

論 文 内 容 要 旨

題目 Atypical motifs in the cytoplasmic region of the inhibitory immune co-receptor LAG-3 inhibit T cell activation

(抑制性免疫補助受容体 LAG-3 は細胞質領域に有する非定型モチーフを介して T 細胞の活性化を抑制する)

著者 Takeo K. Maeda, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Takumi Maruhashi, Taku Okazaki

平成 31 年 4 月 12 日発行 Journal of Biological Chemistry 第 294 号 15 巻 6017 から 6026 ページに発表済

内容要旨

抑制性免疫補助受容体 PD-1 およびそのリガンドである PD-L1 に対する阻害抗体が様々ながん腫に対して劇的な治療効果を示し、がん免疫療法に革新を与えたが、その奏効率は多くのがん腫において 20~30%にとどまり、奏効率の向上が大きな課題となっている。申請者が所属する研究室では、自己免疫疾患の発症制御において PD-1 が別の抑制性免疫補助受容体である LAG-3 と協調的・補完的に働くことを見出したが、LAG-3 による免疫抑制メカニズムは不明であった。

LAG-3 は活性化した T 細胞に発現し、細胞外領域に 4 個の免疫グロブリン様ドメイン (ドメイン 1~4) を有する。他の研究者によって、LAG-3 が CD4 と競合的に MHC クラス II (MHCII) に結合することにより、T 細胞の活性化を抑制すると報告されていたが、申請者らは、LAG-3 が CD4 と MHCII の結合を阻害しないことを見出した。また、LAG-3 が安定なペプチドと MHCII の複合体 (pMHCII) を認識すること、細胞質領域を介して抑制性のシグナルを伝達することにより T 細胞の活性化を抑制することを見出した。

本研究では、LAG-3 による抑制の分子メカニズムを解析した。まず、マウス LAG-3 の細胞外領域に対するモノクローナル抗体を 2 種類樹立した (TKB27 および TKB58)。TKB58 は LAG-3 のドメイン 1 を認識し、pMHCII との結合を強く阻害したが、TKB27 は LAG-3 のドメイン 4 を認識し、pMHCII との結合を全く阻害しなかった。また、TKB58 はマウス LAG-3 による T 細胞の活性化を強く阻害したが、TKB27 は阻害しなかった。さらに、LAG-3 の発現量が LAG-3 の抑制能に強く相関することを明らかにした。

LAG-3 の細胞質領域を 26 アミノ酸から成る細胞膜近位部 (proximal region, PR)

## 様式(8)

とグルタミン酸とその他のアミノ酸が交互に反復する配列を含む細胞膜遠位部（EX リピート）に分け、各々を欠く変異体を作製した。両変異体の抑制能を発現量で補正して検討したところ、LAG-3 が完全に抑制能を発揮するには PR と EX リピートの両方が必要であることを見出した。PR について、LAG-3 の細胞質領域を 5 アミノ酸ずつアラニンに置換した変異体を 8 種類作製して抑制能を検討し、LAG-3 の抑制能に必要なアミノ酸を 7 個に絞り込んだ。これら 7 個のアミノ酸を各々アラニンに置換した変異体を作製して抑制能を検討し、LAG-3 の抑制に関わるモチーフ（FxxL）を同定した。FxxL モチーフおよび EX リピートは他の抑制性免疫補助受容体には認められないことから、LAG-3 は他の抑制性免疫補助受容体とは異なるメカニズムで T 細胞の活性化を抑制していることが示唆された。

現在、がん治療薬として抗 LAG-3 抗体の臨床試験が複数の製薬企業によって進められているが、LAG-3 による T 細胞の活性化抑制メカニズムは依然、不明である。LAG-3 による抑制メカニズムの正しい理解が、効果的かつ安全な治療法の開発につながると期待される。