

令和7年8月26日

各報道機関文教担当記者 様

CD8 陽性 T 細胞が“戦う細胞”に変わる 仕組みを解明

金沢大学医薬保健研究域医学系の倉知慎教授、藤澤宗太郎助教、新学術創成研究機構の田辺和助教、ナノ生命科学研究所の宮成悠介教授、ペンシルバニア大学の E. John Wherry 教授らの共同研究グループは、**転写因子（※1）BATF が、免疫細胞の一種である CD8 陽性 T 細胞が活性化されて攻撃型（戦う細胞）に変わる仕組みを明らかにしました。**

近年、感染症やがんに対する免疫療法の研究が進む中、免疫細胞の働きを正しく理解することは、より効果的な治療法の開発に向けて重要な課題となっています。

本研究では、BATF が抗原刺激（※2）を受けた CD8 陽性 T 細胞において、クロマチン（※3）構造のリモデリング（※4）や遺伝子発現の調節を通じて、ウイルス感染細胞やがん細胞などを攻撃するエフェクター細胞への分化（※5）を促進することが明らかになりました。さらに、BATF が CD8 陽性 T 細胞のエフェクター分化を適切に誘導するためには、転写因子 IRF4 と直接的に相互作用する必要があることも、今回初めて明らかになりました。

本成果は、免疫細胞の分化メカニズムの理解を深めるとともに、免疫応答の制御を通じて、より効果的なワクチンやがん免疫療法の開発につながる可能性を示しています。

研究成果は、2025 年 8 月 26 日に米国科学誌『Cell Reports』のオンライン版に掲載されました。

なお、本研究は、2021 年度に金沢大学に新設されたバイオセーフティレベル（※6）3 動物実験施設を活用して実施されました。

【研究の背景】

免疫細胞の一種である CD8 陽性 T 細胞は、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞などを認識して攻撃・排除することで生体防御を担います。典型的な急性ウイルス感染などでは、異物抗原を認識した CD8 陽性 T 細胞が活性化・増殖し、エフェクター細胞として感染細胞を排除します。感染の終息後には、これらのエフェクター細胞の一部がメモリー細胞へと分化し、免疫記憶（※7）を形成します。一方、ウイルス慢性感染やがん状態など、持続的な抗原刺激を受ける環境下では、CD8 陽性 T 細胞が「疲弊」と称される状態に陥り、疾患制御に必要な機能が著しく低下します。慢性感染症やがんを克服するためには、CD8 陽性 T 細胞の疲弊を防ぎ、エフェクター細胞やメモリー細胞を適切に誘導することが鍵となります。そのためには、CD8 陽性 T 細胞が分化するメカニズムを明らかにする必要があります。研究グループはこれまでに、転写因子 BATF を欠損する CD8 陽性 T 細胞が、エフェクター細胞への分化能をほとんど完全に失うことを報告しており、BATF が CD8 陽性 T 細胞のエフェクター分化における決定的な制御因子であることを示してきました（Kurachi et al. *Nat Immunol* 2014）。しかしながら、BATF がどのようにクロマチン構造や遺伝子発現を統御してエフェクター細胞への分化を促進するのか、その詳細な分子機序に関しては多くの点が未解明のままでした。

【研究成果の概要】

本研究では、ウイルス急性感染マウスモデルを用いて、感染初期における野生型および BATF 欠損 CD8 陽性 T 細胞のクロマチン構造と遺伝子発現を次世代シーケンス（※8）によって比較しました。その結果、BATF 欠損 CD8 陽性 T 細胞は野生型細胞と比べてクロマチン構造と遺伝子発現プロファイルが全く異なる状態にあることが明らかになりました（図 1）。また、エフェクター CD8 陽性 T 細胞の機能調節に重要であることが知られる転写因子群について、DNA への結合を比較したところ、ほとんどの転写因子の結合は BATF 欠損時に大きく低下し、特に IRF4 の結合はほぼ完全に消失しました（図 2）。これらの結果から、BATF はウイルス感染初期に CD8 陽性 T 細胞のクロマチン構造をリプログラミングし、転写因子群の DNA への適切な結合を促進することで遺伝子発現を制御していることが示されました。

また、樹状細胞（※9）など他の免疫細胞において、BATF は IRF4 と直接相互作用して機能することが報告されていましたが、CD8 陽性 T 細胞においても同様の相互作用がエフェクター細胞への分化に必要であるかどうかは不明でした。そこで、BATF 欠損 CD8 陽性 T 細胞に対して野生型 BATF タンパク質（BATF^{wt}）、もしくは IRF4 との相互作用を規定する領域に変異を導入した変異型 BATF タンパク質（BATF^{mut}）を BATF 欠損 CD8 陽性 T 細胞に強制発現させ、ウイルス感染に対する応答を解析しました。その結果、BATF^{wt}を発現させた細胞は正常なエフェクター分化能を再獲得した一方、BATF^{mut}を発現させた CD8 陽性 T 細胞ではエフェクター細胞の増殖が完全に失われたままでした（図 3）。以上の結果より、BATF による CD8 陽性 T 細胞のエフェクター分化制御は、IRF4 との相互作用を必要とすることが明らかになりました。さらに、BATF^{mut}を発現させた CD8 陽性 T 細胞では IRF4 の DNA への結合が完全に失われましたが、IRF4 欠損 CD8 陽性 T 細胞においては BATF の DNA への結合が一定のレベルで維持されていました。す

なわち、抗原刺激を受けた CD8 陽性 T 細胞ではまず BATF が DNA に結合し、その領域に IRF4 がリクルートされ直接相互作用することでダイナミックなクロマチンリモデリングを引き起こし、エフェクター細胞の分化プログラムを促進することが明らかになりました。以上の知見より、BATF は CD8 陽性 T 細胞のエフェクター分化における「パイオニア転写因子（※10）」として機能する可能性が示されました。

【今後の展開】

本研究では、転写因子 BATF が CD8 陽性 T 細胞のエフェクター分化において、中心的な制御因子であることを発見しました。本成果は、CD8 陽性 T 細胞応答の分化メカニズムの理解を深めるものであり、免疫応答の最適化による感染症に対する効果的なワクチンやがん免疫療法の開発への応用が期待されます。

本研究は、日本学術振興会 科研費（19K07476、23K24109、23K14538）、金沢大学先魁プロジェクト、新型コロナウイルス感染症対策支援ファンド、北陸銀行若手研究者助成金、および AMED B 型肝炎創薬実用化等研究事業「B 型肝炎ウイルスに対する宿主防御機構の解明と免疫治療の開発に資する研究」（JP24fk0310509）の支援を受けて実施されました。

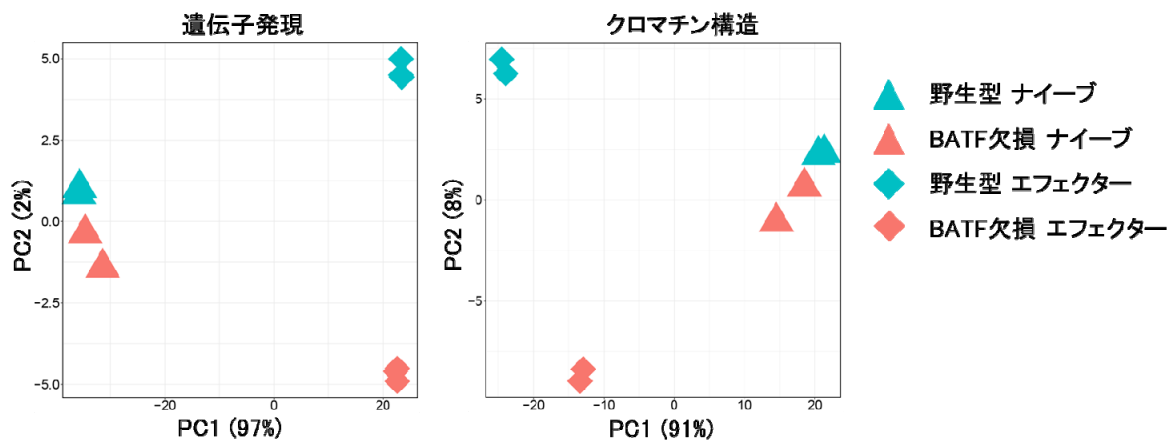


図 1：野生型および BATF 欠損 CD8 陽性 T 細胞の遺伝子発現およびクロマチン構造の比較

ナイーブおよびウイルス感染後 3 日目のエフェクター CD8 陽性 T 細胞を、マウスの脾臓から分取し、次世代シーケンスによって遺伝子発現とクロマチン構造を解析した。ナイーブ細胞は、野生型と BATF 欠損細胞で類似した性質を示すが、エフェクター細胞は、野生型と BATF 欠損細胞ともに遺伝子発現・クロマチン構造が大きく異なった。

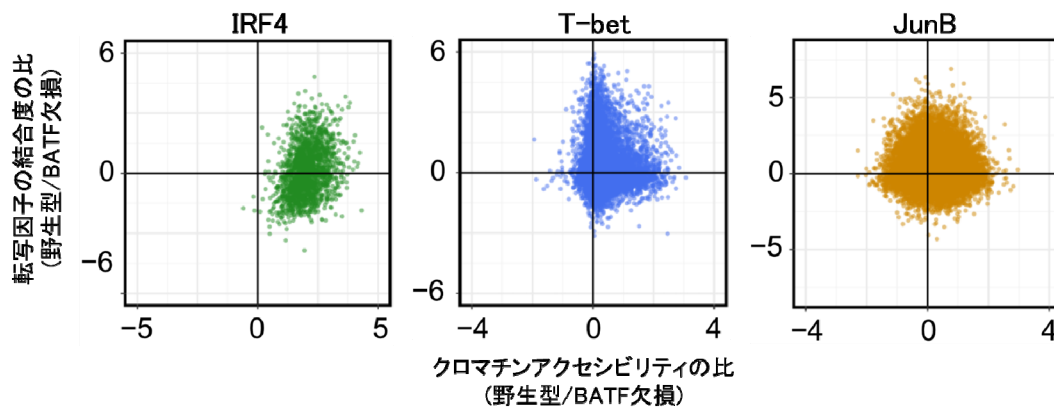


図 2：野生型および BATF 欠損エフェクター CD8 陽性 T 細胞における転写因子の DNA への結合状況の比較

ウイルス感染後 3 日目のエフェクター CD8 陽性 T 細胞を、マウスの脾臓から分取し、次世代シーケンスによって転写因子 (IRF4、T-bet、JunB) の DNA への結合を解析した。いずれの転写因子も BATF の欠損によって、DNA への結合が低下しており、特に IRF4 の結合はほぼ完全に消失していた。

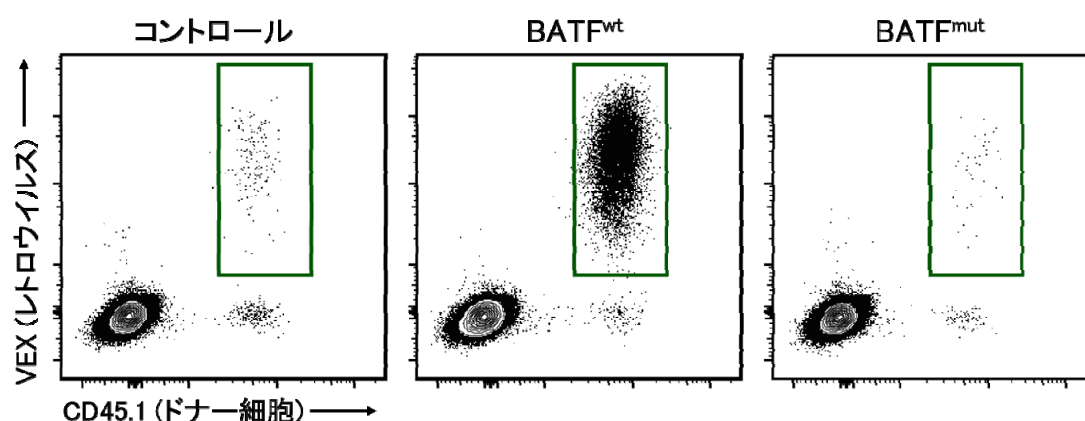


図3：BATFはIRF4との相互作用することでエフェクターCD8陽性T細胞の分化を促進する

BATF欠損CD8陽性T細胞にウイルスベクター(※11)を用いて野生型BATF(BATF^{wt})、もしくはIRF4との相互作用領域に変異を導入したBATF(BATF^{mut})を強制発現させ、ウイルス感染マウスに移入した。BATF^{wt}を発現させたCD8陽性T細胞は正常なエフェクター分化と増殖能を再獲得したが、BATF^{mut}はエフェクターCD8陽性T細胞の増殖を促進しなかった。

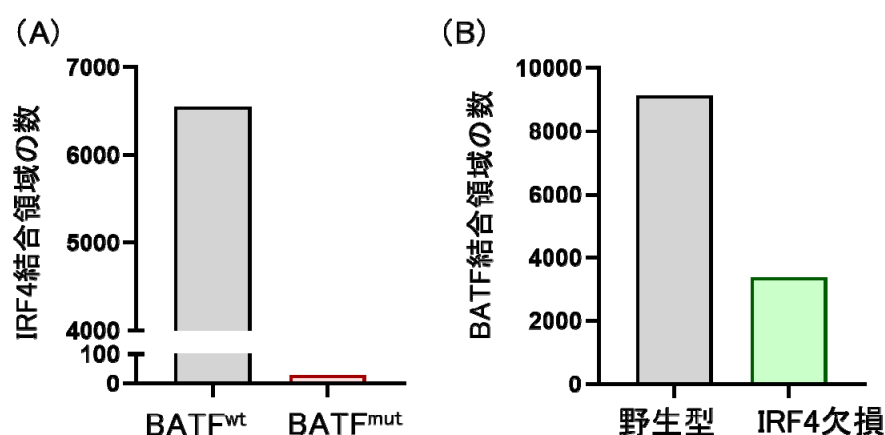


図4：BATFとの相互作用は、IRF4のDNAへの結合に必須である

(A) BATF^{wt}またはBATF^{mut}を強制発現させたBATF欠損エフェクターCD8陽性T細胞におけるIRF4のDNAへの結合と、(B) 野生型およびIRF4欠損エフェクターCD8陽性T細胞におけるBATFのDNAへの結合を次世代シーケンスによって解析した。BATFの結合はIRF4欠損下でも認められたが、BATF^{mut}発現細胞ではIRF4の結合はほぼ完全に失われた。

【掲載論文】

雑誌名：Cell Reports

論文名 : The transcription factor BATF pioneers the differentiation program of effector CD8⁺ T cells through the interaction with IRF4

(転写因子 BATF は IRF4 との相互作用を介して CD8 陽性 T 細胞のエフェクター分化プログラムを制御する)

著者名 : Sotaro Fujisawa, Yamato Tanabe, Arisa Hojo, Ryotaro Shiga, Junko Kurachi, Miki Koura, Toshikatsu Tamai, Yusuke Miyanari, E. John Wherry, Makoto Kurachi

(藤澤宗太郎、田辺和、放生有紗、志賀諒太郎、倉知順子、小浦美樹、玉井利克、宮成悠介、E. John Wherry、倉知慎)

掲載日時 : 2025 年 8 月 26 日にオンライン版に掲載

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116129>

【用語解説】

※1 転写因子

DNA 上の特定の配列を認識して結合し、遺伝子の発現を制御するタンパク質。CD8 陽性 T 細胞を含むさまざまな細胞の分化に寄与します。

※2 抗原刺激

T 細胞や B 細胞は、生体に侵入したウイルスなどの異物由来の特定の構造（抗原）を認識することで活性化します。

※3 クロマチン

細胞核内における、ヒストンなどのタンパク質と DNA の複合体。DNA はヒストンに巻きついた状態で折りたたまれ、コンパクトに核内に格納されます。

※4 リモデリング

クロマチンの構造が変化すること。遺伝子の発現が促進される際には、DNA のヒストンへの巻きつきが緩む必要があります。

※5 分化

細胞が異なる性質や機能を獲得すること。

※6 バイオセーフティレベル

細菌・ウイルスなどの病原体を取り扱う実験施設の分類で、病原体を封じ込めるための設備や運営管理体制により 1~4 に区分されています。この数字が大きくなるほど、施設設備や管理体制のレベルが上がります。

※7 免疫記憶

T 細胞や B 細胞は、一度感染した病原体が再感染した際に一度目よりも早く、強力に応答する仕組みを持っています。これが免疫記憶で、ワクチンなどに応用されています。

※8 次世代シーケンス

生物のゲノム情報を一度に大量に解読できる解析技術のこと。

※9 樹状細胞

「プロフェッショナル抗原提示細胞」とも称される免疫細胞の一種。生体に侵入した異物を取り込んだ後に分解し、その断片（抗原）を T 細胞に提示することで T 細胞を活性化します。

※10 パイオニア転写因子

閉鎖クロマチンに結合できる転写因子群のこと。多くの転写因子は、ヒストンへの巻き付きが緩んだ領域にアクセスし DNA に結合しますが、パイオニア転写因子は、高度に折りたたまれたクロマチン（閉鎖クロマチン）にも結合することができます。そのため、パイオニア転写因子は、細胞分化におけるクロマチンリモデリングの起点として作用する場合があります。

※11 ウイルスベクター

遺伝子操作によって複製および増殖能を欠損、あるいは減弱させたウイルスに外来遺伝子を組み込み、効率的に目的の遺伝子を細胞へ導入し発現させる能力を利用したもの。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

倉知 慎（くらち まこと）

TEL：076-265-2179

E-mail：kurachi@med.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

山田 里奈（やまだ りな）

TEL：076-265-2109

E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp