

平成27年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：制御性T細胞による慢性炎症制御技術の開発
3. 研究開発代表者：国立大学法人大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授 坂口志文
4. 研究開発の成果：

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やクロマチン構造を解析し、Treg 分化の鍵となる変化を特定した。特に Treg 特異的なスーパーエンハンサー領域の成立とその機序の解明は本研究の重要な進展であり、今後の Treg 分化・機能維持および炎症病態制御に関する研究に大きく寄与すると考える。

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 による免疫反応抑制機構の解明を進めた。特に CTLA-4 による B 細胞および抗原提示細胞の機能抑制について CD80/86-GFP 融合タンパク発現細胞株を作製し分子レベルでの検討を進めている。また、分泌型 CTLA-4 の生理的機能に着目した検討も進めており、遺伝子改変マウスを用いて分泌型 CTLA-4 の炎症抑制作用とその機序を明らかとしつつある。

また、T 細胞が自己反応性 TCR レパートアを獲得する分子機構に関して、最近確立した ZAP-70 機能喪失変異マウスでは TCR レパートアが自己反応性に強く偏移し、同時に Treg 産生が阻害され、自己免疫病を含む免疫疾患が自然発症することを見出した。この ZAP-70 変異の程度に依存した Treg 産生阻害および自己反応性 T 細胞の産生機序を解明し、新たな慢性炎症モデルとしての評価を進めている。

これらの結果は、Treg による慢性炎症の新しい制御法の開発に寄与する