

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	山本雅裕
研究機関名	大阪大学
所属部署名	微生物病研究所
役職名	教授
研究課題名	次世代型免疫細胞サブセット解析手法の開発とその実装
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

当該年度に理論上任意の細胞集団を 2 つの遺伝子座に制限をかけた上で標的化できる新規遺伝子改変マウスである VeDTR マウスシステムを開発し、Th1 型制御性 T 細胞(Th1-Treg)を標的化することに成功した。具体的に、転写因子 Foxp3 を発現する Treg 細胞は、特定の条件下で他の T ヘルパー(Th)細胞亜集団と共通の転写因子も発現する。本研究では、T-bet を発現する Treg 細胞の役割を明らかにするために、Foxp3-Cre/Tbx21-Flp/VeDTR マウスを作成した。このマウスでは、Cre および Flp リコンビナーゼ依存の遺伝子発現制御により、T-bet/Foxp3 二重陽性細胞を特異的に標識し、枯渇させる。Foxp3-Cre/Tbx21-Flp/VeDTR マウスを用いて T-bet+Foxp3+細胞を解析した結果、酸化ストレス下での高い抵抗性が示され、これが腫瘍組織における Th1-Treg 細胞の蓄積に関与していることがわかった。さらに、短期間の Th1-Treg 細胞の枯渇は、自己免疫を引き起こさずに抗腫瘍免疫を誘導するが、全 Treg 細胞の枯渇はその両方を引き起こした。またトキソプラズマ感染時に Th1-Treg 細胞を除去しても、Th1 免疫応答は若干増強されるものの、感染経過には影響しなかった。まとめると、交差遺伝的手法により、Th1-Treg 細胞が腫瘍免疫を抑制する特定の役割を明らかにし、2023 年 7 月に Cell Reports 誌に発表した。