

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業
Basic Science and Platform Technology Program for Innovative Biological Medicine

研究開発課題名：多機能複合分子標的物質の作製による細胞運命操作技術の開発
Manipulation of cell fates by multi-functional bio-molecules.

研究開発担当者 先端酵素学研究所・教授・岡崎 拓
所属 役職 氏名：Taku Okazaki, Professor, Institute of Advanced Medical Sciences

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 Development of multi-functional biomolecules.

開発課題名：複合分子標的物質の開発

研究開発分担者 小野薬品工業株式会社免疫研究センター・センター長・柴山史朗
所属 役職 氏名：Shiro Shibayama, Executive director, Ono Pharmaceutical Co., LTD.

II. 成果の概要（総括研究報告）

本受託研究では、獲得免疫システムを担う T 細胞の機能、分化及び生死を自在に操ることにより、免疫応答を制御して各種疾患を治療する方法を開発することを通して、T 細胞の機能、分化及び生死を自在に操る技術、抑制性受容体の機能を増強する技術、標的とする細胞の表面に発現する複数の興奮性及び抑制性受容体の機能を特定のバランスで阻害あるいは増強する技術、改変抗体の親和性を向上させる技術、および細胞特異的に小分子 RNA 等を細胞内に送達する技術を開発することを目的としている。代表者らは、これまでに抑制性免疫補助受容体 PD-1 が、自己免疫応答や腫瘍免疫応答、感染免疫応答を抑制することを明らかとしてきた。また、分担機関である小野薬品工業株式会社が開発した PD-1 阻害抗体が、複数のがん腫に対して劇的な治療効果を示し、大きな注目を集めている。そこで本受託研究では、PD-1 をはじめとする免疫補助受容体を主な標的とした。

平成 28 年度は、培養 T 細胞刺激実験系を用いて、興奮性免疫補助受容体による抗原受容体刺激増強効果に対する抑制性免疫補助受容体による抑制効果を検討した。また、T 細胞抗原受容体刺激による遺伝子発現誘導に対する抑制性免疫補助受容体の抑制効果について、T 細胞の活性化強度に影響を与える条件を複数検討することにより、抑制性免疫補助受容体の抑制効果に影響を与える因子を明らかとした。

抗体を用いて細胞表面分子の機能を阻害することは、多くの場合、物理的にリガンドとの結合を阻害することで達成されるため、特殊な技術を必要としない。一方、細胞表面分子の機能を賦活化させることは、特定の構造変化を誘導する必要がある場合や、細胞の状態によっては効果が認められない場合があるため極めて困難である。平成 27 年度までに、抑制性免疫補助受容体 A 標的分子が培養 T 細胞刺激実験系において強い抑制効果を示すことを見出した。平成 28 年度は、本分子が自己免疫疾患モデルマウスに対して治療効果を示すことを明らかとした。また、抑制性免疫補助受容体 B の機能を増強して T 細胞の活性化を抑制する生体分子を作製することに成功した。

興奮性免疫補助受容体の機能を人為的に賦活化することにより、がん細胞や病原微生物に対する免疫応答を増強できると期待される。しかし、T 細胞の無秩序な活性化は人体に悪影響を及ぼすため、厳重に制御する必要がある。そこで、ごく限られた条件においてのみ機能することが期待される複合標的分子を 2 種類作製したところ、培養 T 細胞刺激実験系において強力な抗原受容体刺激増強効果が確認された。今後、これらの複合標的分子を改良するとともに、各種疾患モデル実験系を用いて治療効果を評価する予定である。

The aim of this project is to develop fundamental technologies that enable us to regulate the function or sensitivity of the cells of interest by modulating the balance of multiple stimulatory and inhibitory molecules.

We have shown that PD-1, an inhibitory co-receptor, regulates autoimmunity, anti-tumor immunity, and anti-infectious immunity by inhibiting immune responses against self, tumor, and microbial antigens. Later, clinical trials of anti-PD-1 blocking antibody conducted by Ono pharmaceuticals Co. Ltd., the collaborator of this project, revealed that PD-1 also regulates anti-tumor immunity in human cancer patients and that the blockade of PD-1 function rejuvenated the anti-tumor immunity resulting in the eradication of tumors in a significant proportion of the patients. Therefore, we use inhibitory and stimulatory co-receptors as targets to develop the above-mentioned technologies.

In FY 2016, we evaluated effects of inhibitory co-receptors against antigen stimulation with stimulatory co-receptors. We also analyzed factors that correlate with the inhibitory effects of inhibitory co-receptors on T cell activation.

Compared with antibodies or bio-molecules that block the function of target molecules, the development of bio-molecules that activate the function of target molecules, especially inhibitory molecules, has been less successful so far. In FY 2015, we successfully developed a bio-molecule that potentiates the inhibitory effect of molecule A against T cell activation. In FY 2016, we observed curative effects of this bio-molecule on autoimmune symptoms using a murine model of autoimmune disease. We also succeeded in developing a bio-molecule that suppresses T cell activation by potentiating molecule B.

By potentiating the function of stimulatory co-receptors, anti-tumor or anti-infectious immune responses can be reinforced. However, the strict target restriction is required in potentiating stimulatory co-receptors because the promiscuous activation of T cells can threaten life. Therefore we have been trying to develop biomolecules that potentiates the function of stimulatory co-receptors under limited conditions. In FY 2016, we developed two bio-molecules that augment T cell activation upon antigen stimulation in an in vitro assay system.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 0 件)

1. システム免疫学, 岡崎 拓, 炎症と免疫, 2017, 25(1), pp1-2.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 抑制性免疫補助受容体 PD-1 の標的遺伝子とその特徴, 口頭, 清水 謙次, 岡崎 拓, 第 15 回四国免疫フォーラム, 2016/6/25, 国内 (高知) .
2. ケミカルバイオロジーによる PD-1 の発現制御機構の解明, 口頭, 前田菜摘, 岡崎 拓, 第 15 回四国免疫フォーラム, 2016/6/25, 国内 (高知) .
3. 抑制性免疫補助受容体 PD-1 による自己免疫とがん免疫の制御, 口頭 (招待講演), 岡崎 拓, 第 6 回 T cell camp, 2016/5/28, 国内 (神奈川)
4. 抑制性免疫補助受容体 PD-1 を標的としたがん免疫療法の基礎研究, 口頭 (招待講演), 岡崎 拓, 第 220 回日本呼吸器学会関東地方会, 2016/7/9, 国内 (東京) .
5. 抑制性免疫補助受容体 PD-1 による自己免疫とがん免疫の制御, 口頭 (招待講演), 岡崎 拓, 第 4 回免疫 4 次元空間ダイナミクス・サマースクール, 2016/7/8, 国内 (徳島)
6. Context-dependent inhibition of antigen-specific T cell activation by LAG-3, ポスター, Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Okazaki T, ポスター, International Congress of Immunology 2016, 2016/8/24, 国外 (オーストラリア、メルボルン)
7. Inhibition of T cell activation by human LAG-3, ポスター, Kajihara T, Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Okazaki T, ポスター, International Congress of Immunology 2016, 2016/8/24, 国外 (オーストラリア、メルボルン)
8. Phenotypic characterization of LAG-3 expressing cells, ポスター, Okazaki IM, Okazaki T, ポスター, International Congress of Immunology 2016, 2016/8/24, 国外 (オーストラリア、メルボルン)
9. 免疫抑制受容体 PD-1 による自己免疫とがん免疫の制御, 口頭 (招待講演), 岡崎 拓, 第 3 回ゲノム創薬・医療フォーラムシンポジウム, 2016/9/6, 国内 (東京) .
10. 抑制性免疫補助受容体 PD-1 による自己免疫とがん免疫の制御, 口頭 (招待講演), 岡崎 拓, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25, 国内 (宮城) .
11. Characterization of target genes of inhibitory co-receptor PD-1 by CAGE, 口頭, Shimizu K, Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Okazaki T, The 26th Hot spring harbor international symposium, 2016/11/2, 国内 (福岡)
12. Elucidation of pathomechanisms of autoimmunity by minority cell research, 口頭 (招待講演), Okazaki T, 2016/11/25, 第 54 回日本生物物理学会年会, 国内 (茨城) .
13. Establishment and maintenance of immune tolerance by immuno-inhibitory receptors, 口頭 (招待講演), Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Okazaki T, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1, 国内 (神奈川) .
14. マイノリティ細胞の同定と解析による自己免疫疾患発症制御機構の解明, 口頭 (招待講演), 岡崎一美, 清水 謙次, 岡崎 拓, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1, 国内 (神奈川) .
15. Characterization of target genes of inhibitory co-receptor PD-1 by CAGE, 口頭, Shimizu K, Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Okazaki T, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/6, 国内 (沖縄)

16. Glucocorticoids augment the expression and inhibitory function of PD-1, ポスター, Maeda N, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM, Okazaki T, 第45回日本免疫学会学術集会, 2016/12/6, 国内 (沖縄) .
17. Characterization of target genes of inhibitory co-receptor PD-1 by CAGE, ポスター, Shimizu K, Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Okazaki T, The 11th International Symposium of the institute network “Frontiers in Biomedical Sciences”, 2017/1/26, 国内 (徳島) .
18. Glucocorticoids augment the expression and inhibitory function of PD-1, ポスター, Maeda N, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM, Okazaki T, The 11th International Symposium of the institute network “Frontiers in Biomedical Sciences”, 2017/1/26, 国内 (徳島) .

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし