

「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」
平成 24 年度採択研究代表者

H26 年度 実績報告書

坂口 志文

大阪大学 WPI 免疫学フロンティア研究センター
教授

制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発

§ 1. 研究実施体制

(1) 「坂口」グループ

- ① 研究代表者: 坂口 志文 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター、教授)
- ② 研究項目: 制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発

§ 2. 研究実施の概要

制御性T細胞(Regulatory T cell、以下 Treg と略)は、異常・過剰な免疫反応の抑制機能に特化したT細胞群であり、免疫自己寛容、免疫恒常性の維持に不可欠である。Treg は転写因子 Foxp3 を特異的に発現し、Foxp3 の遺伝子変異は、ヒトの IPEX 症候群に見られるように、重篤な自己免疫疾患、炎症性腸炎、アレルギーを惹起する。本研究では、Treg による慢性炎症の抑制的制御機構の解明と、それを標的とした免疫応答の制御技術の開発をめざしている。特に、自己免疫病、臓器移植、アレルギー等におけるTregの役割の解明と、Tregの増殖また抑制機構の強化による自己免疫、移植臓器拒絶、アレルギーの抑制を目的としている。

Treg で特異的に発現される Foxp3 遺伝子は、通常 T 細胞(Tconv)に強制発現させると抑制活性を誘導できる。これら知見に基づき、Foxp3 は Treg の発生・機能を司るマスター遺伝子とされてきた。しかし、我々の最近の研究により、Treg 分化には Foxp3 発現以外に、Treg 特有のエピゲノムの成立が必要であることが明らかになりつつある。本年度、Treg 発生・分化の鍵となる Treg 特異的エピゲノムの解析を推し進めた。Treg および活性化 T 細胞、ナイーブ T 細胞の全ゲノム DNA メチル化解析やヒストン修飾解析をおこない、Treg 分化に必須なエピゲノム変化の詳細を解析し、Treg 分化の鍵となる変化を特定した。

次に Treg による慢性炎症の抑制的制御の強化法を目的に、Treg が常に高発現する免疫制御性 CTLA-4 分子を中心に、Treg により抑制された Tconv の細胞運命、および B 細胞抗体産生に対する抑制能を解析した。Treg によって制御された抗原提示細胞は CD80/CD86 など免疫共刺激分子の発現が抑制され、このような抗原提示細胞によって抗原提示を受けた T 細胞は、アナジー(免疫不活化)状態を誘導されることをヒト末梢血 T 細胞を用いて試験管内で明らかにした。また、自己抗原特異的 CD8⁺ T 細胞が、健康人の体内で相同のアナジー状態にあることを示した(Maeda et al., 2014 Science)。また Treg による B 細胞抗体産生の免疫抑制では、CTLA-4 を介して、B 細胞の抗体産生プラズマ B 細胞への分化を抑制していることを示した。この結果は、CTLA-4 を標的とするワクチン療法の効果増強法の開発につながると考えられる(Wing et al., 2014 Immunity)。

さらに、自己免疫病動物モデルを用いて、病変惹起能を有する自己反応性 T 細胞が認識する自己抗原を同定するシステムを確立した。このシステムにより同定された自己抗原タンパク質 RPL23A に対して、約17%の関節リウマチ患者で T 細胞自己反応性が認められた(Ito et al., 2014 Science)。

これらの結果は、Treg による慢性炎症の新しい制御法を開発する上で、機能的に安定な Treg の作製、および Treg を介した免疫抑制法の開発に重要である。

1. Maeda Y, Nishikawa H, Sugiyama D, Ha D, Hamaguchi M, Saito T, Nishioka M, Wing JB, Adeegbe D, Katayama I, Sakaguchi S. Detection of self-reactive CD8⁺ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals. *Science*. 346:1536-1540, 2014.
2. Ito Y, Hashimoto M, Hirota K, Ohkura N, Morikawa H, Nishikawa H, Tanaka A, Furu M, Ito H, Fujii T, Nomura T, Yamazaki S, Morita A, Vignali DA, Kappler JW, Matsuda S, Mimori T, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Detection of T-cell responses to

- a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease. *Science*. 346:363-368, 2014.
3. Wing JB, Ise W, Kurosaki T, Sakaguchi S. Regulatory T-cells control antigen-specific expansion of Tfh cell number and humoral immune responses via the coreceptor CTLA-4. *Immunity*. 41:1013-1025,2014.