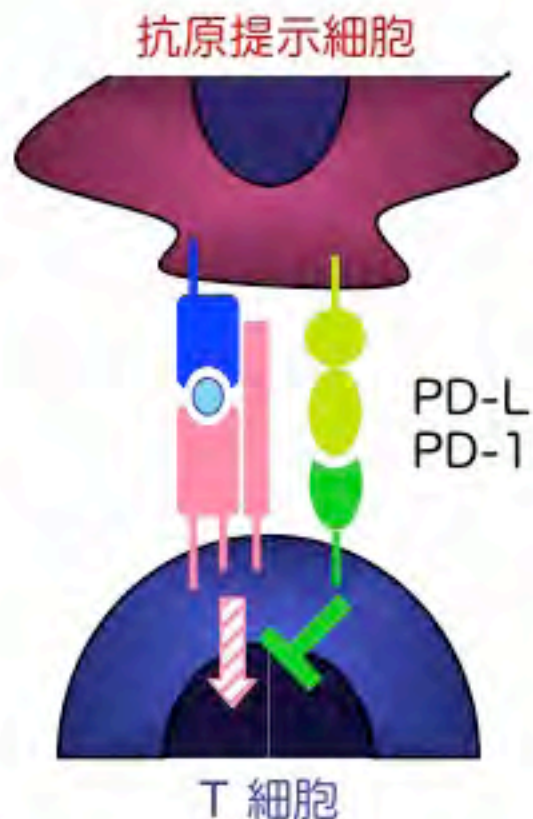


腎細胞がんの縦隔リンパ節転移と骨転移巣の退縮

PD-1阻害薬開発の歴史



PD-1の機能増強による自己免疫疾患の治療



抑制増強



自己免疫
アレルギー
移植医療

アゴニスト抗体
シグナル増強剤
PD-1リガンド発現細胞

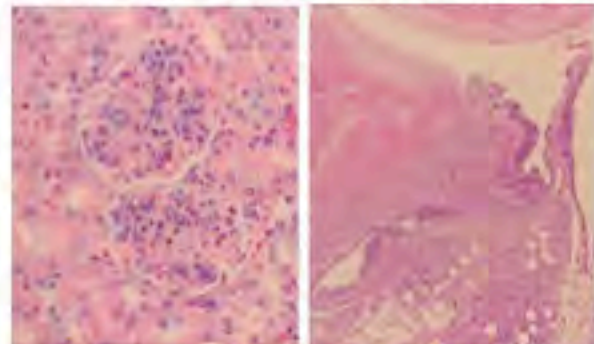


免疫細胞の抑制による自己免疫疾患の治療



PD-1欠損マウスは自己免疫疾患を自然発症する

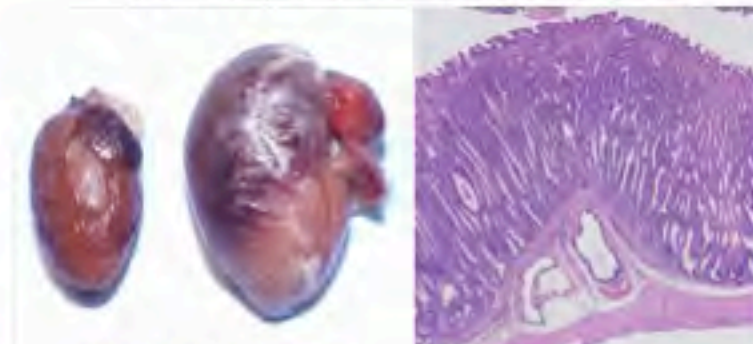
C57BL/6-PD-1欠損マウス



糸球体腎炎

関節炎

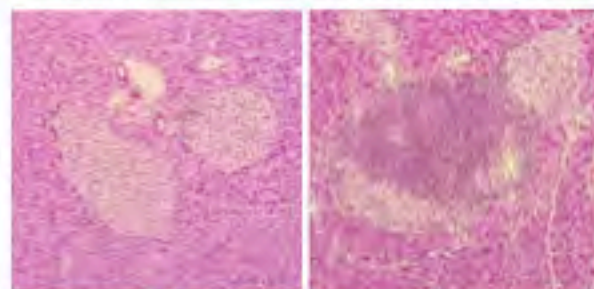
BALB/c-PD-1欠損マウス



拡張型心筋症

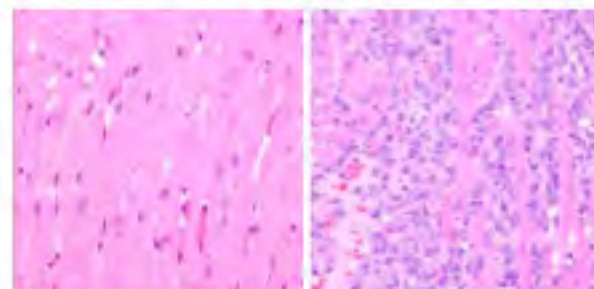
胃炎

NOD-PD-1欠損マウス



I型糖尿病の悪化

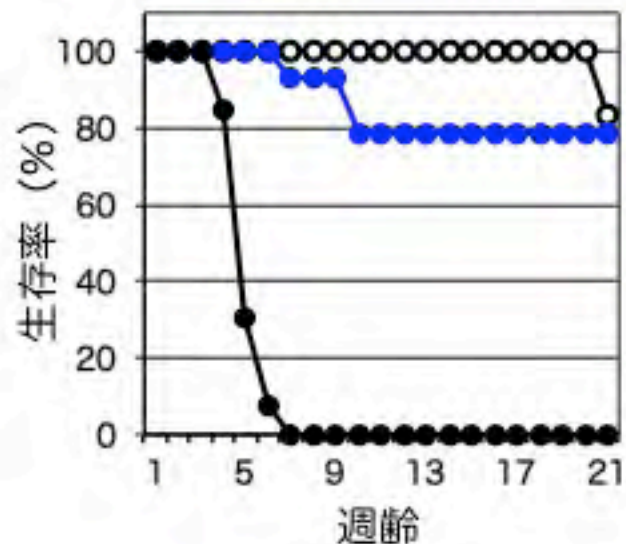
MRL-PD-1欠損マウス



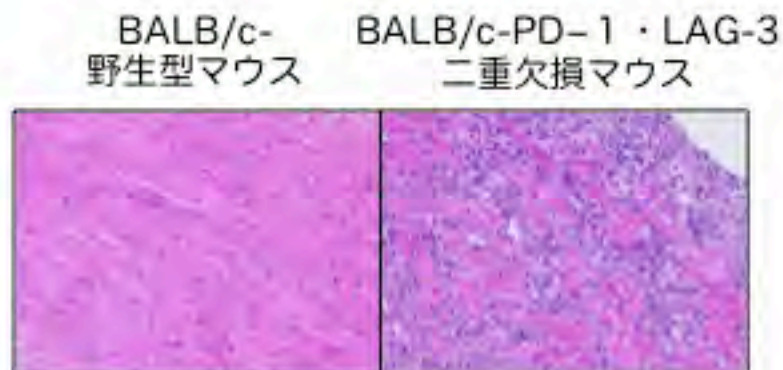
心筋炎

PD-1は極めて重要な自己免疫疾患制御因子である
各系統が遺伝的に有する自己免疫素因の影響を大きく受ける

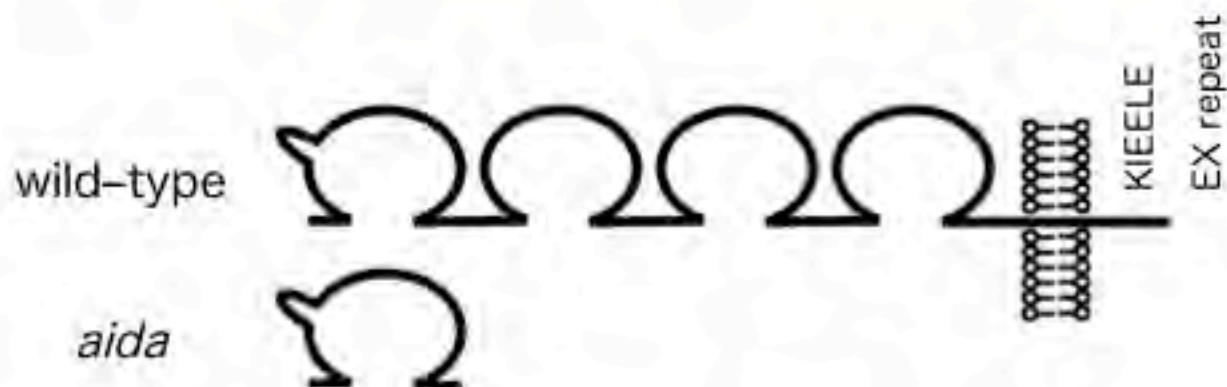
PD-1はLAG-3と協調的に自己免疫疾患の発症を制御する



	LAG-3	PD-1
○	+/+	-/-
●	+/ <i>aida</i>	-/-
●	<i>aida/aida</i>	-/-

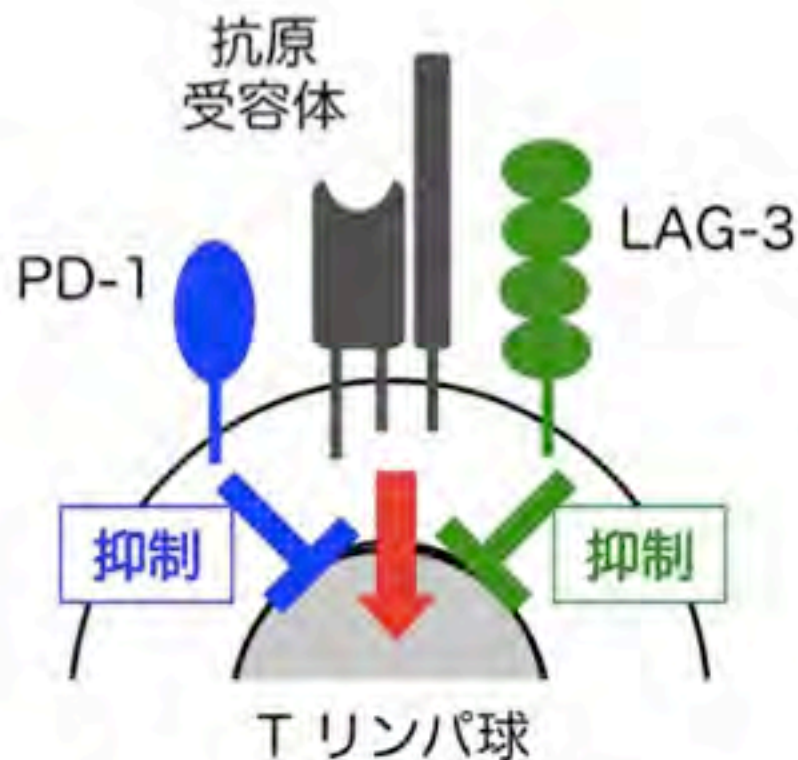


LAG 3 の構造と報告されている機能



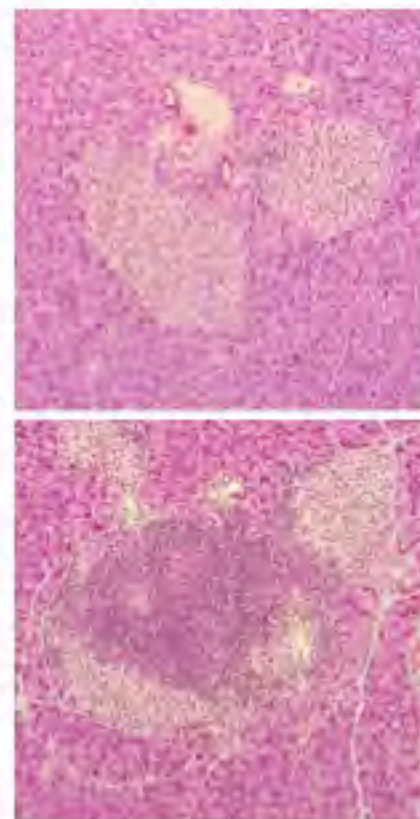
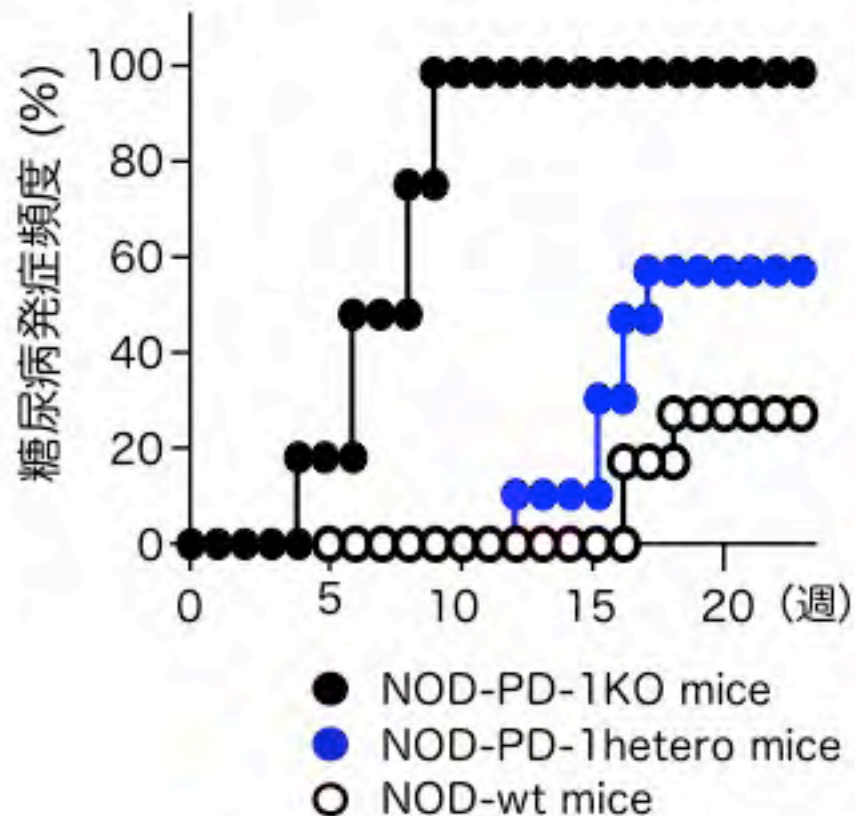
1. CD4の遺伝子重複によりできたと考えられるが、アミノ酸相同性は高く無い。
2. MHC class II分子に結合し、CD4と競合することによりTCR刺激を抑制するという報告がある。
3. ADAMプロテアーゼにより細胞外で切断され、抑制能を失うという報告がある。
4. 細胞質内に既知のシグナル伝達モチーフがない。KIEELEが必要という報告がある。
5. PD-1と協調的に疲弊 (exhausted) T細胞の機能を制御するという報告がある。
6. Tregの機能に必要なという報告がある。

PD-1とLAG-3は協調的にT細胞の活性化を抑制する



1. PD-1とLAG-3の同時阻害による、がんや感染症の治療
2. LAG-3-Igキメラ分子を用いた、免疫活性化療法 (IMP321、治験中)
3. PD-1とLAG-3の機能増強による自己免疫疾患等の治療

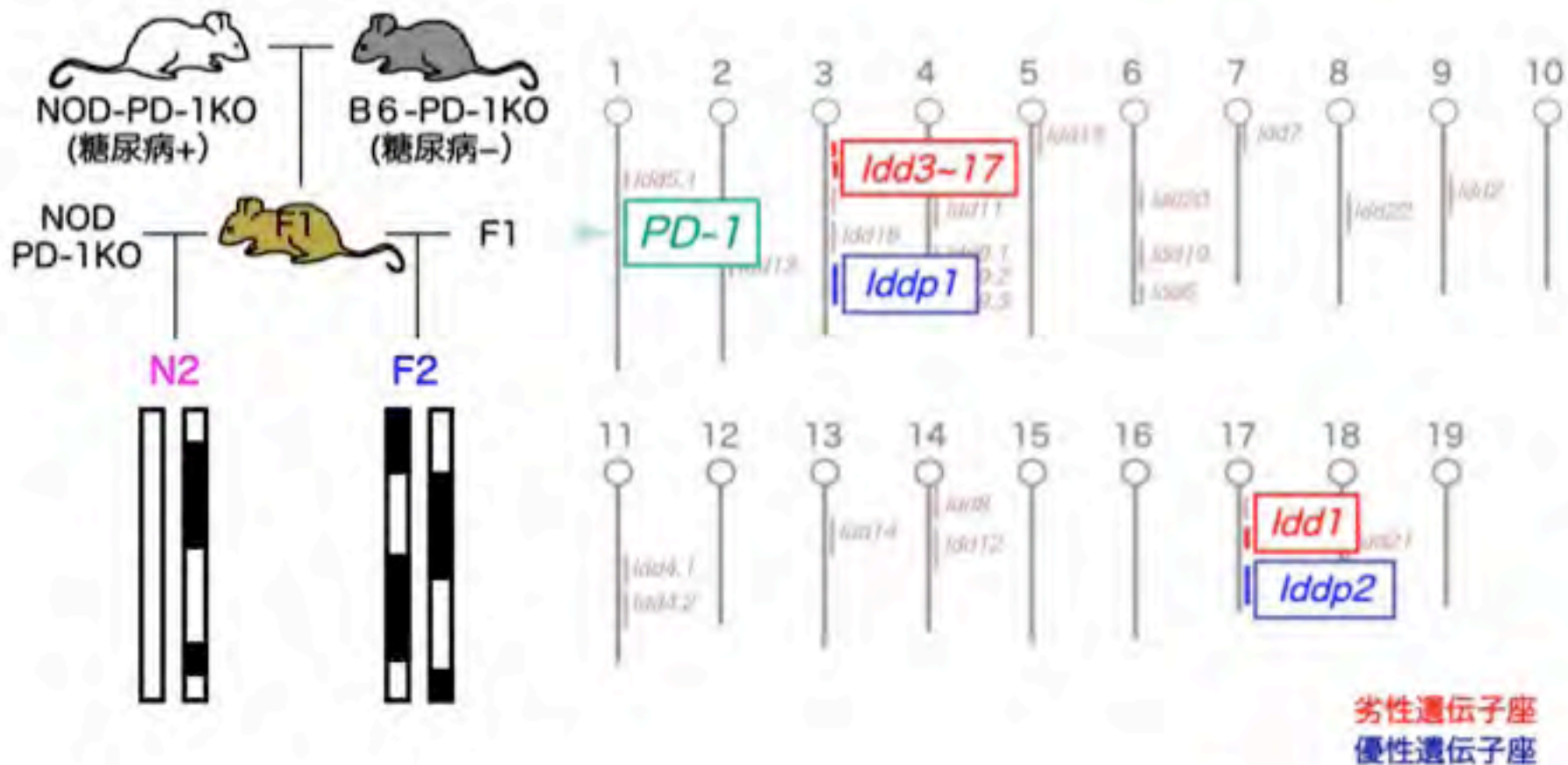
PD-1欠損による糖尿病発症頻度の上昇



WT (6w)

KO (6w)

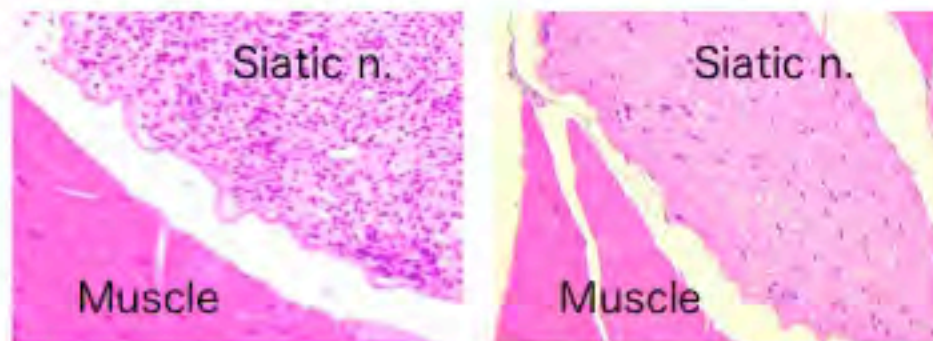
NOD-PD-1KOマウスを用いた1型糖尿病の連鎖解析



NOD.H2b/b-PD-1KOマウスは神経症を発症する



NOD.H2b/b-PD-1KO NOD.H2b/b-PD-1WT

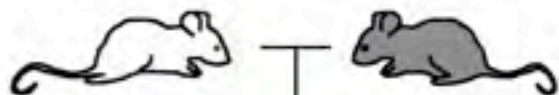


genotype	DM	neuritis
NOD.H2g7/g7-PD-1KO	100%	n.a.
NOD.H2b/b-PD-1KO	0%	100%
B6(H2b/b)-PD-1KO	0%	0%

NOD.H2b-PD-1KOマウスを用いた連鎖解析

NOD.H2^b-PD-1KO
(神経炎+)
(b/b)

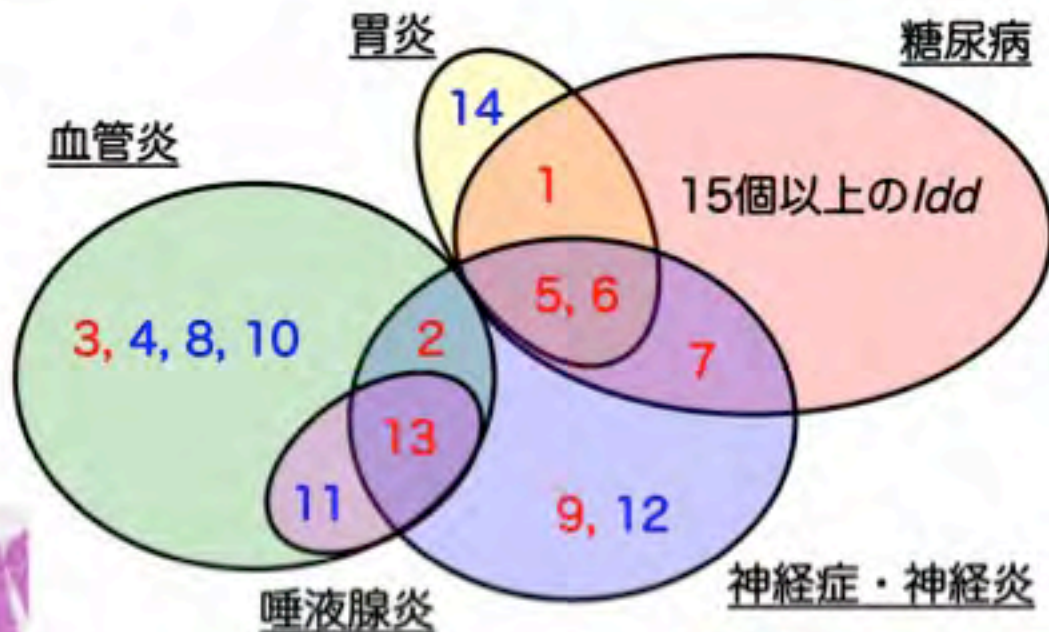
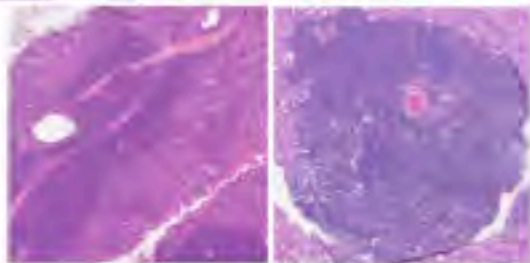
B6-PD-1KO
(神経炎-)
(b/b)



NOD.H2^b
PD-1KO



BC1
(b/bのみ)



赤字：NOD型が感受性
青字：NOD型が抵抗性

モデル動物の遺伝解析と逆遺伝学的手法の併用

