

2025 年 10 月 23 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
理化学研究所

病気を「起こす細胞」を「抑える細胞」に変換して、抗原特異的に治療 ーiTreg（誘導型制御性T細胞）による新しい免疫細胞療法で 難治性の自己免疫疾患・尋常性天疱瘡の治療に挑むー

慶應義塾大学医学部皮膚科学教室の天谷雅行教授（理化学研究所生命医科学研究センターセンター長）、高橋勇人准教授、向井美穂共同研究員、理化学研究所生命医科学研究センターの入来景悟上級研究員らの研究グループは、坂口志文特任教授（大阪大学）、三上統久准教授（大阪大学、レグセル株式会社）らとの共同研究により、機能的に安定化させた誘導型制御性 T 細胞（induced regulatory T cell; iTreg、注 1）が尋常性天疱瘡（じんじょうせいてんぼうそう）モデルマウスにおいて抗原特異的に症状を抑制することを実証しました。また尋常性天疱瘡患者（注 2）の末梢血からも他の細胞の活性化を抑える抑制活性を持った安定化 iTreg を作製することに成功しました。

本研究では、大阪大学で開発された安定化 iTreg の培養方法（注 3）を用いて、尋常性天疱瘡に応用しました。尋常性天疱瘡は皮膚を構成する角化細胞の接着に重要なデスモグレイン 3（Dsg3）というタンパクに対して自己抗体が産生し、全身に水ぶくれができる難治性の自己免疫疾患です。今回、Dsg3 特異的な安定化 iTreg を作製し、天疱瘡モデルマウスに投与することによりその治療効果を実証しました。その結果、投与された安定化 iTreg により、病気を起こす抗体価を下げ、疾患の重症度を表す疾患スコアも有意に減少させ、抗原特異的に病気を抑制することが示されました。また、患者の末梢血から安定化 iTreg を効率的に誘導する条件を最適化した上で試験管内での抑制効果を確認し、臨床応用に向けた基盤を築きました（図 1）。本治療法では、「病気を起こす T 細胞」から「病気を抑制する安定化 iTreg」に、遺伝子を改変することなく変換し、その安定化 iTreg を患者にもどすことで、これまで難治とされてきた自己免疫疾患に対して、より効果的かつ副作用の少ない治療法となることが期待されます。

本研究成果は 2025 年 10 月 22 日（米国東部標準時）に国際学術雑誌 *Science Translational Medicine* のオンライン版に掲載されました。

本研究の概要と将来展望

尋常性天疱瘡 (自己免疫性水疱症)

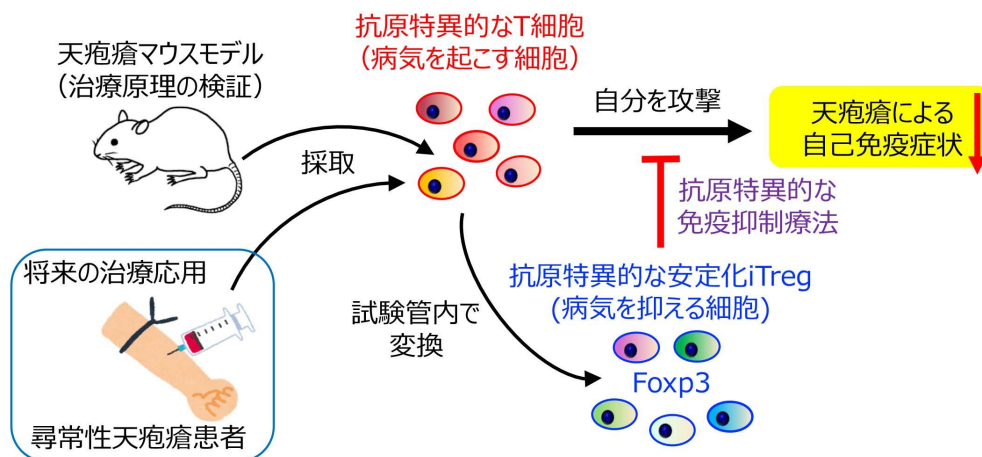


図 1. 研究概略図

天疱瘡患者由来の末梢血の T 細胞には、Dsg3 に特異的に反応する T 細胞が存在し、病気を引き起こしている。これを Dsg3 特異的 Treg 細胞に変換することによって、抗原特異的に天疱瘡患者の症状を抑制することが期待される。本研究では、以上の治療戦略を天疱瘡モデルマウスを用いて検証し、治療効果を確認することができた。

1. 研究の背景と概要

Treg 細胞は免疫のブレーキ役を担う細胞です。私たちの免疫は、細菌やウイルスなどの外敵を攻撃して体を守ってくれますが、時に自分自身を攻撃してしまう「自己免疫反応」が起きます。Treg 細胞はこうした過剰な免疫反応を抑えることで、自己免疫疾患やアレルギーの発症を防ぐ働きをしています。従来、Treg 細胞は試験管内で増やすことができるものの、その性質が不安定であるため、治療への応用が難しいという課題がありました。従来から大阪大学の研究グループが開発してきた、機能的に安定化した「安定化 iTreg」の作製方法が完成し（文献 1）、治療応用への道を大きく前進させました。

尋常性天疱瘡は皮膚を構成する角化細胞の接着に重要なデスモグレイン 3 (Dsg3) というタンパクに対して自己抗体が産生し、自己抗体により表皮細胞同士の接着がはがれることで全身に水ぶくれができる難治性の自己免疫疾患です。本研究では、皮膚炎を起こしているマウスの生体内において、Dsg3 特異的安定化 iTreg は特定の抗原特異性を持たない野生型安定化 iTreg と比べてより増殖し、免疫抑制機能に重要な分子の発現が高いことを明らかにしました。また、この Dsg3 特異的安定化 iTreg は天疱瘡マウスモデルにおいて、皮膚症状を抑制し、抗 Dsg3 抗体価を低下させることを確認しました。さらに、尋常性天疱瘡を有する患者末梢血から誘導した安定化 iTreg が試験管内で T 細胞の分裂を抑制することも実証しました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究ではまず、大阪大学で開発された安定化 iTreg の培養方法を用いて、特定の抗原特異性を持たない野生型 T 細胞と Dsg3 特異的 T 細胞より安定化 iTreg を作製しました。どちらの細胞から作製した安定化 iTreg も、従来型の iTreg と比べ、Treg を特徴付けるタンパク

質である **Foxp3** の高い陽性率を認めました (図 2)。

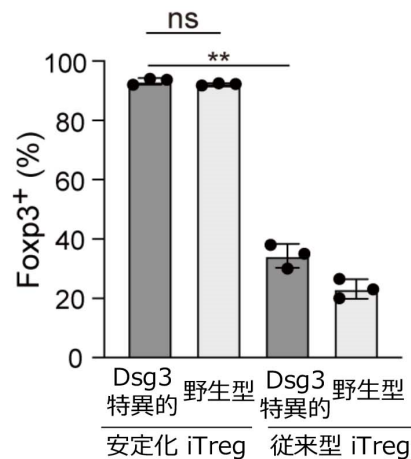


図 2. 安定化 iTreg と従来型 iTreg の **Foxp3** 陽性細胞の割合
Dsg3 特異的安定化 iTreg は Dsg3 特異的従来型 iTreg に比べて **Foxp3** 陽性率が高い (** $p < 0.01$, ns:有意差なし)。

機能的に安定している内在性制御性 T 細胞 (Naturally Occurring Regulatory T cell; nTreg、注 4) では **Foxp3** 遺伝子の脱メチル化 (注 5) の割合が高く、**Foxp3** の発現が安定であることと関係していると考えられています。従来型の iTreg は脱メチル化の割合が低いものに対して、安定化 iTreg では nTreg と同様の高い脱メチル化状態を認めました (図 3)。

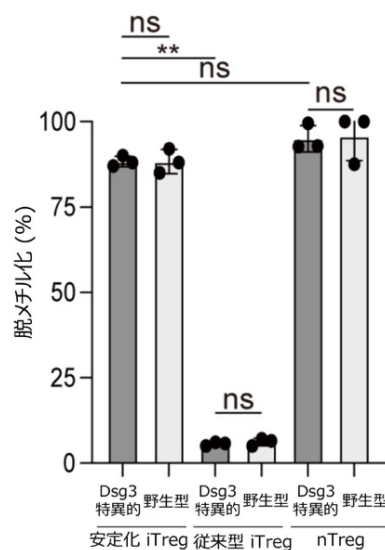


図 3. 安定化 iTreg、従来型 iTreg、nTreg の **Foxp3** 遺伝子制御領域の脱メチル化状態
Dsg3 特異的な安定化 iTreg は抗原特異的ではない野生型安定化 iTreg と同様に高い脱メチル化状態を示した (** $p < 0.01$, ns:有意差なし)。

次に、Dsg3 特異的安定化 iTreg と抗原特異性が明確でない野生型安定化 iTreg の生体内での機能を比較しました。皮膚炎を起こしているマウスに両者をそれぞれ投与して、2 週間後に解析すると、Dsg3 特異的安定化 iTreg は野生型安定化 iTreg や野生型 nTreg と比べて、皮膚リンパ節での細胞数が多く、また Treg の免疫抑制機能に重要な分子である CTLA-4 や IL-10 の発現が高いことが明らかとなりました (図 4)。これらの結果は、マウスの生体内において抗原特異的な Treg が自己抗原の刺激を受けて増殖し、Treg 関連の重要遺伝子を高発現することにより強力な免疫抑制機能を発揮することを示唆しています。

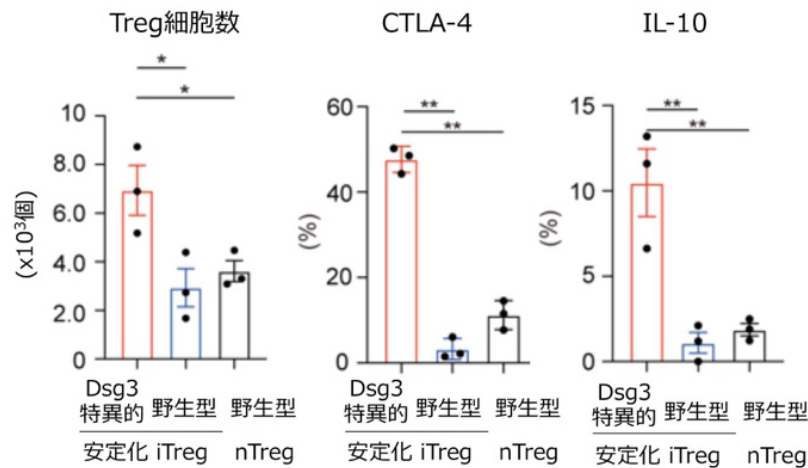


図 4. 生体内（皮膚リンパ節）における Dsg3 特異的安定化 iTreg の量的・質的な優れた性質

生体に投与した後、Dsg3 特異的安定化 iTreg は野生型安定化 iTreg や野生型 nTreg と比べて皮膚リンパ節での細胞数が多く存在し、CTLA-4 や IL-10 の発現も高かった。

(** $p < 0.01$ 、* $p < 0.05$)。

次に、天疱瘡モデルマウスを用いて、Dsg3 特異的安定化 iTreg を投与し、治療効果を検証しました。安定化 iTreg 投与群ではコントロールと比べて、病気を直接起こす Dsg3 特異的 B 細胞の数が抑えられましたが、全体の B 細胞の数に差は認めませんでした (図 5)。

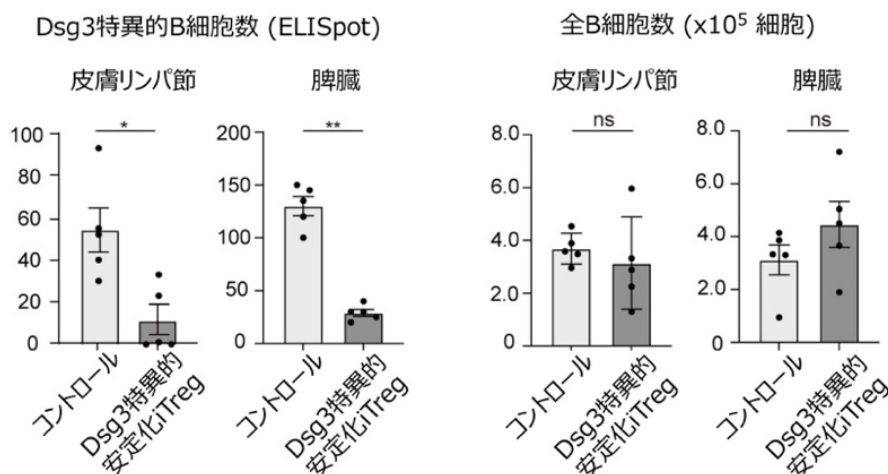


図 5. 天疱瘡モデルマウスの皮膚リンパ節と脾臓の Dsg3 特異的 B 細胞と全ての B 細胞
天疱瘡モデルに Dsg3 特異的安定化 iTreg を投与すると、Dsg3 特異的な B 細胞は抑制されたが、全 B 細胞数には影響がなかった (* $p = 0.01$ 、** $p < 0.01$ 、ns : 有意差なし)。

また、Dsg3 特異的安定化 iTreg 投与群では安定化 iTreg を投与していないコントロールと比べて抗 Dsg3 抗体価と臨床症状スコアが有意に抑制されました (** $p < 0.01$ 、図 6)。以上の結果より、天疱瘡モデルマウスにおいて Dsg3 特異的安定化 iTreg は Dsg3 に特異的な B 細胞を抑制し、抗体産生や臨床症状を抑えることが示唆されました。

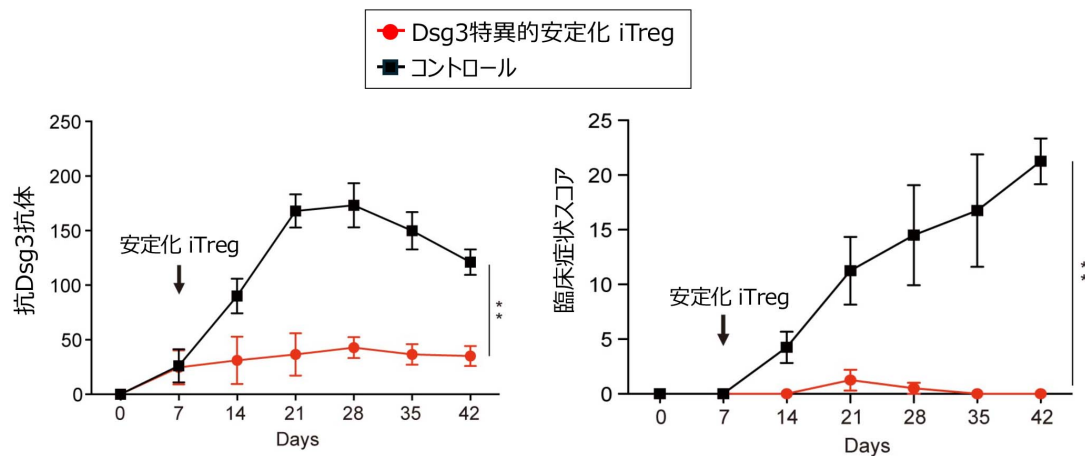


図 6. 天疱瘡モデルマウスの抗体価と臨床症状スコアの経過
天疱瘡モデルにおいて Dsg3 特異的安定化 iTreg は抗 Dsg3 抗体価と臨床症状スコアを抑制した (** $p < 0.01$)。

最後に、尋常性天疱瘡患者の末梢血細胞より安定化 iTreg を誘導しました。安定化 iTreg はマウスの結果と同様に従来型 iTreg に比べて、高い Foxp3 陽性率と Foxp3 遺伝子の脱メチル化率を示しました。またこの安定化 iTreg と末梢血細胞を試験管内で抗 CD3 抗体を用いて刺激し、4 日間観察したところ、安定化 iTreg は末梢血 CD4⁺ T 細胞の細胞増殖を抑制しました (図 7)。

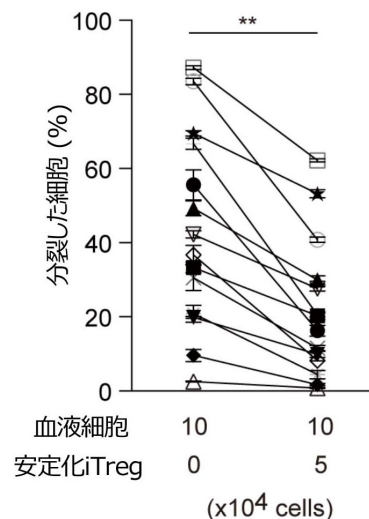


図 7. 尋常性天疱瘡患者の末梢血で作製した安定化 iTreg の免疫抑制効果
末梢血 CD4⁺ T 細胞の分裂の程度が、安定化 iTreg なしの条件と比べて、ありの条件では、有意に抑制された (14 サンプルの平均 43 ± 7.1 vs $22 \% \pm 5.1$, $p < 0.01$)。

Treg 細胞における Foxp3 の発現の安定性はメチル化というゲノム修飾によって影響をうけます。今回、大阪大学の坂口志文教授の研究グループが完成させた機能的に安定化させた

iTreg の培養方法は、脱メチル化というゲノム修飾を細胞に獲得させた上で、Foxp3 の発現を安定化させる画期的な方法です（文献 1）。自己免疫疾患において、病気を起こす T 細胞はある特定の自己のタンパク質（自己抗原）を標的として抗原特異的に病気を起こします。この新しい方法を利用すると、抗原特異性を維持したまま、遺伝子を改変することなく、病気を起こす T 細胞から病気を抑える Treg 細胞に変換し治療に用いることができ、病気の原因となる“特定の免疫反応”だけをピンポイントに狙って抑える「抗原特異的」免疫抑制が可能になることを示しました。自己免疫疾患の従来の治療は、免疫全体の機能を弱めてしまうことが課題でした。今回実証された「抗原特異的」免疫抑制は、病気の原因となる自己抗原に対する免疫細胞だけに働きかけ、必要な免疫能は残すことができます。そのため、副作用を抑えつつ効果的に症状を抑えることが期待できる新しい治療戦略です。現在、本研究成果を基盤として、臨床応用を目指し準備を進めています。

3. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「機能的に安定な自己誘導型制御性 T 細胞による尋常性天疱瘡に対する細胞療法の開発」、革新的先端研究開発支援事業「制御性 T 細胞を標的とした免疫応答制御技術に関する研究開発」、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業（23FC1039）、JSPS 科研費 JP19H01051,JP24H00634、慶應義塾学事振興資金、ならびに LEO ファーマ研究財団の支援を受けて実施されました。

4. 論文

英文タイトル：Conversion of pathogenic T cells into functionally stabilized Treg cells for antigen-specific immunosuppression in pemphigus vulgaris

タイトル和訳：尋常性天疱瘡での抗原特異的免疫抑制を目指した病因的 T 細胞から機能的に安定な Treg 細胞への変換法

著者名：向井美穂、高橋勇人、久保葉子、朝比奈泰彦、入来景悟、野村尚志、鎌田亜紀、伊藤宏美、紅林泰、山上淳、三上統久、坂口志文、天谷雅行

掲載誌：Science Translational Medicine

DOI：10.1126/scitranslmed.adq9913

【用語解説】

- (注1) 制御性 T 細胞：制御性 T 細胞（Treg）は、Foxp3 という転写因子の発現を特徴とする CD4⁺ T 細胞のサブセットで、免疫応答を抑制する働きを持つ。T 細胞から試験管内で人工的に作られた Treg を誘導型制御性 T 細胞（iTreg）と呼ぶ。
- (注2) 尋常性天疱瘡：表皮細胞間接着分子デスモグレイン 3（Dsg3）に対する病原的 IgG 自己抗体により皮膚・粘膜に水疱・びらんを生じる致死的な臓器特異的自己免疫疾患。
- (注3) 安定化 iTreg の培養方法：従来型の iTreg では CD3 と CD28 の両方の分子を刺激して CD4⁺ T 細胞から Treg を誘導するが、今回用いた新しい方法は、CD28 の刺激なしで誘導する。また様々な化合物やビタミン C などを培養中に加え、繰り返し刺激することで高い Foxp3 の発現や脱メチル化状態を維持した iTreg 細胞を得ることができる。

- (注4) 内在性制御性 T 細胞：体内で自然に作られる Treg で nTreg と呼ばれる。他の免疫細胞の働きを制御することで、免疫のバランスを維持している。*Foxp3* 遺伝子など重要な免疫抑制分子が脱メチル化状態にあり、機能的に安定した性質を示す。
- (注5) 脱メチル化：遺伝子 DNA の一部には「メチル基」と呼ばれる小さな化学修飾が付いていて、それが遺伝子のスイッチのオン・オフを調整している。一般的にメチル化された遺伝子は発現が抑制される。脱メチル化とは、そのメチル基が外れる現象のことであり、遺伝子が発現しやすい状態を意味する。
- (文献 1) Generating functionally stable and antigen-specific Treg cells from effector T cells for cell therapy of inflammatory diseases: Mikami, N. et al. Science translational medicine, in press (to appear as back-to-back papers).

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室

教授 天谷 雅行（あまがい まさゆき）

E-mail: amagai@keio.jp

准教授 高橋 勇人（たかはし はやと）

E-mail : hayato_takahashi@keio.jp

TEL : 03-5363-3823 FAX : 03-3351-6880

<https://derma.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・奈良・岸

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>

理化学研究所 広報部 報道担当

〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1

TEL : 050-3495-0247 E-mail : ex-press@ml.riken.jp