

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	山本雅裕
研究機関名	大阪大学
所属部署名	微生物病研究所
役職名	教授
研究課題名	次世代型免疫細胞サブセット解析手法の開発とその実装
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

当該年度に、理論上任意の細胞集団を 2 つの遺伝子座に制限をかけた上で標的化できる新規遺伝子改変マウスを開発した。さらに T 細胞の一集団である制御性 T 細胞 (Treg 細胞) のさらに一集団を標的とすることで、この新規遺伝子改変マウスを用いた技術が実際に使用できるのか、また使用に際してどのような問題点が発生するかについて詳細に検討を加えた。この新規遺伝子改変マウスは 2 つの遺伝子座が必ずしも同時に発現しない、例えば、過去に遺伝子を発現していたとしても標的化されてしまう可能性があることが示唆された。実際に Treg 細胞についてそのマスター転写因子である Foxp3 の発現を指標に検討すると、Foxp3 を今発現している細胞と過去に発現していたことがある細胞 (exTreg 細胞) が混在していることが分かった。exTreg 細胞をさらに詳細に解析した結果、exTreg 細胞は Foxp3 の発現が Treg 細胞に同等であるものと、Foxp3 の発現レベルが著しく低下してしまった 2 つの集団に大きく分かれることが分かった。また RNA-seq による遺伝子発現解析から、Foxp3 の発現レベルが低い集団はこれから Foxp3 発現が上がっていく集団と Foxp3 の発現を失いつつある集団が混在していることが示唆された。このような exTreg 細胞を除去できるような更なる戦略も考える必要があるが、一つはタモキシフェン (薬剤) による時期特異的なリコンビナーゼの活性化システムによって、薬剤を投与後から標的化可能にすることによって exTreg 細胞のような本来標的とはしたくない細胞集団を対象から外すことができるのではないかと考えている。このような仮説に基づいて、次年度ではタモキシフェン誘導性のシステムを構築し、この新規遺伝子改変マウスと掛け合わせ、exTreg 細胞が標的から外すことができるかを検討することによって、本技術の最適化を進めていきたい。