

## 【生物系】

研究課題名	制御性T細胞機能の分子的基礎に関する研究
研究代表者名	さかぐち しもん 坂口 志文（京都大学・再生医科学研究所・教授）
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"><b>制御性T細胞による免疫応答の“負”の制御</b></div> <p>制御性T細胞（Regulatory T cells、以下Tregと略）は、ヒトを含め哺乳動物の正常個体中に存在し、免疫応答に対する“負”の制御を司る。その異常は、正常自己組織に対する異常免疫応答としての自己免疫病（例えばI型糖尿病、甲状腺炎）、過剰免疫反応としてのアレルギー、炎症性腸疾患など様々な免疫病の原因となる。一方、Tregの操作により、このような免疫病の治療・予防が可能である。さらに、Tregの減少、機能弱화를図れば、癌細胞に対する免疫応答を惹起、強化でき、逆に、Tregの増加、機能強化により、移植臓器に対する拒絶反応を抑制すれば、安定な移植免疫寛容を導入できる。即ち、免疫系に生理的に備わった免疫制御機構であるTregを標的として、生理的な免疫応答制御が可能である。</p> <p>転写因子Foxp3は、Tregに特異的に発現しており、その遺伝的異常は自己免疫病、アレルギー、炎症性腸疾患の原因となる。即ち、Foxp3を遺伝的に欠損させればTregが産生されず免疫病が発症する。また、正常T細胞にFoxp3を発現させれば、Tregに機能的に転換できる。これらの知見から、Foxp3は、Tregの発生・機能のマスター統御遺伝子と考えられる。</p> <p>本研究では、Foxp3分子に焦点を絞り、Tregの発生、機能の分子的基礎を解明する。特に、Treg特異的転写因子Foxp3を中心として、Foxp3結合因子の同定によるFoxp3転写複合体の構造解明と抑制的転写プログラムの解明、Foxp3転写複合体が標的とする遺伝子群の同定と機能解析、さらに、Foxp3上流シグナルの解析を行うと共に、鍵となる遺伝子についてTreg特異的遺伝子欠損マウス、特定遺伝子変異導入マウスを作製して生体内でのTreg機能を解析する。その研究結果に基づき、Foxp3に制御されるTreg機能分子の機能操作（単クローン抗体、サイトカイン、小分子）による免疫応答制御の可能性を探る。</p> <p>本研究の意義は、現在Treg研究の中心課題である抑制機能の分子レベルの理解を進め、Tregによる免疫システム制御という新たな概念に基づき、アレルギー・自己免疫疾患、難治感染症、悪性腫瘍の治療と予防、また移植免疫寛容の誘導など、新たな免疫治療法の基礎を確立しようとするところにある。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"><p>【キーワード】</p><p><b>制御性 T 細胞</b>：正常個体の末梢リンパ球中、CD4<sup>+</sup>T 細胞の約10%を占め、免疫抑制機能に特化したリンパ球群であり、転写因子 Foxp3 を特異的に発現する。その量的、機能的異常は様々な免疫病の原因となる。</p></div>	
<b>【部会における所見】</b>	
申請者の制御性 T 細胞、特に Foxp3 に関する研究業績は独創性に富み、また、国際的にも高いレベルに達している。申請者の従来の実績、国際的競争力を考慮すると抑制機構の分子機構の解明の課題は十分に遂行出来ると判断され、特別推進研究として採択に値する。	