

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	竹 原 朋 宏
主 論 文 題 名 PD-L2 suppresses T cell signaling via coinhibitory microcluster formation and SHP2 phosphatase recruitment (PD-L2は抑制性マイクロクラスターを形成し、フォスファターゼSHP2をリクルートすることでT細胞シグナル伝達を抑制する)				
(内容の要旨) <p>米国科学誌<i>Science</i>に2013年のBreakthrough of the yearとして注目された免疫チェックポイント阻害療法は、疲弊状態に陥っていた免疫細胞を回復させることで、これまで治療選択がなかった再発・進行期肺癌患者に対して高い奏効率を示した。免疫チェックポイント阻害薬の一つである抗PD-1抗体は、T細胞中のPD-1と腫瘍中のリガンドPD-L1との結合を阻害し、PD-1からの抑制シグナルを解除し、T細胞を疲弊状態から回復させる。これまでPD-1のリガンドとしてPD-L1が専ら注目され、もう一方のリガンドPD-L2の研究はあまりなされていなかった。しかし近年、PD-L2を優位に発現している癌腫が次々と報告されており、PD-L2を介したT細胞および免疫抑制の研究が期待されていた。</p> <p>はじめに抗原提示細胞やがん細胞の細胞膜を模倣した人工平面脂質膜と超解像顕微鏡を融合することで、1分子レベルでの解析も可能な先端的イメージングシステムを構築した。新たにPD-L2を組み込んだ抗原提示人工平面脂質二重膜を作成し、PD-1がPD-L2が結合する際に起こる反応をイメージング解析した。その結果、PD-L1との結合と同様に、PD-1はPD-L2と結合することで、数十個のPD-1分子がT細胞上に集積し、TCRを巻き込んでクラスターを形成した。このPD-1クラスターはT細胞抑制の誘引となる脱リン酸化酵素SHP2を呼び寄せ、同様なクラスターを形成していることも示した。PD-1クラスターの形成に伴い、TCRマイクロクラスターからリン酸基が取り除かれていたことから、PD-1とPD-L2は「抑制性マイクロクラスター」として機能することが明らかとなった。実臨床で使用される免疫チェックポイント阻害療法を<i>in vitro</i>で再現するために、観察された抑制性PD-1マイクロクラスターに各種モノクローナル抗体を加え、イメージング解析を行った。その結果、これまで効能の直接比較がなされていない種々の抗PD-1抗体を、イメージングによるPD-1マイクロクラスターの崩壊と、<i>in vitro</i>でのサイトカイン産生とで再評価することによって、新たに顕著なクローンによる中和能の違いが明確となった。最後に、PD-L1とPD-L2が共に存在するような実際の腫瘍環境を再現し、両方のリガンドのPD-1への分子間競合を世界で初めてライブイメージング解析した。PD-1への結合力が強いPD-L2は、PD-L1とPD-1の結合を阻害して優先的にPD-1に結合したことから、PD-L2はPD-1シグナルに専属的に寄与し、より効果的にT細胞を疲弊させる可能性が示された。</p> <p>臨床の現場において腫瘍組織のPD-L2の発現の有無、およびT細胞のPD-1と腫瘍細胞のPD-L1/L2の発現バランスを評価することは、免疫チェックポイント阻害剤を使用する際のバイオマーカーとして有用であると期待される。また本イメージングシステムを用いて抑制性PD-1マイクロクラスターの挙動を観察することは、がん微小環境におけるT細胞疲弊を可視化しており、新規開発抗体薬が適切にがん免疫サイクルを抑制できるかのドラッグスクリーニングとして強力なツールであると期待される。</p>				