

制御性 T 細胞(regulatory T cells, Treg)は、“マスター転写因子” Foxp3 を発現して Foxp3 依存的に免疫応答を抑制的に制御することにより自己免疫寛容と免疫恒常性の維持に必須の役割を担っている。近年、Treg はリンパ組織のみならず非リンパ組織にも局在して免疫制御と組織恒常性の維持に関与していることが示唆されているが、非リンパ組織における恒常性維持機構とその生理的意義は不明であった。「転写因子 BATF による制御性 T 細胞の恒常性維持機構」と題する本論文において、著者は転写因子 BATF 欠損マウスにおいて非リンパ組織における Treg の恒常性が破綻していることに着目し、Treg における BATF 依存的な遺伝子発現制御メカニズムの解析を通して Treg の非リンパ組織恒常性維持機構に迫った。

第一章は序論であり、Treg の分化・機能制御機構に関してこれまで明らかにされてきたところについて述べられている。そして、Treg が免疫応答を制御する上で、免疫応答の場である非リンパ組織に移動し、生存、増殖、機能することの重要性について、近年の研究の動向を引用しながら述べられている。

第二章では、Treg (Foxp3 陽性 T 細胞)に発現する BATF が Treg の抑制能に寄与するかを個体レベルで解明するため、*Foxp3*^{Cre} x *Batf*^{flox} マウスを作製した。その結果、この“Treg 特異的 BATF 欠損マウス”が皮膚炎・肺炎を含む致死的な炎症疾患を自然発症することを明らかにし、Treg に発現する BATF が自己免疫寛容と免疫恒常性の維持に必須の役割を担っていることを明らかにしている。

第三章では、Treg に発現する BATF が Treg における遺伝子発現にどのように影響するかを *Batf*^{-/-} および^{+/-}マウスから単離した Foxp3 陽性 T 細胞 (Treg)、Foxp3 陰性“通常型” T 細胞の網羅的遺伝子発現解析およびフローサイトメトリー解析により検討している。その結果、Treg を特徴付ける遺伝子群のうち一部が BATF 欠損により発現が低下すること、そしてこれらの遺伝子は細胞の移動に関わるパスウェイに多く含まれることを見出し、実際リンパ球の非リンパ組織への移動に関わる複数の遺伝子の発現が BATF 欠損により障害されることを明らかにした。この結果から著者は、BATF は非リンパ組織への細胞移動に関わる複数の Treg 特徴的高発現遺伝子・分子を誘導することで Treg の非リンパ組織における恒常性維持に寄与する可能性を指摘し考察している。

第四章では、BATF が Treg の非リンパ組織へ移動に関わる遺伝子発現を制御する分子機構を探るため、Treg における BATF の結合領域を ChIP-seq 解析により全ゲノムレベルで検索した。その結果、非リンパ組織への細胞移動に関わる複数の遺伝子の周囲に Treg 選択的な BATF 結合領域を見いだすとともに、それら領域へ BATF が Foxp3 依存的に結合することを見出した。一方、Foxp3 もそれらの領域に BATF 依存的に結合することを示している。さらに、これら Foxp3 および BATF が相互依存的に結合するゲノム領域が Treg 特異的 DNaseI 高感受性領域、p300 結合領域と重複することを示している。DNaseI 高感受性領域、p300 結合領域は、エンハンサー領域と相関することが知られていることから、著者は Foxp3 および BATF が協調して非リンパ組織への細胞移動に関わる複数の遺伝子のエンハンサーに結合することによりこれら遺伝子の発現を正に制御する可能性を考察している。

第五章では、Foxp3 および BATF が非リンパ組織への細胞移動に関わる複数の分子の発現を協調的に制御するかについて検証するために、Foxp3 および BATF の両者を Foxp3 陰性ナイーブ T 細胞に強制発現させて遺伝子発現に対する相乗効果を検討した。そして、Foxp3、BATF 単独時に比較して両者を同時に発現させることでこれら分子の発現が促進されたことから、著者は Foxp3 および BATF が協調して非リンパ組織への細胞移動に関わる分子の発現を亢進すると結論づけている。

以上、本研究は、転写因子 BATF が Treg の“マスター転写因子” Foxp3 と協調して非リンパ組織への細胞移動に関わる遺伝子群近傍のゲノム領域に相互依存的に結合し、協調してこれらの分子発現を亢進することを明らかにした。これにより、今まで未解明であった Treg の非リンパ組織における恒常性維持機構の一端を初めて明らかにした。本論文は免疫学の発展に大きく貢献するものであり、博士(薬科学)に値すると判断した。