

報道関係各位

2019年 4月 16日

国立大学法人 東京医科歯科大学

## 「表皮ランゲルハンス細胞のPD-L2サイレンシングは、接触過敏症を抑制する」 — 抑制性分子と考えられていたPD-L2が活性化に働くことを実証—

### 【ポイント】

- 免疫チェックポイント分子\*<sup>1</sup>PD-1 の第2リガンドである PD-L2 を標的とした small interfering RNA (siRNA)\*<sup>2</sup>軟膏を使用した遺伝子サイレンシングは、マウスモデルで皮膚接触過敏症\*<sup>3</sup>を抑制しました。
- ハプテン抗原塗布により、表皮ランゲルハンス細胞\*<sup>4</sup>に PD-L2 の発現が誘導されました。
- 抑制性分子と考えられていた PD-L2 は、接触過敏応答の惹起相において活性化に働いていることが明らかにされました。
- PD-L2 を標的とした皮膚局所塗布薬としての siRNA 核酸医薬開発への応用が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子免疫学分野の東みゆき教授、皮膚科学分野の横関博雄教授、小児歯科学分野の宮新美智世准教授および同大学院生古澤慧美らの研究グループは、(株)メドレックスとの共同研究で、マウス接触過敏症モデルにおける PD-L2 siRNA 軟膏の皮膚塗布による遺伝子発現制御という手法を用いて、表皮ランゲルハンス細胞上に発現誘導される PD-L2 は免疫賦活に働いていることを見出しました。この研究は、文部科学省科学研究費補助金ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Journal of Investigative Dermatology に、2019年4月9日(米国東部標準時間)にオンライン速報版に発表されました。

### 【研究の背景】

皮膚や粘膜の表層に存在する樹状細胞は、外来抗原を捕捉し自然免疫応答を起動させると共に、その抗原情報を T 細胞に伝えて獲得免疫応答を起動させる免疫システムの司令塔の役割を果たしています。皮膚最表層の表皮に存在する特殊な樹状細胞であるランゲルハンス細胞は、表皮細胞や真皮樹状細胞、メモリー T 細胞との細胞間相互作用により局所免疫応答と寛容の維持に関わっています。

獲得免疫応答の要となる T 細胞の機能調節には、樹状細胞に発現誘導される共刺激分子\*<sup>5</sup>が鍵となっています。CD86 は T 細胞応答を増強させるアクセル型共刺激分子であり、T 細胞上の活性化共刺激受容体 CD28 に結合します(図1)。反対に、PD-1 はブレーキをかける抑制性共刺激受容体であり、昨今では免疫チエ

ックポイント分子と呼ばれ、免疫チェックポイント阻害の癌免疫療法が注目されています。PD-1 受容体には、PD-L1 と PD-L2 の2つリガンド分子が存在しますが、PD-L1 の PD-1 受容体への結合が 感染防御や自己免疫などの T 細胞応答においてブレーキとして働くことが明確であるのに対して、PD-L2 の機能はよくわかっていませんでした。

研究グループは、マウスモデルで CD86 siRNA 軟膏塗布が、皮膚樹状細胞に誘導される CD86 発現を抑制し、ハプテン誘導性接触過敏症およびダニ抗原によるアトピー性皮膚炎の症状を改善できることを報告しました (Molecular Therapy, 2008)。核酸医薬開発の課題の一つは標的細胞にいかにか核酸を効率よく到達させるかですが、樹状細胞自身の監視機能と抗原捕捉能により、特段のデリバリー手段を必要とせず遺伝子サイレンシングが可能でした。

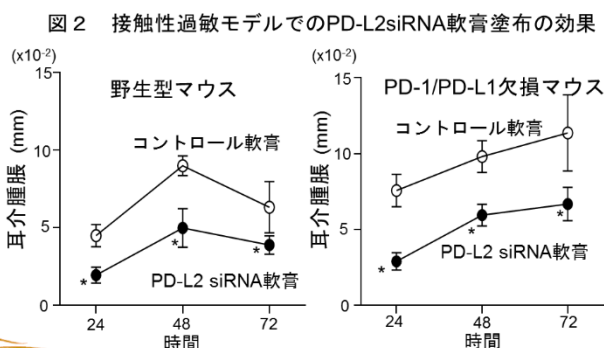
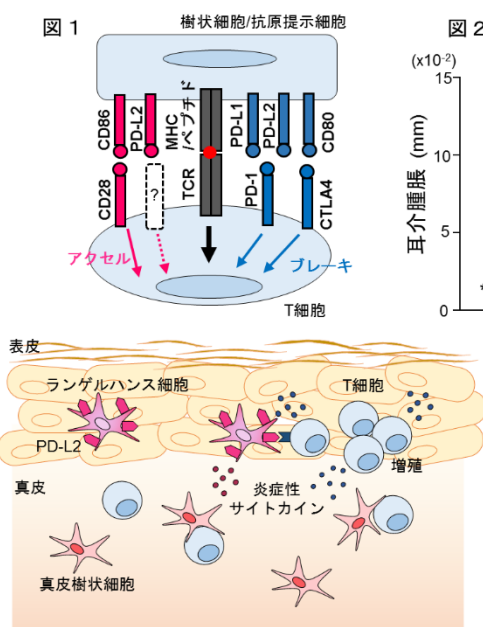


図3 ランゲルハンス細胞 PD-L2の免疫増幅メカニズム  
ハプテン抗原塗布により発現誘導された PD-L2は、皮膚浸潤メモリー T 細胞と相互作用し、炎症性サイトカイン発現を増幅する。増幅された炎症性サイトカインは、さらに真皮樹状細胞や T 細胞を活性化して、皮膚炎症応答を増幅する。

## 【研究成果の概要】

本研究グループは、皮膚樹状細胞における PD-L2 の機能を解明するため、siRNA 軟膏塗布による遺伝子発現制御という手法を用いて、マウス接触性皮膚炎とアトピー性皮膚炎モデルで PD-L2 siRNA 局所塗布を行い、皮膚樹状細胞上に発現する PD-L2 の機能を検討しました。

培養骨髄由来成熟樹状細胞および生体で活性化された樹状細胞上に、PD-L2 は CD86 と共発現していました。ハプテン抗原の皮膚塗布により、ランゲルハンス細胞上に PD-L2 の発現誘導が認められ、惹起時の PD-L2 siRNA 軟膏塗布で、PD-L2 発現の抑制と皮膚炎の抑制が認められました(図2)。この PD-L2 siRNA による抑制は、PD-1/PD-L1 欠損マウスにおいても同様にみられることから、PD-1 受容体に依存していないことが示されました。また、この抑制には、皮膚局所に存在する T 細胞が不可欠であることから、T 細胞との相互作用が関わっていることがわかりました。接触過敏モデルでの PD-L2 siRNA 軟膏塗布による抑制効果は、CD86 siRNA 軟膏とほぼ同様でしたが、アトピー性皮膚炎モデルでは抑制効果を認めませんでした。これらの

結果から、接触過敏応答ではランゲルハンス細胞に発現する PD-L2 が T 細胞依存性の皮膚炎症応答の増強に関与していることが示唆されました(図3)。

### 【研究成果の意義】

PD-1 と結合し免疫抑制に関わると考えられていた PD-L2 は、皮膚接触過敏応答惹起相のランゲルハンス細胞において、PD-1 以外の受容体との相互作用により、免疫活性化に作用していることが見出されました。PD-L2 の新しい機能が明らかにされました。接触性皮膚炎の治療に、CD86 のみならず PD-L2 を標的とした siRNA 核酸医薬開発への応用が期待されます。

### 【用語の説明】

#### \*<sup>1</sup>免疫チェックポイント分子

自己に対する応答や外来抗原に対する過度な炎症による組織障害を防ぐためにブレーキをかける分子。代表的な分子が CTLA-4 と PD-1。

#### \*<sup>2</sup>small interfering RNA (siRNA)

21-23 塩基付からなる低分子 2 本鎖 RNA。RNA 干渉と呼ばれる現象で、細胞内に取り込まれると複合体を形成し、配列特異的に標的 mRNA に結合することで遺伝子発現を抑制する。

#### \*<sup>3</sup>接触過敏症

アレルゲン(抗原)に感作された個体において、2回目以降のアレルゲン皮膚暴露により誘導される遅延型のアレルギー性皮膚炎。接触過敏症の動物モデルとして、ハプテン抗原を腹部皮膚に感作後に、耳介皮膚に同抗原をチャレンジして耳介腫脹で皮膚炎を評価する接触過敏応答が利用されている。

#### \*<sup>4</sup>表皮ランゲルハンス細胞

表皮に存在する特殊な樹状細胞で、その樹状突起は外界からの異物をいち早く察知するセンサーとして働き、炎症性サイトカインを産生し、抗原提示細胞として免疫応答を惹起するのみならず、炎症抑制にも働き皮膚の恒常性維持にも働いている。

#### \*<sup>5</sup>共刺激分子

T 細胞抗原受容体からの第1シグナルに対して、アクセルおよびブレーキをかける第2シグナル分子。抗原提示細胞上に膜タンパク分子として誘導されるリガンド分子の T 細胞上受容体への結合による。

### 【論文情報】

掲載誌: Journal of Investigative Dermatology

論文タイトル: Silencing of PD-L2/B7-DC by Topical Application of Small Interfering RNA

## Inhibits Elicitation of Contact Hypersensitivity

### 【研究者プロフィール】

東 みゆき（アズマ ミユキ） Azuma Miyuki  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
分子免疫学分野 教授

・研究領域  
免疫学



古澤慧美（フルサワ エミ） Furusawa Emi  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
小児歯科学分野 大学院生

・研究領域  
小児歯科学、免疫学



### 【問い合わせ先】

#### <研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
分子免疫学分野 東 みゆき（あずま みゆき）  
TEL & FAX: 03-5803-5935  
E-mail: miyuki.mim@tmd.ac.jp

#### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272  
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp