

# まちがねっ!



©大阪大学

祝

2025.10

坂口志文先生

ノーベル生理学・医学賞受賞記念号!

# 制御性T細胞は何をつたえているのか

## 免疫疾患の治療・予防目指し、新しい道開く

※記事本文の内容は2013年12月大阪大学NewsLetterに掲載されたものです

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの坂口志文教授は、生体内に侵入した細菌などの異物を排除する免疫反応の手綱を引く「制御性T細胞」というリンパ球を発見し、その機能を明らかにした。制御性T細胞の量的・機能的異常が自己免疫病やアレルギーなどの原因となることも証明した。その業績で、2012年に日本学士院賞を受賞。2013年に「大阪大学特別教授」の称号を授与された。免疫疾患の治療・予防だけでなく、さまざまな免疫応答を制御することに新しい道を開く研究の最前線の話聞いた。

### 免疫反応を「弱める」ということ

免疫というのは、生体防御の大切なメカニズムです。日本細菌学の父、北里柴三郎の血清療法発見以来、医学の分野ではいかにして免疫力をつけるか、作用を強めるかということが課題とされてきました。こうして天然痘は撲滅され、今もHIVワクチン開発が進められています。

これに対して、私の研究は「免疫反応を抑えるにはどうしたらよいか」というものです。関節リウマチなどの膠原病や1型糖尿病は、免疫系が自分自身の細胞や組織を敵とみなし過剰反応して起こる自己免疫疾患です。また、アレルギー疾患は特定の抗原に対する過剰な免疫反応です。現代病として注目される潰瘍性大腸炎も、免疫異常が関係していると考えられています。こうしたことがなぜ起こるのか。免疫反応を抑えコントロールできれば、これらの治療につながります。むろん、臓器移植の拒絶反応などにも応用が広がります。逆に、がん細胞に対しては免疫反応が起きてほしいのにうまく働かないことがあります。免疫の抑制を解除してやれば、がん細胞に対する免疫反応を高めることができます。

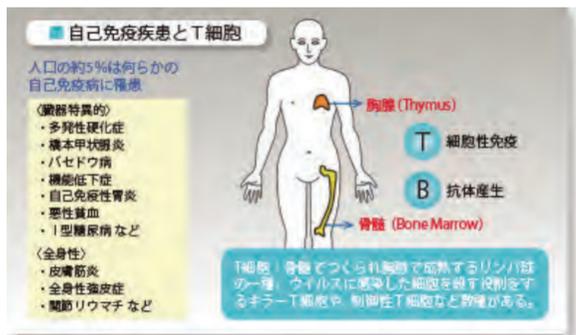
### 一時、論議が雲散霧消したが

かつて免疫抑制の働きについては、サプレッサーT細胞というものが考えられていました。獲得免疫反応をもつある種のT細胞が、頃合いを見計らって免疫反応を終了させるのだという理屈です。1970年代後半には盛んに研究されていましたが、どうも実体が見つからない。それどころか分子生物学的にありえないとわかり、論議は雲散霧消してしまいました。

しかし、何らかの制御するT細胞が存在しないと、どうしても免疫反応を説明することができないのです。何か制御する細胞があるはず。その信念で、細々と研究を続けていました。



大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
特任教授 坂口 志文 先生



### 信念の先にあった真実

80年代に私が行っていた実験では、正常なマウスからある種のT細胞のグループ(サブセット)を取り除くと自己免疫病が起きました。そうであるからには、自己免疫病を起こすT細胞は正常な体であり、かつ取り除いたグループの中のある細胞が調整作用をしていたと考えられます。この正体こそがレギュラトリー(制御性)T細胞ですが、現象論の域を超え、それを明示するマーカーを見つけなければ存在は証明できません。90年代半ばにCD25分子がマーカーとして特異的だとわかり、制御性T細胞がようやく日の目を見ます。2003年には機能をもつ分子マーカーとしてFoxp3という転写因子も見つけました。世界が一度忘れかけた免疫機能の課題を解決したことで、制御性T細胞に関する研究が一気に開花しました。

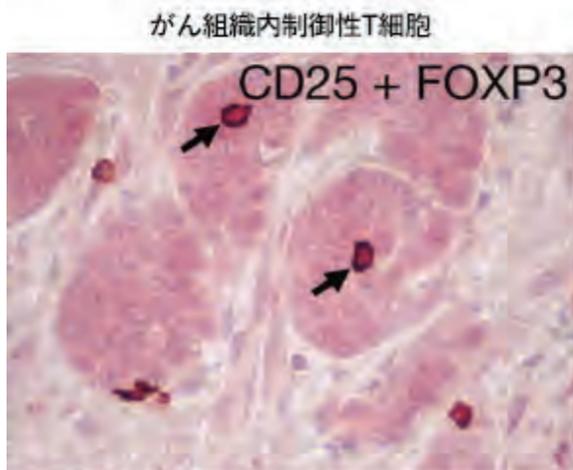
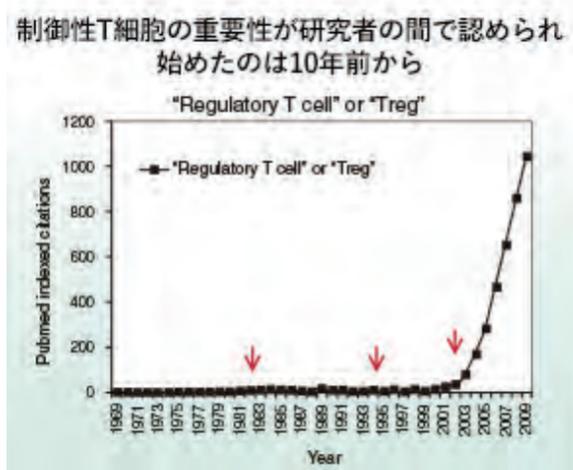
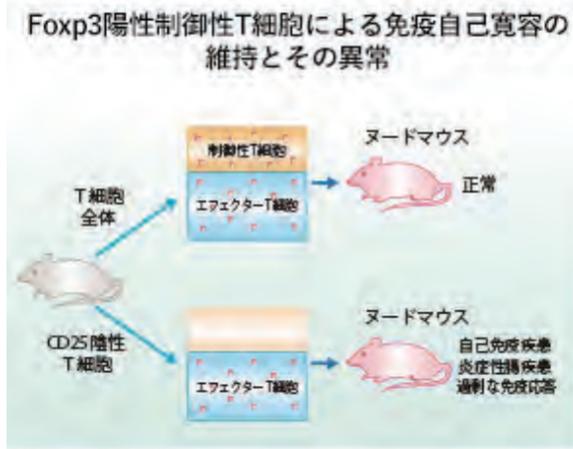
### 各国で臨床試験段階に

実験結果などから、Foxp3遺伝子は制御性T細胞の発生および機能において重要な役割を果たすマスター遺伝子であると考えられます。ヒトについては、IPEX(X染色体連鎖免疫制御異常多発性内分泌障害消化器病)症候群という遺伝疾患があります。この病気では、Foxp3遺伝子に突然変異が生じると、制御性T細胞の発生が阻害され、自己抗原および非自己抗原に対する免疫応答の制御が異常をきたします。こうして立証された制御性T細胞は、現在は多くの分野の人々に注目され、さまざまな研究が進んでいます。

臨床試験も、すでに各国で取り組まれています。骨髄移植に際して制御性T細胞を入れ、移植した骨髄中のT細胞が患者を攻撃することで起こる移植片対宿主反応を抑えることができました。従来は、免疫抑制剤によって、すべての免疫反応を弱めていたのですが、他のウイルス攻撃などにも気を遣っていましたが、その心配がなくなりつつあります。また、子供の1型糖尿病に対して制御性T細胞を体外で増やして戻したり、体内で増やしてやるという試みも進んでいます。阪大病院では、がん治療として制御性T細胞を減らし、その後ワクチン療法を行うというような取り組みがなされています。

### 免疫自己寛容の仕組みも解明

制御性T細胞は文字通り、免疫の働きを制御しています。自己抗原に反応するようなT細胞は、胸腺で成熟するまでに除外されます。しかし胸腺で発現していない自己抗原を異物とみなして、攻撃するT細胞が残ります。それが活性化したり増殖して、自己抗原を攻撃しないように抑えるのが制御性T細胞です。このような仕組みを免疫自己寛容といいます。



制御性T細胞は外見上他のリンパ球と変わらないが、がん組織に浸潤している制御性T細胞を染めると浮かび上がる

### 免疫系にどう伝えるか?

そこで制御性T細胞が、このことをどうやって免疫系に伝えているのかということになりますが、現状ではいろいろなメカニズムが提唱されていて混沌としています。そもそも、制御性T細胞は複数の免疫抑制機構をもっており、どのメカニズムが最も重要かというのは医学的価値判断でもあり、生物学的見地と医学的見地は必ずしも一致するものではありません。

これまで刺激を受けたことのないT細胞は、樹状細胞などが異物についての抗原を提示するだけでは活性化しません。もうひとつ、共刺激と呼ばれる別の刺激が必要です。制御性T細胞に発現するCTLA-4が共刺激を抑えるのが、抑制機構のコアになっているとらんでいます。もちろん、ほかのT細胞からインターロイキンを奪い、その活性をさまたげるという働きもあります。あと2~3年もすれば、そのどれがコアなのか、あるいはそういうことではないのかといったことがわかるでしょう。

本記事は  
大阪大学研究専用  
ポータルサイト  
ResOUにも掲載  
されています



ノーベル生理学・医学賞受賞発表後、熊ノ郷総長と握手



二人三脚で研究に打ち込んできた妻の教子さんと



受賞発表翌朝、教職員と学生たちがお出迎え

**表紙コンセプト**

**坂口志文先生の  
ノーベル生理学・医学賞受賞を  
ましかねていたワニ博士!!  
悲願の2ショット!!**

2024年に大阪大学公式マスコットキャラクター10周年を迎えた「ワニ博士」。この瞬間をましかねておられました。ご自身のニュースとしても大阪大学豊中キャンパスで1964年に発見された「マチカネワニ化石」が2025年9月18日に国の天然記念物に指定され、まさに嬉しいことづくしです。



大阪大学「ワニ博士」



坂口志文先生  
ノーベル賞受賞  
記者会見の様子は  
こちら！



## 坂口 志文 (さかぐち しもん)

大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授

### 【学歴】

- 昭和44年 3月 滋賀県立長浜北高等学校卒業
- 昭和51年 3月 京都大学医学部医学科卒業
- 昭和51年 4月 京都大学大学院医学研究科博士課程入学  
(昭和52年 9月 中退)
- 昭和58年 11月 京都大学医学部博士号取得

### 【職歴】

- 昭和56年 10月 京都大学医学部附属病院医員
- 昭和58年 9月 ジョンスホプキンス大学卒業後研究員
- 昭和62年 7月 スタンフォード大学研究員 (Lucille P. Markey Scholar)
- 平成 1年 7月 スクリップス研究所助教授
- 平成 4年 3月 新技術事業団個人研究推進事業「さきがけ21研究」専任研究員
- 平成 7年 4月 東京都老人総合研究所免疫病理部門部門長
- 平成11年 2月 京都大学再生医科学研究所教授
- 平成19年 10月 京都大学再生医科学研究所長
- 平成23年 4月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授
- 平成25年 7月 大阪大学特別教授 (平成28年 3月まで)
- 平成28年 4月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授 (常勤)
- 平成29年 4月 大阪大学栄誉教授
- 令和 7年 4月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授 (現職)

### 研究成果

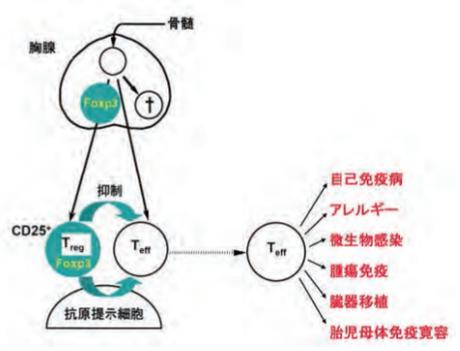
- 免疫自己寛容 (自己に対する異常な免疫反応を抑える)、免疫恒常性 (アレルギーなどの過剰な免疫反応を抑える) に必須な制御性T細胞 (Regulatory T cell) の発見。
- 制御性T細胞の異常としての自己免疫病、アレルギーなどの原因・発症機構の解明、および制御性T細胞を標的とした免疫病の治療法・予防法、がん細胞に対する免疫応答惹起法、さらに移植臓器に対する免疫寛容誘導法の開発。

### 功 績

- 1979年** 制御性T細胞に関する研究を開始
- 1995年** 特異的分子マーカーによる制御性T細胞の同定に成功  
→制御性T細胞の存在とその免疫学的重要性を世界で初めて証明
- 2003年** 制御性T細胞特異的転写因子 Foxp 3 の発見

今後、ヒトの免疫病の治療・予防、がん免疫療法、移植臓器に対する免疫寛容誘導など医療への応用が期待される

### 制御性T細胞による免疫制御



### 制御性T細胞の免疫抑制への応用

