

2020年1月15日(水)

VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1.

Johnston RJ, Su LJ, Pinckney J, Critton D, Boyer E, Krishnakumar A, Corbett M, Rankin AL, Dibella R, Campbell L, Martin GH, Lemar H, Cayton T, Huang RY, Deng X, Nayeem A, Chen H, Ergel B, Rizzo JM, Yamniuk AP, Dutta S, Ngo J, Shorts AO, Ramakrishnan R, Kozhich A, Holloway J, Fang H, Wang YK, Yang Z, Thiam K, Rakestraw G, Rajpal A, Sheppard P, Quigley M, Bahjat KS, Korman AJ.

**Nature** 574 (7779):565, 2019

### VISTA は PSGL-1 の酸性 pH 選択的リガンドである

抑制性共刺激分子は、癌患者における T 細胞の機能不全に関与している。CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) および PD-1 (programmed cell death 1) に対する阻害抗体投与は、T 細胞の機能不全を部分的に改善させ、悪性腫瘍に対する標準的な治療になりつつある。しかし、腫瘍が抗腫瘍免疫応答から回避する機構については完全には理解されていない。今回、VISTA (V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation) が、腫瘍微小環境でみられるような酸性環境選択的に、T 細胞に結合して T 細胞機能を抑制することを報告する。VISTA は T 細胞上の、PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) に結合し、この結合には VISTA の細胞外ドメインに存在する複数のヒスチジン残基が重要である。酸性環境で選択的に VISTA へ結合して VISTA/PSGL-1 相互作用を阻害するように作成された抗体は、in vivo で VISTA 依存的な T 細胞応答抑制を回復させた。これらの知見は、VISTA が抗腫瘍免疫応答に対する抵抗性を生じさせる機構に加えて、共刺激分子リガンド/受容体結合において pH が重要な役割を持つことを明らかにするものである。