



Title	Oral antigen exposure under costimulation blockade induces Treg cells to establish immune tolerance
Author(s)	荒井, 真也
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105313
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	荒井 真也
論文題名 Title	Oral antigen exposure under costimulation blockade induces Treg cells to establish immune tolerance (共刺激抑制下における経口抗原投与は制御性T細胞を介した免疫寛容を附与する)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 経口免疫寛容は経口で摂取した抗原に対して全身性の炎症が抑制された状態を示し、食物アレルギーなどの抑制への関与が示唆されている。一方で、一度炎症が成立した抗原に対して再び経口免疫寛容状態を附与することは難しく、これが可能となればアレルギー疾患や自己免疫疾患治療への応用が期待できる。本研究では、食物抗原として卵白反応性を有するマウスモデルを使用し、抗原特異的な末梢性制御性T細胞（pTreg）の発生機構を調べた。さらに、炎症成立個体の生体内においてpTreg誘導を行い、経口免疫寛容を附与することが可能か検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 卵白アルブミン反応性のT細胞受容体を発現するD011.10 Rag2KO Foxp3-eGFP（D0Re）マウスと卵白粉末添加飼料を使用することで、生理学的なpTreg発生をトレース可能な実験系を作製した。卵白粉末添加飼料を摂取したD0Reマウスでは抗原濃度依存的にpTregが発生することが明らかとなった。Tregの細胞系譜はFoxp3発現のみならず、Treg特異のエピゲノムの成立によって規定される。D0Re-pTregを調べると、Foxp3 領域を含むグローバルなTregエンハンサーの成立とFoxp3-CNS2領域の脱メチル化などTreg特異のエピゲノムを保持していた。また、一細胞トランスクリプトームを使用することで、抗原特異的に発生したpTregは4-1BBやOX40を高発現し、一般的に組織Tregと呼ばれる形質を抗原特異的刺激によって獲得することが示唆された。 抗原刺激によって発生するpTregと野生型Tregの遺伝子およびタンパク質発現を比較したところ、pTregはCD101を高く発現することが明らかとなった。In vitroにおけるポリクローナルおよび抗原特異的なT細胞刺激によって、T細胞におけるCD28シグナルの減弱がCD101発現を誘導することを明らかとした。このことから、生体内でのCD101 ⁺ pTregの発生メカニズムの一つとして共刺激シグナルの抑制が示唆された。 経口免疫寛容が破綻したD0Reマウスに、卵白粉末添加飼料を摂取させると体重減少を主とする全身性の炎症反応を示す。このマウスに、CD80/CD86に結合しCD28シグナルを抑制するCTLA4-Igを投与し卵白粉末添加飼料を摂取させると体重減少が緩和し、その後の卵白アルブミンへのアレルギー反応も低下することが示された。さらに、アレルギー反応測定部位である耳介とその所属リンパ節においてCD101 ⁺ pTregが増加することが明らかとなった。この経口免疫寛容を再成立させたマウスからpTregを除去するとCD101 ⁺ pTregが減少し再度炎症反応を呈した。 〔総括(Conclusion)〕 本研究により、抗原特異的pTregはTreg特異のエピゲノムを有する真のTreg細胞系譜であることが明らかとなった。さらに、CD101 ⁺ pTregを含むTregがどのような共刺激を受けて発生したのかを示す細胞マーカーとなる可能性が考えられた。また、炎症が成立した個体であっても、CD28を介した共刺激を抑制することでCD101 ⁺ pTregを誘導することが可能であり、経口免疫寛容を附与できることを示した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 荒井 真也				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主 査	大阪大学教授	竹 田 潔	署 名
	副 査	大阪大学教授	我 呂 和 世	署 名
	副 査	大阪大学教授	山 本 雅 裕	署 名

論文審査の結果の要旨

末梢由来制御性T細胞 (pTreg) は非自己の抗原に対する免疫寛容を維持する制御性T細胞の一種である。このpTregの適切な発生と抑制機能はアレルギーや炎症反応を抑制するが、pTregのTreg細胞系譜としての安定性には議論があり、また一度炎症が成立した個体の生体内においてpTregを誘導する治療的アプローチの開発はいまだ研究の途上である。

申請者はこの課題を解決するために、pTreg発生を特異的に検出できる実験モデルを作成し、pTregの発生および表現型を解析したところ、pTregはTreg様エピゲノムを有する安定な細胞系譜であること、さらに経口抗原曝露とT細胞共刺激分子であるCD28シグナル減弱を組み合わせることで一度炎症を起こした個体においても経口免疫寛容を附与できることを見出した。本研究は、pTregの性質に関する基盤的知見を提供するのみならず、生体内でTregを誘導することで炎症を治療するという新しいコンセプトを提唱するものであり、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。