

科学研究費助成事業（特別推進研究）研究進捗評価

課題番号	16H06295	研究期間	平成28(2016)年度 ～令和2(2020)年度
研究課題名	制御性T細胞による免疫応答制御の包括的研究		
研究代表者名 (所属・職)	坂口 志文 (大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授)		

【令和元(2019)年度 研究進捗評価結果】

該当欄		評価基準
	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(評価意見)

本研究は、制御性T細胞(Treg)の発生・分化段階において、その特性を付与する遺伝子発現調節機構、特にTreg特異的エピゲノム変化の解析を中心にして、Tregの細胞系譜決定機構並びに免疫抑制機能の分子的基盤の解明を目指すものである。

これまでの研究期間中に、胸腺内Treg分化時のTreg前駆細胞のエピゲノム解析により、Treg特異的なスーパーエンハンサー領域の存在を明らかにしている。また、ゲノムオーガナイザー分子であるStab1による、この領域の活性化がTreg特異的転写因子であるFoxp3及び他のTreg機能遺伝子の発現に必須であること、Stab1が結合するFoxp3遺伝子領域付近にFoxp3遺伝子の安定的発現に関与するConserved non-coding sequence(CNS)領域が存在することなどを明らかにした。加えて、人為的な免疫制御療法として効果が期待される誘導型Treg(iTreg)の有効な培養条件を見いだしている。さらには、Tregによる抑制機構におけるCD25やPD-1の役割についても新たな知見を得ており、着実に研究が進展している。

今後、臨床グループとの積極的な連携により本研究領域の将来的な疾患治療への展開を期待する。

### 【令和3(2021)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待どおりの成果があった。
A	<p>本研究では、制御性 T 細胞 (Treg) による抑制性免疫応答制御及び Treg の発生・分化・増殖機構の分子基礎の解明を目指し、(1) Treg 特異的エピゲノム成立、(2) Treg 発生・分化におけるゲノム高次構造、(3) Treg 亜種と疾患との関連、(4) 誘導型 Treg の誘導条件、(5) Treg 特異的な TCR シグナル制御、(6) Treg による抑制機構について研究を進めた。それぞれの研究項目について際立った成果を上げており、トップジャーナルに論文発表されている。Treg 特異的 DNA 脱メチル化領域には自己免疫疾患と関連する SNP が集中していることを見いだすなど研究代表者の専門領域を超えた新規の知見も得ている。誘導型 Treg の誘導条件の確立は直接治療法の開発に結びつくものである。</p> <p>Treg の基礎研究が臨床応用へと展開される系譜が確立されたと言ってよく、今後、自己免疫疾患などの解決につながることを期待される。</p>