

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03423

研究課題名（和文）免疫ドミナンス制御機構の分子メカニズムと生物学的意義の解明

研究課題名（英文）Elucidating molecular mechanisms of the regulation of immunodominance

研究代表者

岡崎 一美（Okazaki, Ii-mi）

東京大学・定量生命科学研究所・准教授

研究者番号：50452339

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：T細胞応答が特定のエピトープに対して優位に働く免疫偏向性について、強い免疫応答を誘導するエピトープに対するT細胞応答を抑制性免疫補助受容体LAG-3が選択的に抑制すること、すなわちLAG-3が免疫偏向性を緩和していることを明らかにした。さらに、LAG-3との結合に影響を与えるアミノ酸変異ペプチドを同定し、当該ペプチドを認識するTCRを発現するT細胞のLAG-3感受性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫偏向性がどのように決定されるかについては多くの謎に包まれているが、ペプチド/MHCクラスIIとLAG-3の結合が免疫偏向性に与える影響を明らかにした。免疫応答の指向性が決定されるメカニズムが解明されれば、免疫応答を自在に操ることがより現実的となる。特に、がんや感染症に対するワクチン療法について、より効果的なワクチンのデザインが可能になると期待される。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the possible involvement of an inhibitory co-receptor LAG-3 in the regulation of T cell immunodominance and revealed that LAG-3 selectively suppresses T cell responses towards dominant epitopes among many of immunogenic peptides, suggesting that LAG-3 mitigates immunodominance to ensure diversity of immune responses. We identified amino acid substitutions within the epitopes that affect binding to LAG-3. We also clarified LAG-3 sensitivity of T cells that express TCRs recognizing these epitopes with amino acid substitutions.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫ドミナンス LAG-3 免疫偏向性

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細菌やウイルスなどの微生物には多くのタンパク質が含まれるが、各々のタンパク質について T 細胞が応答し得るペプチド配列 (エピトープ) が多数存在する。しかし、実際には、それらの中で、特定のエピトープに対して T 細胞応答が優位に働くことが知られており、immuno-dominance (免疫偏向性) と呼ばれる。実際に T 細胞がどのエピトープを標的とするかという疑問は、獲得免疫システムにおいて最も原理的な命題の一つと言えるが、免疫偏向性がどのように決まっているかについては、多くの謎に包まれている。抗原タンパク質の切断部位と量、抗原ペプチドの MHC への結合親和性、各々に特異的な T 細胞の出来やすさ等が基本的に重要な因子となるが、それらだけでは免疫偏向性の決定と程度の説明がつかない事例が多く存在する。このことから、免疫偏向性を決定付ける別の要因があると考えられるものの、解明の糸口すら無い状況であった。

T 細胞の活性化は、抗原受容体刺激に加えて、リンパ球上に発現する様々な興奮性および抑制性の免疫補助受容体によって厳密に制御されている。最近、我々は抑制性免疫補助受容体 (いわゆる免疫チェックポイント分子) の一つである LAG-3 が、多様性のない分子でありながら抗原ペプチドの特性を区別し得ること、すなわち、MHC クラス II への親和性が高いペプチドに対する T 細胞の応答を選択的に抑制することを見出した (Maruhashi et al, Nat Immunol 19:1415-1426, 2018)。このことは、LAG-3 が T 細胞応答のエピトープ指向性を制御することを意味する。そこで、LAG-3 が免疫偏向性を緩和し、免疫応答の多様性を確保しているのではないかと考えた。免疫応答の指向性が決定されるメカニズムが解明されれば、免疫応答を自在に操ることがより現実的となる。特に、がんや感染症に対するワクチン療法について、より効果的なワクチンのデザインが可能になると期待される。

さらに我々は、安定な自己抗原 MHC クラス II 複合体に応答する T 細胞が負の選択を逃れて末梢に存在すること、その活性化を LAG-3 が抑制するために自己免疫疾患の発症が回避されていることを明らかにしていることから (Maruhashi et al, Nat Immunol 19:1415-1426, 2018)、LAG-3 が抑制の対象とする自己応答性 T 細胞の特性が明らかになれば、自己免疫疾患の発症機序の解明に寄与するものと期待される。

2. 研究の目的

抑制性免疫補助受容体 LAG-3 が免疫偏向性を緩和し免疫応答の多様性を確保している可能性について、タンパク質およびペプチドを用いた免疫実験、自己免疫モデルを用いた実験等を行って検討することにより、免疫偏向性が生じるメカニズムおよび免疫偏向性の生物学的意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) LAG-3 が免疫偏向性に与える影響の解析

C57BL/6 (b ハプロタイプ) の野生型マウスおよび LAG-3 欠損マウスに各種モデルタンパク質を免疫した。免疫したマウスの所属リンパ節から T 細胞を調製し、抗原タンパク質内のエピトープを過不足なくカバーするスキニングペプチドを用いて再刺激して ELISPOT 解析を行うことにより、抗原内のどのエピトープに反応する T 細胞が、どの程度産生されているかを評価した。また、LAG-3 欠損マウスでは胸腺における T 細胞の選択等に影響がある可能性が懸念されるため、抗 LAG-3 阻害抗体を用いて同様の結果が得られるかどうかを検討した。

(2) LAG-3 による免疫偏向性の緩和が自己免疫に与える影響の解析

C57BL/6 (b ハプロタイプ) の野生型マウスおよび LAG-3 欠損マウスに自己抗原を免疫し、(1)と同様の解析を行なった。

(3) LAG-3 のリガンド分子の解析

FGL1 および pMHCII の可溶性多量体タンパク質を用いて、LAG-3 変異体の中から、安定な pMHCII あるいは FGL1 のいずれか一方にのみ結合する LAG-3 変異体を同定した。同定した変異体をマウス T ハイブリドーマ細胞 D011.10 に発現させ、OVA₃₂₃₋₃₃₉ ペプチドを提示したマウス B リンパ腫細胞 IIA1.6 にて刺激した際に産生される IL-2 の濃度を ELISA 法により測定することにより、変

異体の抑制能を評価した。

4. 研究成果

(1) LAG-3 が免疫偏向性に与える影響の解析

野生型 C57BL/6 (b ハプロタイプ) マウスにモデルタンパク質を免疫し、スキャンングペプチドを用いて所属リンパ節における抗原特異的 T 細胞産生を ELISPOT 解析により評価したところ、特に強い T 細胞応答が抗原タンパク質内の限られた特定のエピトープに対して検出され、免疫偏向性の存在が確認された。同様の実験を LAG-3 欠損マウスで行なったところ、強い免疫応答を誘導するエピトープに対する T 細胞応答が、LAG-3 欠損により増強されていた。すなわち、強い免疫応答を誘導するエピトープに対する T 細胞応答を LAG-3 が選択的に抑制することが明らかになった。これらの結果から、LAG-3 が免疫偏向性を緩和することが示唆された。

(2) LAG-3 による免疫偏向性の緩和が自己免疫に与える影響の解析

野生型 C57BL/6 (b ハプロタイプ) マウスに自己抗原タンパク質を免疫し、スキャンングペプチドを用いて所属リンパ節における抗原特異的 T 細胞産生を評価したところ、(1)と同様に特に強い T 細胞応答が抗原タンパク質内の限られた特定のエピトープに対して検出され、これらのエピトープに対する T 細胞応答が LAG-3 欠損により増強されていた。すなわち、この自己抗原に対する応答についても免疫偏向性が存在し、LAG-3 が免疫偏向性を緩和することが示唆された。

そこで、LAG-3 によって T 細胞応答が強く抑制されたペプチドおよびほとんど影響を受けなかったペプチドについて、各々複数選り、よりオーバーラップが大きく全長の短いスキャンングペプチドを用いて ELISPOT 解析を行うことにより、ペプチド領域の絞り込みを行なった。また、ELISPOT 解析に用いたペプチドおよびより短くしたペプチド配列を MHC クラス II に提示させ、LAG-3 との結合を評価した。その結果、LAG-3 によって応答が強く抑制され、かつ、MHC クラス II に提示させた際に LAG-3 と強く結合するペプチド領域を絞り込むことができた。

MHC クラス II の場合、一般的に 9 アミノ酸に渡って抗原ペプチドと接するが、N 末端のアミノ酸と接する部位から順番にポケット 1 番 (P1) から P9 と呼ばれる。また、P1、P4、P6 および P9 が特に窪んだ構造をしており、各々に対応するアミノ酸が入り込む構造を取る。これらのポケットに収容されるアミノ酸をアンカー残基と呼び、抗原ペプチドと MHC クラス II の親和性に大きな影響を与えることが知られている。一方、P2、P3、P5、P7 および P8 に入るアミノ酸は、実際には MHC クラス II とはあまり強く接触せず、T 細胞抗原受容体 TCR に露見していることから、TCR による認識に大きく関与する。上述の、LAG-3 によって応答が強く抑制され、かつ、MHC クラス II に提示させた際に LAG-3 との結合が確認できた自己抗原由来ペプチドについて、アンカー残基を予測してペプチド配列にアミノ酸変異を導入し、LAG-3 との結合能を評価することにより、抗原性は維持しつつ、LAG-3 との結合能を失う変異を探索した。その結果、LAG-3 との結合を変化させる変異を同定することに成功した。さらに、当該自己抗原ペプチドを認識する TCR を複数クローニングして TCR を欠く T 細胞株に導入し、各アミノ酸変異ペプチドに対する反応性を評価することにより、各 TCR が認識するペプチドレジスターの解析を行なった。また、各 TCR を発現する T 細胞の各アミノ酸変異ペプチドに対する反応について LAG-3 感受性を評価した。

(3) LAG-3 のリガンド分子の解析

上述の通り、我々はこれまでに、MHC クラス II への親和性が高いペプチドと MHC クラス II 分子の複合体、すなわち安定なペプチド MHCII 複合体 (pMHCII) が LAG-3 のリガンドであることを見出し報告している (Maruhashi et al, Nat Immunol 19:1415-1426, 2018)。しかし、その後、FGL1 という分子が LAG-3 の別のリガンドとして T 細胞応答を抑制していることが他のグループによって報告されていることから (Wang J et al, Cell 176:334-347.e12, 2019) 安定な pMHCII と FGL1 のどちらが LAG-3 による T 細胞抑制を誘導する真のリガンドであるのか検討した。まず、安定な pMHCII と FGL1 のいずれが LAG-3 の抑制機能に必要であるかを明らかにするために、いずれか一方にしか結合しない LAG-3 変異体の作製を試み、安定な pMHCII にのみ結合する変異体および FGL1 にのみ結合する変異体を得ることに成功した。そこで、これらの変異体を T 細胞に発現させて抑制機能を評価したところ、安定な pMHCII にのみ結合する変異体は、両者に結合できる野生型の LAG-3 と同等の抑制活性を有していたが、FGL1 にのみ結合する変異体は抑制機能を完全に失っていた。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 との結合が必要であることが明らかとなった。一方、FGL1 と結合するだけでは LAG-3 は抑制機

能を発揮できず、また、安定な pMHCII との結合で発揮される LAG-3 の抑制機能に FGL1 との結合は不要であることが明らかとなった (Maruhashi et al, Immunity 55:912-924.e8, 2022)。このことから、FGL1 が LAG-3 のリガンドとして T 細胞応答を抑制していることはなく、従って LAG-3 による免疫偏向性の緩和にも FGL1 は関与していないと考えられる。

今後、LAG-3 によって応答が強く抑制され、かつ、MHC クラス II に提示させた際に LAG-3 との結合が確認できたペプチドについて、より多くのアミノ酸変異ペプチドを作製して LAG-3 との結合能を評価することにより、抗原性は維持しつつ、LAG-3 との結合能を失う変異の探索を引き続き行う。さらに、得られた変異を導入したタンパク質を作成してマウスに免疫し、変異を導入したエピトープ領域に対する免疫偏向性が消失するかどうか、LAG-3 阻害時の応答性向上が消失するかどうかを検討する予定である。これにより、LAG-3 が抑制の対象とする自己応答性 T 細胞の認識抗原の特性と、ペプチド/MHC クラス II と LAG-3 との結合が免疫偏向性に与える影響の詳細が明らかになり、免疫応答の指向性が決定されるメカニズムが解明されるものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

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 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 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 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 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 無
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 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 -
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 無
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 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 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
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 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 Maeda Natsumi, Maruhashi Takumi, Sugiura Daisuke, Shimizu Kenji, Okazaki II-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 II-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 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 -

[学会発表] 計21件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Taku Okazaki, Kenji Shimizu, Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura, II-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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Maruhashi, Daisuke Sugiura, II-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	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	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	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 (国際学会)
4. 発表年	2021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ベシックリサーチカンファレンス
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
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 (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
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
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
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
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 7th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (Cytokines 2019) (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 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 (国際学会)
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
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
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
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

〔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 http://www.iqb.u-tokyo.ac.jp/okazaki/lab/ 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/z0207_00058.html 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/z0207_00057.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/z0207_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
---------	---------