

|                                |             |
|--------------------------------|-------------|
| <b>24 PD-1によるT細胞活性化制御機構の解明</b> | <b>岡崎 拓</b> |
|--------------------------------|-------------|

**【目的】** 獲得免疫応答において主要な役割を担う T 細胞は、細胞表面に発現する抗原受容体 (T 細胞受容体 : TCR) が抗原提示細胞上の MHC 分子に提示される抗原ペプチドを認識することにより活性化を開始する。抗原特異的な TCR シグナルに、多様な興奮性および抑制性の免疫補助受容体を介した免疫補助シグナルが組み合わさり、T 細胞の活性化の程度および活性化後の機能が決定される。近年、抑制性免疫補助受容体である PD-1 および CTLA-4 を標的としたがん免疫療法の成功により、抑制性免疫補助受容体は大きな注目を集めている。実験動物およびヒトを対象とした様々な研究から、PD-1 は自己に対する不適切な免疫応答やがん免疫応答を抑制する機能を担うことが明らかになっているが、依然、その機能には多くの謎が残されている。特に、PD-1 が実際にどのような T 細胞を抑制しているのか、PD-1 阻害によりそれらの T 細胞がどのように変化するのかについては、多くの研究報告があるものの、明確な解答は得られていない。そこで本研究では、T 細胞の応答特性が PD-1 による抑制効果に与える影響を解析した。

**【方法】** 同一の抗原に対して異なる親和性を有する TCR を発現する T 細胞を抗原刺激し、発現が誘導される遺伝子の  $EC_{50}$  と PD-1 感受性を評価した。また、MHC の発現量が異なる抗原提示細胞を用いて T 細胞を抗原刺激し、抗原刺激応答性に発現するレポーター遺伝子の  $EC_{50}$  と PD-1 感受性を評価した。

**【結果】** TCR の抗原親和性が低い場合ほど、PD-1 による抑制効果が強く認められた。MHC の発現量は遺伝子発現誘導に必要な抗原量は大きく変化させたが、PD-1 感受性には影響を与えなかった。これらの結果から、PD-1 は個々の TCR から伝えられるシグナルの強度が低い場合ほど、強い抑制効果を示すことが示唆された。

TCR の抗原親和性が低い場合ほど PD-1 による抑制効果が強く認められる

