

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 1日現在

機関番号：14401

研究種目：特別推進研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20002007

研究課題名（和文）制御性T細胞機能の分子的基础に関する研究

研究課題名（英文）Molecular basis of the function and generation of Foxp3-expressing regulatory T cells

研究代表者

坂口 志文 (SAKAGUCHI SHIMON)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・教授

研究者番号：30280770

研究成果の概要（和文）：

制御性T細胞（Regulatory T cell、以下Tregと略）の抑制機能、産生機構、および細胞系譜の維持機構について研究した。抑制機構については、Treg特異的発現分子による抗原提示細胞機能の抑制が必須であること、Treg機能、細胞系譜安定性の維持にはTreg特異的エピゲノム変化が重要であることを見出した。さらに、ヒトTregを機能的サブセットに分類でき、この分類が免疫疾患の病態理解に重要であることを示した。

研究成果の概要（英文）：

We have studied the mechanisms of how regulatory T (Treg) cells control immune responses and how their function and lineage stability can be maintained. We showed that several Treg-specific molecules were engaged in the control of antigen-presenting cells and thereby responsible for suppressing immune responses and that Treg-specific epigenetic changes were essential for the stability of Treg function. In addition, we showed that human Tregs were functionally dissected into three subsets and that this classification was instrumental in understanding the pathogenetic mechanisms of immunological diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	117,900,000	35,370,000	153,270,000
2009年度	108,600,000	32,580,000	141,180,000
2010年度	77,900,000	23,370,000	101,270,000
2011年度	77,900,000	23,370,000	101,270,000
2012年度	77,900,000	23,370,000	101,270,000
総計	460,200,000	138,060,000	598,260,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：FOXP3、制御性T細胞、自己免疫病、Tリンパ球、CTLA-4、免疫制御

1. 研究開始当初の背景

免疫応答に対する“負”の制御は、現代免疫学の重要研究課題のひとつである。その理解は、正常自己組織に対する異常免疫応答としての自己免疫病、逸脱あるいは過剰な免疫反応としてのアレルギー、炎症性腸疾患などの免疫病の理解と治療・予防に繋がる。さらに、自家腫瘍細胞に対する有効な腫瘍免疫の惹

起、他人からの移植臓器に対する移植免疫寛容の導入に繋がる。この“負”の免疫応答制御機構として、Tregによる抑制的制御が重要である。細胞表面にCD25分子（IL-2レセプター・鎖）の発現を特徴とするTregを、正常動物から除去するだけで、ヒトの臓器特異的自己免疫病（甲状腺炎、胃炎など）と酷似した病変を惹起でき、除去したTregを補え

ば発症を阻止できる。即ち、内在性 CD25⁺CD4⁺ Treg は、免疫自己寛容維持に不可欠であり、Treg の異常は自己免疫病の第一義的原因となる。CD25⁺CD4⁺ Treg は、転写因子 Foxp3 を Treg 機能のマスター制御遺伝子として特異的かつ恒常的に発現する。さらに、Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ Treg は、その量的増減、機能の増強減弱によって有効な腫瘍免疫を惹起でき、移植臓器に対する安定な免疫寛容が誘導できる。本研究では、これらの研究結果を基盤とし、その発展・展開を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、Treg の免疫抑制機構および発生・分化・増殖機構の分子的基本を明らかにし、ヒト Treg の機能操作による病的および生理的免疫応答制御の基礎を確立する。特に、Treg 特異的転写因子 Foxp3 を中心として、Foxp3 結合因子の同定による Foxp3 転写複合体の構造解明と抑制的転写プログラムの解明、Foxp3 転写複合体が標的とする遺伝子群の同定と機能解析、さらに、Foxp3 上流シグナルの解析を行うと共に、鍵となる遺伝子について Treg 特異的遺伝子欠損マウス、特定遺伝子変異導入マウスの作製により生体内での Treg 機能を解析する。これらの研究結果に基づき、Foxp3 に制御される Treg 機能分子の機能操作（単クローン抗体、サイトカイン、小分子）による免疫応答制御法を確立する。また、Treg 特異的なエピゲノム変化についてゲノムワイドな解析を進める。

3. 研究の方法

マウス、ヒトの Treg について、様々な遺伝子改変マウスの作製、および MeDIP (Methylated DNA immunoprecipitation sequencing) などの手法により、分子、細胞レベルで Treg の発生機構、抑制機構、さらに機能安定性の維持機構を解析した。またヒト末梢血中リンパ球を用いて Treg サブセットの解析を進めた（以下の研究成果参照）。

4. 研究成果

Treg の発生、および機能発現における Treg 特異的転写因子 Foxp3 および様々な機能分子の発現と Treg 特異的エピゲノムの役割について解析した。

(1) Treg は CTLA-4 分子を構成的に高発現する。その Treg 機能における役割について、Treg 特異的 CTLA-4 欠損マウスを作製し解析した (Science, 2008)。欠損マウスは激しい致死性全身性自己免疫疾患を発症すると同時に高 IgE 血症を呈した。即ち、Treg 特異的 CTLA-4 欠損は、Foxp3 遺伝子異常、さらには Treg 欠損と同様の免疫異常を惹起する。CTLA-4 欠損は Treg の抑制機能を特異的に障害した。その分子メカニズムとして、CTLA-4 分子によって、抗原提示細胞、特に樹状細胞上の CD80/CD86 分子の発現抑制が重要と考えられた (PNAS, 2008)。また、この結果は、

CTLA-4 分子の結合阻害で腫瘍免疫応答が亢進するメカニズムを説明する。

(2) 次に、Treg による抑制機構について、どのような分子を通常 T 細胞の中で操作すれば Treg 様の抑制活性を作れるか検討した。Treg が IL-2 を産生しない、また CTLA-4 を構成的に発現することから、IL-2 欠損と同時に CTLA-4 をトランスジーンとして発現させたところ、そのような T 細胞は、抗原刺激により試験管内でも生体内でも抑制活性を発揮した。即ち、Treg に限らず、どのような T 細胞でも、IL-2 産生を止め、CTLA-4 の発現を維持すると同時に抗原刺激すると抑制活性を持つと考えられた (PNAS, 2013)。この実験結果は、Treg 以外にもアナジ-T 細胞などの抑制活性を説明する。

(3) Treg の特徴は、その TCR レパトアが自己認識に偏っていることである。即ち、Treg は自己抗原の認識能が高く、自己免疫反応の抑制的制御に適している。この TCR レパトアの自己偏移のメカニズムについて解析し、CTLA-4 の Treg 産生における役割を見出した。即ち、胸腺における Treg 分化初期から CTLA-4 が発現すると、CD28 シグナルを弱体化することで、本来なら負の選択を受けるべき自己反応性の高い Treg がアポトーシスを免れる結果、TCR レパトアが全体として自己反応性に偏ると考えられる (PNAS, 2013)。

(4) Foxp3 転写複合体の組成と生物学的機能を知るため、その構成分子を同定し、その Treg 機能発現における役割を解析した。その結果、Runx 分子が Foxp3 と結合することで Foxp3 機能を発揮するとの結果を得た (Nature, 2007; Immunity, 2009)。Treg 特異的 Runx1、Runx3、あるいは CBF- β 欠損マウスを作製したところ、Runx1、CBF- β 欠損マウスは自己免疫病、高 β_2 血症を発症した。さらに他の Foxp3 結合分子についても解析を進めた。

(5) Treg は転写因子 Foxp3 を特異的に発現するが、Foxp3 の発現のみでは Treg に特有な遺伝子群（例えば、Helios、Eos）の発現、また抑制機能の発揮には不十分である。この不十分性を補完する重要な因子のひとつは Treg 特異的なエピゲノム変化であることを示した (Immunity, 2012)。まずゲノム全般についてメチル化領域を検索し、Treg 特異的脱メチル化部位を決定した。次に、Foxp3 を発現しないが Foxp3 レポーター分子を発現するマウスを作製し、Foxp3 と Treg 特異的脱メチル化の関係を解析したところ、Helios、Eos などの遺伝子は、Foxp3 に依存せずエピゲノム変化に依存すること、また、Foxp3 発現と Treg 特異的エピゲノム変化は独立して起こる事象であることを見出した。さらに、Treg 特異的エピゲノムは、Treg 抑制機能発現、全遺伝子発現プロファイルの形成、

Treg 細胞系譜の維持に必須の要素であることがわかった。これらの結果は、Foxp3 発現と Treg 特異的エピゲノム変化の協調作用により Treg 分化が進行していく可能性を示唆している (*Immunity*, 2013)。この知見は、ヒトの Treg を標的とした免疫応答制御法の開発に重要である。

(6) 一方、自己免疫病における Treg の役割を、当研究室で独自に開発したマウス関節炎モデルを用いて解析した。即ち、TCR シグナルの異常によって自己免疫病の発症するモデルを用いて、TCRシグナルと Treg の発生、機能を解析した (*JEM*, 2010; *JI*, 2010)。

(7) ヒト Treg の解析を進め、それが Foxp3, CD25, CD45RA 分子の発現程度によって 3 サブセットに分けうることを示した (*Immunity*, 2009)。即ち、Foxp3-low, CD45RA-high, CD25-intermediate であるナイーブ Treg、Foxp3-high, CD45RA-low, CD25-high のエフェクター Treg、および抑制活性をもたない Foxp3-low, CD45RA-low, CD25-intermediate T 細胞である。この分類は、免疫疾患の病態、老化による免疫能変化、とよく相関する。

(8) 本邦に多い成人 T 細胞性白血病 (Adult T cell leukemia) は、Foxp3 陽性で、Treg が腫瘍化したものと考えられている。その腫瘍化のメカニズムについて、特に、Foxp3 と原因ウイルス HTLV-1 との分子間相互作用について解析を進めた (*Plos Path*, 2011)。さらに ATL の腫瘍抗原を解析し、がん精巣抗原が 80% の患者で白血病細胞に発現していることを見出した (*Blood*, 2012)。この結果は、ATL に対して、がん精巣抗原を用いたがんワクチン療法の可能性を意味する。

(9) その他、ヒト移植免疫における Treg の役割について、実際の臓器移植患者検体を用いて解析を進めた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 82 件) (以下は本研究関連の代表的論文を挙げる。全て査読あり。)

1. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and Maintenance of Regulatory T cells. *Immunity*. 38:414-423, 2013.
2. Yamaguchi T, Kishi A, Osaki M, Morikawa H, Prieto-Martin P, Wing K, Saito T, and Sakaguchi S. Construction of self-recognizing regulatory T cells from conventional T cells by controlling CTLA-4 and IL-2 expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. In press.
3. Hirayama M, Nishikawa H, Nagata Y, Tsuji T, Kato T, Kageyama S, Ueda S, Sugiyama D, Hori S, Sakaguchi S, Ritter G, Old LJ, Gnjatic S, Shiku H. Overcoming regulatory T-cell suppression by a

lyophilized preparation of *Streptococcus pyogenes*. *Eur J Immunol*. 2013.

4. 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.
5. Hansen W, Hutzler M, Abel S, Alter C, Stockmann C, Kliche S, Albert J, Sparwasser T, Sakaguchi S, Westendorf AM, Schadendorf D, Buer J, Helfrich I. Neuropilin 1 deficiency on CD4+Foxp3+ regulatory T cells impairs mouse melanoma growth. *J Exp Med*. 209:2001-16, 2012.
6. Noguchi, T., Kato, T., Wang, L., Maeda, Y., Ikeda, H., Sato, E., Knuth, A., Gnjatic, S., Ritter, G., Sakaguchi, S., Old, L. J., Shiku, H., and Nishikawa, H. Intracellular tumor-associated antigens represent effective targets for passive immunotherapy. *Cancer Res*. 72:1672-1682, 2012.
7. Kinoshita M, Kayama H, Kusu T, Yamaguchi T, Kunisawa J, Kiyono H, Sakaguchi S, Takeda K. Dietary folic acid promotes survival of Foxp3+ regulatory T cells in the colon. *J Immunol*. 189:2869-78, 2012.
8. Wing JB, Sakaguchi S. Multiple treg suppressive modules and their adaptability. *Front Immunol*. 3:178. Epub 2012.
9. Nishikawa, H., Maeda, Y., Ishida, T., Gnjatic, S., Sato, E., Mori, F., Sugiyama, D., Ito, A., Fukumori, Y., Utsunomiya, A., Inagaki, H., Old, L. J., Ueda, R., and Sakaguchi, S. Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 119:3097-3104, 2012.
10. Sakaguchi, S., Benham, H., Cope, A. P., Thomas, R. T-cell receptor signaling and the pathogenesis of autoimmune arthritis: insights from mouse and man. *Immunol Cell Biol*. 90:277-87, 2012.
11. Sakaguchi, S., Powrie, F., Ransohoff, R. M. Re-establishing immunological self-tolerance in autoimmune disease. *Nat Med*. 18:54-58,

- 2012.
12. Ohe, H., Waki, K., Yoshitomi, M., Morimoto, T., Nafady-Hego, H., Satoda, N., Li, Y., Zhao, X., Sakaguchi, S., Uemoto, S., Bishop, G. A., Koshiba, T. Factors affecting operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation: impact of early post-transplant events and HLA match. *Transpl Int.* 25:97-106, 2012.
 13. Yoshioka, Y., Ono, M., Osaki, M., Konishi, I., Sakaguchi, S. Differential effects of inhibition of bone morphogenic protein (BMP) signalling on T-cell activation and differentiation. *Eur J Immunol.* 42:749-759, 2012.
 14. Wing, K., Yamaguchi, T., Sakaguchi, S. Cell-autonomous and -nonautonomous functions of CTLA-4 for negative control of immune responses. *Trends Immunol.* 32:428-433, 2011.
 15. Sinclair, C., Saini, M., van der Loeff, I. S., Sakaguchi, S., Seddon, B. The long-term survival potential of mature T lymphocytes is programmed during development in the thymus. *Sci Signal.* 4(199):ra77, 2011.
 16. Yamaguchi, T., Wing, J. B., Sakaguchi, S. Two modes of immune suppression by Foxp3(+) regulatory T cells under inflammatory or non-inflammatory conditions. *Semin Immunol.* 23:424-430, 2011.
 17. Sakaguchi, S., Tanaka, S., Tanaka, A., Ito, Y., Maeda, S., Sakaguchi, N., Hashimoto, M. Thymus, innate immunity and autoimmune arthritis: interplay of gene and environment. *FEBS Lett.* 585:3633-3639, 2011.
 18. Ohkura, N., Hamaguchi, M., Sakaguchi, S. FOXP3(+) regulatory T cells: control of FOXP3 expression by pharmacological agents. *Trends Pharmacol. Sci.* 32:158-66, 2011.
 19. Ohe, H., Li, Y., Nafady-Hego, H., Kayo, W., Sakaguchi, S., Wood, K., Calne, R., Uemoto, S., Koshiba, T. Minimal but essential doses of immunosuppression: A more realistic approach to improve long-term outcomes for pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 91:808-810, 2011.
 20. Satou, Y., Yasunaga, J., Zhao, T., Yoshida, M., Miyazato, P., Takai, K., Shimizu, K., Ohshima, K., Green, P. L., Ohkura, N., Yamaguchi, T., Ono, M., Sakaguchi, S., Matsuoka, M. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo. *PLoS Pathog.* 7(2):e1001274, 2011.
 21. Miyara, M., Gorocho, G., Ehrenstein, M., Musset, L., Sakaguchi, S., Amoura, Z. Human FoxP3(+) regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 10:744-755, 2011.
 22. Miyara, M., and Sakaguchi, S. FoxP3+CD4+ regulatory T cells: their knowns and unknowns. *Immunol. Cell. Biology.* 89:346-351, 2011.
 23. Peterson, L. K., Shaw, L. A., Joetham, A., Sakaguchi, S., Gelfand, E. W., and Dragone, L. L. SLAP Deficiency Enhances Number and Function of Tregs Preventing Chronic Autoimmune Arthritis in SKG Mice. *J. Immunol.* 186:2273-2281, 2011.
 24. Côté, A. L., Zhang, P., O'Sullivan, J. A., Jacobs, V. L., Clemis, C. R., Sakaguchi, S., Guevara-Patiño, J. A., and Turk, M. J. Stimulation of the glucocorticoid-induced TNF receptor family-related receptor on CD8 T cells induces protective and high-avidity T cell responses to tumor-specific antigens. *J. Immunol.* 186:275-283, 2011.
 25. Sakaguchi, S. Regulatory T cells: history and perspective. *Methods in Molecular Biology.* 77: 1-13, 2011.
 26. Snell, L. M., McPherson, A. J., Lin, G. H., Sakaguchi, S., Pandolfi, P. P., Riccardi, C., and Watts, T. H. CD8 T cell-intrinsic GITR is required for T cell clonal expansion and mouse survival following severe influenza infection. *J. Immunol.* 185:7223-7234, 2010.
 27. Fujii, H., Arakawa, A., Kitoh, A., Miyara, M., Kato, M., Kore-Eda, S., Sakaguchi, S., Miyachi, Y., Tanioka, M., and Ono, M. Perturbations of both non-regulatory and regulatory FOXP3(+) T cells in patients with malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* 164:1052-1060, 2010.
 28. Mitsui, J., Nishikawa, H., Muraoka, D., Wang, L., Noguchi, T., Sato, E., Kondo, S., Allison, J. P., Sakaguchi, S., Old, L. J., Kato, T., and Shiku, H. Two distinct mechanisms of augmented antitumor activity by modulation of immunostimulatory/inhibitory signals. *Clin. Cancer Res.* 16:2781-91, 2010.
 29. Nishikawa, H., and Sakaguchi, S. Regulatory T cells in tumor immunity.

- Int. J. Cancer.* 127:759-67, 2010.
30. Ohkura, N., and Sakaguchi, S. Regulatory T cells: roles of Tcell erceptor for their development and function. *Semin. Immunopathol.* 32:95-106, 2010.
 31. Sakaguchi, S., Miyara, M., Costantino, C. M., and Hafler, D. A. FOXP3+ regulatory T cells in the human system. *Nat. Rev. Immunol.* 185:2295-305, 2010.
 32. Teng, M.W., Swann, J.B., von Scheidt B, Sharkey, J., Zerafa, N., McLaughlin, N., Yamaguchi, T., Sakaguchi, S., Darcy, P.K., and Smyth, M.J. Multiple antitumor mechanisms downstream of prophylactic regulatory T-cell depletion. *Cancer Res.* 70:2665-2674, 2010.
 33. Haque, A., Stanley, A. C., Amante, F. H., Rivera, F. D., Zhou, Y., Kuns, R. D., Yardley, V., Sakaguchi, S., Hill, G. R., and Engwerda, C. R. Therapeutic Glucocorticoid-Induced TNF Receptor-Mediated Amplification of CD4+ T Cell Responses Enhances Antiparasitic Immunity. *J. Immunol.* 184:2583-2592, 2010.
 34. Hashimoto, M., Hirota, K., Yoshitomi, H., Maeda, S., Teradaira, S., Akizuki, S., Prieto-Martin, P., Nomura, T., Sakaguchi, N., Köhl, J., Heyman, B., Takahashi, M., Fujita, T., Mimori, T., Sakaguchi, S. Complement drives Th-17 cell differentiation and triggers autoimmune disease. *J. Exp. Med.* 207:1135-43, 2010.
 35. Tanaka, S., Maeda, S., Hashimoto, M., Teradaira, S., Hirota, K., Yoshitomi, H., Katakai, T., Shimizu, A., Nomura, T., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S. Graded attenuation of TCR signaling elicits distinct autoimmune diseases by altering thymic T cell selection and regulatory T cell function. *J. Immunol.* 185:2295-305, 2010.
 36. Wing, K., and Sakaguchi, S. Regulatory T cells exert checks and balances on self-tolerance and autoimmunity. *Nat. Immunol.* 11:7-13, 2010.
 37. Onodera, T., Jang, M. H., Guo, Z., Yamasaki, M., Hirata, T., Bai, Z., Tsuji, N. M., Nagakubo, D., Yoshie, O., Sakaguchi, S., Takikawa, O., and Miyasaka, M. Constitutive expression of IDO by dendritic cells of mesenteric lymph nodes: functional involvement of the CTLA-4/B7 and CCL22/CCR4 interactions. *J. Immunol.* 183:5608-5614, 2009.
 38. Sakaguchi, S., Wing, K., Onishi, Y., Prieto-Martin, P., and Yamaguchi, T. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int. Immunol.* 21:1105-11, 2009.
 39. Kitoh, A., Ono, M., Naoe, Y., Ohkura, N., Yamaguchi, T., Yaguchi, H., Kitabayashi, I., Tsukada, T., Nomura, T., Miyachi, Y., Taniuchi, I., and Sakaguchi, S. Indispensable role of Runx1/Cbf β complexes for *in vivo* suppressive function of FoxP3⁺ regulatory T cells. *Immunity.* 31:609-620, 2009.
 40. Sakaguchi, S., Wing, K., and Yamaguchi, T. Dynamics of peripheral tolerance and immune regulation mediated by Treg. *Eur. J. Immunol.* 39:2331-6, 2009.
 41. Okamura, T., Fujio, K., Shibuya, M., Sumitomo, S., Shoda, H., Sakaguchi, S., and Yamamoto, K. CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:13974-9, 2009.
 42. Miyara, M., Wing, K., and Sakaguchi, S. Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3+ regulatory T-cell activation and expansion. *J Allergy Clin Immunol.* 123:749-55, 2009.
 43. Miyara, M., Shima, T., Kitoh, A., Yoshioka, Y., Niwa, A., Taflin, C., Heike, T., Valeyre, D., Mathian, A., Nakahata, T., Yamaguchi T., Nomura, T., Wing, K., Ono, M., Amoura, Z., Gorochev, G., and Sakaguchi, S. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4(+) T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity.* 30:899-911, 2009.
 44. Nagahama, K., Fehervari, Z., Oida, T., Ogawa, O., and Sakaguchi, S. Differential control of alloantigen-specific regulatory T cells and effector T cells by anti-CD4 and other agents in establishing transplantation tolerance. *Int. Immunol.* 21:379-391, 2009.
 45. Yoshitomi, M., Koshiba, T., Haga, H., Li, Y., Zhao, X., Cheng, D., Miyagawa, A., Sakashita, H., Tsuruyama T., Ueda, M., Wood, K., Sakaguchi S., Manabe, T., Tanaka, K., and Uemoto, S. Requirement

- of protocol biopsy before and after complete cessation of immunosuppression following liver transplantation. *Transplantation*. 87:606-614, 2009.
46. Satoda, N., Shoji, T., Wu, Y., Fujinaga, T., Chen, F., Aoyama, A., Zhang, J. T., Takahashi, A., Okamoto, T., Matsumoto, I., Sakai, H., Li, Y., Zhao, X., Manabe, T., Kobayashi, E., Sakaguchi, S., Wada, H., Ohe, H., Uemoto, S., Tottori, J., Bando, T., Date, H., and Koshiba, T. Value of FOXP3 Expression in Peripheral Blood as Rejection Marker After Miniature Swine Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 27:1293-1301, 2008.
47. Wing, K., Onishi, Y., Prieto-Martin, P., Yamaguchi, T., Miyara, M., Fehervari, Z., Nomura, T., and Sakaguchi, S. CTLA-4 control over Foxp3⁺ regulatory T cell function. *Science*. 322:271-275, 2008.
48. Li, Y., Zhao, X., Cheng, D., Haga, H., Tsuruyama, T., Wood, K., Sakaguchi, S., Tanaka, K., Uemoto, S., and Koshiba, T. The presence of FOXP3 expressing T cells within grafts of tolerance human liver transplant recipients. *Transplantation*. 86:1837-1843, 2008.
49. Onishi, Y., Fehervari, Z., Yamaguchi, T., and Sakaguchi, S. Foxp3⁺ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 29:10113-10118, 2008.
50. Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., and Ono, M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 133: 775-787, 2008.
51. Sakaguchi, S. Regulatory T cells in the past and for the future. *Eur. J. Immunol.* 38:901-937, 2008.
- [学会発表] (計 128 件) (以下は本研究関連の代表的論文を挙げる)
1. Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for self-tolerance. 14th International Congress of Immunology (2010. 8. 22-27. 神戸)
2. Shimon Sakaguchi: T cell signaling, regulatory T cells, and self-tolerance. 97th Annual Meeting of the American Association of

Immunologist (2010. 5. 7-11. Baltimore, USA)

3. Shimon Sakaguchi: Regulatory T cells for the control of immunological diseases. 2008 Keio Medical Science Prize Commemorative Symposium (2008.11.22. 東京)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称 : Induction of Regulatory T Cell-resistant Helper CD4⁺ T Cells

発明者 : Nishikawa, H.; Tsuji, T; Ritter, G; Old, LJ; Galan, JE、

権利者 : LICR 12/262831

種類 : 特許

番号 : 12/262831

出願年月日 : 2008 年 10 月 31 日

国内外の別 : 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂口 志文 (SAKAGUCHI SHIMON)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・教授

研究者番号 : 30280770

(2) 研究分担者

大倉 永也 (OHKURA NAGANARI)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授

研究者番号 : 20300949

西川 博嘉 (NISHIKAWA HIROYOSHI)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授

研究者番号 : 10444431

山口 智之 (YAMAGUCHI TOMOYUKI)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授

研究者番号 : 80402791

伊藤 能永 (ITO YOSHINAGA)

京都大学・再生医科学研究所・助教

研究者番号 : 60614013

(3) 連携研究者

近藤 玄 (KONDO GEN)

京都大学・再生医科学研究所・准教授

研究者番号 : 40243258

北林 一生 (KITABAYASHI ISSEI)

国立がんセンター研究所・分子腫瘍学部長

研究者番号 : 20261175

谷内 一郎 (TANIUCHI ICHIRO)

理化学研究所・免疫転写制御研究チーム・チームリーダー

研究者番号 : 20284573