

PRESS RELEASE (2026/3/25)

自然免疫細胞 ILC3 分化を制御する ROR γ t 遺伝子の 「段階的スイッチ機構」を発見

ILC3 分化を制御する新たな遺伝子制御機構を解明 – 感染症制御やアレルギー疾患への応用に期待 –

ポイント

① ILC3^(※1) 分化を制御する ROR γ t 遺伝子の新たな発現制御機構を発見

ILC3 の分化に必須の転写因子 ROR γ t^(※2) 遺伝子が、分化段階ごとに異なるシス制御領域^(※3) によって段階的に活性化されることを明らかにしました。

② 自然免疫細胞と獲得免疫細胞で異なる遺伝子制御機構を解明

ILC3 などの自然免疫系細胞と、胸腺細胞や Th17 細胞^(※4) などの獲得免疫系細胞では、ROR γ t 遺伝子発現の制御に利用されるシス制御領域が異なることを示しました。

③ 感染防御や炎症性腸疾患治療への応用に期待

ROR γ t 遺伝子発現の制御による ILC3 分化誘導は、粘膜バリア機能や免疫組織形成の強化を通じて、感染症防御や炎症性腸疾患治療への応用が期待されます。

概要

自然免疫を担う 3 型自然リンパ球 (ILC3) は、腸管などの粘膜組織において病原体防御や免疫組織形成に重要な役割を果たします。ILC3 の分化には転写因子 ROR γ t が必須ですが、その遺伝子発現がどのように制御されているかは十分に理解されていませんでした。

九州大学生体防御医学研究所の澤新一郎教授、九州大学大学院医学系学府の福井卓磨氏 (兼: 日本学術振興会 研究員) らの研究グループは、自然免疫系および獲得免疫系の各免疫細胞の分化過程において、ROR γ t 遺伝子領域のクロマチンアクセス性^(※5) の変化を ATAC-seq^(※6) により経時的かつ細胞種横断的に解析しました。さらに、バイオインフォマティクス解析^(※7) により、ROR γ t 遺伝子発現を直接制御する上流の転写因子ネットワークを同定するとともに、転写因子結合塩基配列に変異を導入した遺伝子改変マウスを作製してその機能を検証しました。その結果、ILC3 への分化過程において ROR γ t 遺伝子が、分化段階ごとに異なるシス制御領域によって段階的に活性化されることを明らかにしました。本研究は、自然リンパ球分化を支える階層的な遺伝子制御機構の存在を示すものです。

本成果は、ROR γ t 遺伝子発現の制御を介した ILC3 分化の人為的誘導という新たな免疫制御戦略の基盤となる可能性があります。将来的には、粘膜バリア機能の強化や免疫組織形成の促進を通じて、感染防御や炎症性腸疾患などの治療への応用が期待されます。

本成果は米国の免疫学専門誌「Immunity」に 2026 年 3 月 25 日 (水) 午前 0 時 (日本時間) に掲載されました。

研究者からひとこと:

自らが 16 年前に発見に携わった ILC3 について、マスター制御因子 ROR γ t の発現制御機構という本質的な問いに向き合うことができ、楽しい研究時間を過ごせました。細胞種ごとに異なるメカニズムで ROR γ t の発現が精緻に制御される仕組みを垣間見ることができ、免疫システムや発生メカニズムの奥深さに改めて感動しました。(澤新一郎)

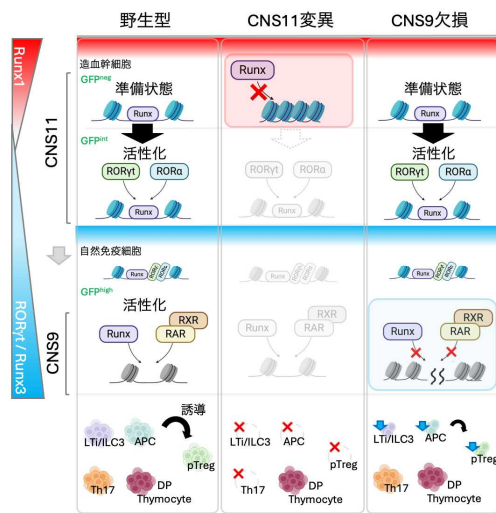


図. 細胞の分化段階における ROR γ t 発現制御機構の違い

免疫細胞の分化初期段階において *CNS*^(※8) 11 へのアクセス性の担保が ROR γ t 発現を誘導するために必要。一方、分化後期においては *CNS*9 への転写因子結合が ILC3 などの自然免疫系細胞の ROR γ t 発現誘導および、ROR γ t 陽性抗原提示細胞(APC)依存的な末梢制御性 T 細胞(pTreg)^(※9) の分化に重要。

【研究の背景と経緯】

3 型免疫応答とは、好中球を主体とした細菌や真菌からの感染防御に加え、自己免疫疾患の病態形成にも関与する免疫応答の総称です。免疫の活性化によって感染防御力を高める一方で、免疫抑制によって自己免疫疾患を防ぐという、相反する方向の免疫応答を適切に制御することは、臨床において極めて重要な課題です。

ILC3 と呼ばれる自然免疫系リンパ球や、Th17 細胞などの獲得免疫系リンパ球は、3 型免疫応答の司令塔として機能します。転写因子 ROR γ t は、これらのリンパ球の分化に必須の役割を担うマスター制御因子として知られています。しかし、3 型免疫応答の根幹をなす ROR γ t 遺伝子が、どのような制御機構によって発現するのかについては、これまで詳細には解明されていませんでした。

【研究の内容と成果】

本研究では、自然免疫系および獲得免疫系の各免疫細胞の分化過程において、ROR γ t 遺伝子領域のクロマチンアクセス性がどのように変化するかを、ATAC-seq を用いて経時的かつ細胞種横断的に解析しました。さらに、バイオインフォマティクス解析により、ROR γ t 遺伝子発現を直接制御する上流の転写因子ネットワークを同定しました。

その結果、ILC3 およびその近縁細胞である胎仔 LTI 細胞、ROR γ t 陽性抗原提示細胞(APC)などの自然免疫系細胞と、Th17 細胞や制御性 T 細胞などの獲得免疫系細胞では、ROR γ t 遺伝子発現の制御に利用されるシス制御領域が異なる可能性が示されました。

さらに、候補となるシス制御領域に変異を導入した各種マウスを作製し、それらの機能を検討しました。その結果、(1) 未分化段階の細胞では ROR γ t 遺伝子領域の *CNS*11 と呼ばれるシス制御領域に転写因子複合体 RUNX/CBF β ^(※10) が結合することが、胸腺細胞以外の全ての ROR γ t 陽性免疫細胞の分化に必須であり、迅速な 3 型免疫応答の成立に重要な役割を果たすことが明らかになりました。

一方で、(2) *CNS*9 への RUNX/CBF β などの転写因子結合は、分化の方向性が確立した ILC3 における恒常的な ROR γ t 発現に重要であるだけでなく、ROR γ t 陽性 APC の分化に必須であることが明らかになりました。*CNS*9 に変異を導入したマウスでは、腸管における ROR γ t 陽性制御性 T 細胞(Treg)分化が障害され、2 型免疫応答^(※11) が主体となる潰瘍性大腸炎のモデルである Oxazolone 誘導性大腸炎が増悪することが確認されました。

これらの結果は、3 型免疫応答のマスター制御因子である ROR γ t が、自然免疫系免疫細胞において階層的な遺伝子制御機構を経て発現誘導されることを示すとともに、制御性 T 細胞の分化誘導を介して間接的に 2 型免疫応答を抑制する可能性を示唆するものです。

【今後の展開】

本研究は、ROR γ t 遺伝子の階層的シス制御カスケードという新しい遺伝子制御原理を示すとともに、2 型免疫応答も間接的に制御する可能性を明らかにしました。この発見は、自然リンパ球分化の分子基盤に新たな理解をもたらすとともに、粘膜免疫の制御を標的とした感染症防御や炎症性腸疾患、アレルギー疾患に対する新たなアプローチにつながる可能性があります。

【用語解説】

(※1) ILC3 (3 型自然リンパ球)

自然免疫に属するリンパ球で、粘膜での感染防御に重要。

(※2) 転写因子 ROR γ t

免疫細胞の分化を制御する遺伝子発現の調節因子。

(※3) シス制御領域

遺伝子の近くに存在し、その発現を調整する DNA 配列。

(※4) Th17 細胞

獲得免疫に属し、3 型免疫応答を担う T 細胞。

(※5) クロマチンアクセス性

DNA の“開き具合”を表し、遺伝子が働きやすいかどうかの目安。

(※6) ATAC-seq

DNA の開きやすさ (クロマチン状態) を解析する手法。

(※7) バイオインフォマティクス解析

遺伝子などのデータをコンピュータで調べ、生命の仕組みを読み解く方法。

(※8) CMS (Conserved non-coding sequence)

タンパク質をコードしないものの進化的に高度に保存された DNA 配列で、エンハンサーなどの遺伝子制御領域として機能する。

(※9) 制御性 T 細胞 (Treg)

免疫反応を抑える働きを持つ T 細胞。

(※10) RUNX/CBF β

遺伝子発現を制御する転写因子複合体の一種。

(※11) 2 型免疫応答

アレルギーや寄生虫防御などの好酸球を主体とする免疫応答。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 24KJ1772、JP23K27428、JP17K15588、JP21K08417、JP22J40144、JP24K18471、JST ムーンショット【JPMJMS2025】、日本医療研究開発機構 (AMED) PRIME【JP19gm6310005】の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌: Immunity

タイトル: A hierarchical *Rorc*(γ t) cis-regulatory cascade orchestrates differentiation of ROR γ t⁺ innate immune cells

著者名: Takuma Fukui, Miyuki Watanabe, Reo Kobayashi, Taisho Yamada, Kenta Nakano, Kaori Tanaka, Akihito Harada, Tadashi Okamura, Koh-Hei Sonoda, Yasuyuki Ohkawa, Eriko Sumiya, Ruiqi

Shao, Mikita Suyama, Ichiro Taniuchi, Satoshi Kojo, and Shinichiro Sawa
DOI : 10.1016/j.immuni.2026.02.002

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 教授 澤 新一郎 (サワ シンイチロウ)

TEL : 092-642-6962 FAX : 092-642-6972

Mail : sawa.shinichiro.353@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

Kyushu
University **VISION 2030**
総合知で社会変革を牽引する大学へ