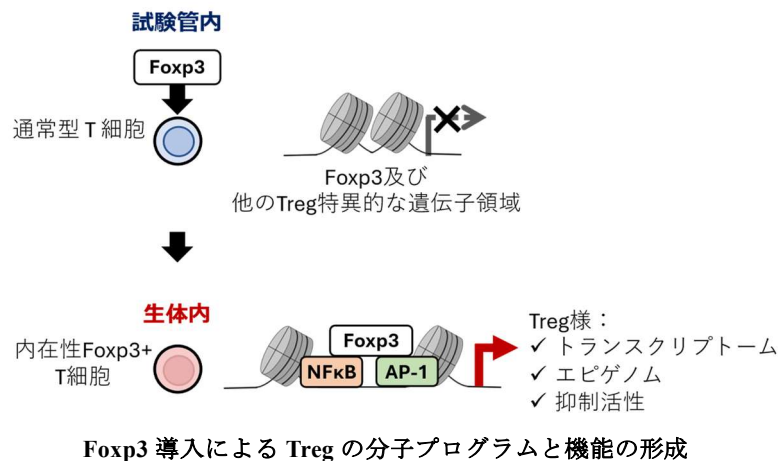


2026年5月7日
 東京大学

Foxp3 による T 細胞の制御性 T 細胞への リプログラミング機構を解明 ——Foxp3 は生体内環境に応じて T 細胞を再プログラムし、 制御性 T 細胞のエピゲノムと機能を形成する——

発表のポイント

- ◆制御性 T 細胞 (Treg) のマスター転写因子 Foxp3 が、免疫抑制機能を支える Treg 特異的エピゲノムを形成することを明らかにしました。
- ◆Foxp3 を通常型 T 細胞に導入すると、生体内環境でのみ内在性 Foxp3 の発現が誘導され、Treg 特異的な遺伝子発現とエピゲノム、そして抑制機能を獲得することを初めて示しました。
- ◆本成果は、Foxp3 による T 細胞リプログラミング手法の安全性への理解を進め、自己免疫疾患や移植医療への応用に貢献することが期待されます。



概要

東京大学大学院薬学系研究科の魏宇熙 特任研究員、吾郷日向子 大学院生 (研究当時)、村上龍一 助教、大崎真莉菜 学部生 (研究当時)、中島啓 助教、堀昌平 教授らの研究グループは、免疫応答を抑制する制御性 T 細胞 (注 1) のマスター転写因子 (注 2) Foxp3 (注 3) を通常型 T 細胞 (注 4) に導入し、マウス生体内に移入することで、一部の細胞で内在性 Foxp3 の発現が誘導され、Treg 特異的な遺伝子発現とエピゲノム (注 5) を獲得し、強い免疫抑制活性を示すことを明らかにしました。さらに、Foxp3 導入によって形成されるクロマチン構造 (注 6) を経時的に解析した結果、Foxp3 は Treg の分化・活性化段階に応じて異なる転写因子と協働し、クロマチン構造および遺伝子発現からなる調節プログラムを段階的に駆動することを見出しました。

これらの結果は、Foxp3 が単なる転写調節因子としてのみ働くのではなく、Treg 特異的エピゲノムの形成を能動的に制御することで、その系譜安定性と免疫抑制機能を強化する新たな役割を担うことを示しています。

本研究成果は、Foxp3によるTregエピゲノム制御機構の理解を深めるとともに、Foxp3導入によるT細胞リプログラミングの安定性と安全性を支持する重要な知見を提供し、自己免疫疾患や移植片拒絶に対する簡便な細胞治療法の開発への貢献が期待されます。

発表内容

<研究背景>

制御性T細胞(Treg)は、自己免疫疾患や過剰な炎症を防ぐ免疫抑制性T細胞であり、免疫寛容の維持に必須です。2003年に堀昌平(現 東京大学大学院薬学系研究科教授)および坂口志文(現 大阪大学特任教授)らは、Foxp3を通常型T細胞に導入することで、Treg特異的な分子発現と免疫抑制活性を有する細胞を誘導できることを示し、Foxp3をTregのマスター転写因子として同定しました。Foxp3導入細胞も自己免疫疾患に対する細胞療法として期待されていました。

一方で、Tregが安定した免疫抑制機能を発揮するためには、Foxp3の発現だけでなく、細胞系譜を安定に保つ「基盤」としてのTreg特異的エピゲノムの確立も不可欠と考えられています。このエピゲノムの形成が不十分な場合、炎症環境下でFoxp3をはじめとする免疫抑制機能に重要な分子の発現が維持できず、炎症を促進するT細胞へと転換するリスクが生じます。これまでFoxp3の研究は主に転写調節因子としての役割に焦点が当てられてきましたが、エピゲノム形成における役割については未だ十分に解明されていません。

<研究の方法と結果>

本研究では、Foxp3がTreg特異的なエピゲノムの形成に寄与するかを検証するため、通常型T細胞にFoxp3または対照(mock)ベクターをレトロウイルスにより導入し、これらの細胞をマウス生体内へ移入しました。その結果、生体内においてのみ、一部のFoxp3導入細胞で内在性Foxp3の発現が誘導され、これらの細胞はTreg特異的な遺伝子発現とエピゲノムを獲得して生体内で免疫抑制機能を担うことが明らかとなりました。

次に、Foxp3がどのように生体内環境因子と協調して内在性Foxp3の発現を誘導するかを解明するため、in vitroおよびin vivoにおけるFoxp3またはmock導入細胞の遺伝子発現とクロマチン構造を解析しました。その結果、生体内での内在性Foxp3発現の誘導には、AKT-mTORシグナルの低下に加え、Foxp3が転写因子STAT5およびNF-κBと協調して働くことが必要であることが示されました(図1)。

さらに、Foxp3が生体内Tregのクロマチン構造の形成に寄与するかを検証するため、Foxp3機能欠損変異(R397W変異)マウスおよび野生型マウス由来のTregにおいて、Foxp3導入により開く領域のクロマチンアクセシビリティを比較しました。その結果、R397W変異Tregではこれらの領域のアクセシビリティが低下していることが確認されました。加えて、Foxp3導入細胞のクロマチン構造の経時的解析により、Tregの活性化・分化過程において、Foxp3はNF-κBファミリー転写因子と協調して、ナイーブTreg(cTreg)およびエフェクターTreg(eTreg)(注7)に共通する遺伝子発現およびクロマチン構造(共通プログラム)を制御し、AP-1ファミリー転写因子と協調して、eTreg特異的プログラムを制御することが示されました(図2)。

以上より、Foxp3は環境及び分化段階に応じて協調する転写因子を変化させることで、Tregの分子基盤を規定するエピゲノムを能動的に形成することが示されました。

<展望>

本研究の成果により、Foxp3がTregの系譜形成を制御する役割を果たすことが明らかとなりました。これらの知見は、Foxp3導入によるT細胞リプログラミング型細胞療法の科学的基盤を提供するものであり、自己免疫疾患や移植片拒絶に対する新たな治療法の開発に貢献することが期待されます。

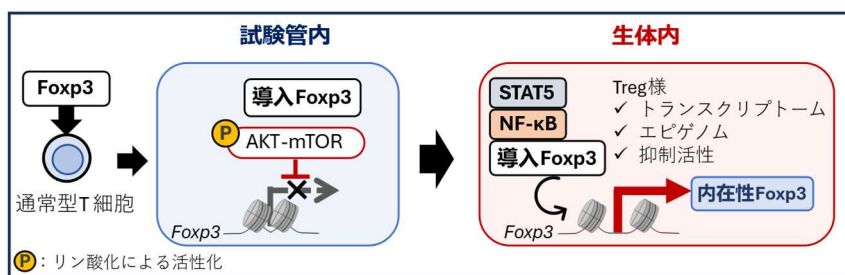


図 1 : FoXP3 導入により生体内で誘導される Treg 様プログラムの形成機構

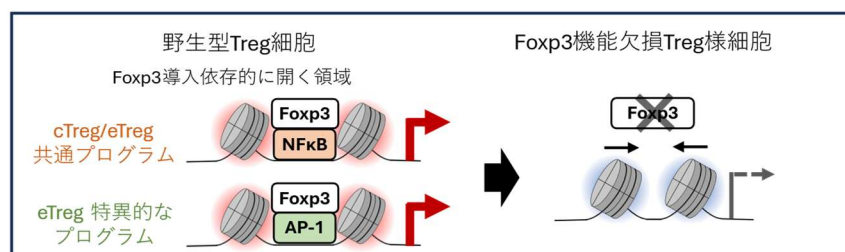


図 2 : FoXP3 による Treg 分化段階に応じたクロマチン構造と遺伝子発現の制御

なお、本研究は東京大学の動物実験委員会および理化学研究所の動物実験審査委員会にて承認されたプロトコルに従って実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学 大学院薬学系研究科

魏 宇熙 特任研究員

吾郷 日向子 修士課程 (研究当時)

村上 龍一 助教

大崎 真莉菜 学部学生 (研究当時)

中島 啓 助教

堀 昌平 教授

理化学研究所 統合生命医科学研究センター (研究当時)

船津 翔太郎 東京大学大学院薬学系研究科・修士課程 (研究当時)

堀 昌平 チームリーダー (研究当時)

かずさ DNA 研究所 ゲノム事業推進部

長谷川 嘉則 グループ長

京都大学 医生物学研究所

坂口 志文 客員教授

川上 竜司 特定助教

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

坂口 志文 特任教授

論文情報

雑誌名：Science Immunology

題名：Foxp3 drives context-dependent epigenetic programs that define regulatory T cell molecular identity and function (5月1日付掲載)

著者名：Yuxi Wei, Hinako Ago, Ryuichi Murakami, Shotaro Funatsu, Marina Osaki, Akira Nakajima, Yoshinori Hasegawa, Ryoji Kawakami, Shimon Sakaguchi, Shohei Hori

DOI: 10.1126/sciimmunol.aed2111

URL: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aed2111>

研究助成

本研究は、以下の助成により実施されました：

日本学術振興会 科学研究費助成事業：

新学術領域研究（課題番号：25118733、堀昌平）、基盤研究（A）（課題番号：18H04025、堀昌平）、挑戦的研究（萌芽）（課題番号：22K19422、堀昌平）、学術変革領域研究（A）（課題番号：22H05191、堀昌平）

日本医療研究開発機構（AMED）：

再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム（研究開発課題名：肝移植患者の免疫抑制剤を最低用量化する個別化医療の実現にむけた新規制御性T細胞製剤開発研究、内田浩一郎）、先進的研究開発戦略センター（SCARDA）「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」（研究開発課題名：ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 東京フラッグシップキャンパス（東京大学新世代感染症センター））

武田科学振興財団、金原一郎記念医学医療振興財団、内藤記念科学振興財団（堀昌平）

大塚敏美育英奨学財団（魏宇熙）

用語解説

（注1）制御性T細胞（regulatory T cell, Treg）

様々な免疫細胞に働きかけ、その活性化を抑制する機能を持つT細胞の亜集団。転写因子Foxp3（注3）の発現により、他のT細胞と区別される。

（注2）マスター転写因子

特定の細胞系列への分化を方向づける転写因子。細胞の分化や機能を規定する遺伝子ネットワークの最上位に位置する。

（注3）転写因子Foxp3

ヒトの遺伝性かつ全身性自己免疫疾患IPEX症候群の原因遺伝子として、2001年に米国の研究グループによって報告された転写因子。2003年に、堀昌平教授と坂口志文特任教授らにより、この転写因子がTregに選択的に発現するマーカーであり、通常のT細胞にFoxp3を発現させるとTreg様の細胞に分化することが示されたことから、Tregの分化と機能を制御するマスター転写因子（注2）であることが明らかにされた。

（注4）通常型T細胞

免疫応答を担うCD4陽性T細胞の主要なサブセットであり、転写因子Foxp3（注3）を発現しない細胞群。制御性T細胞（Treg）と対比される。

（注5）エピゲノム

DNA の塩基配列そのものをゲノムと呼ぶのに対し、それに付加される化学修飾や構造的変化をエピゲノムと呼ぶ。エピゲノムは後天的に形成され、主に DNA のメチル化やヒドロキシメチル化、クロマチン構造（注 6）、ヒストンタンパク質の修飾（メチル化、アセチル化、リン酸化など）が知られている。本研究では、主に DNA メチル化とクロマチンアクセシビリティに着目して解析を行った。

（注 6）クロマチン構造

DNA がヒストンというタンパク質に巻き付いた「ヌクレオソーム」が数珠状につながり、さらに折りたたまれた繊維状の構造のこと。クロマチンの構造がゆるみ開いた状態になると、近傍遺伝子の発現が活性化される。一方で、クロマチンの構造が密に固まっており閉じた状態になると、近傍遺伝子の発現が抑制される。

（注 7）エフェクター Treg、ナイーブ Treg

末梢の Treg は一様な集団ではなく、活性化状態によって少なくとも 2 つの状態の集団、ナイーブ Treg（cTreg）とエフェクター Treg（eTreg）に分類される。cTreg は活性化する前の集団でリンパ組織を循環している。eTreg は末梢で活性化した Treg であり、高い抑制活性をもち、一部は非リンパ組織に浸潤して組織の恒常性維持に関わる。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院薬学系研究科

教授 堀 昌平（ほり しょうへい）

Tel : 03-5841-4820 E-mail : shohei@mol.f.u-tokyo.ac.jp

〈機関窓口〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp