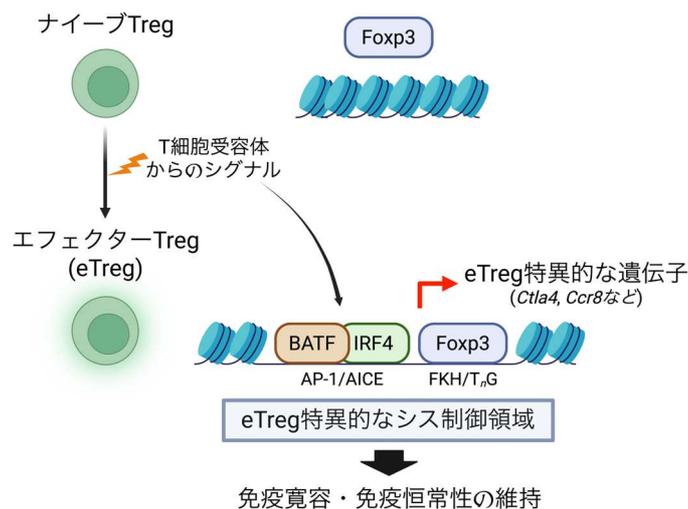


東京大学

## 転写因子 Foxp3 による制御性 T 細胞機能の制御機構を解明 ——Foxp3 は転写因子 BATF と協調し制御性 T 細胞の機能分化を促進する——

### 発表のポイント

- ◆制御性 T 細胞のマスター転写因子 Foxp3 が免疫抑制機能を制御する仕組みを明らかにしました。
- ◆Foxp3 が転写因子 BATF と協調して、高い免疫抑制機能をもつ活性化（エフェクター）制御性 T 細胞（eTreg）に特有のクロマチン構造と遺伝子発現を誘導し、抑制能を支えることを見出しました。
- ◆eTreg 特異的な Foxp3 機能を標的とした、自己免疫疾患や炎症性疾患、がんに対する新たな治療法開発への貢献が期待されます。



### 転写因子 Foxp3 と BATF の協調によるエフェクター制御性 T 細胞分化

### 概要

東京大学大学院薬学系研究科の村上龍一助教、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）が、転写因子 BATF と協調することで、免疫抑制活性の高い活性化 Treg（エフェクター Treg : eTreg）（注 4）を特徴づけるクロマチン構造（注 5）と遺伝子発現プログラムを形成することを明らかにしました。

さらに、Foxp3 は BATF のみならず、様々な転写因子と協調的あるいは拮抗的に作用しながら、Treg の分化・活性化段階に応じて異なるクロマチン構造と遺伝子発現プログラムを構築することも示唆しました。

これらの結果から、Foxp3 は単独で固定的に機能する転写因子ではなく、Treg の活性化状態や細胞外環境に応じて連携する転写因子を変えることで働き方を変える「文脈依存的転写因子」として機能し、クロマチン構造の形成と遺伝子発現の制御を通じて免疫抑制機能を支えていることが示唆されました。

本研究成果は、eTregを含む様々なTreg状態に固有のFoxp3機能の存在を明らかにするものであり、これら状態特異的なFoxp3機能を制御することで、自己免疫疾患や炎症性疾患、がんなどに対する新たな治療戦略の基盤となることが期待されます。

## 発表内容

### <研究の背景>

2025年のノーベル生理学・医学賞は、制御性T細胞（regulatory T cell, Treg）（注1）とその“マスター転写因子”（注2）Foxp3（注3）に関する研究に対して、Mary E. Brunkow博士、Fred Ramsdell博士、そして坂口志文博士に授与されました。Tregは、自己免疫疾患や過剰な炎症を防ぐ免疫抑制的に働くT細胞であり、末梢組織における免疫寛容の維持に必須です。一方で、Tregが過剰に働くと、がん細胞に対する免疫応答を抑制し、がんの進展を助長することも知られています。2003年に堀昌平（現 東京大学薬学部教授）と坂口志文（現 大阪大学特任教授）らは、Foxp3がTregの分化と機能を司る“マスター転写因子”であることを発見しました。しかし、Foxp3が他の多様な転写因子とどのように協調しながら、Treg特有のクロマチン構造（注5）を形成し遺伝子発現プログラムを制御しているのか、その仕組みは未解明でした。

### <研究の方法と結果>

本研究では、活性化Treg（エフェクターTreg：eTreg）（注4）のクロマチン構造形成に関与することが知られる転写因子BATFを欠損したマウス、およびFoxp3機能欠失変異マウスからTregを取得し、集団レベルおよび単一細胞レベルで遺伝子発現とクロマチン構造を同時に解析しました。その結果、Foxp3とBATFはいずれも、eTreg特異的なクロマチン構造、とくにeTreg特異的なシス制御領域（注6）の形成と、それに伴う遺伝子発現を促進することが示されました。

次に、Foxp3とBATFが独立に働くのか、それとも協調して機能するのかを検証するため、両因子を欠損したマウスを作製し、そのマウスから取得したTregにFoxp3とBATFを単独または同時に導入し、表現型およびクロマチン構造を解析しました。その結果、Foxp3とBATFの両者が同時に発現した場合にのみ、eTreg特異的なクロマチン構造と表現型が回復することが示されました。

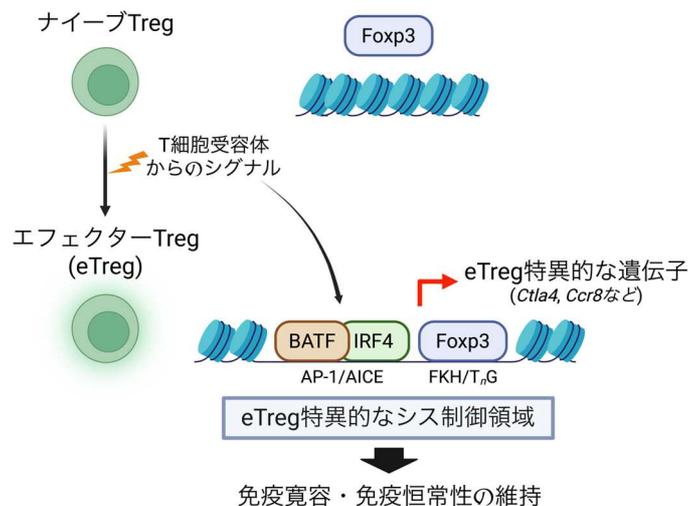
さらに、Foxp3とBATFの結合するゲノム領域をゲノムワイドに解析したところ、両者はeTreg特異的なクロマチン構造をもつゲノム領域に共局在し、これらの領域のクロマチン構造の形成に直接関与している可能性が示されました。

一方、活性化していないナイーブTreg（注4）では、Foxp3はTCF/LEF、IKZF、ETS、RUNXなどのT細胞関連転写因子が結合しうる領域に作用し、クロマチンを閉じることでTregに特徴的なクロマチン構造を形成していました。

これらの結果から、Foxp3は、Tregの状態に応じてBATFを含む様々な転写因子と連携する「文脈依存的転写因子」として機能し、Tregの多様なクロマチン構造や遺伝子発現形成に寄与することが示唆されました。

### <展望>

本研究成果は、eTregを含む多様なTreg状態に固有のFoxp3機能の存在を明らかにするものです。今後、状態選択的なFoxp3の機能の理解が進むことで、特定のFoxp3機能のみを標的とする、自己免疫疾患や炎症性疾患、がんなどに対する新たな治療戦略へとつながることが期待されます。



図：転写因子 Foxp3 と BATF の協調によるエフェクター制御性 T 細胞分化

転写因子 Foxp3 は T 細胞受容体からのシグナルの下流で働く転写因子 BATF (あるいは BATF-IRF4 複合体) と協調してエフェクター Treg 特異的なクロマチン構造と遺伝子発現を駆動することで、生体の恒常性維持に寄与する。

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。

\* 本プレスリリースに用いた図は BioRender.com で作成しています。

## 発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

村上 龍一	助教
堀 昌平	教授
劉 哲男	修士課程 (研究当時)
木野 有希斗	修士課程 (研究当時)
柴田 俊平	修士課程 (研究当時)
川越 紗	博士課程 (研究当時)
梶下 紘貴	特任助教

## 論文情報

雑誌名：Immunity

題名：Foxp3 and BATF cooperatively direct *cis*-regulatory program and gene expression for effector Treg cell differentiation

著者名：Ryuichi Murakami, Norihito Hayatsu, Takahisa Miyao, Zhenan Liu, Yukito Kino, Shumpei Shibata, Suzu Kawagoe, Masashi Matsuda, Yusuke Iizuka, Hiroki Sugishita, Hideyuki Yoshida, Yoshinori Hasegawa, Wataru Ise, Haruhiko Koseki, Tomohiro Kurosaki, Shohei Hori

DOI：10.1016/j.immuni.2026.03.005

URL：https://doi.org/10.1016/j.immuni.2026.03.005

## 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：

基盤研究（A）（課題番号：18H04025、21H04801、25H01027、堀昌平）、学術変革領域研究（A）22H05191、堀昌平）、研究活動スタート支援（課題番号：17H06626、村上龍一）、若手研究（課題番号：19K16601、村上龍一）、基盤研究（C）（課題番号：24K10267、村上龍一）、新学術領域研究（研究領域提案型）『学術研究支援基盤形成』（先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム、課題番号：16H06279）

日本医療研究開発機構（AMED）：

革新的先端研究開発支援事業（AMED PRIME）「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」（研究開発課題名：制御性 T 細胞を介した組織適応・修復促進機構の解明と制御、堀昌平）、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」

武田科学振興財団および上原記念生命科学財団（堀昌平）

## 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）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 とエフェクター Treg（eTreg）に分類される。ナイーブ Treg 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。

（注 5）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閉じた状態になると、近傍遺伝子の発現が抑制される。

（注 6）シス制御領域

遺伝子近傍に存在し、転写因子などのタンパク質が結合することで特定の遺伝子の発現量を調節する DNA 配列のこと。プロモーターやエンハンサーなどが含まれる。

## 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