

制御性 T 細胞の発生を促進する新たなタンパク質を発見

～自己免疫疾患に対する画期的な治療法開発に期待～

キーワード：制御性 T 細胞、胸腺分化、MBD3、エピジェネティック制御、自己免疫疾患、SDGs

【研究成果のポイント】

- ◆ 胸腺において制御性 T 細胞 (Treg)※¹ が胸腺細胞から発生(分化)する際に、クロマチン制御因子 MBD3※² が、転写活性化により CD25 発現を誘導し、Treg 前駆細胞(Pre-tTreg)への分化を促進することで胸腺 Treg の発生に寄与することを明らかに。
- ◆ Treg の分化には、転写因子である Foxp3※³ の発現だけでなく、Treg 特徴的なエピジェネティック制御※⁴ が重要であるが、その詳細な分子機構は不明であった。
- ◆ T 細胞において MBD3 を欠損するマウスは、胸腺 Treg 分化の選択的阻害を介して、致死的な多臓器自己免疫疾患を引き起こすことを発見。MBD3 が胸腺 Treg の分化過程において、Il2ra 遺伝子座※⁵ の Treg 特異的エンハンサー※⁶ を介して転写を活性化することで、CD25 の発現を誘導することを見出した。
- ◆ 胸腺 Treg の IL-2/CD25 シグナル依存性を標的とした新たな分化制御法が将来的に確立されれば、様々な免疫関連疾患に対する画期的な治療法の開発につながることを期待される。

❖ 概要

大阪大学免疫学フロンティア研究センター (WPI-IFReC) の Long Jia 特任研究員(常勤)、市山健司 特任准教授(常勤)、坂口志文 特任教授(常勤)らの研究グループは、クロマチン制御因子である MBD3 が胸腺 Treg 分化過程において、Treg 特異的な Il2ra エンハンサーを介した転写活性化により CD25 発現を誘導し、Treg 分化を促進することを見出しました。

これまで、Treg 特異的なエンハンサー形成の異常が Treg 分化不全を介して自己免疫疾患を引き起こすことを報告してきましたが、一般的なエピジェネティック制御機構の異常が、なぜ他の T 細胞よりも選択的に Treg 分化を障害するのかは不明でした。

研究グループは、T 細胞特異的に MBD3 を欠損させると、胸腺 Treg の分化が選択的に障害され、マウスが致死的な多臓器自己免疫疾患を発症することも明らかにしました。

この結果から、IL-2/CD25 シグナルへの依存度が高い胸腺 Treg は、他の T 細胞集団と比較してエピジェネティックな制御異常の影響を受けやすい可能性が示唆されました(図1)。今後、Treg の高い IL2/CD25 シグナル依存性を標的とした免疫応答制御法の開発が期待されます。

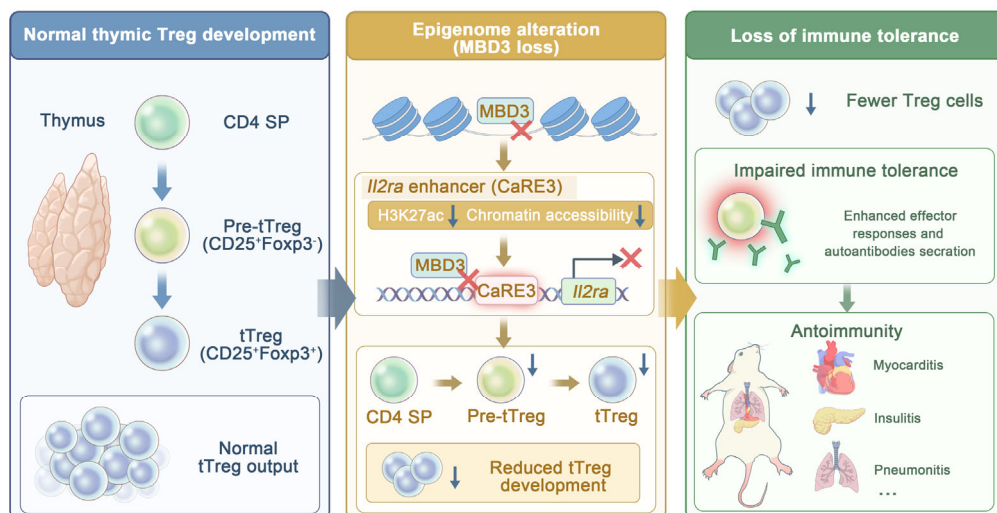


図1: 本研究成果の概要

胸腺において、Treg は CD4 陽性細胞から、CD25 陽性 Treg 前駆細胞(Pre-tTreg)を経て、最終的に Foxp3 を発現した胸腺 Treg へと分化する。MBD3 欠損により、Treg 特異的な Il2ra エンハンサー (CaRE3) のクロマチンアクセシビリティが低下し、CD25 の発現が抑制されることで Pre-tTreg への分化障害が生じる。その結果、胸腺 Treg の割合が減少し、免疫寛容が破綻することでマウスが致死的な多臓器自己免疫疾患を発症する。

❖ 研究の背景

Treg は免疫自己寛容の確立・維持に必須であり、大部分は胸腺で分化します。Treg 分化には、Treg 特異的転写因子 Foxp3 に加え、エピジェネティック制御が重要であり、これらが Treg 系列への分化と機能的安定性を規定することが知られています。これまでに我々は、Treg 特異的なエンハンサー形成の異常が Treg 分化不全を介して自己免疫疾患を引き起こすことを報告してきました。しかし、一般的なエピジェネティック制御機構の異常が、なぜ他の T 細胞よりも選択的に Treg 分化を障害するのかは不明でした。

❖ 研究の内容

Treg における MBD3 の役割を明らかにするため、T 細胞特異的に MBD3 を欠損する遺伝子改変マウス ($Cd4^{Cre}Mbd3^{f/f}$ マウス) を作製し、その表現型を解析したところ、 $Cd4^{Cre}Mbd3^{f/f}$ マウスは野生型マウス ($Cd4^{Cre}$) と比較して早期に死亡することが明らかとなりました (図 2A)。そこで、早期死亡の原因を探るため、脾臓や肺、胃に存在するリンパ球の数をヘマトキシリン・エオジン染色※7 (HE 染色) により測定した結果、 $Cd4^{Cre}Mbd3^{f/f}$ マウスの各種組織では顕著な炎症細胞浸潤が認められました (図 2B)。

さらに、 $Cd4^{Cre}Mbd3^{f/f}$ マウスの血中では自己抗体の過剰産生も確認できたことから、 $Cd4^{Cre}Mbd3^{f/f}$ マウスは自然発生的に多臓器自己免疫疾患を発症することが示唆されました。 $Cd4^{Cre}Mbd3^{f/f}$ マウスが自己免疫疾患を発症したことから、このマウスの胸腺における Treg の割合を確認したところ、 $Cd4^{Cre}$ マウスと比較して $Cd4^{Cre}Mbd3^{f/f}$ マウスでは Treg 前駆細胞および Treg の割合が減少することを見出しました (図 2C)。このことから、**MBD3 が欠損すると胸腺 Treg の分化が障害され、その結果、自己免疫疾患を発症する可能性が示唆されました。**

次に、 $Cd4^{Cre}Mbd3^{f/f}$ マウスでは、CD25 陽性である Treg 前駆細胞への分化障害が認められたため (図 2C)、MBD3 が CD25 の発現を制御すると予想し、*Il2ra* 遺伝子のエピジェネティック制御における MBD3 の役割を検証しました。その結果、MBD3 は Treg 特異的なエンハンサーである CaRE3 に結合すること、そして MBD3 欠損細胞では、CaRE3 におけるクロマチンアクセスビリティおよびエンハンサー活性が顕著に低下することが明らかになりました (図 2D,E)。以上の結果から、**MBD3 は Treg 分化の初期段階で、*Il2ra* 遺伝子の Treg 特異的エンハンサーのクロマチン構造をオープン型にリモデリングし、転写活性の増強を介して CD25 の発現を促進することが示唆されました。**

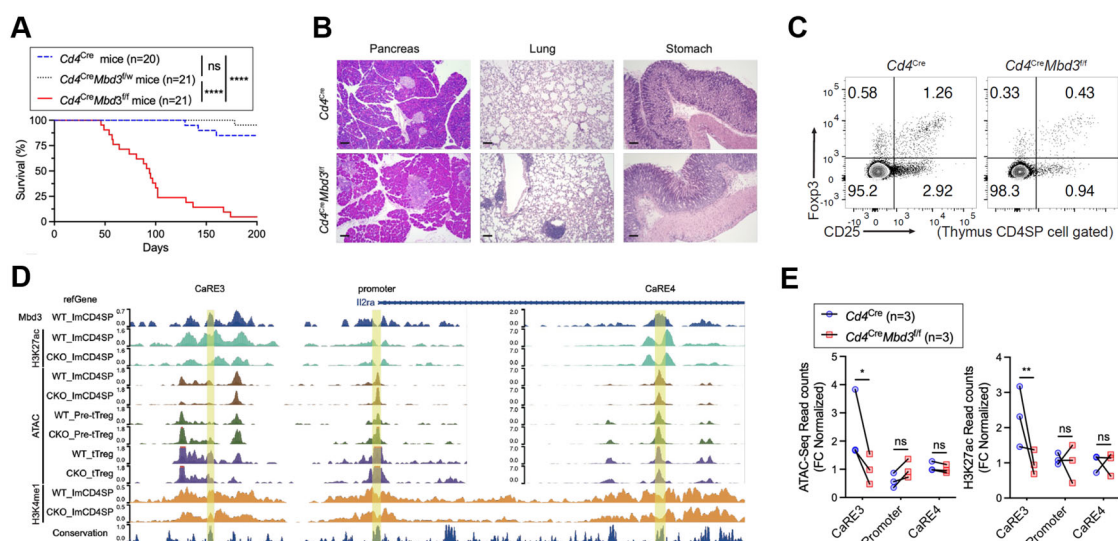


図 2: T 細胞特異的 MBD3 欠損マウスの表現型解析

A) 各種マウスの生存曲線。MBD3 欠損マウス (赤線) は野生型マウス (黒線) と比較して早期に死亡する。B) 各種組織に浸潤したリンパ球の HE 染色。MBD3 欠損マウス (下段) は野生型マウス (上段) と比較して多くの炎症細胞浸潤が見られる。C) 胸腺における Treg 前駆細胞 (右下枠) および Treg (右上枠) の割合。MBD3 欠損マウスでは Treg 前駆細胞および Treg の割合が減少する。D,E) *Il2ra* 遺伝子座のエピゲノム状態。MBD3 は Treg 特異的エンハンサーである CaRE3 に結合する。また MBD3 欠損により、CaRE3 のクロマチンアクセスビリティおよびエンハンサー活性が低下する。

❖ **本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)**

2025 年の坂口志文教授のノーベル生理学・医学賞の受賞以降、Treg に対する関心はますます高まっており、その分化や機能を制御する分子機構の解明を目指した基礎研究に加え、Treg を操作および標的とする治療法の開発など、臨床応用に向けた研究も世界的に注目が集まっています。本研究成果に基づいて、**Treg のシグナル依存性を標的とした分化制御法が確立されれば、自己免疫疾患を中心とした様々な免疫関連疾患に対する画期的な治療法の開発に繋がる**ことが期待できます。

❖ **特記事項**

掲載誌: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America(オンライン)、2026 年 10 月 15 日(木)

タイトル: “Autoimmunity induced by epigenome alteration affecting thymic Treg cell development”

著者名: Jia Long, Jun Huang, Masaya Arai, Yamami Nakamura, Norihisa Mikami, Kenji Ichiyama* and Shimon Sakaguchi* (*; corresponding)

DOI: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2626262123>

なお、本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業(JSPS)(16H06295、24H00610、24K02295)、日本医療研究開発機構(AMED)(18gm0010005)、日本科学技術振興機構(JST)(JPMJSP2138)、大塚製薬株式会社、第一三共生命科学研究振興財団の支援を受けて行われました。

❖ **用語説明**

※1 **制御性 T 細胞 (Treg)**

積極的に抑制性の応答を促す CD4 陽性ヘルパー T (Th) 細胞の一種。胸腺で分化し、免疫自己寛容の確立・維持において中心的な働きを担っており、自己免疫応答や腫瘍免疫など、あらゆる免疫応答の抑制的制御に関与する。

※2 **MBD3**

クロマチンリモデリングやヒストン脱アセチル化を担うタンパク質複合体の構成因子として、遺伝子発現や細胞分化を制御するエピジェネティック制御因子。

※3 **Foxp3**

Treg の分化および機能に必須の転写因子。核内で様々な遺伝子の発現をコントロールし、T 細胞に免疫抑制能を付与する。

※4 **エピジェネティック制御**

DNA 配列そのものを変化させることなく、DNA メチル化やヒストン修飾、クロマチン構造などを制御して、細胞特異的な遺伝子発現状態を構築する仕組み。

※5 **Il2ra 遺伝子座**

Treg で高発現する CD25(IL-2 受容体の構成因子の一つ)をコードする Il2ra 遺伝子が位置するゲノム上の領域のこと。

※6 **エンハンサー**

特定の遺伝子の発現を促進する DNA 領域のこと。転写因子などが結合することで、その遺伝子の転写を調節する。

※7 ヘマトキシリン・エオジン染色

組織切片をヘマトキシリンとエオジンで染色し、細胞核や細胞質、組織構造を可視化することで、組織の形態や病理学的変化、炎症細胞の浸潤を評価する方法。

❖ 参考 URL

坂口 志文特任教授(常勤) 研究者総覧 URL

<https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/87e0a33bb0edd031.html?k=sakaguchi%20shimon>