

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01029

研究課題名(和文) 抑制性免疫補助受容体PD-1の新規制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidating the regulatory mechanisms of PD-1 function

研究代表者

岡崎 拓 (Okazaki, Taku)

東京大学・定量生命科学研究所・教授

研究者番号：00362468

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,000,000円

研究成果の概要(和文)：抗原提示細胞上でPD-L1がCD80と隣り合わせに結合(シス結合)していること、シスPD-L1-CD80結合によりPD-L1とPD-1の結合が阻害され、PD-1の機能が制限されていることを見出した。また、PD-L1とCD80のシス結合を分離する抗CD80抗体を用いて、自己免疫疾患の症状を軽減することに成功した。さらに、別の免疫補助受容体であるLAG-3について、その機能が発動されるために必要なリガンドを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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成功により、免疫補助受容体の機能が大きな関心を集めているが、各分子の機能解明は期待通りには進んでいない。PD-1やLAG-3の機能が発揮あるいは制限されるメカニズムの解明により、これらの分子を標的とした薬剤の開発が促進されると期待される。PD-1の機能制限を解除することにより自己免疫疾患を治療する方法については、臨床への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We found that CD80 interacts with PD-L1 in cis on antigen presenting cells (APCs), which results in the interference of PD-L1-PD-1 binding. Subsequently, PD-L1 fails to elicit PD-1-mediated inhibition in T cell activation when APCs express substantial amount of CD80. By generating anti-CD80 antibodies that detach CD80 from the cis-PD-L1-CD80 duplex and enable PD-L1 to engage PD-1 in the presence of CD80, we demonstrated that the targeted dissociation of cis-PD-L1-CD80 duplex elicits PD-1 function in the condition where PD-1 function is otherwise restricted. We also demonstrated using murine models that the removal of PD-1 restriction is effective in alleviating autoimmune disease symptoms. Finally, we investigated the relative contribution of potential ligands to LAG-3 function and demonstrated that stable pMHCII, but not FGL1, serves as the functional ligand of LAG-3 to trigger its immuno-inhibitory function.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫補助受容体 自己免疫疾患 シス結合

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

T細胞は、抗原受容体が抗原を認識することによって活性化を開始するが、活性化の程度や活性化後の機能変化は様々な免疫補助受容体によって厳密に制御されている。近年、抑制性免疫補助受容体 PD-1 と CTLA-4 を標的としたがん免疫療法の成功により、免疫補助受容体の機能が大きな関心を集めている。現在、PD-1 と CTLA-4、およびそれ以外の免疫補助受容体を標的とした新規治療法の開発が世界中で精力的に進められているが、各分子の機能解明は期待通りには進んでいない。すなわち、免疫補助受容体の種類による機能の違いや重複、複数の免疫補助受容体による協調的作用などが不明であることから、より効果的かつ安全な治療法の論理的な研究・開発にむけて、それらの解明が望まれている。

PD-1 の機能を阻害することにより、がん細胞に特異的な T 細胞が活性化され、がん細胞が排除される。一方、PD-1 の抑制機能を人為的に誘導することができれば、有害な T 細胞を抑制して自己免疫疾患などを治療できると期待されるが、そのような治療法の開発は思うようには進んでいない。PD-1 が抑制機能を発揮するためには、抗原を提示する細胞に発現する PD-L1 あるいは PD-L2 というリガンドのいずれかと結合して抗原受容体の近傍に移動し、細胞内領域にあるチロシン残基が Src ファミリーに属するチロシンリン酸化酵素によってリン酸化を受ける必要がある。リン酸化されたチロシン残基にチロシン脱リン酸化酵素 SHP-2 がリクルートされ、SHP-2 が TCR の下流で活性化されるチロシンリン酸化酵素群の作用を打ち消すことにより T 細胞の活性化が抑制される。PD-1 のみに結合する抗体や薬剤ではこのように複雑な過程の全てを再現できないことから、PD-1 の機能を誘導・増強するには画期的な戦略が必要と考えられていた。

2. 研究の目的

PD-1 は自己免疫やがん免疫を効率的に抑制するが、通常の感染免疫応答を無力化することは無い。結核や慢性ウイルス感染症などの一部の感染症においては、PD-1 欠損下で激しい免疫応答が遷延して宿主が死に至ることから、PD-1 は排除に失敗した際の慢性期に自己組織の傷害を防ぐために機能していると考えられる。一方、多くの病原性微生物については、PD-1 を有する野生型マウスが排除し得ることから、PD-1 による抑制が感染免疫応答を無力化する訳では無いと言える。これまで、PD-1 が抑制する対象をどのように選別しているのかについては、PD-1 およびそのリガンドの発現分布のみで説明が試みられてきたが、必ずしも満足の行く説明では無かった。

特に CTLA-4 と PD-1 の機能の対比として、CTLA-4 が T 細胞応答の活性化段階で主に機能し、PD-1 は末梢におけるエフェクター段階で機能すると説明されることが多い。そのメカニズムとしては、CTLA-4 と CD28 のリガンドである CD80 と CD86 は抗原提示細胞に主に発現しているのに対して、PD-L1 と PD-L2 は末梢の標的細胞にも発現が認められること、および PD-1 が未感作のナイーブ T 細胞には発現しておらず、発現誘導までに時間を要することが、総説などでは挙げられている。しかし、PD-L1 および PD-L2 は抗原提示細胞にも強く発現しており、PD-1 が抗原刺激後 6 時間以内と、CTLA-4 よりもむしろ早いタイミングで発現することが分かって来ており、PD-1 が T 細胞応答の活性化段階で機能しない理由としては全く成立しない。

そこで本研究では、抑制性免疫補助受容体が有益な免疫応答を無力化してしまわないメカニズムを解明し、そのメカニズムを標的として免疫応答を操作する方法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) T細胞の活性化に対するPD-1による抑制のシスPD-L1-CD80結合による制限

マウスBリンパ腫細胞株・IIA1.6細胞、マウス初代培養樹状細胞などを抗原提示細胞として、卵白アルブミン(OVA)の部分ペプチド(pOVA₃₂₃₋₃₃₉)を認識するTCRを発現するDO11.10T細胞、マウス初代培養T細胞などをT細胞として用い、抗原刺激によるT細胞の活性化に対するPD-1による抑制効果を評価した。また、PD-L1とCD80のシス結合が生じなくなるPD-L1のアミノ酸変異およびCD80のアミノ酸変異を同定し、それらの変異を導入したマウスを作製することにより、シスPD-L1-CD80結合がマウス生体内においてT細胞の活性化に与える影響を評価した。

(2) PD-1の機能制限解除による自己免疫疾患の治療

シスPD-L1-CD80結合からCD80を分離し、PD-L1がPD-1と結合できるようにさせる抗CD80抗体を作製した。(1)と同様のT細胞刺激実験系を用いて、本抗体がシスPD-L1-CD80結合によるPD-1の機能制限を解除するかどうかを検討した。自己免疫疾患モデルマウスを用いて、本抗体がPD-1の機能誘導により自己反応性T細胞の活性化を抑制し、自己免疫疾患の症状を緩和するかを検討した。

(3) LAG-3の抑制機能が発揮される機構

LAG-3の結合分子の候補である抗原ペプチドとMHCクラスIIの安定な複合体(安定なpMHCII)およびFGL1について、各々との結合能を欠くアミノ酸変異体を作製した。(1)と類似のT細胞刺激実験系を用いて、各LAG-3変異体の抑制機能を評価した。自己免疫性1型糖尿病のモデルマウスであるNODマウスに各アミノ酸変異を導入し、糖尿病の発症に与える影響を評価した。

4. 研究成果

(1) T細胞の活性化に対するPD-1による抑制のシスPD-L1-CD80結合による制限

抗原提示細胞上にPD-L1とCD80が共発現する場合には、PD-1によりT細胞の活性化が抑制されないことを見出した。一方、CD86をPD-L1と共発現させた場合には、T細胞の活性化がPD-1によって強く抑制された。また、PD-L2をPD-1のリガンドとして利用した際には、CD80あるいはCD86が抗原提示細胞上に共発現する際にも、T細胞の活性化がPD-1によって強く抑制された。このことから、PD-1の機能制限は、PD-L1がCD80と共発現する場合に特異的に生じることが明らかになった。

PD-L1とCD80のシス結合が生じなくなるPD-L1のアミノ酸変異体としてPD-L1-Y56A、CD80のアミノ酸変異体としてCD80-L107Eを得ることに成功した。これらのアミノ酸変異を導入したマウスにモデル抗原を免疫し、1週間後にモデル抗原に対するT細胞応答を評価したところ、顕著に減弱していた。このことから、PD-1が有益な免疫応答を無力化しないように、シスPD-L1-CD80結合によってPD-1の機能が制限されていることが明らかになった(Sugiura D et al, Science, 2019)。

(2) PD-1の機能制限解除による自己免疫疾患の治療

シスPD-L1-CD80結合からCD80を分離し、PD-L1がPD-1と結合できるようにさせる抗マウスCD80抗体としてTKMG48、抗ヒトCD80抗体としてTKMF5を得ることに成功した。シスPD-L1-CD80結合によってPD-L1を介したPD-1によるT細胞の活性化抑制が発揮されない条件にこれらの抗体を添加したところ、T細胞の活性化が強く抑制された。抗原提示細胞上のPD-L1およびT細胞上のPD-1が発現しない条件では抑制効果が観察されなかったことから、これらの抗体はCD80を

直接の標的とするものの、当初の期待通り、PD-L1 と PD-1 の結合を介して T 細胞の活性化を抑制することが確認された。

TKMG48 の投与により、自己抗原・pGPI を免疫することによって誘導される関節炎、自己抗原・pMOG を免疫することによって誘導される実験的自己免疫性脳脊髄炎、SKG マウスが発症する関節炎、および新生仔期の胸腺摘出により NFS/sld マウスが発症するヒトシェーグレン症候群に類似の唾液腺炎と涙腺炎の症状が軽減されることを見出した。これにより、自己反応性 T 細胞の活性化においても PD-1 の機能が制限されており、この制限を人為的に解除することにより自己反応性 T 細胞の活性化を抑制して症状を緩和し得ることが明らかになった (Sugiura D et al, Nat Immunol, 2022)。

(3) LAG-3 の抑制機能が発揮される機構

安定な pMHCII との結合能のみを欠く変異体として LAG-3-P111A および LAG-3-G103R、FGL1 との結合能のみを欠く変異体として LAG-3-K27E および LAG-3-V14Q:L20A を得ることに成功した。FGL1 との結合能のみを欠く変異体は T 細胞の活性化を強く抑制したが、安定な pMHCII との結合能のみを欠く変異体は T 細胞の活性化を全く抑制しなかった。

我々は先行研究において、NOD マウスが発症する自己免疫性 1 型糖尿病が LAG-3 欠損により大幅に増悪することを見出している。このことは、糖尿病を惹起する自己反応性 T 細胞の活性化が LAG-3 によって部分的に抑制されていることを示す。安定な pMHCII との結合能を欠く変異の導入では、糖尿病が LAG-3 欠損と同程度に増悪した。一方、FGL1 との結合能を欠く変異の導入では、糖尿病の増悪は認められなかった。

これらの結果から、LAG-3 が T 細胞の活性化を抑制するには、安定な pMHCII と結合することが必須であることが明らかになった。また、FGL1 との結合だけでは LAG-3 は抑制能を発揮せず、安定な pMHCII を介した LAG-3 による抑制に FGL1 との結合は不要であることが明らかになった (Maruhashi T et al, Immunity, 2022)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sugiura Daisuke, Maruhashi Takumi, Okazaki II-mi, Shimizu Kenji, Maeda Takeo K., Takemoto Tatsuya, Okazaki Taku	4. 巻 364
2. 論文標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 558 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aav7062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Kenji, Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Maruhashi Takumi, Takegami Yujiro, Cheng Chaoyang, Ozaki Soichi, Okazaki Taku	4. 巻 77
2. 論文標題 PD-1 Imposes Qualitative Control of Cellular Transcriptomes in Response to T Cell Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 937 ~ 950.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2019.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Kenji, Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Maruhashi Takumi, Takemoto Tatsuya, Okazaki Taku	4. 巻 118
2. 論文標題 PD-1 preferentially inhibits the activation of low-affinity T cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2107141118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2107141118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Maeda Takeo K., Maruhashi Takumi, Shimizu Kenji, Arakaki Rieko, Takemoto Tatsuya, Ishimaru Naozumi, Okazaki Taku	4. 巻 23
2. 論文標題 PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 399 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-021-01125-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Shimizu Kenji, Maeda Takeo K., Ikubo Jun, Yoshikawa Harunori, Maenaka Katsumi, Ishimaru Naozumi, Kosako Hidetaka, Takemoto Tatsuya, Okazaki Taku	4. 巻 55
2. 論文標題 Binding of LAG-3 to stable peptide-MHC class II limits T cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 912 ~ 924.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2022.03.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiura Daisuke, Shimizu Kenji, Maruhashi Takumi, Okazaki II-mi, Okazaki Taku	4. 巻 33
2. 論文標題 T-cell-intrinsic and -extrinsic regulation of PD-1 function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 693 ~ 698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Okazaki II-mi, Okazaki Taku	4. 巻 8
2. 論文標題 LAG-3: from molecular functions to clinical applications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e001014 ~ e001014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2020-001014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 清水謙次, 岡崎 拓	4. 巻 29
2. 論文標題 がんと抑制化受容体	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 24-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水謙次, 岡崎 拓	4. 巻 9
2. 論文標題 PD-1による免疫抑制	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 別冊B10 Clinica	6. 最初と最後の頁 9-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉浦大祐, 岡崎 拓	4. 巻 73
2. 論文標題 至適なT細胞応答のためのPD-1機能制限機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 348-354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Natsumi, Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Shimizu Kenji, Okazaki Il-mi, Okazaki Taku	4. 巻 294
2. 論文標題 Glucocorticoids potentiate the inhibitory capacity of programmed cell death 1 by up-regulating its expression on T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 19896 ~ 19906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamura Hikari, Okazaki Il-mi, Shimizu Kenji, Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Mizuno Reina, Okazaki Taku	4. 巻 105
2. 論文標題 PD-1 aborts the activation trajectory of autoreactive CD8+ T cells to prohibit their acquisition of effector functions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102296 ~ 102296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2019.06.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okazaki Taku, Okazaki II-mi	4. 巻 1189
2. 論文標題 Stimulatory and Inhibitory Co-signals in Autoimmunity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-32-9717-3_8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 丸橋拓海, 岡崎 拓	4. 巻 270
2. 論文標題 第3の免疫チェックポイント分子LAG-3によるヘルパーT細胞応答の選択的な抑制機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 567 ~ 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉浦大祐, 岡崎 拓	4. 巻 50
2. 論文標題 抑制性免疫補助受容体PD-1が有益な免疫応答を抑制しないメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 感染・炎症・免疫	6. 最初と最後の頁 56 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanda Yasuhiro, Okazaki Taku, Katakai Tomoya	4. 巻 13
2. 論文標題 Motility Dynamics of T Cells in Tumor-Draining Lymph Nodes: A Rational Indicator of Antitumor Response and Immune Checkpoint Blockade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4616 ~ 4616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13184616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計43件（うち招待講演 32件 / うち国際学会 16件）

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体による自己免疫とがん免疫の制御
3. 学会等名 The 5th Clinical Immunology/Inflammation Seminar in Shinanomachi (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 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
3. 学会等名 Future of Atherosclerosis, Hypertension and Diabetes Mellitus (FAT-DM) The 17th meeting. (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Negative Regulation of T cell Responses by Inhibitory Co-receptors
3. 学会等名 2020 Cell Research Virtual Symposium, T cell Biology and Therapeutics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉浦大祐, 丸橋拓海, 岡崎一美, 清水謙次, 岡崎 拓
2. 発表標題 シスPD-L1/CD80結合がT細胞活性化段階におけるPD-1の抑制機能を制限する
3. 学会等名 第7回JCRベーシックリサーチカンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 免疫チェックポイント分子の機能解明と新たな創薬の可能性
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of T cell activation by immuno-inhibitory co-receptors
3. 学会等名 Korean Society for Molecular and Cellular Biology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taku Okazaki, Kenji Shimizu, Daisuke Sugiura, Takumi Maruhashi, Il-mi Okazaki
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of T cell activation by immuno-inhibitory co-receptors
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 がん細胞に対する免疫応答の制御機構
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会，サバイバー・科学者プログラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体による自己免疫とがん免疫の抑制
3. 学会等名 第57回日本消化器免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 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
3. 学会等名 Frontier Research Conference in Onco-Cardiology（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okazaki T, Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function for optimal T cell activation
3. 学会等名 2019 International Symposium of Korean Autoimmunity - Synovitis Study Group（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T, Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function for optimal T cell responses
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Maruhashi T, Ikubo J, Sugiura D, Okazaki IM, Okazaki T
2 . 発表標題 Binding properties between LAG-3 and two potential ligands, stable pMHCII and FGL1
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM, Okazaki T
2 . 発表標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses
3 . 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Shimizu K, Sugiura D, Okazaki IM, Maruhashi T, Takegami Y, Cheng C, Ozaki S, Okazaki T
2 . 発表標題 PD-1 imposes qualitative control of cellular transcriptomes in response to T cell activation
3 . 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Okazaki T
2 . 発表標題 Regulation of autoimmunity and anti-cancer immunity by inhibitory co-receptors
3 . 学会等名 The 4th Symposium of the Inter-University Research Network for Trans-Omics Medicine, Trans-Omics for Advanced Medical Sciences (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T, Sugiura D, Maruhashi T, Shimizu K, Okazaki IM
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses
3. 学会等名 The 7th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (Cytokines 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Takemoto T, Okazaki T
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses
3. 学会等名 The 14th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Takahashi S, Maeda TK, Shimizu K, Okazaki T
2. 発表標題 LAG-3 inhibits the activation of CD4+ T cells that recognize stable pMHCII through its conformation-dependent recognition of pMHCII
3. 学会等名 The 14th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 Delineation of the activation trajectory of autoreactive T cells
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Takemoto T, Okazaki T
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses
3. 学会等名 The RIKEN-IMS International Symposium on Immunology 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるT細胞活性化制御機構の解明
3. 学会等名 難治性がんの克服について語る会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉浦大祐, 岡崎 拓
2. 発表標題 シスPD-L1/CD80結合がT細胞活性化段階におけるPD-1の抑制機能を制限する
3. 学会等名 第107回蔵本免疫懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体による自己免疫とがん免疫の制御
3. 学会等名 高知RAスキルアップセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎 拓, 杉浦大祐, 丸橋拓海, 清水謙次, 岡崎一美
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体PD-1の機能制御機構
3. 学会等名 The 92nd Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎 拓, 丸橋拓海, 杉浦大祐, 清水謙次, 岡崎一美
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 The 23rd Annual Meeting of Japanese Association of Cancer Immunology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎 拓, 岡村陽香里, 清水謙次, 丸橋拓海, 杉浦大祐, 岡崎一美
2. 発表標題 シンギュラリティ生物学による自己免疫疾患制御機構の解明
3. 学会等名 Joint Annual Meeting of the 71st Japan Society for Cell Biology and the 19th Protein Science Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉浦大祐, 丸橋拓海, 岡崎一美, 清水謙次, 竹本龍也, 岡崎 拓
2. 発表標題 シスPD-L1/CD80結合がT細胞活性化段階におけるPD-1の抑制機能を制限する
3. 学会等名 第18回四国免疫フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水謙次, 杉浦大祐, 岡崎一美, 丸橋拓海, 岡崎 拓
2. 発表標題 T細胞の抗原刺激による遺伝子発現変動にPD-1が与える影響の網羅的解析
3. 学会等名 第18回四国免疫フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 Immuno-Oncology Seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体PD-1によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 The 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okazaki T
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 Renal expert meeting (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Restriction of PD-1 function for optimal T cell responses
3. 学会等名 2022 IMP Seminar at UMass Chan Medical School (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 免疫チェックポイント分子を標的としたがんおよび自己免疫疾患に対する新規治療法の研究開発
3. 学会等名 BioSpine Japan (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taku Okazaki
2. 発表標題 Recent advancements in understanding of regulatory mechanisms for anti-tumor immune responses
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taku Okazaki, Kenji Shimizu, Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of T cell activation by immuno-inhibitory co-receptors
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Kenji Shimizu, Taku Okazaki
2. 発表標題 LAG-3 engagement with stable pMHCII is essential for the exertion of its inhibitory function
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Shimizu, Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Takumi Maruhashi, Taku Okazaki
2. 発表標題 PD-1 preferentially inhibits the activation of low affinity T cells
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daisuke Sugiura, Il-mi Okazaki, Takumi Maruhashi, Kenji Shimizu, Reiko Arakaki, Naozumi Ishimaru, Taku Okazaki
2. 発表標題 PD-1 elicitation by the dissociation of cis-PD-L1/CD80 duplex inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 腫瘍免疫の最新の知見
3. 学会等名 GU Medical Seminar (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taku Okazaki, Daisuke Sugiura, Takumi Maruhashi, Kenji Shimizu, Il-mi Okazaki
2. 発表標題 Regulatory mechanisms of T cell activation by immuno-inhibitory co-receptors
3. 学会等名 FIMSA2021, Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡崎 拓
2. 発表標題 抑制性免疫補助受容体PD-1によるがん免疫と自己免疫の制御
3. 学会等名 第4回日本腫瘍循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学定量生命科学研究所分子免疫学分野ホームページ https://www.iqb.u-tokyo.ac.jp/okazakilab/ 抑制性免疫補助受容体PD-1が有益な免疫応答を抑制しないメカニズムを解明 https://www.tokushima-u.ac.jp/fs/6/7/1/9/8/_/20190419.pdf PD-1がT細胞の質を制御するメカニズムの解明 https://www.iqb.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/200109/ 抑制性免疫補助受容体PD-1の阻害により自己の細胞が破壊されるメカニズムを解明 https://www.tokushima-u.ac.jp/fs/7/8/5/8/8/_/20190702.pdf 自己免疫疾患に対する新規治療法を発見 https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z2027_00057.html がん免疫療法の標的分子LAG-3が抑制機能を発揮するメカニズムを解明 https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z2027_00058.html PD-1は抗原親和性の弱いT細胞を選択的に抑制する https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z2027_00048.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------