

# 免疫疲弊分子 PD-1, CTLA-4

榮川 伸吾

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学

## PD-1, CTLA-4

Shingo Eikawa

Department of Immunology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

### 免疫疲弊とがん

ナイーブ CD8T 細胞は、T 細胞受容体 (T cell receptor: TCR) により抗原提示細胞表面上に提示される抗原ペプチド+MHC class I 分子複合体を認識しエフェクター細胞に分化、活性化する。活性化したエフェクター CD8T 細胞は細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) とも呼ばれ、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞上の抗原+MHC class I 複合体を認識し標的細胞を殺傷する。CTL の抗原認識機構および細胞傷害性は非常に高い抗原特異性を示し、外来性 (ウイルスや細菌など)、内在性抗原 (がん抗原や自己抗原) に対する獲得免疫応答において非常に重要な役割を担っている。

活性化した CTL は繰り返す抗原刺激により exhaustion (疲弊) という状態に陥る。CTL は疲弊すると本来有している細胞増殖能、細胞傷害能、サイトカイン産生能を喪失する。疲弊による機能喪失には段階がある。初期段階として抗原特異的な CD8T 細胞において IL-2 産生能、細胞分裂能、標的細胞に対する細胞傷害性が失われ、中間段階としては TNF $\alpha$  の

産生能が失われる。最終段階では IFN $\gamma$  の産生能が失われ、アポトーシスにより死滅する<sup>1)</sup> (図 1)。この段階的な機能低下の中、疲弊 CD8T 細胞上には programmed death-1 (PD-1), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4), T cell immunoglobulin mucin (Tim-3), lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) などの免疫チェックポイント分子 (疲弊分子) が発現される。これら疲弊分子とそのリガンドの結合 (PD-1-PD-L1, CTLA-4-B7 ファミリー分子, Tim-3-galectin-9, LAG-3-MHC class II) によりさらに T 細胞は疲弊に陥る。

疲弊 CD8T 細胞の機能調節は、がん治療において非常に重要である。2013年、進行性悪性黒色腫患者において抗 PD-1, 抗 CTLA-4 抗体併用により劇的な腫瘍縮小効果があると報告された<sup>2)</sup>。この報告により、がん患者では疲弊 CD8T 細胞が多く存在するが、疲弊分子阻害抗体により喪失した機能が回復し、再び抗腫瘍応答を発揮することが明らかにされた。

### PD-1

1992年、PD-1 (CD279) は細胞死が誘導された T 細胞ハイブリドーマにおいて発現する分子として同定された<sup>3)</sup>。1999年には Pcd1 (PD-1 をコードする遺伝子) 欠損マウスでは自己免疫が発症することから、免疫

系において重要な負の調節因子であることが明らかとなった<sup>4,5)</sup>。PD-1 は T, B, NKT 細胞, 単球, 樹状細胞などに発現が確認されており、ナイーブ (抗原に感作されていない) 細胞には発現しない。PD-1 は T 細胞の抗原認識時に細胞表面上に発現上昇する。PD-L1, PD-L2 は T, B 細胞, 樹状細胞, マクロファージ, 間葉系幹細胞, 骨髄由来肥満細胞<sup>6)</sup> などに定常的に発現されている。また非造血細胞においても広く発現されており、特にタイプ 1, 2 インターフェロンの刺激による活性化後に発現が確認されている<sup>7)</sup>。

PD-1 はリガンドである PD-L1, PD-L2 と結合し T 細胞機能を負に調節する。主には、IL-2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  といったサイトカイン産生を抑制する。T 細胞の抗原認識時には、TCR と抗原+MHC 複合体の結合および共刺激分子 CD28 と B7 分子の結合によりの PI3K-Akt-mTOR シグナルが伝達され、サイトカイン産生が誘導される。PD-1 は膜貫通ドメインに ITIM (immuno-receptor tyrosine inhibitory motif) 配列を有しており、ITIM にはアダプタータンパク SHP-2 (Src homology 2-containing protein tyrosine phosphatase) が結合している。PD-1 とリガンドとの結合により、SHP-2 が ZAP70/CD3 $\zeta$  (TCR シグナルを仲介) のリン酸化を阻害、PI3K (phosphoinositide 3-kinase) の活性を抑制し、TCR シ

平成27年1月受理  
〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1  
電話: 086-235-7188  
FAX: 086-235-7193  
E-mail: eikawa@okayama-u.ac.jp

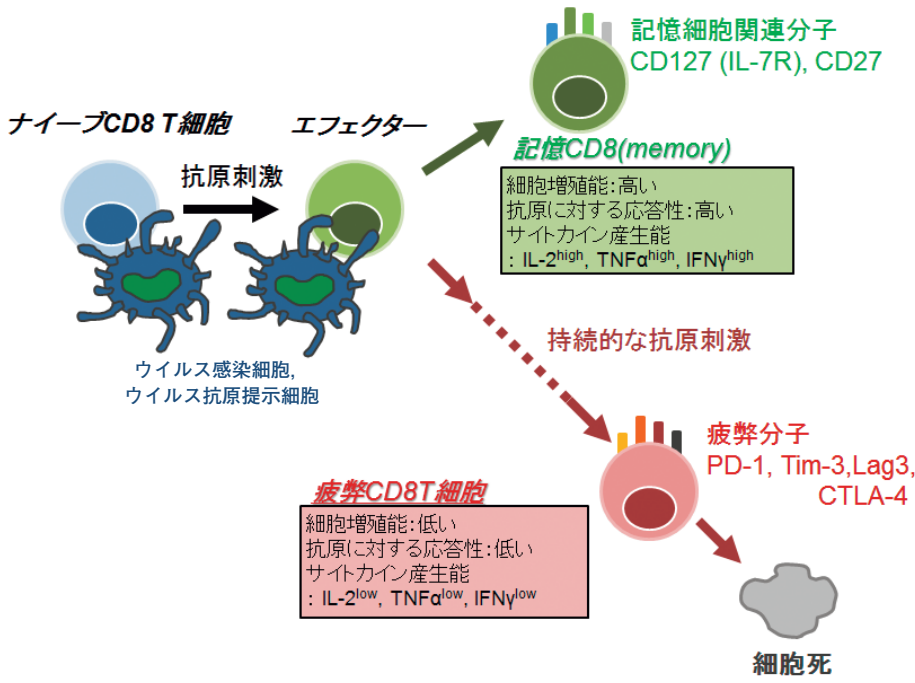


図1 ウイルス感染におけるT細胞疲弊

グナルの下流を負に制御する<sup>8)</sup>。その結果サイトカイン産生が抑制される(図2)。

### CTLA-4

CTLA-4 (CD152) は共刺激分子CD28の構造的ホモログであり, 1987年にCTLの機能に非常に重要な因子であると報告された<sup>9)</sup>。CTLA-4は制御性T細胞や活性化したT細胞上において発現される。CTLA-4およびCD28は, 抗原提示細胞などに発現するB7-1(CD80)およびB7-2(CD86)に結合するために重要なMYPPYモチーフを同様に有している。CTLA-4は, B7に対する結合親和性が非常に高いため, CD28-B7の共刺激シグナルを阻害すると共にTCRのシグナルを阻害(Aktリン酸化阻害)<sup>10)</sup>することで活性化したT細胞の機能を抑制する(図2)。

### 免疫疲弊分子阻害抗体薬について

2014年, 米食品医薬品局(FDA)が米製薬企業メルクの抗PD-1抗体(キートルーダ, 商品名ペンプロリズマブ)を承認した。日本では小野薬品の抗PD-1抗体(オブジーボ, 商品名ニボルマブ)が承認された。2011年にFDAが承認したプリストル・マイヤーズの抗CTLA-4抗体(イピリムマブ)と同様, 抗PD-1抗体の適応疾患は切除不能あるいは転移性のメラノーマ(悪性黒色腫)である。2014年12月には小野薬品, プリストル・マイヤーズ, 協発酵キリンがニボルマブおよび抗CCR4抗体モガムリズマブ(制御性T細胞除去抗体)の日本における両剤の併用療法に関する第I相臨床試験の開発提携契約を締結した。これら免疫疲弊分子阻害抗体の臨床試験は現在, 多くの国で悪性黒色腫以外のさまざまながん種を対象に実施されている。疲弊分子阻害抗体は高いがん縮小効果を示

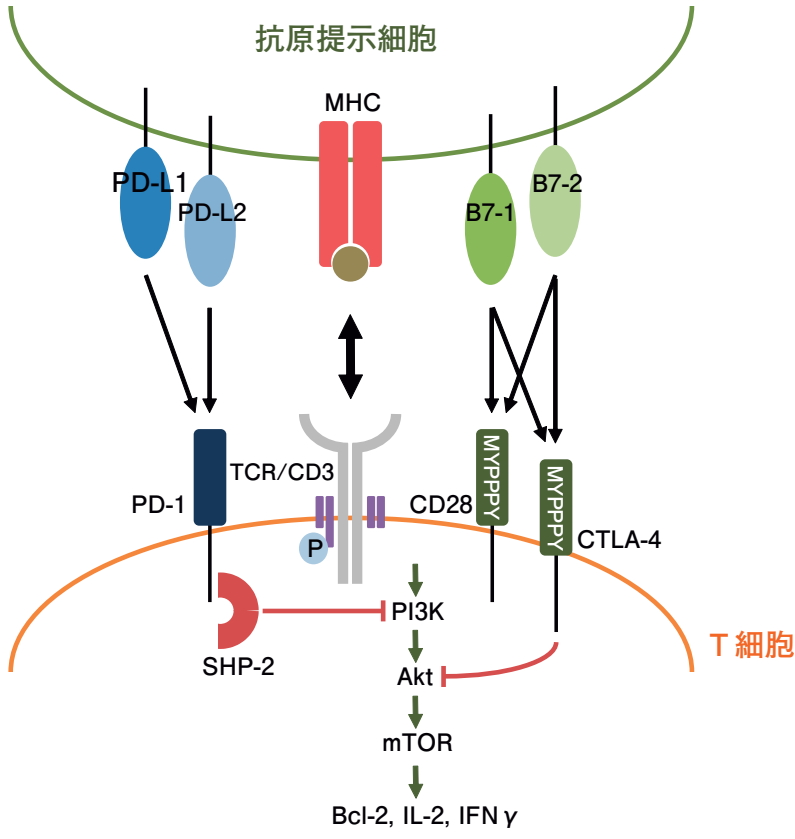


図2 PD-1, CTLA-4分子によるTCRシグナルの負の制御

しており、現在のがん治療を一変させるかもしれない。

## おわりに

免疫疲弊の制御はがん治療において重要である。現在疲弊分子に対する阻害抗体による抗体療法が注目されている。これら阻害抗体は全身的なT細胞活性化を誘導するため、一定の割合で発症する自己免疫疾患などの副作用も危惧されているため、将来的には阻害抗体の副作用を軽減しながら、これら疲弊T細胞の機能制御と、がんワクチンなどの免疫増強法、腫瘍そのものを抑制する分子標的薬との併用療法により、より効果的ながん治療になり得るのではないかと期待される。

## 文 献

- 1) Wherry EJ : T cell exhaustion. *Nat Immunol* (2011) 12, 492-499.
- 2) Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, Burke MM, Caldwell A, et al. : Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* (2013) 369, 122-133.
- 3) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T : Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* (1992) 11, 3887-3895.
- 4) Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T : Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* (1999) 11, 141-151.
- 5) Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, Sasayama S, Mizoguchi A, Hiai H, Minato N, Honjo T : Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* (2001) 291, 319-322.
- 6) Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, Matsuda H, Aoki M, Tanno Y, Shin T, Tsuchiya H, Pardoll DM, Okumura K, Azuma M, Yagita H : Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol* (2002) 169, 5538-5545.
- 7) Schreiner B, Mitsdoerffer M, Kieseier BC, Chen L, Hartung HP, Weller M, Wiendl H : Interferon- $\beta$  enhances monocyte and dendritic cell expression of B7-H1 (PD-L1), a strong inhibitor of autologous T-cell activation : relevance for the immune modulatory effect in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* (2004) 155, 172-182.
- 8) Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, Benander C, George JA, Wooters J, Qiu Y, Jussif JM, Carter LL, Wood CR, Chaudhary D : PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKC $\theta$ . *FEBS Lett* (2004) 574, 37-41.
- 9) Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, Golstein P : A new member of the immunoglobulin superfamily CTLA-4. *Nature* (1987) 328, 267-270.
- 10) Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, Linsley PS, Thompson CB, Riley JL : CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* (2005) 25, 9543-9553.