

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 制御性T細胞による新しい免疫制御法の開発

2. 研究代表者名： 坂口 志文（京都大学再生医科学研究所 教授）

3. 研究概要

正常個体中に生理的に存在するCD25+CD4+制御性T細胞は、様々な病的、生理的免疫応答を抑制的に制御する。その機能的異常は、ヒトの自己免疫疾患、アレルギーなどの原因となりうる。一方その免疫的操作により免疫疾患の治療、腫瘍免疫の惹起、移植免疫寛容の誘導が可能である。制御性T細胞の発生、機能の分子的基礎を解明し、ヒト免疫疾患の予防・治療、免疫応答制御への応用を目指す。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

内在性制御性T細胞の発生、機能のマスター制御遺伝子としてのFoxp3の発見とその機能の分子的基礎の解析、制御性T細胞の維持におけるIL-2の役割、制御性T細胞特異的細胞表面機能分子の探索など、着実な成果が上がっている。今後、制御性T細胞による抑制の分子機構、制御性T細胞特異的分子マーカーの検索など、さらなる研究の進展が期待される。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

制御性T細胞の発生、機能の分子的基礎を解析し、Foxp3による遺伝子制御が制御性T細胞の発生、機能の鍵となることを示し、その制御の分子的基礎の解析を進めた。一方IL-2は、制御性T細胞の末梢での維持に不可欠の分子であることを示した。これらの結果に基づき、正常マウス、ヒトT細胞へのFoxp3遺伝子導入による制御性T細胞の作製、IL-2操作による抗原特異的制御性T細胞の増殖が可能であり、それを用いた抗原特異的免疫寛容（移植免疫寛容）が誘導可能であることを示した。さらに、制御性T細胞の特異的マーカーあるいは制御の細胞表面分子を探索し、4型葉酸受容体などの分子を同定した。

今後、それらを用いて制御性T細胞の特異的操作により、病的、生理的免疫応答の強化法・弱化法についての研究などを進めており、制御性T細胞の総合的解明、臨床的意義などの更なる結果が期待される。

4-3. 今後の研究に向けて

制御性T細胞の研究は、ヒトの免疫応答制御を目指して、活発な研究が世界的に進んでおり、極めて競争の激しい分野となってきた。今後も、本研究がこの研究分野を先導し中心的な役割を果たすような発展を期待したい。エフェクター機構の分子メカニズム、抗原特異性、抑制に関与する分子機構の解明が急務である。制御性T細胞によるヒト免疫疾患の治療、予防、移植免疫、腫瘍免疫への応用の基礎を確立すべく研究のさらなる進展を期待したい。

4-4. 戦略目標に向けての展望

本研究の目的は、制御性T細胞によるヒトの免疫疾患の予防、治療、ヒトの免疫応答の制御の基礎を確立することにある。そのためには、制御性T細胞の発生、機能の分子的基礎を解明することが重要である。現在の研究の展開として、制御性T細胞の細胞レベルでの量的調節のみならず、小分子による制御性T細胞の分子レベルでの発生制御、機能制御が可能となり、新しい治療法、創薬の開発につながることを期待したい。

4-5. 総合的評価

現在の免疫学のトピックスの1つである制御性T細胞の発見者として、その後もその発生、分化、機能発現機構の解明において世界をリードする研究成果を挙げている。

制御性T細胞の発生、分化、機能発現に重要なFoxp3, CD25 (IL-2/IL-2R) などの因子の発見、Foxp3とAML1/Runx1の結合に依存する制御機構を明らかにした。自己免疫疾患の制御、腫瘍免疫療法、移植医療の糸口をつけた。今後、エフェクター機構の分子メカニズム、抗原特異性、抑制に関与する分子機構の解明などが急務であり、これらの分野の研究の進展が望まれる。

制御性T細胞の研究は、極めて競争の激しい分野となってきた。本研究が、今後もヒトへの応用に向けて、この研究分野を先導し中心的な役割を果たすような発展を期待したい。