



## 新規免疫抑制薬の開発につながる抗 PD-1 抗体を発見

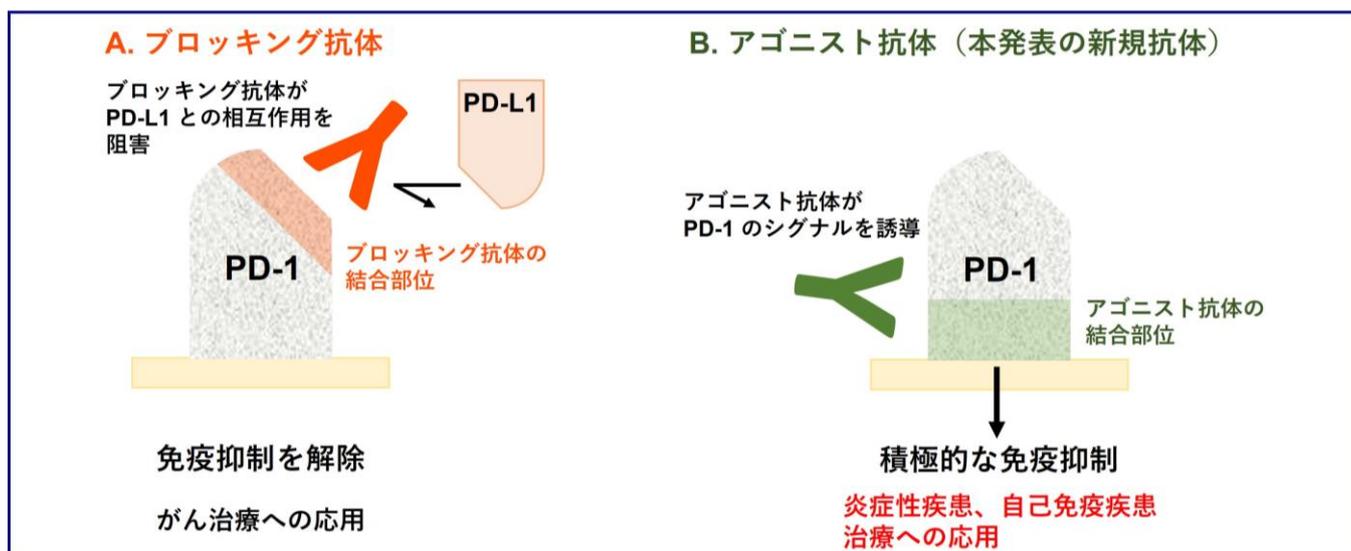
神戸医療産業都市推進機構（神戸市中央区、理事長：本庶佑／以下、当機構）先端医療研究センター免疫機構研究部の太田明夫部長の研究成果が米国東部時間 1 月 13 日付けの米国科学誌『*Science Immunology*』に掲載されましたのでお知らせします。

太田部長、但馬正樹上席研究員と Meiji Seika ファルマ株式会社より出向の鈴木健介研究員、徳丸陽介研究員、大城裕也研究員は、医薬基盤・健康・栄養研究所（永田諭志リーダー、鎌田春彦リーダー）、理化学研究所（木原美帆技術員、中野浩平技術員）、京都大学（本庶佑特別教授／当機構理事長）との共同研究により、がんの免疫治療に用いられているこれまでのものとは全く別種の抗 PD-1 抗体の中に、PD-1 の免疫抑制活性を誘導できるアゴニスト抗体を見出しました。動物実験の結果は、この新規抗体が T 細胞によって誘発される炎症性疾患に対して効果的であることを示しています。さらには抗 PD-1 アゴニスト抗体の Fc レセプターへの親和性が免疫抑制効果増強の鍵であることを突き止め、ヒト免疫細胞に対してより実効性のある抗体への改良にも成功しました。

これらの知見は、過剰な免疫反応が原因で起こる炎症性疾患の新規治療法への応用が期待されます。

### 【本研究のポイント】

- 我々は免疫抑制作用を刺激するタイプの抗 PD-1 抗体を発見しました
- PD-1 とは免疫反応を抑制する分子であり、本庶佑理事長のノーベル賞受賞は PD-1 の機能を阻害する抗体を利用した新しいがんの治療法に対するものでした（下図 A）  
それに対して、がん治療に利用されるものとは全く別種の抗 PD-1 抗体が真逆の作用、すなわち PD-1 による免疫抑制作用を誘導するメカニズムを、今回解明しました（下図 B）
- この発見は、自己免疫疾患など過剰な免疫反応が原因となっている炎症性疾患の新規治療法に結びつく可能性があります

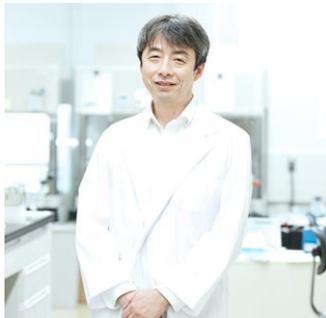


がん治療に利用されている抗 PD-1 抗体（ブロッキング抗体）が免疫反応を強化するのに対し、今回発見されたアゴニスト抗体は結合部位が異なっており、積極的に免疫抑制を誘導する機能を有する。

当機構は本研究において、Meiji Seika ファルマとの創薬・バイオ分野における共同研究「PD-1 の免疫抑制活性による自己免疫疾患を含む炎症性疾患の治療」（HBI イノベーションプログラム）を進めています。

※研究成果等の具体的な内容につきましては、**添付資料**をご参照ください。

## ■ 発表者



おおた あきお  
太田 明夫

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

先端医療研究センター 免疫機構研究部 部長

1998 年、東北大学大学院薬学研究科博士課程修了（薬学博士）。2000 年米国国立衛生研究所で客員研究員。2004 年米国ノースイースタン大学の助教授。

2016 年 4 月より現職。

## 先端医療研究センター 免疫機構研究部

“免疫学研究は人々の健康な生活のために”

免疫系の不調は非常に多岐にわたる疾患を引き起こします。我々の研究目的は、免疫系の活性を適切なレベルに是正することによって、多種多様な疾患の治療に結びつけることです。免疫のシステムの中には免疫反応の強度を抑制するメカニズムが備わっており、その働きを人為的に向上させることができれば、過剰な免疫反応を抑制して数々の炎症性疾患の症状を改善できるものと期待されます。また、炎症性疾患を発症するリスクについて早い段階で把握することができれば、治療方針の決定において重要な情報をもたらすことができます。そのために我々は炎症性の変化を早期に検知するのに役立つマーカーの探索を行っています。

<https://www.fbri-kobe.org/laboratoy/research1/>

## Science Immunology (サイエンス・イムノロジー)

サイエンス・イムノロジーは科学誌『Science』の姉妹誌で、世界で最も歴史ある学術団体のひとつである米国科学振興協会（AAAS: The American Association for the Advancement of Science）が発行する、免疫学研究に特化したトップジャーナルです。

<https://www.science.org/content/page/science-immunology-mission-and-scope>

## 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構（FBRI: Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe）

神戸医療産業都市推進機構は、阪神・淡路大震災からの創造的復興プロジェクト「神戸医療産業都市」の中核的支援機関および先端医療研究機能を併せ持つ財団法人先端医療振興財団として 2000 年 3 月に設立されました。2018 年 4 月、神戸医療産業都市推進機構へと組織を発展的に改組し「健康長寿社会に向けた課題解決策を神戸から世界へ発信する」ことを掲げ事業を推進しています。

**参考** 「HBI イノベーションプログラム」に関しては以下もご覧ください。

- 令和 3（2021）年 5 月 18 日付「Meiji Seika ファルマ株式会社との共同研究の契約延長について～自己免疫疾患治療薬候補抗体の創出に成功！～」 [https://www.fbri-kobe.org/upload/view.php?news\\_id=815&type=main](https://www.fbri-kobe.org/upload/view.php?news_id=815&type=main)

## ■ 研究に関するお問合せ

神戸医療産業都市推進機構

経営企画部 I B R | 事業推進課 清水良雄

TEL: 078-306-0708 FAX: 078-306-0898

E-mail: kenkyu-fbri (末尾に @fbri.org をつけてください)

## ■ 報道・取材に関するお問合せ

神戸医療産業都市推進機構

経営企画部 広報戦略課 太田乃輔・森口大輔

TEL: 078-306-2231

E-mail: kbic-pr (末尾に @fbri-kobe.org をつけてください)

2023（令和5）年1月16日

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

## 新規免疫抑制薬の開発につながる抗 PD-1 抗体を発見

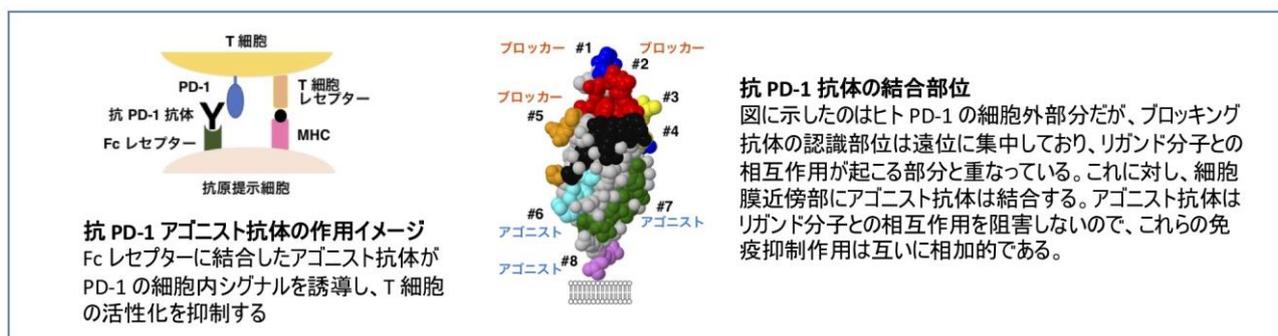
### 概要

#### 1. 背景

PD-1 は活性化したリンパ球に発現する分子であり、その免疫抑制機能は免疫反応の強度を調整する上で重要な役割を果たしている。ヒトの免疫系における PD-1 の重要性は、その免疫抑制活性を阻害する抗体が抗腫瘍免疫を増強し、がんの治療へと実用化されていることから示されている。この免疫機能の活性化をもたらす抗 PD-1 抗体（ブロッキング抗体）が見出されて 20 年が経過するが、逆に免疫抑制活性を誘導できる抗 PD-1 抗体（アゴニスト抗体）というものは明確に定義されていなかった。PD-1 に対するアゴニスト抗体が利用可能であれば、過剰な免疫反応が原因となっている炎症性疾患の治療に対して有効な手段となる可能性があるため、国際的な製薬企業を含む複数のグループがその開発を行ってきた。

#### 2. 研究手法・成果

免疫機構研究部は、2016 年より Meiji Seika ファルマとの共同研究という形で抗 PD-1 アゴニスト抗体に関する研究を開始した。我々が最初に直面したのは、抗体分子を用いて PD-1 を刺激することが果たして可能であるのか、可能であるとしてどのような条件が必要であるのかという謎であった。紆余曲折の末に、これを実現するためには二つの条件があることを解明した。その一つは、抗体による認識部位が PD-1 分子の細胞膜近傍に存在することであり、これは従来のブロッキング抗体の認識部位とは全く異なっていた。もう一つの条件は、アゴニスト抗体が抗原提示細胞表面に固定されることである。実際に、Fc レセプターを介してこれらの抗体が細胞表面上に提示された形となり、PD-1 刺激が誘導される。



これらの知見をもとに、抗ヒト PD-1 抗体のアゴニスト活性を評価可能なスクリーニング系を樹立し、医薬基盤・健康・栄養研究所が特許技術のエピトープ均質化抗体パネル (ENAP) を用いて作製した抗 PD-1 抗体群をスクリーニングしたところ 81 種の抗体の中から多くのアゴニスト抗体を見出した。PD-1 に対する結合部位で分類すると、細胞膜近傍部を認識するのがアゴニスト抗体、これまで知られているブロッキング抗体は遠位部と、明確に異なっていた。これまでの抗 PD-1 抗体開発はがんの効果のあるブロッキング抗体に集中していたせいもあり、この遠位グループ内には存在しないアゴニスト抗体の発

見が遅れたのかもしれない。

次に、生体内での抗炎症作用を検討するために、抗 PD-1 アゴニスト抗体を複数種の疾患モデルマウスに投与した。その結果、T細胞依存的に起こる炎症性疾患は、抗 PD-1 アゴニスト抗体によって強く抑制されることが確認された。

さらに、我々は抗 PD-1 アゴニスト抗体の Fc レセプターへの親和性を増強することがヒトの免疫細胞への抑制効果の鍵になっていることを見出し、抗体の Fc 部分を加工することによって、より実効性のある抗体へと改良することに成功した。

### 3. 波及効果

PD-1 による免疫制御は T 細胞を中心とした細胞性免疫だけでなく抗体産生を含む多岐にわたる免疫応答に影響を及ぼしている。したがって、PD-1 刺激という戦略は広範囲の炎症性疾患に対して有効性を示す可能性がある。PD-1 を人為的に刺激して免疫抑制活性を利用するアイデアは存在したが、それを実現させる方法は発展途上であった。本研究によって抗 PD-1 アゴニスト抗体のコンセプトが樹立されたことで、メカニズムに基づいた炎症性疾患治療への応用が期待される。

### 4. 今後の予定

抗ヒト PD-1 アゴニスト抗体に関し、当初より共同研究を行っていた Meiji Seika ファルマと医薬基盤・健康・栄養研究所と共に特許出願がなされている。この抗体を医薬品としての応用を目指し、今後も Meiji Seika ファルマと協力して更なる開発を進めていく予定である。

#### ■ 論文タイトルと著者

掲載誌：*Science Immunology*

論文タイトル：Anti-PD-1 antibodies recognizing the membrane-proximal region are PD-1 agonists that can downregulate inflammatory diseases

タイトル和訳：抗 PD-1 抗体で細胞膜近傍領域を認識するものは PD-1 アゴニストであり、炎症疾患に対する抑制作用を発揮する

DOI：10.1126/sciimmunol.add4947

著者名：鈴木健介<sup>1,2</sup>、但馬正樹<sup>1</sup>、徳丸陽介<sup>1,2</sup>、大城裕也<sup>1,2</sup>、永田諭志<sup>3</sup>、鎌田春彦<sup>3</sup>、木原美帆<sup>4</sup>、中野浩平<sup>4</sup>、本庶佑<sup>5</sup>、太田明夫<sup>1</sup>

所属：<sup>1</sup> 神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 免疫機構研究部

<sup>2</sup> Meiji Seika ファルマ株式会社 創薬研究推進部

<sup>3</sup> 医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター 抗体デザインプロジェクト

<sup>4</sup> 理化学研究所 生命機能科学研究センター 生体モデル開発チーム

<sup>5</sup> 京都大学大学院医学研究科 がん免疫総合研究センター 免疫ゲノム医学講座

## ■ 用語解説

### ブロッキング抗体とアゴニスト抗体

抗体というものは抗原に結合することによってその役割を果たしたことになる。大部分のものはそうなのだが、なんらかの機能を持つ分子が抗原であった場合には、抗体の結合によってその機能が影響を受ける事がある。その内で機能発現を阻害するのがブロッキング抗体、逆に機能発現を積極的に誘導するのがアゴニスト抗体である。

今回の場合、抗原となっているのは PD-1 であるが、この分子は PD-L1 と結合して免疫反応を抑制するという機能を有する。PD-1 に対する抗体が PD-L1 との結合を邪魔するような場所に着いた場合は、PD-1 の機能が阻害されて免疫活性が上昇する結果となる（ブロッキング抗体）。これとは逆に、結合することによって PD-1 の免疫抑制機能のスイッチを入れる作用を持つ抗体がアゴニスト抗体である。

### Fc レセプター

免疫細胞を中心に細胞膜上に発現しているレセプターの一種で、抗体分子の Fc 部分に結合する。抗体分子を模式的に表すとアルファベットの Y の形がよく用いられるが、Fc 部分とは下半分の垂直な棒にあたる。斜め上に伸びる 2 本の棒は Fab と呼ばれ、抗原と結合する部分である。したがって、細胞表面の Fc レセプターに結合した抗体は Fab 部分を外側に向けて抗原と結合する格好になる。

### PD-L1

PD-1 と結合してその免疫抑制活性を誘導する分子。生体内の各種細胞に発現し、PD-1 刺激を通じて不必要な免疫反応が起こらないように調節する機能を持っている。生体内で PD-1 の免疫抑制機能のスイッチを入れる本来の相手である。

### エピトープ均質化抗体パネル (ENAP)

抗体は標的抗原の小さな部分 (= エピトープ) に結合する。PD-1 分子に対して非常に多数の抗体が作製可能であるが、各々の抗体の結合する場所は異なっており、違う機能を示す (ブロッキング抗体やアゴニスト抗体)。エピトープ均質化抗体パネルは多数の抗体のエピトープをグループ化し、エピトープグループが抗原のアクセス可能な表面全体に均等に分布するように調整された、最小数の抗体から構成される包括的な抗体パネルである (医薬基盤・健康・栄養研究所 特許技術)。

## ■ 神戸医療産業都市推進機構へのお問合せ **発表主体**

### 【研究に関すること】

I B R I 事業推進課 清水良雄

TEL: 078-306-0708

E-mail: kenkyu-fbri (末尾に @fbri.org をつけてください)

### 【報道・取材等に関すること】

広報戦略課 太田乃輔・森口大輔

TEL: 078-306-2231

E-mail: kbic-pr (末尾に @fbri-kobe.org をつけてください)

## ■ 医薬基盤・健康・栄養研究所へのお問合せ

### 【研究に関すること】

抗体デザインプロジェクト 永田諭志

TEL: 072-641-9811

E-mail: Satoshi-Nagata (末尾に @nibiohn.go.jp をつけてください)

### 【報道・取材等に関すること】

戦略企画部 広報チーム

TEL: 072-641-9832

E-mail: pr (末尾に @nibiohn.go.jp をつけてください)