

平成21年度 科学研究費補助金（特別推進研究）

研究進捗評価 現地調査報告書

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 (所属・職)	坂口 志文 (京都大学・教授)
-------	------------------------	------------------	--------------------

評価コメント (研究代表者へ開示)

本研究は研究代表者らが発見した制御性T細胞(Treg)の発生・分化・機能といった、Tregのバイオロジーの理解を深めることを目的とし、その医学的応用にも視点を広げている意欲的かつ独創的な研究である。

免疫応答の負の調節機構の理解は現代免疫学の最重要課題の一つであり、Tregの末梢における免疫寛容のメカニズムとその破綻に関する研究は、自己免疫疾患やアレルギーをはじめとする免疫病態の理解とその制御に繋がることから、国際的にも大きな注目を浴びるとともに熾烈な競争が続いている。

総論的には、本研究は順調に進展しており、依然、世界のトップを走っていると高く評価される。

具体的には、発生工学的手法、分子生物学的手法を駆使することによって、以下のような特筆すべき成果が挙げられている。

- (1) CTLA4分子のコンディショナルノックアウトマウスの作製に成功し、Tregの分化、機能に関する研究において大きな進展を見せている。本研究は自己免疫をはじめとする免疫病態の理解とともに、長年謎であった分子のシグナル伝達メカニズムにも新展開をもたらす可能性が高い。
- (2) Treg分化のマスター転写因子であるFoxp3とそれが関与する転写複合体構成因子の機能解明を推進し、複合体を構成する分子を複数同定、そのいくつかの分子に関してはTreg特異的なコンディショナルノックアウトマウスの作製にも成功した。解析は極めて順調に進み、多くの新知見が得られつつある。
- (3) T細胞抗原受容体からのシグナルに必須の役割を果たすチロシンキナーゼ遺伝子の発現量を操作できるマウスを確立し、ZAP-70を介したTreg及び通常のエフェクターT細胞の分化機構についての新知見が得られつつある。
- (4) ヒトのTregの解析を推進し、複雑性に富むTregのサブセットを同定、それらがヒトの免疫関連病態によって変動することを明らかにし、Tregの操作法の開発をも視野に入れた研究が進展しつつある。

以上、研究は計画どおり順調に進展していると判断され、その中には予想以上の展開をみせているものもあることから、今後の更なる発展が大いに期待される。

設備備品については、当初計画どおり購入され、極めて有効に活用されているため、本研究は極めて順調に推進されている。