

日本学士院賞 受賞者

坂口志文



専攻学科目 免疫学

生年 昭和二十六年 一月
略歴 昭和五十一年 三月
同 五八年 九月

京都大学医学部卒業
医学博士

平成元年 七月 米国スクリップス研究所免疫学部助教

同 七年 四月 東京都老人総合研究所免疫病理部門長

同 一一年 二月 京都大学再生医科学研究所教授

同 一九年一〇月 京都大学再生医科学研究所長

同 二三年 四月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授（現在に至る）

医学博士坂口志文氏の「制御性T細胞による免疫応答制御」に対する授賞審査要旨

正常な免疫系は、病原微生物などの非自己抗原に反応し、これを駆逐するが、自己抗原に反応することはなく、正常自己組織を傷害することはない。この自己に対する免疫不応答、即ち免疫自己寛容の確立・維持機構の解明は、免疫学のみならず現代医学の重要課題である。坂口志文氏は、免疫自己寛容、免疫制御の重要な機序として制御性T細胞 (Regulatory T cell) を発見し、長年に亘り、その発生、機能の細胞、分子レベルでの解析、また医療への応用を目指した基礎研究に携わってきた。坂口氏は、一九八〇年代初めに、マウス新生仔の胸腺摘出による自己免疫病変の発症機構を解析し、それが免疫抑制能をもつT細胞群の減少によることを示した。その後に、一九八五年、正常動物から特定のT細胞群を直接に除去すると、ヒトの自己免疫病と酷似した病変が自然発症し、このT細胞群を補えば発症を阻止できることを実験的に示した。この結果の意味するのは、正常個体中には、自己免疫病を起こすリンパ球のみならず、こ

れを抑制的に制御するリンパ球が存在し、免疫自己寛容が両者の均衡に依存している可能性である。

坂口氏は、自己免疫病の発症機序として、この制御性T細胞群の発生・維持に影響する遺伝因子、環境因子の解析を進め、そのような効果をもつ特定のウイルス、放射線、化学物質によって自己免疫病が誘導可能であることを実験的に証明した。さらに、一九九五年、制御性T細胞の特異的分子マーカーとしてCD25分子を同定し、このマーカーを用いて、制御性T細胞が、胸腺で常時作られ、免疫抑制機能に特化した、発生的にも機能的にも特異なリンパ球群であることを明確に示した。この結果に基づき、ヒトの制御性T細胞が同定され、表現型でも機能においても、ヒトを含む動物間で相同であることが明確となった。この結果は、ヒトでも内在性制御性T細胞の発生、機能の異常は、自己免疫病のみならず様々な免疫疾患の直接の原因となる可能性を意味する。実際、二〇〇三年、坂口氏は、自己免疫病、アレルギー、炎症性腸炎を伴うヒトの遺伝性免疫疾患IPEX症候群 (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) の原因遺伝子FoxP3が、内在性制御性T細胞に特異的に発現しており、制御性T細胞の発生・機能に必須であることを実験的に証明した。さらに、この疾患原因遺伝子がコードする転写因子FoxP3を、遺伝子導入により正常リンパ球に発現させる

と、機能的に制御性T細胞に転換できること、従って、FoxP3 遺伝子は、制御性T細胞の発生、機能の「マスター」制御遺伝子であることを明確に示した。坂口氏は、続いて、FoxP3 が別の転写因子 Runx1/ANL1 と結合して抑制機能を発揮すること、その結合を阻害すれば制御性T細胞機能を減弱できることを明らかにした。さらに、最近、制御性T細胞に発現する特定の分子を制御性T細胞特異的に欠損するマウスを作製し、制御性T細胞による免疫抑制の分子機構の理解を大幅に進めた。これらの基礎研究の結果は、制御性T細胞の発生・機能を細胞、分子、遺伝子レベルで操作し、自己免疫病、アレルギー、炎症性腸疾患など広汎な免疫疾患の治療に応用できる可能性を開くものである。

坂口氏は、ヒトの制御性T細胞についても、細胞、分子レベルの機能解析を進め、生理的あるいは病的状態における制御性T細胞の役割の理解に大きく貢献してきた。特に、FoxP3 陽性ヒト制御性T細胞が、分化状態、抑制機能の異なるサブセットより構成され、特定のサブセットを標的として効果的な免疫応答制御が可能であることを示した業績は高く評価されている。

以上の免疫自己寛容と制御性T細胞に関する基礎研究に加えて、坂口氏は、腫瘍免疫、移植免疫における制御性T細胞の役割に関する研究でも大きな成果を挙げてきた。同氏は、FoxP3 を発現する

制御性T細胞が腫瘍組織に大量に浸潤し、有効な腫瘍免疫の発現を妨げている可能性を最初に示し、全身性あるいは局所性に制御性T細胞の減少、機能の減弱を凶れば、腫瘍細胞を攻撃するリンパ球の増殖、賦活化を促し、強い腫瘍免疫応答を惹起できる可能性を実験的に証明した。この発見に基づき、現在、ヒトの進行癌に対して、制御性T細胞の除去による先端的癌治療が国際的に始まろうとしている。さらに、坂口氏は、腫瘍免疫とは逆に、制御性T細胞による抑制を強化すれば、移植臓器の拒絶に働くリンパ球の増殖、活性化を抑え、移植臓器に対する安定な免疫寛容が誘導可能であることを実験的に証明した。また、そのために必要とされる制御性T細胞の抗原特異的増殖法を開発した。一方、同氏は、本邦に多いHTLV-1ウイルス感染による成人T細胞白血病(ATLL)の大部分が、制御性T細胞の腫瘍化である可能性を示すとともに、そのATLL細胞の大部分に発現する腫瘍抗原を同定した。この結果は、ATLLに対する有効な免疫療法の開発に繋がるものである。

以上、坂口氏の研究成果は、免疫学における免疫自己寛容、免疫恒常性の維持機構、自己免疫病などの免疫疾患の原因、発症機構の理解に寄与するのみならず、ヒトで、制御性T細胞の操作による免疫疾患の治療・予防、さらに腫瘍免疫、移植免疫などの免疫応答制御を実現していくうえで顕著な業績である。

中野文雄文庫

- Sakaguchi, S., Takahashi, T., and Nishizuka, Y. Study on cellular events in post-thymectomy autoimmune oophoritis in mice. I. Requirement of Lyt-1 effector cells for oocyte damage after adoptive transfer. *J. Exp. Med.* 156:1565–1576, 1982.
- Sakaguchi, S., Takahashi, T., and Nishizuka, Y. Study on cellular events in post-thymectomy autoimmune oophoritis in mice. II. Requirement of Lyt-1 cells in normal female mice for the prevention of oophoritis. *J. Exp. Med.* 156:1577–1586, 1982.
- Sakaguchi, S., Fukunaga, K., Kuribayashi, K., and Masuda, T. Organ-specific autoimmune disease induced in mice by elimination of T-cell subset I. Evidence for active participation of T cells in natural self-tolerance; deficit of a T-cell subset as a possible cause of autoimmune disease. *J. Exp. Med.* 161:72–87, 1985.
- Sakaguchi, S., and Sakaguchi, N. Thymus and autoimmunity: Transplantation of the thymus from cyclosporin A-treated mice causes organ-specific autoimmune disease in athymic nude mice. *J. Exp. Med.* 167:1479–1485, 1988.
- Sakaguchi, S., and Sakaguchi, N. Organ-specific autoimmune disease induced in mice by elimination of T-cell subsets. V. Neonatal administration of cyclosporin A causes autoimmune disease. *J. Immunol.* 142:471–480, 1989.
- Sakaguchi, S., and Sakaguchi, N. Thymus and autoimmunity: Capacity of the normal thymus to produce pathogenic self-reactive T cells and conditions required for their induction of autoimmune disease. *J. Exp. Med.* 172:537–545, 1990.
- Sakaguchi, S., Ernack, T. H., Toda, M., Berg, L. J., Fazekas de St. Groth, B., Ho, W., Peterson, P. A., Sakaguchi, N., and Davis, M. M. Induction of autoimmune disease in mice by germ line alteration of the T-cell receptor gene expression. *J. Immunol.* 152:1471–1484, 1994.
- Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Asano, M., Itoh, M., and Toda, M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD 25): breakdown of a single mechanism of immunologic self-tolerance causes various autoimmune diseases in mice. *J. Immunol.* 155:1151–1164, 1995.
- Asano, M., Toda, M., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T-cell subpopulation. *J. Exp. Med.* 184:387–396, 1996.
- Takahashi, T., Kuniyasu, Y., Toda, M., Sakaguchi, N., Itoh, M., Iwata, M., and Sakaguchi, S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ T cells: Induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int. Immunol.* 10:1969–1980, 1998.
- Itoh, M., Takahashi, T., Sakaguchi, N., Kuniyasu, Y., Shimizu, J., Ohnaka, F., and Sakaguchi, S. Thymus and autoimmunity: Production of CD25⁺ CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J. Immunol.* 162:5317–5326, 1999.
- Shimizu, J., Yamazaki, S., and Sakaguchi, S. Induction of tumor immunity by removing CD25⁺ CD4⁺ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. *J. Immunol.* 163:5211–5218, 1999.
- Takahashi, T., Tagami, T., Yamazaki, S., Ueda, T., Shimizu, J., Sakaguchi, N., Mak, T. W., and Sakaguchi, S. Dominant immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells constitutively expressing CTLA-4. *J. Exp. Med.* 192:303–309, 2000.
- Sakaguchi, S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell.* 101:455–458, 2000.
- Shimizu, J., Yamazaki, S., Takahashi, T., Ishida, Y., and Sakaguchi, S. Stimulation of CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nat. Immunol.* 3:135–142, 2002.
- Hori, S., Nomura, T., and Sakaguchi, S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 299:1057–1061, 2003.

- Sakaguchi, N., Takahashi, T., Hata, H., Nomura, T., Tagami, T., Yamazaki, S., Sakihama, T., Matsutani, T., Negishi, I., Nakatsuru, S., and Sakaguchi, S. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature*. 426:454–60, 2003.
- Sakaguchi, S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 22:531–562, 2004.
- Yoshitomi, H., Sakaguchi, N., Brown, G., Tegami, T., Sakihama, T., Nomura, T., Akira, S., Gordon, S., Nakamura, T., and Sakaguchi, S. Environmental stimulation of innate immunity triggers chronic arthritis in mice genetically prone to produce arthritogenic autoimmune T cells: a key role of fungal β -glucans and their receptor Dectin-1. *J. Exp. Med.* 201:949–960, 2005.
- Setoguchi, R., Hori, S., Takahashi, T., and Sakaguchi, S. Homeostatic maintenance of natural Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. *J. Exp. Med.* 201:723–735, 2005.
- Sakaguchi, S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Immunol.* 6:345–352, 2005.
- Ko, K., Yamazaki, S., Nakamura, K., Nishioka, T., Hirota, K., Yamaguchi, T., Shimizu, J., Nomura, T., Chiba, T., and Sakaguchi, S. Treatment of advanced tumors with agonistic anti-GITR mAb and its effects on tumor-infiltrating Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 202:885–891, 2005.
- Hirota, K., Hashimoto, M., Yoshitomi, H., Tanaka, S., Nomura, T., Yamaguchi, T., Iwakura, Y., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17⁺ Th cells that cause autoimmune arthritis. *J. Exp. Med.* 204:41–47, 2007.
- Ono, M., Yaguchi, H., Ohkura, N., Kitabayashi, I., Nagamura, Y., Nomura, T., Miyachi, Y., Tsukada, T., and Sakaguchi, S. Foxp3 controls regulatory T cell function via interacting with AML1/Runx1. *Nature*. 446:685–689, 2007.
- Yamaguchi, T., Hirota, K., Nagahama, K., Ohkawa, K., Takahashi, T., Nomura, T., and Sakaguchi, S. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor. *Immunity*. 27:145–159, 2007.
- Hirota, K., Yoshitomi, H., Hashimoto, M., Maeda, S., Teradaira, S., Sugimoto, N., Yamaguchi, T., Nomura, T., Ito, H., Nakamura, T., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S. Preferential recruitment of arthritogenic Th17 cells to inflamed joints via CCR6/CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J. Exp. Med.* 204:2803–2812, 2007.
- Sakaguchi, S., and Powrie, F. Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science*. 317:627–629, 2007.
- Wing, K., Onishi, Y., Prieto-Martin, P., Yamaguchi, T., Miyara, M., Fehervari, Z., Nomura, T., and Sakaguchi, S. CTLA-4 control over Foxp3⁺ regulatory T cell function. *Science*. 322:271–275, 2008.
- Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., and Ono, M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 133:775–787, 2008.
- Onishi, Y., Fehervari, Z., Yamaguchi, T., and Sakaguchi, S. Foxp3⁺ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 29:10113–10118, 2008.
- Miyara, M., Shima, T., Kiho, A., Yoshioka, Y., Niwa, A., Taffin, C., Heike, T., Valayer, D., Mathian, A., Nakahata, T., Yamaguchi T., Nomura, T., Wing, K., Ono, M., Amoura, Z., Gorochov, G., and Sakaguchi, S. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4(+) T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*. 30:899–911, 2009.
- Kiho, A., Ono, M., Naoe, Y., Ohkura, N., Yamaguchi, T., Yaguchi, H., Kitabayashi, I., Tsukada, T., Nomura, T., Miyachi, Y., Taniuchi, I., and Sakaguchi, S. Indispensable role of Runx1/Cbfb transcription complexes for in vivo suppressive

function of FoxP3⁺ regulatory T cells. *Immunity*. 31:609–620, 2009.

Hashimoto, M., Hirota, K., Yoshitomi, H., Maeda, S., Teradaira, S., Akizuki, S., Prieto-Martin, P., Nomura, T., Sakaguchi, N., Köhl, J., Heyman, B., Takahashi, M., Fujita, T., Minori, T., and Sakaguchi, S. Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis. *J. Exp. Med.* 207:1135–43, 2010.