



2021年5月17日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
TNAX Biopharma 株式会社

造血幹細胞移植の合併症を抑制する抗体を初めて特定

移植片対宿主病（GVHD）は、造血器悪性腫瘍や再生不良性貧血に対する治療として行われる同種造血幹細胞移植における最も重篤な合併症で、移植の成否を左右するだけでなく、生命予後にも直接影響します。現行の治療法は免疫抑制剤が第一選択ですが、抵抗性を示すことも多く、より優れた治療法の開発が急務となっています。GVHDが悪化する一因として、免疫抑制機構の中樞を担う制御性T細胞（Treg細胞）が機能不全に陥ることが知られていますが、Treg細胞がどのように制御されているか、その分子機構の全容は未だ明らかになっていません。

本研究では、ヒトのTreg細胞上に発現する免疫受容体DNAM-1の機能を阻害する抗体が、GVHDの発症を抑えることを初めて明らかにしました。まず、GVHD病態の際に発現が上昇する免疫細胞に発現する受容体としてDNAM-1に着目し、DNAM-1がTreg細胞の機能を制御する重要な分子であることを見だしました。次に、ヒト末梢血細胞によって誘導されるGVHDモデルマウスを用いて、抗ヒトDNAM-1阻害抗体の効果を検証したところ、この阻害抗体は、GVHDを誘導したマウスの生存期間を顕著に延長させることが分かりました。さらに、DNAM-1の阻害が、Treg細胞に作用し、GVHD病態を軽快させる分子メカニズムを解明しました。

以上の結果は、DNAM-1を標的としたGVHDの新たな治療法の開発につながると考えられます。加えて、Treg細胞は自己免疫疾患や炎症性疾患などの病態形成にも関与していることから、DNAM-1阻害によるTreg細胞の機能向上という新たなコンセプトの治療戦略を、幅広い疾患に応用できる可能性があります。

研究代表者

筑波大学医学医療系

澁谷 和子 准教授

TNAX Biopharma株式会社

阿部 史枝 研究開発部 アソシエイト リサーチ サイエンティスト

研究の背景

移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease, GVHD)は、造血器悪性腫瘍や再生不良性貧血に対する治療として行われる同種造血幹細胞移植における最も重篤な合併症であり、移植の成否を左右するばかりでなく、生命予後にも直接影響します。移植後 100 日以内に発症する急性 GVHD の主因は、全身性の炎症を伴う過剰な免疫応答であり、特に肝臓、皮膚や消化管が主な標的臓器となります。急性 GVHD に対する現行の治療は、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制剤が第一選択ですが、抵抗性を示すことも多く、より優れた治療法の開発が急務となっています。

GVHD が増悪する一因として、免疫抑制機構の中樞を担う制御性 T 細胞 (Regulatory T 細胞, Treg 細胞) が機能不全に陥ることが知られています。しかしながら、GVHD 病態における Treg 細胞の機能がどのように制御されているか、その分子機構の全容は未だ明らかになっておりません。Treg 細胞を標的とした GVHD の治療法開発を目指す上で、Treg 細胞の活性化を制御する機構を解明することは、基礎的および臨床的に極めて重要な意義を持ちます。

研究内容と成果

免疫細胞は、細胞膜上に発現する受容体と呼ばれる分子によって周囲の環境を感知し、免疫応答の調節を行っています。本研究グループは、GVHD 病態の際に発現が上昇する免疫細胞に発現する受容体として DNAM-1 に着目しました。DNAM-1 の阻害がヒト免疫細胞に与える影響を検証するため、健常人末梢血単核球を重度免疫不全マウスに移植して GVHD を誘導し、抗ヒト DNAM-1 阻害抗体投与後の生存率と末梢血細胞の解析を行ないました。その結果、抗ヒト DNAM-1 阻害抗体投与は、顕著に生存期間を延長させ、末梢血中の Treg 細胞の割合を上昇させました (図 1)。これは、抗ヒト DNAM-1 阻害抗体が GVHD 病態を抑制することを、初めて観察したものです。

DNAM-1 の阻害効果が Treg 細胞に作用していることを確かめるため、DNAM-1 を遺伝的に欠損させたマウスの Tregs 細胞の機能を、GVHD マウスにおいて評価したところ、通常の Treg 細胞と比べて、飛躍的にマウスの生存期間を延長させることを見いだしました (図 2A)。さらに GVHD マウスの解析を行ったところ、DNAM-1 を欠損した Treg 細胞は、通常の Treg 細胞よりも、小腸の組織傷害を軽減させ、組織傷害に寄与するエフェクター T 細胞の浸潤を減少させました (図 2B, C)。また、DNAM-1 が Treg 細胞の機能を制御する分子機構を解き明かすために、シングルセル RNA シーケンスを駆使した解析を行ない、DNAM-1 は、シグナル伝達経路の一つである AKT-mTORC1 経路を介して、Treg 細胞の機能の中樞となるマスター転写因子 Foxp3 の発現を抑制していることを突き止めました (図 3A-C)。

さらに詳細な解析を行うと、DNAM-1 は、Treg 細胞に高発現するもう一つの免疫受容体 TIGIT と、共通のリガンドに対する結合において競合し、Treg 細胞の機能を抑制することが分かりました (図 4)。TIGIT が Treg 細胞の機能に重要であることは、これまでに多数報告されており、本研究は、TIGIT の機能を調節する因子として DNAM-1 を新たに見だし、炎症環境下における Treg 細胞の機能調節の一端を解明しました。

今後の展開

ヒトおよびマウス Treg 細胞の機能を亢進させるという観点から、抗ヒト DNAM-1 阻害抗体は GVHD の治療薬として有望です。また、Treg 細胞の機能不全を伴う炎症性疾患や自己免疫病などは、近年、増加傾向にあり、今後、抗ヒト DNAM-1 阻害抗体を用いた、Treg 細胞を標的とする炎症性疾患や自己免疫病の治療法開発が期待されます。

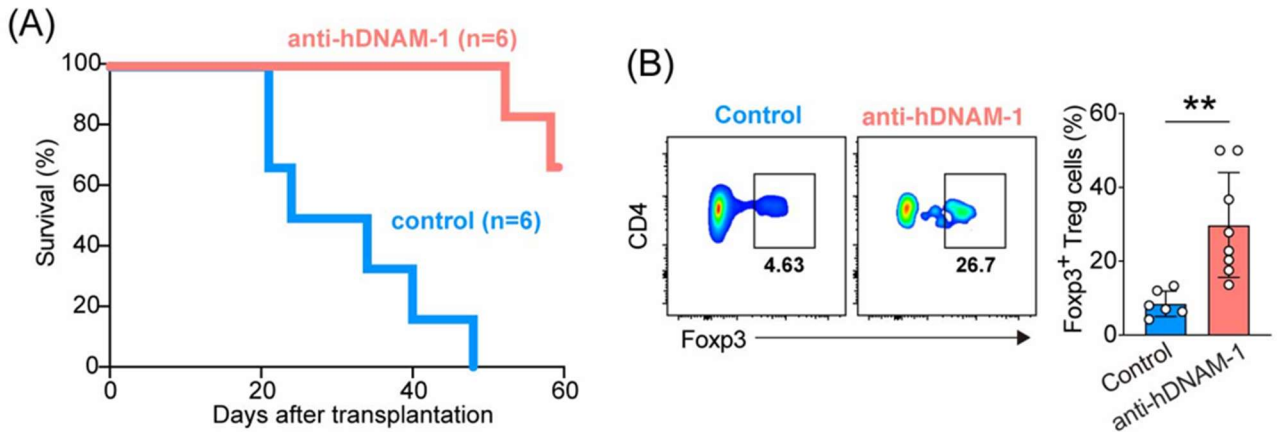


図1 ヒト GVHD モデルマウスを用いた DNAM-1 阻害抗体の治療効果の検証
 抗ヒト DNAM-1 阻害抗体投与は顕著に生存期間を延長させ (A)、末梢血中の Treg 細胞の割合を上昇させた (B)。

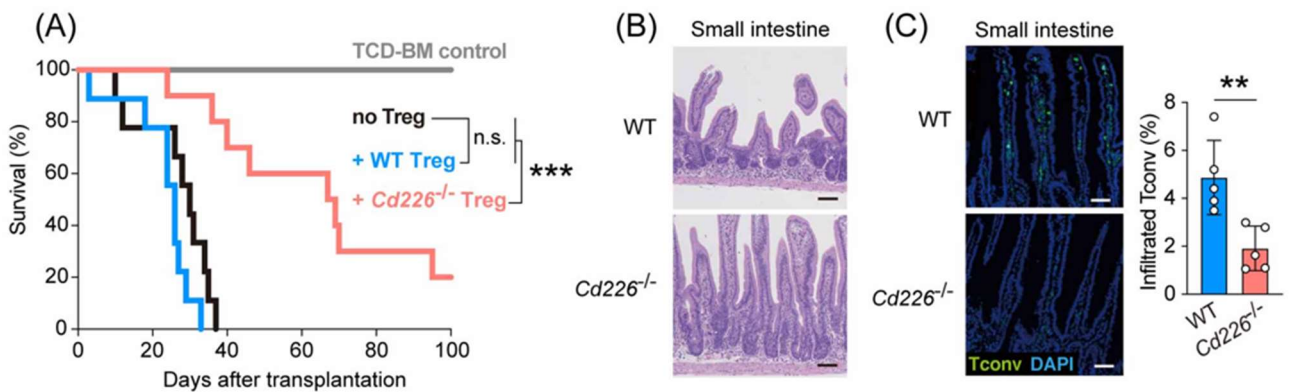


図2 Treg 細胞上の DNAM-1 発現が GVHD 病態に与える影響の検証
 (A) 野生型 Treg 細胞 (WT Treg) と DNAM-1 遺伝子欠損 Treg 細胞 (*Cd226*^{-/-} Treg) を、GVHD 誘導マウスにそれぞれ移植した場合、DNAM-1 欠損 Tregs 細胞はマウスの生存期間を有意に延長させた。
 (B) GVHD 誘導後 14 日目の小腸組織において、DNAM-1 欠損 Treg 細胞は組織傷害を顕著に軽減した。
 (C) GVHD 誘導後 8 日目の小腸組織において、DNAM-1 欠損 Tregs 細胞はエフェクター T 細胞 (Tconv) の浸潤を有意に軽減させた。

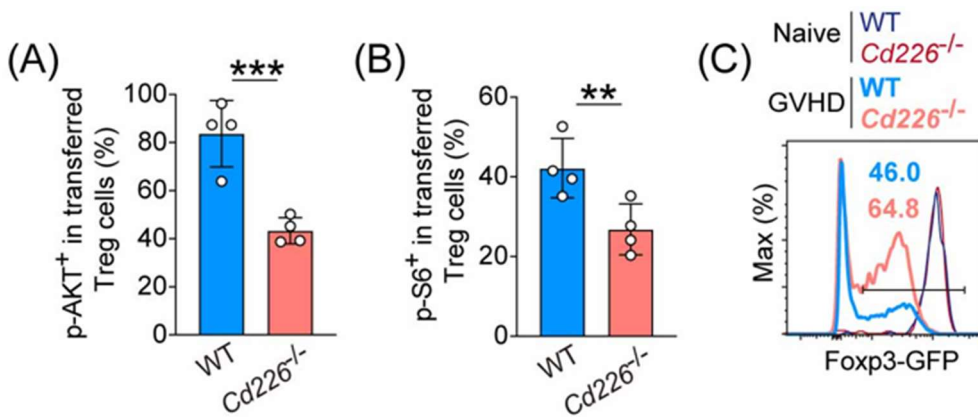


図3 DNAM-1 欠損 Treg 細胞における AKT-mTORC1 経路の活性化と Foxp3 発現

(A, B) AKT-mTORC1 経路の活性化の指標である AKT のリン酸化 (A) と S6 のリン酸化 (B) が GVHD 誘導後の DNAM-1 欠損 Treg 細胞において有意に減少した。

(C) AKT-mTORC1 経路の過剰な活性化は Treg 細胞の免疫抑制機能の中樞を担う Foxp3 発現を負に調節することが知られており、DNAM-1 欠損 Treg 細胞は GVHD 誘導後であっても高い Foxp3 発現を維持していた。

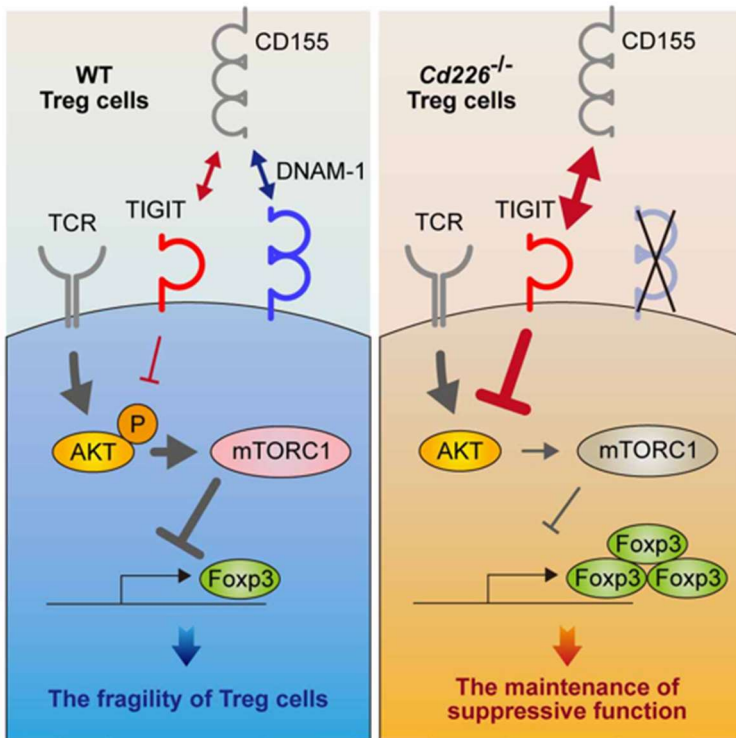


図4 本研究のまとめ

DNAM-1 と、Treg 細胞に高発現するもう一つの免疫受容体 TIGIT は、これらに対する共通のリガンド CD155 との結合において競合することで、Treg 細胞の機能を制御する (左図)。DNAM-1 が欠損すると、TIGIT のシグナル伝達が促進されるため、AKT-mTORC1 経路の抑制が起こり、GVHD 病態においても Treg 細胞の機能が維持され、病態が軽減した (右図)。抗ヒト DNAM-1 抗体は、DNAM-1 と CD155 の結合を阻害することで、TIGIT と CD155 の結合を促進し、Treg 細胞の機能を維持する。

研究資金

本研究は、科学研究費補助金の助成を受けて行われました。

掲載論文

- 【題名】 DNAM-1 regulates Foxp3 expression in regulatory T cells by interfering with TIGIT under inflammatory conditions.
(炎症環境下において DNAM-1 は TIGIT とのリガンド競合によって Treg 細胞における Foxp3 発現を抑制する)
- 【著者名】 Kazuki Sato, Yumi Yamashita-Kanemaru, Fumie Abe, Rikito Murata, Yuho Nakamura-Shinya, Kazumasa Kanemaru, Masafumi Muratani, André Veillette, Motohito Goto, Mamoru Ito, Akira Shibuya, Kazuko Shibuya
- 【掲載誌】 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (米国科学アカデミー紀要)
- 【掲載日】 2021年5月18日
- 【DOI】 10.1073/pnas.2021309118

問い合わせ先

【研究に関すること】

澁谷 和子 (しぶや かずこ)

筑波大学医学医療系 准教授／革新的創薬開発研究センター 副センター長

Tel : 029-853-3281

E-mail : kazukos@md.tsukuba.ac.jp

URL: <http://immuno-tsukuba.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

TNAX Biopharma株式会社

TEL: 03-4405-3452

E-mail: t.mukohira@tnaxbio.com