

課題番号 68

免疫抑制受容体の発現と制御性 T 細胞の誘導に関する研究

〔1〕組織

代表者：乾 匡範

(愛知医科大学医学部)

対応者：高井 俊行

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 10 万円

〔2〕研究経過

悪性新生物「癌」は日本の死因順位第 1 位でその割合は 25%にも上る。近年、免疫チェックポイント阻害剤や CAR-T 細胞療法など新たな免疫療法の開発が進んでいるが、まだまだ副作用や費用、有効性を示す患者が限られているなど改善の必要性が求められている。

申請者は遺伝子導入研究分野の高井俊行教授らと共に免疫制御受容体 LILRB4 (Immunoglobulin-like Receptor B4) が SLE 患者の病原性自己抗体を産生する形質細胞に特異的に高発現することを明らかにしている (Inui M et al. *Int Immunol*, 2016)。さらに LILRB4 の新規リガンドとしてフィブロネクチンを同定し、LILRB4 とフィブロネクチンの結合阻害は自己免疫疾患モデルマウスにおいてその症状を緩和させることを示している (Su MT et al. *Int Immunol*, 2021)。また高井らは最近、LILRB4 が癌免疫の抑制状態に重要な役割を果たしている骨髄由来抑制細胞 (MDSC) に高発現しており、この LILRB4 とフィブロネクチンの結合阻害が抗腫瘍活性を誘導することを報告している (Su MT et al. *Oncoimmunology* 2022)。このように MDSC や免疫寛容源性樹状細胞 (tDC) など抑制性ミエロイド系細胞に発現する LILRB4 を標的とする新たな免疫チェックポイント阻害剤の開発が期待される。本研究では MDSC や tDC など抑制性ミエロイド系細胞の免疫制御機構を解明することを目的とし、tDC による制御性 T 細胞の誘導能における LILRB4 をはじめとする免疫制御受容体の役割の解明を目指した。

以下、研究活動状況の概要を記す。

所内対応者である高井俊行教授および研究室メンバーとは、電子メールによる研究打ち合わせを行っている。

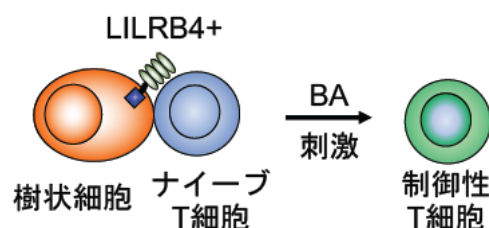


図 1. 樹状細胞とナイーブ T 細胞を BA (胆汁酸) とサイトカインなどの刺激存在下で共培養すると制御性 T 細胞が誘導される

〔3〕成果

(3-1) 研究成果

申請者は現在、樹状細胞による制御性 T 細胞の誘導に関わる分子機序の解明に取り組んでいるが、LILRB4 や他の免疫制御受容体が tDC としてこの制御性 T 細胞の誘導に関与しているのか明らかとなっていない。本研究では制御性 T 細胞の誘導における LILRB4 や他の免疫制御受容体の役割の解明を目指して研究を行った。

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

昨年度の研究において Campbell らによる制御性 T 細胞の誘導系 (Campbell C et al. *Nature*, 2020) を改変し、樹状細胞とナイーブ T 細胞の共培養による制御性 T 細胞の誘導系を確立した。GM-CSF により誘導した骨髄誘導樹状細胞 (BMDC) とソーティングにより単離したナイーブ T 細胞を胆汁酸とサイトカイン、抗 CD3 抗体の存在下で培養することで制御性 T 細胞の出現が認められた。制御性 T 細胞に特異的な転写因子 Foxp3 の発現を指標とし、20%~50%程度の割合で Foxp3 陽性制御性 T 細胞の出現が確認されている (図 2)。

本年度の研究において、共培養に用いた BMDC の LILRB4 の発現変化やその他の免疫制御受容体の発現変化を RNA レベルで調査した。BMDC 単独、もしくは胆汁酸の添加による遺伝子発現変化を観察したが、LILRB4 やその他の免疫制御受容体において

有意な発現変動は現在のところ認められていない。
今後、T細胞との共培養系におけるBMDCの遺伝子発現変化の観察、阻害抗体を添加したときの制御性T細胞の誘導能を検討したい。

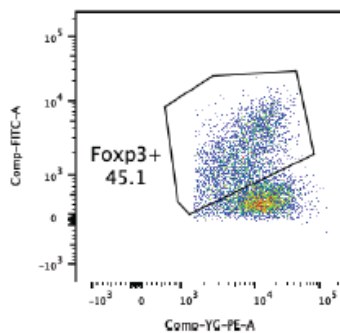


図2. 樹状細胞とナイーブT細胞の共培養によるFoxp3陽性T細胞の誘導系の確立

（3－2）波及効果と発展性など

免疫チェックポイント阻害剤やCAR-T細胞療法など新たな免疫療法の開発が進んでいるが、まだまだ副作用や費用、有効性を示す患者が限られているなど改善の必要性が求められている。本研究において着目するLILRB4はMDSCに高発現し、これを標的とした阻害抗体が抗腫瘍活性を示すことから新たな免疫チェックポイント阻害剤として期待される。

さらにはLILRB4がSLE患者の病原性自己抗体産生B細胞に特異的に発現することから、本研究の推進は自己免疫疾患の画期的な治療法の提案に繋がる可能性がある。

〔4〕 成果資料
論文準備中