



研究課題名 制御性 T 細胞による免疫応答制御の包括的研究

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・教授

さかぐち しもん
坂口 志文

研究課題番号： 16H06295 研究者番号：30280770

研究分野： 医歯薬学

キーワード： 免疫寛容・自己免疫、免疫監視・腫瘍免疫、免疫制御・移植免疫

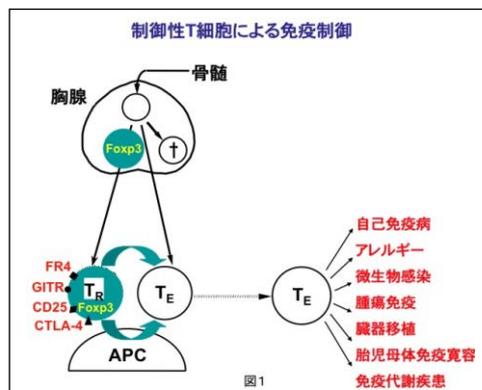
【研究の背景・目的】

本研究では、免疫自己寛容、免疫恒常性の確立と維持に不可欠である内在性制御性 T 細胞 (Regulatory T cells、以下 Treg と略) による抑制的免疫制御、特に Treg による免疫抑制機構および Treg の発生・分化・増殖機構の分子的基础を明らかにし、ヒト Treg の機能操作による病的および生理的免疫応答制御の基礎を確立する。

正常個体中に存在する内在性 Treg は、異常・過剰な免疫反応の抑制に特化した T 細胞群であり、免疫自己寛容、免疫恒常性の維持に中心的役割を果たしている。その異常は、自己免疫病、アレルギー、炎症性腸炎などの直接的原因となる。また、妊娠の継続を可能とする胎児母体免疫寛容の維持、炎症を伴う様々な慢性疾患 (例えば動脈硬化症) の炎症抑制にも寄与しているとの知見が集積している (図 1)。内在性 Treg の大部分は、他の T 細胞と異なり、正常胸腺で抑制機能に特化した細胞群として機能的に成熟した状態で産生される。Treg 特異的に発現する転写因子 Foxp3 は、その発現のみによって正常 T 細胞に Treg 機能を付与でき、Treg 機能のマスター制御分子である。本研究の目的は、Treg をモデルとした細胞系譜決定機構の分子的基础の解明、Treg による免疫抑制機能の分子的基础の解明にある。

【研究の方法】

Treg の細胞系譜の成立と機能維持には、Foxp3 を含む Treg 特異的遺伝子の発現と、Treg 特異的エピゲノム変化が必要である。まず、胸腺での各 Treg 発生段階で、Treg 特異的 DNA 脱メチル化パターン、各種ヒストン修飾、オープンクロマチンの分布、遺伝子発現の差異を Treg ゲノム全体で解析する。特に、T 細胞抗原レセプターを介する刺激が、Foxp3 を含む Treg 特異的遺伝子の転写とエピゲノム変化を誘導するメカニズムを Treg 特異的スーパーエンハンサーの活性化を中心に解析する。TGF-β 存在下、通常 T 細胞を抗原刺激



すれば Foxp3 陽性 T 細胞を誘導できるが、このような誘導型 Treg の機能は不安定であるため、Treg 特異的エピゲノムの誘導メカニズムを応用して機能的な安定な誘導型 Treg の誘導機構を解明する。さらに、Treg 抑制機能の分子的基础に加えて、Treg による抑制下にある T 細胞の細胞運命について、後者のゲノム全体での遺伝子発現、エピゲノム変化パターンを中心に解析する。

【期待される成果と意義】

この研究の期待される成果は、免疫寛容、免疫抑制機構の基礎的理解と、それに基づく新しい免疫制御法の開発である。例えば、内在性 Treg を標的とし、その量的あるいは機能的減弱を図ることで、癌、病原微生物に対する新しい免疫賦活法の開発につながる。また、内在性 Treg の抗原特異的増殖、あるいは抗原特異的な通常 T 細胞に Treg 特異的トランスクリプトーム (特に Foxp3 発現) と Treg 特異的エピゲノムを成立させ、機能的に安定な Treg を作製できれば、自己免疫疾患や臓器移植時の拒絶反応に対し革新的な治療法を提供できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Maeda Y, et al. Detection of self-reactive CD8⁺ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals. *Science*. 346:1536-1540, 2014.
- Ito Y, et al. Detection of T-cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease. *Science*. 346:363-368, 2014.
- Saito T, et al. Two FOXP3⁺CD4⁺ T-cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. *Nature Med*. 22: 679-684, 2016.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度 411,500 千円

【ホームページ等】

<http://exp.immunol.ifrec.osaka-u.ac.jp/>
shimon@ifrec.osaka-u.ac.jp

必要である。まず、胸腺での各 Treg 発生段階で、Treg 特異的 DNA 脱メチル化パターン、各種ヒストン修飾、オープンクロマチンの分布、遺伝子発現の差異を Treg ゲノム全体で解析する。特に、T 細胞抗原レセプターを介する刺激が、Foxp3 を含む Treg 特異的遺伝子の転写とエピゲノム変化を誘導するメカニズムを Treg 特異的スーパーエンハンサーの活性化を中心に解析する。TGF-β 存在下、通常 T 細胞を抗原刺激