

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04801

研究課題名（和文）制御性T細胞による適応的免疫制御機構の解明

研究課題名（英文）Mechanisms of adaptive immune regulation by regulatory T cells

研究代表者

堀 昌平（Hori, Shohei）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授

研究者番号：50392113

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,700,000円

研究成果の概要（和文）：制御性T細胞（Treg）が変動する免疫環境、組織環境に適応して機能する“適応性”の分子基盤の解明を目指した。Tregの集積を組織選択的に障害するFoxp3 A384T変異マウスの解析から、この変異は強いTCRシグナルを受けたTregのクローン増殖と組織浸潤を障害することで特定の組織においてエフェクター型Tregを減少させることを示した。分子的には、この変異はエフェクター型TregにおいてTCRシグナル依存的なc-Myc発現と細胞増殖を障害することを示した。加えて、Foxp3はTCRシグナルの下流で働く様々な転写因子と協同してTregのエフェクター分化を促進し、適応性を制御する可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、Tregが免疫抑制機能を発現して自己免疫寛容を確立・維持するうえで、TregがTCRを介して組織抗原を認識することでエフェクター型Tregに分化し、クローン増殖して組織内に浸潤して組織環境に適応することが重要であることを明らかにした。そして、Tregの適応性を制御する分子機構の一端を解明した。これらの知見はTregによる免疫制御機構の新たな側面を解明したばかりでなく、組織選択的な自己免疫疾患の発症機序の理解や治療戦略の開発にもつながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we sought to elucidate the molecular basis of regulatory T (Treg) cell "adaptability", the ability to adapt and function in changing immune and tissue environments. Using knock-in mice harboring the Foxp3 A384T mutation, which impairs Treg cell accumulation in a tissue-restricted manner, we demonstrated that this mutation impairs the clonal expansion and tissue infiltration of effector Treg cells that receive strong TCR signals, thereby reducing the number of effector Treg cells in specific tissues. At the molecular level, this Foxp3 mutation impairs TCR-induced c-Myc upregulation in effector Treg cells and thereby their cell proliferation. In addition, our results suggest that Foxp3 promotes Treg activation and effector differentiation in cooperation with several transcription factors downstream of TCR signaling.

研究分野：免疫学

キーワード：制御性T細胞 自己免疫疾患 免疫寛容

1. 研究開始当初の背景

免疫系が免疫学的「自己」(常在細菌や食物など無害な外来抗原も含む)に対して寛容を成立させる機構を解明することは免疫学における本質的な課題の一つであり、その破綻によって生じる様々な病態(自己免疫疾患やアレルギーなど)を理解し克服していくためにも重要である。この「自己」に対する寛容において重要な役割を持つ細胞が制御性T細胞(regulatory T cells, Treg)であり、Tregによる免疫制御の破綻によって様々な自己免疫病態が惹起されることが明らかとなっている。我々は全身性の自己免疫疾患であるIPEX症候群の原因遺伝子として同定された転写因子Foxp3がTreg特異的なマーカーであり、その分化と機能を司る“マスター転写因子”として機能することを明らかにしてきた(Hori, *Science*, 2003)。

近年、Tregは炎症などの細胞外環境からの様々な攪乱に対して、抑制機能を維持しながら、その表現型(遺伝子発現)を変化させ、炎症環境に適応して適切に免疫応答を制御していることが明らかにされてきた(Hori, *Int Immunol*, 2021)。Tregのこの環境適応能力(“適応性”と呼ぶ)は変動する環境においてTregが生体恒常性を維持するために不可欠であり、その破綻は恒常性破綻による自己免疫疾患などの病態の惹起に直結する。したがって、Tregの“適応性”を保証するメカニズムを解明することは、免疫制御システムの動作原理の理解の一助となるとともに、これを操作して恒常性破綻に伴う様々な病態の治療にもつながると考えられる。

我々はこれまで、このTregの“適応性”を保証するメカニズムの解明に取り組んできた。具体的には、IPEX患者で同定されたFoxp3変異を導入したマウスモデルの作製・解析を通じて、Tregの“適応性”を特異的に障害することで自己免疫疾患を惹起するFoxp3 A384T変異を同定した。そして、Foxp3 A384T変異は、Tregが増殖・活性化し皮膚、肺などの特定の組織環境に集積する過程を障害し、これらの組織に炎症を惹起すること、転写因子BATFの発現抑制がFoxp3 A384T変異体によるTregの“適応性”障害の一因であることを報告した(Hayatsu, *Immunity*, 2017)。興味深いことに、Foxp3 A384T変異によって生じる炎症には組織選択性と炎症タイプ選択性が見られた。すなわち、Foxp3 R397W変異などのIPEX症候群患者で見られるあらゆるFoxp3機能欠失型変異が、皮膚、肺、肝臓などの多臓器にTh1型、Th2型の炎症を惹起するのに対し、Foxp3 A384T変異はTregの集積を障害する皮膚、肺などの組織選択的にTh2型、Th17型の炎症を惹起する。一方で、肝臓ではTregの集積を障害せず、炎症も惹起しなかった。このことは、Tregは組織環境、炎症環境からの何らかのシグナルに対して適応しており、Foxp3 A384T変異は皮膚や肺などのその環境由来シグナルに対するTregの適応を障害しているため、組織選択的かつタイプ選択的な炎症を惹起することを示唆している。

2. 研究の目的

本研究では、Tregが組織環境、炎症環境由来のどのようなシグナルに適応しているのか、またその適応の分子基盤は何かを明らかにすることを目的とした。

我々はこのTregの適応性を制御する一つの重要な環境由来シグナルとして、自己抗原の認識によるT細胞受容体(TCR)シグナルに着目した。エフェクターT細胞において、TCRシグナルの下流で働く転写因子BATFが、TregにおいてもTCRシグナル依存的なTregのエフェクター分化と組織集積に寄与すること、Tregのマスター転写因子Foxp3はこのTCRシグナル依存的なBATF機能を促進する機能を持つことが明らかにされたためである。また我々は、Foxp3 A384T変異を持つTreg(A384T Treg)のRNA-seq解析から、TCRシグナルにより誘導されT細胞の活性化やクローン増殖に重要な役割をもつ転写因子c-Mycの標的遺伝子群の発現がA384T Tregで低下していることを明らかにした。これらの知見から、我々はTregが組織の自己抗原を認識することでTCRシグナルを受容し、Foxp3がそのTCRシグナルにより活性化されるBATFやc-Mycなどの転写因子と協同することでTregの組織環境、炎症環境へ適応して抑制機能を発揮しており、Foxp3 A384T変異はそのうち特にc-Myc経路を障害することでTregの組織適応性を障害していると仮説を立て、これを検証するとともにそのメカニズムを明らかにすることで、Tregの適応性のメカニズムに迫った。

我々はFoxp3 A384T変異マウスにおいて、肺組織におけるTreg集積が障害される分子基盤に迫るため、野生型マウスとFoxp3 A384T変異マウスの肺TregのscRNA+TCR-seqを行った。予備実験の結果、WT Tregでは複数のエフェクター型Treg(eTreg)クラスターが検出されること、A384T Tregでは特定のeTregクラスターが欠損していること、WT TregではA384T Tregで欠損しているeTregクラスター選択的に発現し、クローン増殖したTCRクロノタイプが検出されること、A384T TregではそのTCRクロノタイプがクローン増殖しないことを示唆する知見を得た。このことから、Foxp3 A384T変異は肺組織選択的抗原特異的なTCRを発現するeTregクロノタイプのクローン選択が障害され、結果、肺においてeTreg不均一性が維持できず、組織選択的かつ炎症タイプ選択的なTregの適応破綻が生じると仮説を立てた。一方で、Foxp3 A384T変異は肝臓においてはeTregクロノタイプのクローン選択を障害せず、肝臓には病態を惹起しないと考えた。本研究では、この仮説を検証することで、組織選択的及びeTregクラスター(サブセット)選択的なTreg適応のメカニズムとその生理的意義についても追求した。

3. 研究の方法

(1) Foxp3 と BATF の協同による TCR 依存的 Treg 適応性制御メカニズム

① Foxp3 と BATF が Treg のどのような遺伝子発現やエピゲノムに影響を与えるかを検証するため、野生型 Treg、野生型通常型 T 細胞 (conventional T cells, Tconv)、BATF 欠損 Treg、Foxp3 機能欠失変異体である Foxp3 R397W 変異を発現する Treg (R397W Treg) において scMultiome (paired snRNA+ATAC-seq) 解析を行った。

② Foxp3 と BATF の協同に必要な TCR シグナルの実態を明らかにするため、TCR シグナルの下流で発現上昇し、Foxp3 や BATF と相互作用することが知られる転写因子 IRF4 に着目した。そして、IRF4 と相互作用できない BATF HKLE 変異体と Foxp3 の両者もしくは単独を BATF 欠損 R397W Treg に導入し、細胞分裂とともに蛍光が減弱する cell proliferation dye (CPD) で染色した後、X 線照射したマウスに移入して、移入細胞の細胞増加、分裂、eTreg 特徴的分子の発現を評価することで、BATF と IRF4 の相互作用が、Foxp3 と BATF の協同に重要なことを検証した。また、Treg において BATF が Foxp3 や IRF4 と相互作用しているかを検証するため、TCR 刺激を与えた Treg の核抽出物を抗 BATF 抗体を用いて免疫沈降し、沈降物に対して抗 Foxp3 抗体、抗 IRF4 抗体を用いてイムノブロットを行なった。

(2) TCR 依存的 Treg 適応性制御における Foxp3/c-Myc の役割とメカニズム

① Foxp3 A384T 変異による Treg の c-Myc 発現障害や増殖障害が、活性化する前のナイーブ型 Treg (central Treg, cTreg) で生じるのか、それとも eTreg に分化した後で生じるのかを検証するため、野生型及び A384T マウスから単離した CCR7^{high}CD62L^{high} cTreg と CCR7^{low}CD62L^{low} eTreg を CPD でラベルし、抗 CD3 抗体と抗原提示細胞 (antigen presenting cells, APC) 存在下、非存在下で培養し、c-Myc 発現と細胞分裂を評価した。

② Foxp3 A384T 変異による eTreg の細胞分裂障害が、c-Myc 発現低下で説明できるかを検証するため、ノックダウン効率の異なる複数の Myc に対する microRNA を野生型の eTreg に導入し、CPD ラベル後、抗 CD3 抗体と APC 存在下で培養した。この時、コントロールベクターを導入した A384T eTreg も同様に培養した。そして、c-Myc 発現と細胞分裂を評価した。

③ Foxp3 A384T 変異が eTreg の c-Myc 発現を障害するメカニズムを明らかにするため、野生型マウス、A384T マウスから取得した cTreg、eTreg において RNA-seq、Foxp3 CUT&Tag 解析を行った。

④ A384T Treg で発現上昇し、A384T Foxp3 が WT Foxp3 よりも近傍に強く結合している遺伝子の 1 つであり、Myc 発現を抑制することが知られている Blimp1 (*Prdm1*) に着目した。そして、単離した WT eTreg に Blimp1 を強制発現し、CPD ラベル後、抗 CD3 抗体と APC 存在下で培養し、c-Myc 発現を定量 PCR で評価した。

(3) Treg 適応性制御における eTreg 不均一性とクローン選択のメカニズムと生理的意義

① A384T マウスの肺で eTreg が減少し炎症が惹起される一方、肝臓では eTreg が減少せず炎症が惹起されない分子基盤を明らかにするため、WT マウスと A384T マウスの肺と肝臓の Treg の scRNA+TCR-seq を行った。

② scRNA+TCR-seq により同定された WT マウスでは肺組織選択的に検出され、*Gata3*⁺*Il1rl1*⁺ Th2 型 eTreg の表現型を示し、A384T マウスの肺では欠損する eTreg クローンに着目した。そして、このクローンが発現するクロノタイプ#4 をクローニングした。次に、クロノタイプ#4 を発現する Treg クローンが肺組織選択的に集積するかを検証するため、内因性の TCR を発現しない *Rag1* 欠損マウスの骨髓細胞にクロノタイプ#4 を導入した後、コンジュニックマーカーで区別できる野生型マウス由来骨髓細胞と共に *Rag1* 欠損マウスに投与することで、レトロジェニックマウスを作製した。そして、脾臓、腸間膜リンパ節、皮膚所属リンパ節、肺所属リンパ節、肺、大腸において、全 Treg 中のクロノタイプ#4 発現 Treg が占める割合を調べた。

③ scRNA+TCR-seq によって同定された TCR クロノタイプのうち、*Tbx21*⁺*Cxcr3*⁺ Th1 型 eTreg に選択的に発現していた TCR クロノタイプ#1 に着目し、これをクローニングした。そして、TCR クロノタイプ#1 が 1 型 eTreg への分化を促進するかを検証するため、クロノタイプ#4 と同様にレトロジェニックマウスを作製した。そして、脾臓、肺において、野生型マウス骨髓由来のポリクローナルな Treg と、クロノタイプ#1 のみを発現する *Rag1* 欠損骨髓由来のクロノタイプ#1 をモノクローナルに発現する Treg の表現型を比較した。

④ クロノタイプ#1 が 1 型 eTreg 分化を促進するメカニズムの 1 つとして、Th1 応答の促進に関わる樹状細胞サブセット cDC1 に着目した。そして、これまで 1 型 eTreg 分化に必要なとされてきた IFN- γ と独立に、1 型 eTreg 分化に cDC1 が重要な役割を果たしているかを検証するため、野生型マウス、*Ifng* 欠損マウス、cDC1 を欠損する *Batf3* 欠損マウス、*Ifng* x *Batf3* 二重欠損マウスを作製し、それらのマウスの eTreg 中の T-bet⁺ eTreg の割合を評価した。

4. 研究成果

(1) Foxp3 と BATF の協同による TCR 依存的 Treg 適応性制御メカニズム

① scMultiome (paired snRNA+ATAC-seq) 解析を行った結果、遺伝子発現をもとに作製した UMAP 上でも、クロマチンアクセシビリティをもとに作製した UMAP 上でも、BATF 欠損 Treg や R397W

Treg では野生型 Treg で見られる *Ikzf2*⁺胸腺由来 eTreg クラスタが欠損することが示された。このことから、Foxp3 と BATF は遺伝子発現レベルでも、エピゲノムのレベルでも *Ikzf2*⁺ eTreg 分化に必要であることが示された。BATF 欠損 Treg では、*Ikzf2*⁺ eTreg クラスタを含む、AP-1 モチーフを持つ OCR のアクセシビリティが特に高いクラスタが特異的に欠損した。一方、R397W Treg では *Ikzf2*⁺ eTreg クラスタに加え、NFAT、NFκB や IRF4 などの TCR シグナルの下流で働く転写因子のモチーフを持つ OCR のアクセシビリティが特に高い活性化 Treg クラスタも減少することが示された。このことから、Foxp3 は BATF のみならず TCR シグナルの下流で働く NFAT、NFκB、IRF4 などとも段階的に協調し、Treg の活性化とエフェクター分化に関わる可能性が示唆された。

続いて、Foxp3 と BATF のゲノムへの結合と、Foxp3 及び BATF 依存的な OCR の関連を調べるため、Treg と Tconv における BATF ChIP-seq 解析、eTreg と cTreg における Foxp3 ChIP-seq 解析と scMultiome の統合解析を行なった。結果、Treg 選択的 BATF 結合領域 (BATF ChIP-seq において BATF peak が Treg > Tconv であるゲノム領域) と eTreg 選択的 Foxp3 結合領域 (Foxp3 ChIP-seq において Foxp3 peak が eTreg > cTreg であるゲノム領域) が重複した領域は、BATF 欠損や Foxp3 R397W 変異によりクロマチンアクセシビリティが低下することがわかった。以上の結果から、Foxp3 や BATF は直接的に OCR のアクセシビリティを亢進している可能性が示唆された。

② IRF4 と相互作用できない BATF HKLE 変異体と Foxp3 の両者もしくは単独を BATF 欠損 R397W Treg に導入し、細胞分裂とともに蛍光が減弱する CPD で染色した後、X 線照射したマウスに移入した。移入細胞の細胞増加、分裂、eTreg 特徴的分子の発現を評価した結果、Foxp3 と BATF による協調的な ST2、CD103、ICOS の発現上昇と細胞分裂促進は BATF HKLE 変異体を用いた場合に見られなくなった。また、免疫沈降-ウエスタンブロット解析の結果、BATF 抗体による免疫沈降物中に Foxp3、IRF4 タンパク質が含まれることが明らかとなり、BATF は活性化 Treg において Foxp3 や IRF4 と相互作用することが示された。以上から、Foxp3 は BATF と IRF4 の相互作用依存的に、BATF と協同し、eTreg 特徴的な分子の発現や Treg の増殖を促進すると考えられた。

(2) TCR 依存的 Treg 適応性制御における Foxp3/c-Myc の役割とメカニズム

① 野生型及び A384T マウスから単離した cTreg と eTreg を CPD ラベルし、抗 CD3 抗体と APC 存在下で培養し、c-Myc 発現と細胞分裂を評価した結果、A384T eTreg において WT eTreg と比べて、c-Myc 発現と細胞分裂が障害されていた。一方、A384T cTreg と WT cTreg の間で c-Myc 発現と細胞分裂には差がなかった。このことから、Foxp3 A384T 変異は、eTreg 選択的に c-Myc 発現を障害することで、そのクローン増殖を障害する可能性が示唆された。

② ノックダウン効率の異なる複数の *Myc* に対する microRNA を導入した WT eTreg、コントロールベクターを導入した A384T eTreg を CPD ラベル後、抗 CD3 抗体と APC 存在下で培養し、c-Myc 発現と細胞分裂を評価した。結果、WT eTreg において c-Myc の発現低下と CPD の蛍光強度が逆相関することが示された。さらに、WT eTreg における c-Myc 発現と CPD の蛍光強度をもとに作製した回帰直線の 95% 予測区間内にコントロールベクターを導入した A384T eTreg が含まれた。以上から、A384T eTreg の増殖障害が、c-Myc の発現低下で説明できることが明らかとなった。

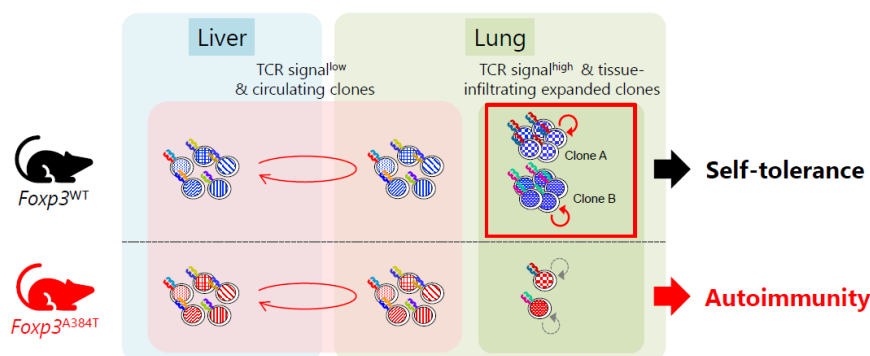
③ 野生型マウス、A384T マウスから取得した eTreg において RNA-seq、Foxp3 CUT&Tag 解析を行った。結果、A384T eTreg で WT eTreg と比べ、c-Myc をコードする *Myc* 発現が低下していることが確認された。また、*Myc* 遺伝子を含む TAD (topologically associating domain) 内では WT Foxp3 と A384T Foxp3 の間でゲノムへの結合に差はなかった。一方、Blimp1 をコードする *Prdm1* 遺伝子座において、A384T Foxp3 が WT Foxp3 よりも強く結合する領域が見つかった。また、*Prdm1* 発現は、A384T eTreg で WT eTreg よりも上昇していることが示された。

④ WT eTreg に Blimp1 を強制発現し、コントロールベクターを導入した A384T eTreg とともに、CPD ラベルした後、抗 CD3 抗体と APC 存在下で培養し、c-Myc 発現を定量 PCR で評価した。結果、Blimp1 の強制発現により WT eTreg の c-Myc 発現は低下し、コントロールベクターを導入した A384T eTreg と同程度になることが示された。このことから、A384T eTreg では Blimp1 発現が亢進しているため、c-Myc 発現が低下している可能性が示唆された。

(3) Treg 適応性制御における eTreg 不均一性とクローン選択のメカニズムと生理的意義

① scRNA+TCR-seq 解析の結果、WT マウス肺においてはクローン増殖した Treg が特定のエフェクター型 Treg クラスタに検出されたが、A384T マウス肺ではそのようなクローン増殖した Treg が欠損していた。WT マウス肺においてはクローン増殖した Treg を含むエフェクター型 Treg クラスタにおいては、TCR シグナル下流で誘導される遺伝子 (*Nr4a1*、*Pdcd1* など)、組織浸潤・定着に関わる遺伝子 (*Cxcr6*、*Ccr8* など) が高発現していた。実際、*Nr4a1* によりコードされる *Nurr77* の発現は WT マウス肺の Treg に選択的に高発現しており、組織浸潤型 Treg は WT マウス肺選択的に高頻度で検出され、循環型 Treg は A384T 変異により影響を受けなかった。一

方、肝臓においては、WT マウスと変異マウス両者においてクローン増殖した Treg は少なく、循環型の Treg のみが検出された。以上の結果から、A384T マウスでは、強い TCR シグナルを受けて組織内に浸潤して増殖した Treg クローンが欠損することで肺組織選択的に炎症が起こると考えられた (図)。



② TCR クロノタイプ#4 について TCR レトロジェニックマウスを作製・解析した結果、この TCR を発現した CD4⁺T 細胞はほぼ全て Treg に分化すること、Treg 中のクロノタイプ#4 発現 Treg の割合は、肺で大腸よりも、肺所属リンパ節で皮膚所属リンパ節、腸管膜リンパ節よりも高いことがわかった。このことから、クロノタイプ#4 は肺由来の抗原ペプチドを認識する TCR である可能性が示唆された。

③ TCR クロノタイプ#1 について TCR レトロジェニックマウスを作製・解析した結果、脾臓においてクロノタイプ#1 を発現する eTreg はポリクローナルな eTreg と比べ、CXCR3 陽性の割合が高く、ST2 妖精の割合が低いことがわかった。このことから、TCR クロノタイプ#1 は Th1 型 eTreg への分化を促進する TCR であることが示唆された。

④ 野生型マウス、*Ifng* 欠損マウス、*Batf3* 欠損マウス、*Ifng x Batf3* 二重欠損マウスを作製し、それらのマウスの eTreg 中の T-bet⁺ eTreg の割合を評価した結果、それぞれの単独欠損マウスでは野生型マウスと比べて T-bet 陽性 eTreg の割合が低下すること、*Ifng x Batf3* 二重欠損マウスでは *Ifng* 欠損マウスと比べて T-bet 陽性 eTreg の割合が低下することが示された。このことから、cDC1 は IFN- γ とは独立に 1 型 eTreg 分化に関わる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Cui Wanlin, Nagano Yuji, Morita Satoru, Tanoue Takeshi, Yamane Hidehiro, Ishikawa Keiko, Sato Toshiro, Kubo Masato, Hori Shohei, Taniguchi Tadatsugu, Hatakeyama Masanori, Atarashi Koji, Honda Kenya	4. 巻 220
2. 論文標題 Diet-mediated constitutive induction of novel IL-4+ ILC2 cells maintains intestinal homeostasis in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20221773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20221773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Li Jian, Chen Zuoqia, Kim Girak, Luo Jialie, Hori Shohei, Wu Chuan	4. 巻 9
2. 論文標題 Cathepsin W restrains peripheral regulatory T cells for mucosal immune quiescence	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadf3924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adf3924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Raveney Ben JE, El Darawish Yosif, Sato Wakiro, Arinuma Yoshiyuki, Yamaoka Kunihiro, Hori Shohei, Yamamura Takashi, Oki Shinji	4. 巻 14
2. 論文標題 Neuropilin 1 (NRP1) expression distinguishes self reactive helper T cells in systemic autoimmune disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e15864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.202215864	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Kana, Nakajima Akira, Hori Shohei, Tanaka Yumiko, Shirasaki Yoshitaka, Uemura Sotaro, Irie Naoki	4. 巻 12
2. 論文標題 Whole-embryonic identification of maternal microchimeric cell types in mouse using single-cell RNA sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-20781-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Akira, Murakami Ryuichi, Hori Shohei	4. 巻 2559
2. 論文標題 Functional Analysis of Foxp3 and Its Mutants by Retroviral Transduction of Murine Primary CD4+ T Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 79-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2647-4_7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iriki Hisato, Takahashi Hayato, Wada Naoko, Nomura Hisashi, Mukai Miho, Kamata Aki, Ito Hiromi, Yamagami Jun, Matsui Takeshi, Kurebayashi Yutaka, Mise-Omata Setsuko, Nishimasu Hiroshi, Nureki Osamu, Yoshimura Akihiko, Hori Shohei, Amagai Masayuki	4. 巻 118
2. 論文標題 Peripheral tolerance by Treg via constraining OX40 signal in autoreactive T cells against desmoglein 3, a target antigen in pemphigus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 e2026763118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2026763118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Kana, Nakajima Akira, Hori Shohei, Irie Naoki	4. 巻 16
2. 論文標題 Whole embryonic detection of maternal microchimeric cells highlights significant differences in their numbers among individuals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0261357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0261357	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hori Shohei, Murakami Ryuichi	4. 巻 33
2. 論文標題 The adaptability of regulatory T cells and Foxp3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 803-807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hori Shohei	4. 巻 21
2. 論文標題 FOXP3 as a master regulator of Treg cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Reviews Immunology	6. 最初と最後の頁 618-619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41577-021-00598-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sefik Esen, Hori Shohei, Vasanthakumar Ajithkumar	4. 巻 12
2. 論文標題 Editorial: Regulatory T Cell Heterogeneity: Canonical and Non-Canonical Functions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 722563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.722563	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Shohei Hori
2. 発表標題 Regulation of T cell responses in health and disease
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 堀昌平
2. 発表標題 制御性T細胞とアレルギー
3. 学会等名 日本アレルギー学会 第10回総合アレルギー講習会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 魏宇熙、吾郷日向子、船津翔太郎、村上龍一、中島啓、堀昌平
2. 発表標題 生体内におけるFoxp3依存的な内在性Foxp3の発現誘導メカニズム： AKT-mTOR経路抑制の寄与
3. 学会等名 第32回Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木下誠秀、大野真衣、早津徳人、大西玲子、中島啓、堀昌平
2. 発表標題 TCR-mTORC1経路依存的なTreg固有のエピゲノム形成機構
3. 学会等名 第32回Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 千菊智也、久保允人、堀昌平、瀬戸口留可
2. 発表標題 MHCクラスII分子はCD4とLAG-3に依存して大腸CD8 T細胞の活性化 を制御する
3. 学会等名 第32回Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shiki Masumoto, Akira Nakajima, Shohei Hori
2. 発表標題 GATA3 dysfunction in follicular regulatory T cells may underlie selective dysregulation of type 2 humoral immunity in Foxp3A384T mice
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yuxi Wei, Hinako Ago, Shotaro Funatsu, Ryuichi Murakami, Akira Nakajima, Shohei Hori
2. 発表標題 Inhibition of AKT-mTOR signaling contributes to Foxp3-dependent induction of endogenous Foxp3 transcription in vivo
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Tomoya Sengiku, Masato Kubo, Shohei Hori, Ruka Setoguchi
2. 発表標題 MHC class II limits microbiota-dependent activation of colonic CD8 T cells in a CD4 T cell- and LAG-3- dependent manner
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kohta Matsuura, Ryuichi Murakami, Shohei Hori
2. 発表標題 Overexpression of BATF enhances proliferative and suppressive activities of Treg cells in vivo
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Suzu Kawagoe, Ryuichi Murakami, Shohei Hori
2. 発表標題 Foxp3A384T mutation represses Myc transcription without globally affecting chromatin accessibility in effector Treg cells
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Reiko Tsukazaki, Ryuichi Murakami, Shohei Hori
2. 発表標題 T cell receptor repertoires of regulatory and conventional T cells converge during differentiation into effector or memory states
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Shohei Hori
2. 発表標題 Molecular control of Treg cell differentiation and function by Foxp3 and TCR signals.
3. 学会等名 2022 FIMSA Advanced Immunology Course (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shohei Hori
2. 発表標題 Molecular control of Treg cell function by Foxp3 and TCR signals.
3. 学会等名 ImmunOctoberfest 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shohei Hori
2. 発表標題 Control of regulatory T cell differentiation and function by the transcription factor Foxp3 and the T cell receptordependent recognition of immunological self.
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shohei Hori
2. 発表標題 Molecular control of Treg cell differentiation and function by Foxp3 and TCR signals.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川越紗，村上龍一，堀昌平
2. 発表標題 Foxp3 A384T変異は制御性T細胞のTCR 刺激依存的な増殖をBatf発現抑制非依存的に障害する
3. 学会等名 第31回Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松浦宏大，村上龍一，堀昌平
2. 発表標題 制御性T細胞選択的BATF発現増強マウスの解析
3. 学会等名 第31回Kyoto T Cell Conference
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千菊智也，堀昌平，瀬戸口留可
2. 発表標題 MHCクラスII分子はCD4 T細胞非依存的に大腸CD8 T細胞の活性化を制御する
3. 学会等名 第21回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Suzu Kawagoe, Maori Oda, Ryuichi Murakami, Shohei Hori
2. 発表標題 The Foxp3 A384T mutation impairs TCR-induced proliferation of effector regulatory T cells by interfering with c-Myc induction
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohide Kinoshita, Mai Ohno, Norihito Hayatsu, Reiko Ohnishi, Akira Nakajima, Shohei Hori
2. 発表標題 Robust TCR signals control epigenetic conversion of conventional T cells to regulatory T cells through mTORC1-dependent expression of TET proteins
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimichi Hoshiya, Ryuichi Murakami, Shohei Hori
2. 発表標題 Tissue-specific deficiency of clonally expanded regulatory T cells underlies tissue-restricted inflammation in Foxp3 A384T mutant mice
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuxi Wei, Shotaro Funatsu, Ryuichi Murakami, Akira Nakajima, Shohei Hori
2. 発表標題 Foxp3-transduced T cells acquire regulatory T cell-like epigenome, gene expression, and suppressive activity in vivo
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohta Matsuura, Akihiko Kimura, Takahisa Miyao, Ryuichi Murakami, Shohei Hori
2. 発表標題 BATF-overexpressing Treg cells show enhanced tissue accumulation and suppressive ability in vivo
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hori S
2. 発表標題 Molecular control of Treg cell function by Foxp3 and TCR signals
3. 学会等名 Hong Kong Immunology Forum 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀昌平
2. 発表標題 組織Tregによる組織選択的2型炎症制御機構
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀昌平
2. 発表標題 Tregとアレルギー
3. 学会等名 日本アレルギー学会 第7回総合アレルギー講習 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀昌平
2. 発表標題 制御性T細胞による免疫制御メカニズム
3. 学会等名 第46回皮膚科免疫セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関