

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1421</b> 号	氏名	前田 武雄
審査委員	主査 安友 康二 副査 松本 満 副査 石丸 直澄		

題目 Atypical motifs in the cytoplasmic region of the inhibitory immune co-receptor LAG-3 inhibit T cell activation

(抑制性免疫補助受容体 LAG-3 は細胞質領域に有する非定型モチーフを介して T 細胞の活性化を抑制する)

著者 Takeo K. Maeda, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Takumi Maruhashi, and Taku Okazaki

平成 31 年 4 月 12 日発行 The Journal of Biological Chemistry 第 294 号 15 巻 6017 から 6026 ページに発表済

(主任教授 岡崎 拓)

要旨 抑制性免疫補助受容体である programmed cell death 1 (PD-1) およびそのリガンドである programmed cell death ligand 1 (PD-L1) に対する阻害抗体が様々ながん腫に対して劇的な治療効果を示し、がん免疫療法に革新を与えたが、その奏効率は多くのがん腫において 20~30%にとどまり、奏効率の向上が大きな課題となっている。これまでに、PD-1 が別の抑制性免疫補助受容体である lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) と協調的に T 細胞の活性化を抑制すること、LAG-3 が安定なペプチド MHC クラス II 複合体に結合することなどが明らかにされてきたが、LAG-3 が T 細胞の活性化を抑制するメカニズムは未解明であった。

そこで本研究では、マウス LAG-3 に対するモノクローナル抗体を作製するとともに、LAG-3 による T 細胞の活性化抑制の分子メカニズムを、マウス T 細胞株 (D011.10 細胞) を用いた抗原刺

激実験系を用いて解析した。得られた結果は以下の通りである。

1. 抗マウス LAG-3 モノクローナル抗体 TKB27 および TKB58 を作製した。
2. TKB58 は LAG-3 とペプチド MHC クラス II 複合体との結合を阻害したが、TKB27 は阻害しなかった。
3. LAG-3 が T 細胞の活性化を抑制する機能を TKB58 は阻害したが、TKB27 は阻害しなかった。
4. LAG-3 による T 細胞の活性化抑制効果は、LAG-3 の発現量に相关した。
5. LAG-3 はその細胞質領域に存在する FxxL モチーフおよび EX リピートを介して T 細胞の活性化を抑制した。
6. FxxL モチーフおよび EX リピートは、LAG-3 以外の抑制性免疫補助受容体には認められなかった。

以上の結果より、LAG-3 はペプチド MHC クラス II 複合体と結合することにより抑制能を発揮することが確認された。また、LAG-3 の機能を量的に制御することが、T 細胞の活性化制御に有用であることが明らかになった。さらに、LAG-3 が他の抑制性免疫補助受容体とは異なるメカニズムで T 細胞の活性化を抑制することから、複数の分子を標的とした複合療法における LAG-3 の有用性が示された。本研究は、今後のがん免疫療法の発展に大きく寄与するものであり、その社会的意義は大きく学位授与に値すると判定した。