

論 文 内 容 要 旨

題目 Glucocorticoids potentiate the inhibitory capacity of programmed cell death 1 by up-regulating its expression on T cells

(グルココルチコイドは T 細胞上の PD-1 の発現量を増加することにより PD-1 による抑制効果を高める)

著者 Natsumi Maeda, Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura, Kenji Shimizu, Il-mi Okazaki, Taku Okazaki

令和元年 11 月 13 日 The Journal of Biological Chemistry オンライン版に発表済

内容要旨

獲得免疫システムを担う T 細胞の活性化は、T 細胞受容体を介した抗原刺激に加え、正または負のシグナルを伝達する免疫補助受容体によって厳密に制御されている。近年、抑制性免疫補助受容体 PD-1 を阻害することによって抗腫瘍免疫応答を賦活化するがん免疫療法、いわゆる免疫チェックポイント阻害療法が複数のがん腫に対して劇的な治療効果を示したことから、免疫補助受容体を標的とした新規治療法の開発が世界中で精力的に進められている。一方、抑制性免疫補助受容体の機能を増強することができれば、自己免疫疾患、アレルギー性疾患等の治療につながると期待されるが、そのような薬剤の開発は期待通りには進んでいない。

本研究では、各種免疫抑制剤が PD-1 の発現量に与える影響を検討した。その結果、グルココルチコイド (GC) が T 細胞において、他の免疫関連分子の発現量に影響を与えることなく、PD-1 の発現量を増加させることを見出した。天然および各種合成 GC を検討したところ、検討した全ての GC によって PD-1 の発現増強が確認された。PD-1 は抗原受容体刺激によって発現が誘導されることから、抗原刺激時に GC を添加したところ、T 細胞の活性化が減弱されるために他の免疫関連分子の発現誘導は阻害されたが、PD-1 の発現量はむしろ増強された。また、担がんモデルマウスを用いた解析により、腫瘍浸潤 T 細胞上の PD-1 の発現が、GC の投与により増強されることを確認した。

グルココルチコイド受容体 (GR) 阻害剤 RU-486 の添加により、GC による PD-1 発現増強効果はほぼ完全に消失した。また、GC は PD-1 を mRNA レベルで発現増強することが確認された。これらの結果から、GC は GR と結合して核内に移行し、GC 応答配列 (GRE) を介して PD-1 の転写を促進すると考えられた。そこで、

様式(8)

転写因子結合予測ソフトを用いて GRE を探索し、予測された配列をレポーターアッセイにより評価したところ、PD-1 遺伝子の転写開始点から 2,525 塩基上流の GRE が GC による PD-1 の発現増強に関与していることが明らかになった。

マウス T 細胞株 D011.10 細胞は、抗原刺激により活性化し、IL-2 を産生する。抗原刺激の際に T 細胞上の PD-1 が抗原提示細胞上のリガンドに会合すると PD-1 の抑制機能が惹起され、IL-2 の産生量が低下する。PD-1 の発現量が異なる D011.10 細胞を作製して抗原刺激実験を行ったところ、PD-1 の発現量が高いほど IL-2 の産生が強く抑制された。これにより、PD-1 による抑制効果が PD-1 の発現量に相関することが直接的に証明された。そこで、GC により PD-1 の発現が増強した D011.10 細胞を用いて抗原刺激実験を行ったところ、IL-2 の産生がより効率的に抑制されることを見出した。以上の結果から、GC は T 細胞上の PD-1 の発現量を増加することにより PD-1 による抑制効果を高めることが明らかになった。

各種炎症性疾患の治療薬として GC は幅広く使用されているものの、その薬理作用は完全には解明されていない。今回の研究により、PD-1 の発現増強が GC による免疫抑制作用の一端を担う可能性が示唆された。今後、PD-1 の発現を選択的かつ効率的に制御することにより、新たな治療法の開発につながると期待される。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1441 号	氏名	前田 菜摘
審査委員	主査	竹本 龍也	
	副査	峯岸 克行	
	副査	石丸 直澄	

題目 Glucocorticoids potentiate the inhibitory capacity of programmed cell death 1 by up-regulating its expression on T cells

(グルココルチコイドは T 細胞上の PD-1 の発現量を増加することにより PD-1 による抑制効果を高める)

著者 Natsumi Maeda, Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura, Kenji Shimizu, Il-mi Okazaki, Taku Okazaki

令和元年 12 月 27 日発行 The Journal of Biological Chemistry 第 294 号 52 巻 19896 から 19906 ページに発表済

(主任教授 片桐 豊雅)

要旨 獲得免疫システムを担う T 細胞の活性化は、T 細胞受容体を介した抗原刺激に加え、正または負のシグナルを伝達する免疫補助受容体によって厳密に制御されている。近年、抑制性免疫補助受容体 PD-1 を阻害することによって抗腫瘍免疫応答を賦活化するがん免疫療法、いわゆる免疫チェックポイント阻害療法が複数のがん腫に対して劇的な治療効果を示したことから、免疫補助受容体を標的とした新規治療法の開発が世界中で精力的に進められている。一方、抑制性免疫補助受容体の機能を増強することができれば、自己免疫疾患、アレルギー性疾患等の治療につながると期待されるが、そのような薬剤の開発は期待通りには進んでいない。

そこで本研究では、PD-1 の発現量を増強することにより PD-1 による免疫抑制効果を増強する方法の開発を試みた。得られた結果は以下の通りである。

1. 抗炎症薬等として使用されるグルココルチコイド(GC)が、PD-1

- の発現量を増強した。
2. GC は、他の免疫関連分子の発現量にはほとんど影響を与えなかった。
 3. GC による PD-1 の発現増強は、グルココルチコイド受容体の機能に依存的であった。
 4. PD-1 遺伝子の転写開始点から 2,525 塩基上流の GC 応答配列が、GC による PD-1 の発現増強に関与していた。
 5. PD-1 による T 細胞の活性化抑制効果は、PD-1 の発現量と正の相関を示した。
 6. GC は PD-1 による T 細胞の活性化抑制効果を高めた。

以上の結果より、GC が PD-1 の発現を増強することにより、PD-1 による T 細胞の活性化抑制効果を高めることが明らかになった。GC は抗炎症薬等として広く使用されているものの、その薬理作用は完全には解明されていないが、PD-1 の発現増強が GC による抗炎症作用の一端を担う可能性が示唆された。また、PD-1 の発現量を増強させることが、T 細胞の活性化抑制に有用であることが明らかになった。

本研究は、免疫制御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。