



Foxp3-Ikzf1複合体による 制御性T細胞の機能安定性制御

免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学

特任准教授 市山 健司

Researchmap https://researchmap.jp/ichi_ken

研究の概要

今回我々は、制御性T細胞 (Treg) において転写因子 Ikzf1が自身の Exon 5 (Ikzf1 Exon 5:IkE5) 領域を介して Foxp3と結合することを見出した。さらに、Treg 特異的に IkE5を欠損させると、IFN- γ の過剰産生を介した Treg の機能不安定化が誘導され、マウスが重篤な炎症性疾患を発症することから、Foxp3と Ikzf1の相互作用が Treg の機能安定性維持に重要であることを明らかにした。また、ヒト Treg においても IKZF1の発現を減少させることで、Treg の機能不安定化が誘導可能であることを見出し、治療標的としての可能性を提示した (図1)。

研究の背景と結果

積極的に負の応答を促す Treg は免疫自己寛容の確立において中心的な働きを担っており、自己免疫応答や腫瘍免疫応答などあらゆる免疫応答の抑制的制御に関与すると考えられている。Treg のマスター転写因子である Foxp3は、多くの因子と相互作用してタンパク質複合体を形成し、標的遺伝子の発現促進もしくは発現抑制を介して Treg の分化および機能を制御することが知られている。しかしながら、Foxp3複合体がどのように標的遺伝子に作用してその発現を制御するのかその詳細な分子機構は未だ不明である。これまで、Foxp3と相互作用する因子として転写因子 Ikzf1が報告されているものの、その生理的意義はよく分かっていなかった。我々は、Ikzf1の様々な欠損変異体を用いて Foxp3との共免疫沈降実験を実施することで、Ikzf1の Exon 5 (IkE5) が Foxp3との相互作用に必須の領域であることを見出した (図2a)。

さらに、Treg 特異的に IkE5を欠損するマウスを作製し、解析した結果、Foxp3と Ikzf1の相互作用阻害により Treg の機能安定性が障害され、致死的な全身性自己免疫応答が生じることを明らかにした (図2b)。次に、Treg の機能安定性が障害される詳細な分子機構の解明を試みた結果、Foxp3と Ikzf1の相互作用が消失することで NuRD 複合体を含む抑制型 Foxp3複合体の形成が阻害されること、そしてクロマチンの構造変化を介して通常発現抑制される遺伝子群の転写が活性化されることが明らかとなった。特に、炎症性サイトカインである IFN- γ の過剰産生が IkE5欠損 Treg の機能安定性障害の主な原因の一つである可能性が示唆された。さらに、ヒトの末梢単核細胞を用いた解析から、ヒト Treg でもマウス同様に FOXP3と IKZF1が相互作用すること、また特定の条件下で IKZF1をノックダウンさせた場合に、ヒト Treg の不安定化が誘導され、IFN- γ の過剰産生および FOXP3の発現低下が生じることも見出しており、ヒトにおいても FOXP3と IKZF1の相互作用が Treg の機能安定性制御に寄与することが示唆された。

研究の意義と将来展望

近年、Treg が様々なヒト免疫関連疾患で重要な役割を担っている可能性が明らかになって以降、ヒトの免疫疾患制御に向けて Treg を操作あるいは標的とした治療法の開発が世界中で注目を集めている。本研究結果に基づいて、Foxp3および Ikzf1の相互作用を標的として Treg の機能安定性を人為的に制御可能な方法が確立されれば、自己免疫疾患や癌などの様々な免疫関連疾患に対する画期的な治療法の開発に繋がるのが期待できる。

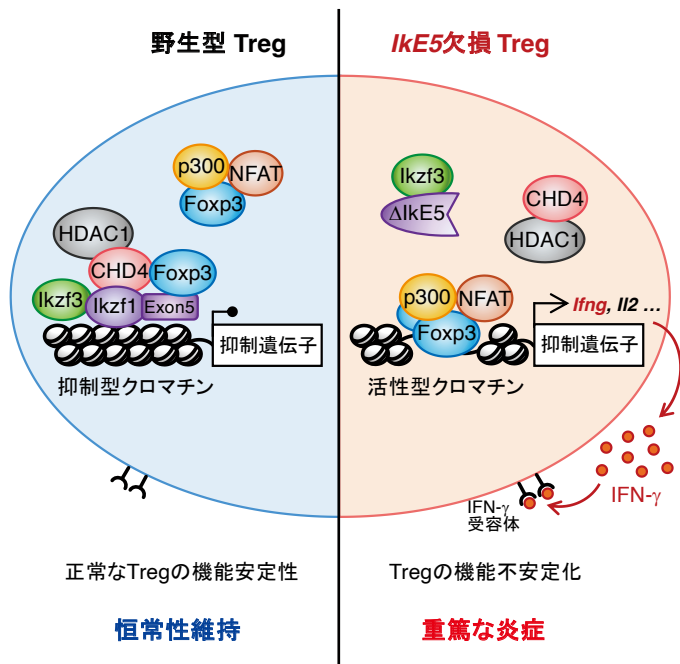


図1

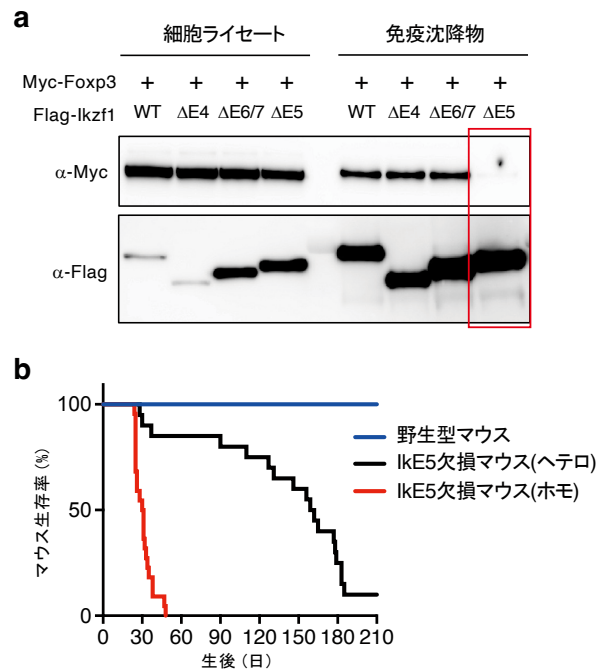


図2

特許 PCT/JP2023/025690

論文 Ichihara, Kenji; Long, Jia; Kobayashi, Yusuke et al. Transcription factor Ikzf1 associates with Foxp3 to repress gene expression in Treg cells and limit autoimmunity and anti-tumor immunity. *Immunity*. 2024, 57, 2043-2060. doi: 10.1016/j.immuni.2024.07.010参考URL https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/upload_img/Commentary%20Immunity_240807.pdf

キーワード 制御性T細胞、転写因子、Foxp3、Ikzf1