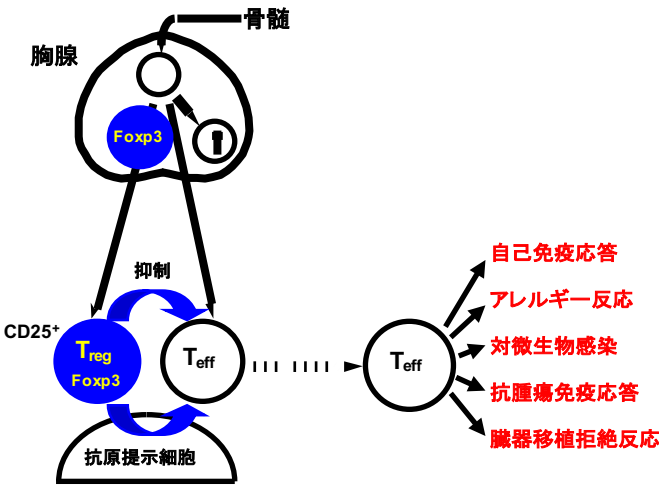


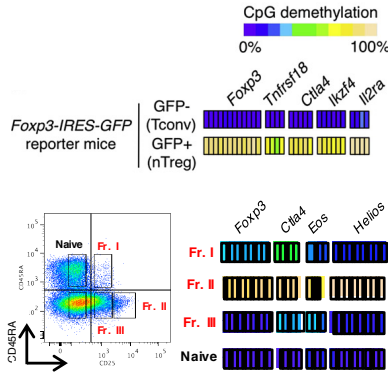
制御性T細胞(Treg)による様々な免疫応答の抑制的制御



実験免疫学分野・坂口研では、免疫自己寛容の重要な機序として、正常個体中に存在し、自己と反応するリンパ球の活性化・増殖を抑制する内在性制御性T細胞(Treg)を発見し、それが機能的、発生的に異なるT細胞群であり、その異常は免疫自己寛容を破綻させ、自己免疫病の原因となることを実験的に証明した。また、この内在性制御性T細胞の減少、機能の減弱によって有効な腫瘍免疫を誘導でき、逆に、制御性T細胞を強化すれば移植臓器に対する安定な免疫寛容が誘導可能であることを実験的に示した。さらに、自己免疫病、アレルギー、炎症性腸疾患を伴うヒトの遺伝性免疫疾患のひとつが、内在性制御性T細胞の発生・機能のマスター制御遺伝子Foxp3の異常によることを証明し、制御性T細胞の異常がヒトの免疫疾患の直接的原因となる可能性を明確に示した。同時に、この細胞群の発生・機能を細胞、遺伝子レベルで操作し、自己免疫病、アレルギーなどの免疫疾患の治療に応用できる可能性を開いた。制御性T細胞の研究は、ここ数年、自己免疫疾患、アレルギー、慢性感染症、臓器移植、癌免疫などの病的、生理的免疫応答の制御を目指して、世界中で活発、急速な進展をみせている。制御性T細胞の広汎な医療応用を目指して活発な研究を展開したいと考えている。

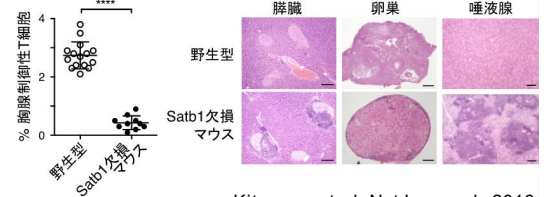
テーマ例: 制御性T細胞の発生・分化の解明 ~エピジェネティックな変化に着目して~

Tregはマスター遺伝子であるFoxp3を高発現する細胞として定義されているが、機能的に安定したTregの発生には、Foxp3発現に加えてTreg特異的なDNA脱メチル化が必須であることを見出した(右上図)。興味深いことに、ヒトTregにおいてもCD45RAとFoxp3で分画すると、抑制能を持つ機能的なTregであるFr.I(Naive Treg)やFr.II(Effector Treg)だけがTreg特異的なDNA脱メチル化が生じていることが解った(右下図)。このことから、機能的なTregの発生には、2つの独立した要素、すなわち Foxp3誘導とTreg型エピゲノム形成(DNA脱メチル化)が必要であることが明らかとなった。



Ohkura et al. Immunity 2012.

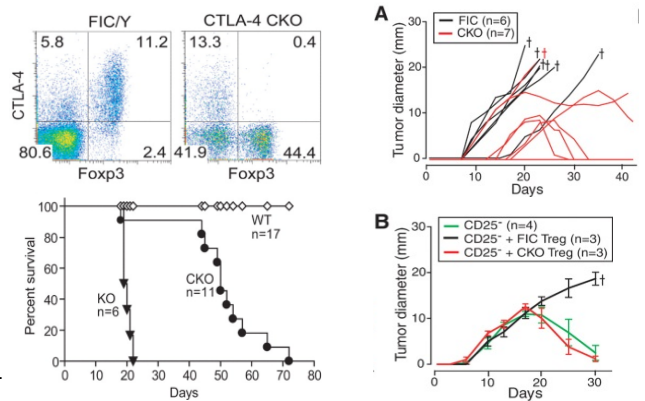
DNAの脱メチル化を含むTreg特異的なエピゲノム形成の分子機構の解明を試みた結果、ゲノムオーガナイザーとして知られている転写因子Satb1が重要であることを見出した。実際に、Satb1欠損マウスでは下図の様に胸腺Tregの発生が顕著に減少し、様々な臓器で深刻な自己免疫反応による炎症が起きることが明らかとなった。



Kitagawa et al. Nat Immunol. 2016

テーマ例: 制御性T細胞の機能発現機構の解明 ~遺伝子改変マウスを活用して~

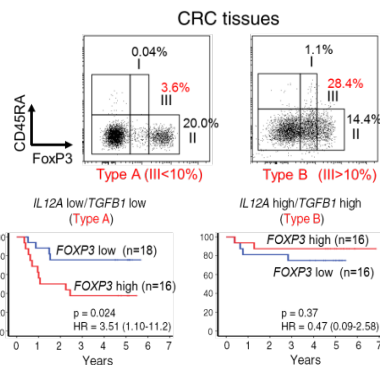
Tregにおける免疫抑制機能の分子機構を明確にするためには遺伝子改変マウスが有用である。当研究室では様々な遺伝子をTreg特異的に欠損したマウスを用いて実験を進めている。一例としてTregの抑制機能に極めて重要な分子であるCTLA-4をTreg特異的に欠損すると右図のように欠損マウスは自己免疫疾患によって致死となる。一方でこのマウスは抗腫瘍免疫は活性化しており、同種性移植した腫瘍の増殖は顕著に抑制される。つまりTregは免疫バランスの調節に重要な細胞であり、CTLA4という分子がその役割において必須であることが分かる。



Wing et al. Science 2008.

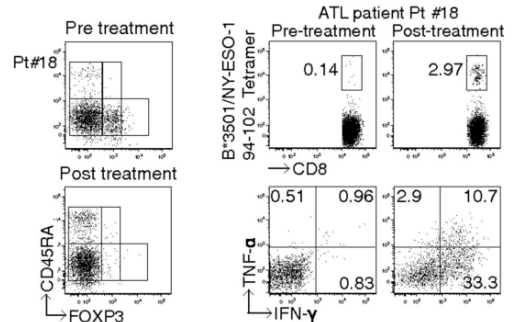
テーマ例: 制御性T細胞と抗腫瘍免疫応答の関連 ~腫瘍内Tregと臨床応用~

がんTregの関連は様々な研究が示しているが、Foxp3の発現のみを指標としても機能的Tregを解析する上では不十分であることが明らかになってきている。実際に大腸がんではFoxp3の発現パターンを基に病態を区別し、Foxp3と予後の相関を解析すると、機能的なTregであるFr.IIが多い検体ではFoxp3発現が高いほど予後が悪くなっている。



Saito et al. Nat. Med. 2016

Tregを標的とした癌治療の考え方としては、Tregを除去することで抗腫瘍免疫を活性化するという点である。例として腫瘍内Tregに高発現しているCCR4に対する抗体を用いてTregを除去すると、右図の様に抗腫瘍免疫の増強が認められる知見も得られている。



Sugiyama et al. PNAS. 2013