

「免疫難病・感染症等の先進医療技術」

平成15年度採択研究代表者

坂口 志文

(京都大学再生医科学研究所 教授)

### 「制御性T細胞による新しい免疫制御法の開発」

#### 1. 研究実施の概要

CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞は、正常個体の末梢に生理的に存在する特異なT細胞集団であり、免疫応答を抑制的に制御する。この細胞集団の機能的異常は、ヒトの自己免疫疾患、アレルギーなどの直接原因となりうる。従って、この制御性T細胞群の機能を明らかにすれば、ヒト自己免疫病の新しい治療法につながる。また、制御性T細胞の機能を人為的に弱めて免疫応答を増強すれば、難治感染症や悪性腫瘍に対する免疫応答の増強による免疫療法の開発が可能となる。一方、制御性T細胞を抗原特異的に増強できれば、移植片に対して特異的免疫寛容状態を誘導できよう。そのため、本研究では、CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>制御性T細胞の産生機構、抑制機能を、分子レベル、細胞レベル、個体レベルで解明する。即ち、制御性T細胞上に発現する抑制機能分子、増殖・活性化に関与する分子を同定し、抑制機構、増殖・活性化機構を解明する。また、それらの胸腺内、末梢での発生・分化機構を解明する。その展開として、制御性T細胞による自己免疫病治療法の開発、制御性T細胞機能の強化による移植免疫寛容導入法、あるいは減弱による腫瘍免疫誘導法、さらに制御性T細胞機能の操作による感染症・アレルギー治療法を開発する。さらに、これらの方法を用いて前臨床的研究につなげる。

#### 2. 研究実施体制

本研究はすべて、坂口志文グループで行う。

研究実施項目：

- (1) 制御性T細胞上に発現する抑制機能分子の同定。
- (2) 制御性T細胞の増殖・活性化に関与する分子の同定と増殖・活性化機構の解明。
- (3) 制御性T細胞の胸腺内発生・分化機構の解明。
- (4) 制御性T細胞による自己免疫病治療法の開発。
- (5) 制御性T細胞機能の強化による移植免疫寛容導入法の開発。
- (6) 制御性T細胞機能の減弱による腫瘍免疫誘導法の開発。
- (7) 制御性T細胞機能の操作による感染症・アレルギー治療法の開発。

#### 4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

##### (1) 論文発表

- Dittmer, U., He, H., Messer, R. J., Schimmer, S., Olbrich, A. R., Ohlen, C., Greenberg, P. D., Stromnes, I. M., Iwashiro, M., Sakaguchi, S., Evans, L. H., Peterson, K. E., Yang, G., Hasenkrug, K. J.: Functional impairment of CD8<sup>+</sup> T cells by regulatory T cells during persistent retroviral infection. *Immunity*. 20: 1-20, 2004.
- Suri, A., Shimizu, J., Katz, J. D., Sakaguchi, S., Unanue, E. R., and Kanagawa, O.: Regulation of autoimmune diabetes by non-islet-specific T cells - a role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Eur. J. Immunol.* 34: 447-454, 2004.
- Kajiura, F., S. Sun, T. Nomura, K. Izumi, T. Ueno, Y. Bando, N. Kuroda, H. Han, Yi Li, A. Matsushima, Y. Takahama, S. Sakaguchi, T. Mitani and M. Matsumoto. 2004. NF- $\kappa$ B-inducing kinase establishes self-tolerance in a thymic-stroma dependent manner. *J. Immunol.* 172: 2067-2075, 2004.
- Choi, B. K., Bae, J. S., Choi, E. M., Kang, W. J., Sakaguchi, S., Vinay, D. S., and Kwon, B. S. 2003. 4-1BB-dependent inhibition of immunosuppression by activated CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells. *J. Leukoc. Biol.* 75: 785-791, 2004.
- Sakaguchi, S.: Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Ann. Rev. Immunol.* 22:531-562, 2004.
- Zhang, X., Koldzix, D.J., Izikson, L., Reddy, J., Nazareno, R. F., Sakaguchi, S., Kuchroo, V. K., and Weiner, H. L. IL-10 is involved in the suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Int. Immunology.* 16: 1-8, 2004.
- Fehervari, Z., and Sakaguchi, S.: Development and function of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells. *Curr. Opinion in Immunol.* 16:203-208, 2004.
- Fehervari, Z. and Sakaguchi, S.: A paragon of self-tolerance:Regulatory T cells and the control of immune responses. *Arthritis Res. Ther.* 6: 19-25, 2004.