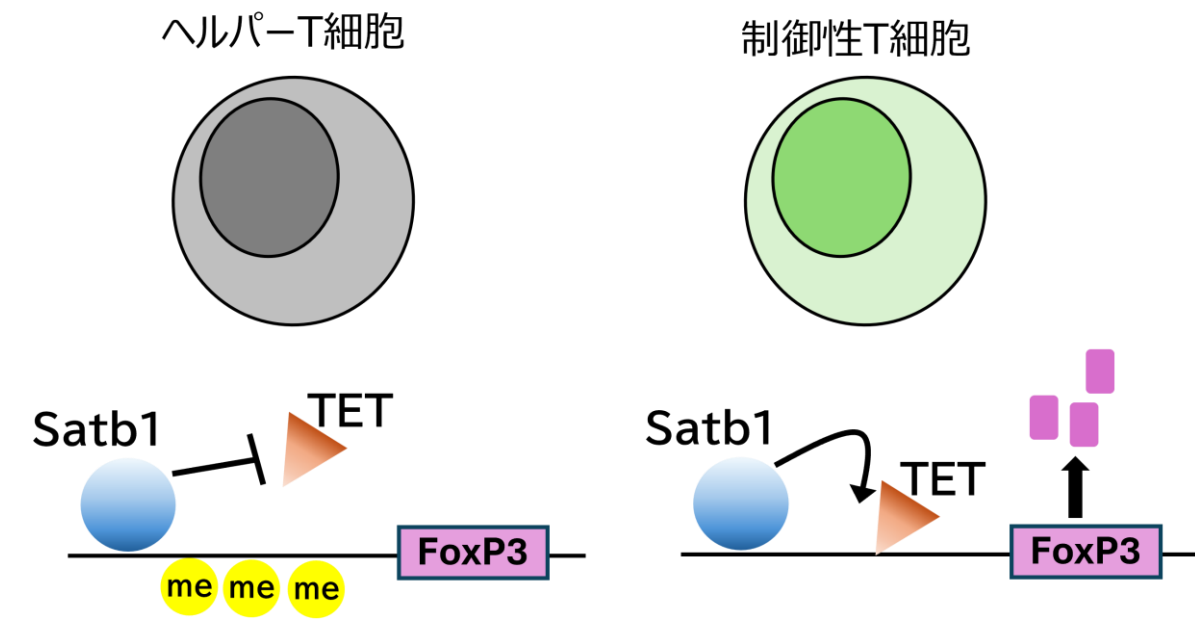


T細胞の運命を安定化させる鍵分子の発見

—Satb1によるFoxP3制御メカニズム

概要

京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター セオ ウセオク (SEO Wooseok) 准教授、理化学研究所生命医科学研究センター 谷内一郎 チームリーダーらの研究グループは、免疫細胞であるT細胞の性質を安定して維持するために不可欠なDNAの働きを解明しました。T細胞は、がんや病原体と戦う「エフェクターT細胞」と、免疫の暴走を抑える「制御性T細胞 (Treg)」に分かれます。本研究では、ゲノムの立体構造を調節するタンパク質「Satb1」が、成熟したエフェクターT細胞において、Tregのマスター遺伝子である「Foxp3」が誤って働くのを防いでいることを発見しました。この抑制には、TET酵素を介したDNAのメチル化調節が関わっています。Satb1を失うと、一時的にFoxp3が作られ、免疫機能が不安定になることが分かりました。本研究成果は、がん免疫療法におけるT細胞の不安定を防ぐ新たな治療法の開発に繋がることが期待されます。本成果は、2026年5月25日に国際学術誌「*Biochemical and Biophysical Research Communications*」にオンライン掲載されました。



SATB1は、TET酵素 (DNAメチル化のイレイサー) の働きを操ることで、FoxP3遺伝子のDNAのメチル化 (me) を制御している。ヘルパーT細胞 (左) においては、TET酵素の働きを抑制することで、DNAのメチル化状態を維持 (FoxP3の発現がOFF) する。一方、制御性T細胞 (Treg) (右) においては、TET酵素の働きを活性することで、DNAのメチル化状態を無くす (FoxP3の発現がON)。

(図作成: SEO Wooseok)

1. 背景

私たちの体を病気から守る免疫システムにおいて、T細胞は中心的な役割を果たします。T細胞には、外敵を攻撃する「キラーT細胞」や「ヘルパーT細胞（エフェクターT細胞）」と、過剰な免疫反応を抑え込む「制御性T細胞（Treg）」などがあります。これらが正しく役割分担をすることが、健康の維持や、がん免疫療法において非常に重要です。

これまで、Satb1というDNAの立体構造を制御するタンパク質が、T細胞の初期発育に重要であることは知られていました。しかし、成熟したT細胞におけるSatb1の役割については、初期段階でSatb1を失うと細胞がうまく育たないという技術的な限界があり、詳しく調べるのが困難でした。

2. 研究手法・成果

本研究グループは、ヘルパーT細胞が成熟した後にのみSatb1を削除できる特殊なマウス（Thpok-creコンディショナルノックアウトマウス）を用いて解析を行いました。その結果、Satb1を失った成熟ヘルパーT細胞では、本来はTregでしか働かないはずのマスター遺伝子「Foxp3」が勝手に働き出し、異常な細胞（CD25陰性FoxP3陽性細胞）が出現することを発見しました。

さらに詳細に調べると、Satb1は「TET2」や「TET3」といったDNAメチル化のイレイサー（遺伝子のスイッチをオンにする仕組み）を調節する酵素と協力して、Foxp3遺伝子の発現を制御していることが分かりました。また、このSatb1がない状態で無理やり作られたFoxp3は、刺激を受けるとすぐに消えてしまい、真のTregとしての免疫抑制機能を持たない「不安定な状態」であることも突き止めました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、一度成熟T細胞であっても、Satb1による正常なエピジェネティック状態が維持できなければ、その細胞特異の性質を失ってしまう危険性があることを示しています。

近年のがん治療で注目される制御性T細胞のマスター遺伝子「Foxp3」において、本研究で明らかになったSatb1とDNAメチル化によるFoxp3発現制御メカニズムは、より効果的で持続的ながん免疫療法を開発するための重要な基盤知識となります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（課題番号：JPMJFR224U）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP23K06581、17H04090、19H05747）、および公益財団法人堀科学芸術振興財団の支援を受けて行われました。本論文の研究成果は、理化学研究所の谷内一郎先生、および国立がん研究センターの西川博嘉先生らの多大なるご協力のもと得られたものです。

<用語解説>

注1 エフェクターT細胞: 病原体やがん細胞を直接攻撃したり、他の免疫細胞を助けたりする、攻撃モードのT細胞。

注2 制御性T細胞（Treg）: 免疫反応が過剰になり、自分自身の体を攻撃（自己免疫疾患）しないようにブレーキをかける役割を持つT細胞。

注3 Foxp3: 制御性T細胞の「マスター遺伝子」と呼ばれる重要な遺伝子。これが働くことでTregとしての

性質を獲得する。

注4 DNAのメチル化: DNAの塩基にメチル基が結合する化学修飾のこと。一般的に、遺伝子の働き（スイッチ）をオフにする役割を持つ。

<研究者のコメント>

T細胞の運命が一度決まった後も、Satb1という見張りが常に目を光らせていないと簡単に細胞の性質がブレてしまうという事実は、生命システムの精巧さと危うさを示しています。JST 創発的研究支援事業などの手厚い支援や、素晴らしい共同研究者の方々のおかげで、長年議論されてきた成熟T細胞におけるSatb1の本質的な機能を明らかにすることができました。この基礎的な発見が、将来的にがん免疫療法の効果を長持ちさせる新たなアプローチに繋がることを願っています。(セオ ウセオク)

<論文タイトルと著者>

タイトル: Satb1 enforces CD4⁺ effector T cell lineage stability by repressing Foxp3 via DNA methylation (Satb1はDNAメチル化を介してFoxp3を抑制することにより、CD4⁺エフェクターT細胞の系列安定性を強化する)

著者: Wooseok Seo, Chengcheng Zou, Krutula Nair, Haruhiko Koseki, Terumi Kohwi-Shigematsu, Hiroyoshi Nishikawa, Ichiro Taniuchi

掲載誌: *Biochemical and Biophysical Research Communications*

DOI: 10.1016/j.bbrc.2026.154026

<研究者情報>

医学研究科・准教授・SEO Wooseok

医学研究科・教授・西川博嘉