

制御性 T 細胞の発生に関する重要な発見

大阪大学免疫学フロンティア研究センター (WPI-IFReC) の坂口志文教授らの研究グループは、免疫寛容に重要な働きをする制御性 T 細胞の発生と機能発現に関する重要な成果を発見しました。

<制御性 T 細胞とは>

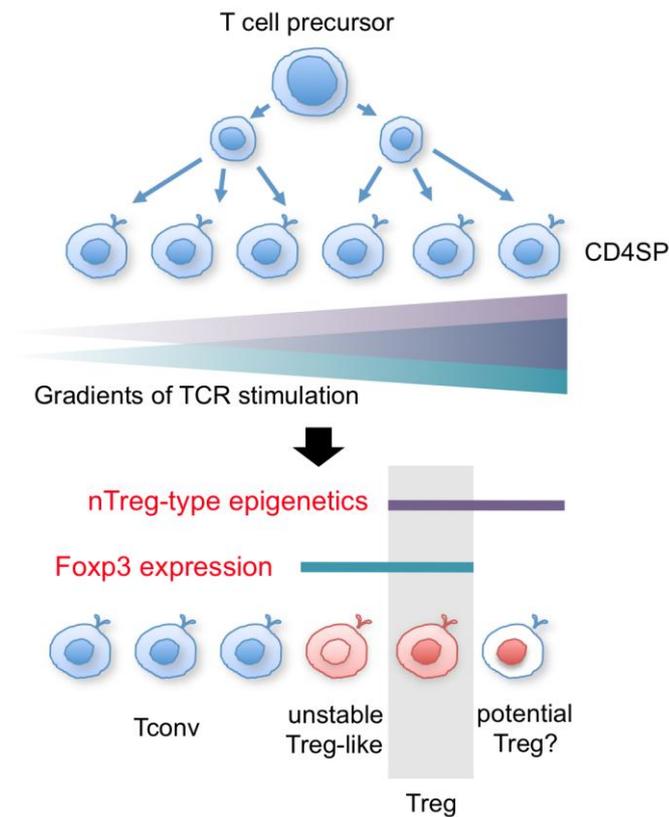
免疫系は、自己と非自己を区別し、非自己を排除する仕組みにより成り立っています。免疫恒常性の維持には、自己に対する免疫寛容や過剰な免疫反応の抑制が必要であり、これらの機能を司る細胞群が制御性 T 細胞 (Treg 細胞) です。Treg 細胞は、正常個体中の T リンパ球の約 10%をしめ、免疫抑制機能を発揮し、異常、過剰な免疫反応を抑制することで免疫自己寛容、免疫恒常性を維持しています。Treg 細胞は CD4⁺ T 細胞群に属し、転写因子 Foxp3 を発現しています。

<今回の成果の解説>

現在、Foxp3⁺ T 細胞を Treg 細胞として定義する考え方が広く一般に普及しています。しかし正確には、Foxp3 発現細胞は Treg 細胞と同一ではありません。細胞系譜を決定する要素は、タンパク質発現の有無ではなく、遺伝形質としての非ゲノム情報、すなわちエピジェネテックス情報にあります。本論文では、全ゲノムにわたる Treg 細胞の DNA メチル化パターンを解析し、Treg 細胞には Treg 特異的な DNA メチル化パターンがあることを明らかにしました。

さらに、この Treg 特異的 DNA メチル化パターン形成は Foxp3 発現誘導とは独立の事象として成立し、Treg 機能発現、全遺伝子発現パターンの形成、Treg 細胞の維持安定に必須な要素であることも明らかにしました。これらは、Treg 細胞の発生には、2 つの独立した要素、すなわち Foxp3 誘導と Treg 型エピゲノム形成が必要であり、この両者がそろった細胞のみが完全な Treg 細胞となることを示しています。

本研究により、自己免疫疾患治療を見据えた Treg 誘導においては、従来の Foxp3 誘導を中心とした考え方では不十分であり、Treg 型エピゲノム誘導による完全な分化誘導こそが重要であることが解りました。

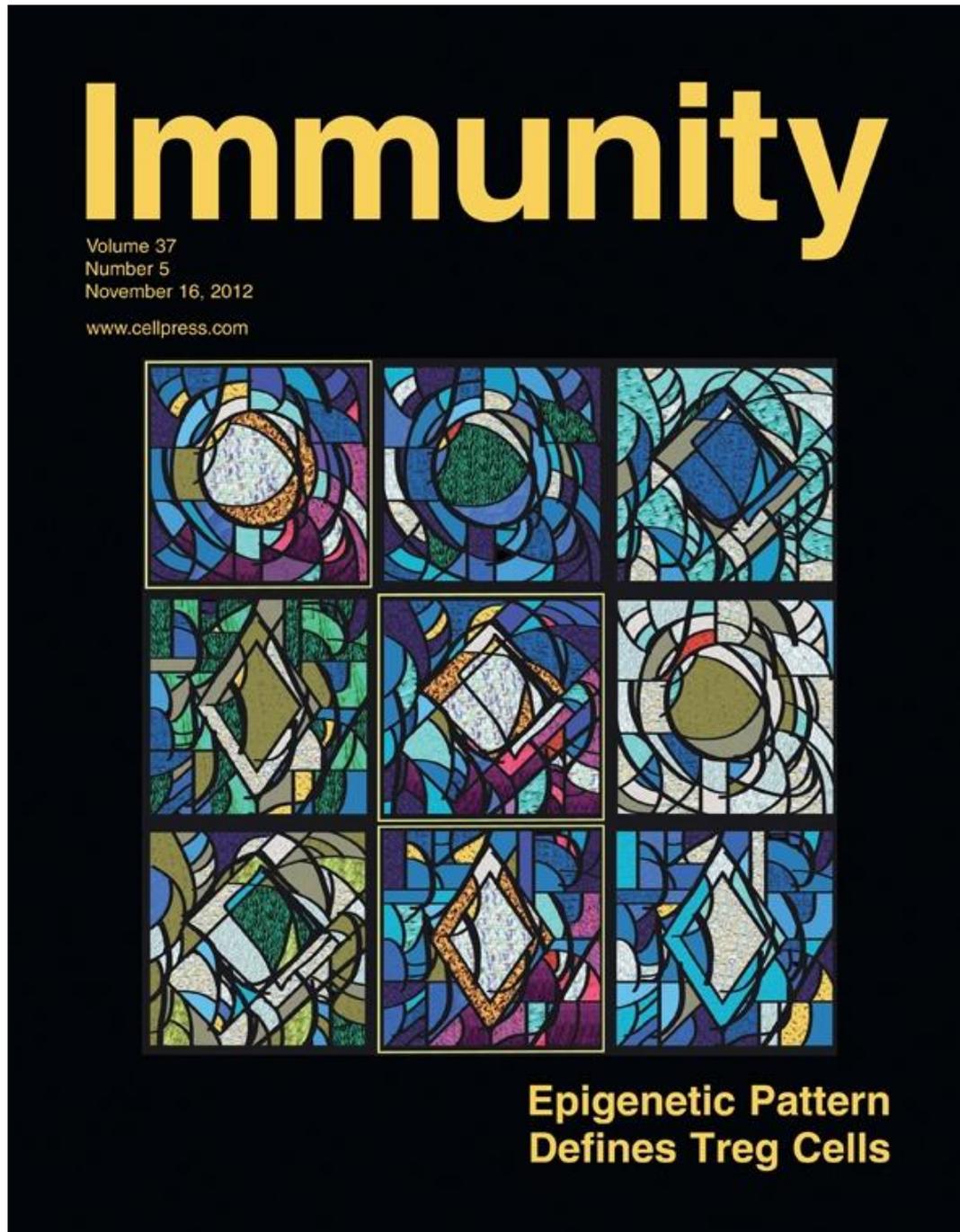


< 論文の情報 >

- Ohkura N, Hamaguchi M, Morikawa H, Sugimura K, Tanaka A, Ito Y, Osaki M, Tanaka Y, Yamashita R, Nakano N, Huehn J, Fehling HJ, Sparwasser T, Nakai K, Sakaguchi S. "T Cell Receptor Stimulation-Induced Epigenetic Changes and Foxp3 Expression Are Independent and Complementary Events Required for Treg Cell Development" *Immunity* 37:785-99, 2012.

「制御性 T 細胞の発生には、TCR 刺激によるエピジェネティックな変化と Foxp3 の誘導が必要である」

本研究は *Immunity* 誌 2012 年 11 月号の表紙として取り上げられました。この表紙図案は IFReC の大倉永也准教授の作品で、制御性 T 細胞は細胞表面分子やサイトカイン放出などの外見（線描で表現）では判断できず、内面の情報すなわちエピゲノム（ペインティングパターンで表現）によって同定できることを表したものです。



Immunity 37(5), 2012. の表紙