

生物系



免疫抑制に関わる制御性T細胞の分子機構を解明

京都大学再生医科学研究所教授 坂口 志文

【研究の背景】

身体の正常な免疫系は、外部からの病原微生物などの非自己抗原に反応しますが、正常自己抗原には反応しません。この自己に対する免疫不応答(免疫自己寛容)が、正常個体でどのように確立され、どのように維持されるかを知ることは、免疫学のみならず、現代医学の重要な課題です。

免疫反応には、胸腺で作られるT細胞が関係していますが、これまで、私たちは、正常なヒト、動物個体中に生理的に存在する制御性T細胞を発見し、これが自己反応性T細胞の活性化・増殖を抑制して、免疫自己寛容の維持に積極的に関与していること、また、その異常が免疫自己寛容を破綻させ、自己免疫病、アレルギー、炎症性腸疾患の原因となることを証明しました。

しかしながら、制御性T細胞の発生、抑制の分子機構については、その多くが不明でした。

【研究の成果】

4年前、ヒトの遺伝性免疫疾患のひとつが、制御性T細胞の発生・機能を司る転写因子Foxp3の遺伝的異常によるものであることを明らかにしました。

Foxp3遺伝子を通常のT細胞に発現させるだけで、機能的に、制御性T細胞に転換可能であることから、Foxp3は、制御性T細胞の発生・機能におけるマスター制御分子であると考えられました(図1)。

このため、Foxp3による遺伝子制御の解析を進めた結果、Foxp3は、他の転写因子AML1/Runx1と結合することにより、免疫反応を引き起こすサイトカイン(情報伝達物質)の産生を減少させ、抑制機能を発揮することを明らかにしました。さらに、Foxp3とAML1/Runx1の結合を阻害すれば、抑制機能が減弱することもわかりました。

以上の結果は、Foxp3を発現する制御性T細胞の発生・機能を細胞、遺伝子レベルで量的、機能的に操作できる可能性を意味しています。

【今後の展望】

制御性T細胞を標的として、自己免疫病、アレルギーの新しい治療法・予防法の開発、移植臓器に対するより生理的・安全な免疫抑制法、あるいは、効果的な癌免疫療法、慢性感染症の治療法の開発が可能になると考えられ、国民医療への寄与が期待されます(図2)。

Foxp3⁺ 制御性T細胞による免疫自己寛容の維持

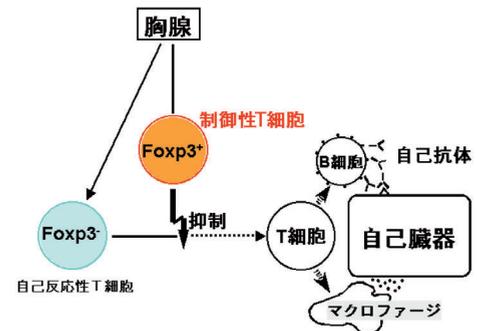


図1

制御異常としての免疫疾患

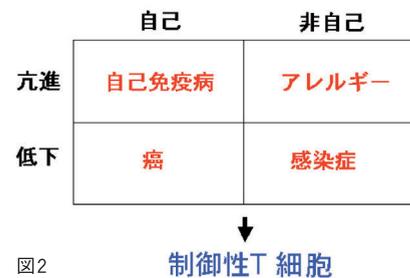


図2

【交付した科研費】

平成13～17年度 特定領域研究「制御性T細胞による免疫自己寛容維持機構の解析とその機能操作による自己免疫の修復」