

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	21229014	研究期間	平成21年度～平成25年度
研究課題名	天疱瘡抗原に対する中枢性、末梢性免疫寛容機構の解明	研究代表者 (所属・職) (平成26年3月現在)	天谷 雅行（慶應義塾大学・医学部・教授）

【平成24年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○ A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

天疱瘡という臓器特異的自己免疫疾患の自己抗原（デスマグレイン、Dsg3）の同定に加えて、これが細胞性免疫の標的分子となりうること並びに中枢性及び末梢性免疫寛容機構獲得機序を解析し、自己反応性T細胞の関与する病態を明らかにするとともに、これに関わる皮膚樹状細胞の役割及び胸腺に代わる免疫制御臓器としての皮膚の新たな機能を解明しようとする研究成果はほぼ順調に得られつつある。

自己免疫疾患における実際の抗原であるDsg3に対し反応性を示すT細胞が、Dsgを発現しているマウスでは除去され、発現の無いマウスでは除去されない状況を再現できている。今後、どのような状況において本来除去されるはずの自己反応性T細胞が除去されなくなるのかなど、免疫寛容機構を詳細に検討し、寛容を担う担当細胞及び分子を追及する予定であり、ランゲルハンス細胞の関与について新しい知見を挙げることを期待する。

【平成26年度 検証結果】

検証結果	<p>本研究は、尋常性天疱瘡抗原であるDsg3に対する免疫寛容の誘導を、抗原特異的なTGマウスを用いて解析している。当初計画では三種類のTCRのTgマウスを作成する予定が高親和性のDsgTHのみの解析にとどまっているので、当該T細胞が、胸腺でも末梢でも、抗原があれば消失するという比較的単純な結論となってしまった。さらに、末梢での寛容の機構は解明されていない。一方で、DsgTH由来T細胞にTh17の性格を付与した細胞では末梢での抗原とのinteractionにより病原性を発揮することが想定されている。自己免疫が寛容の破綻を生じた結果を想定しているのか、Th17細胞が関与しているのかなどの重要な記述がなく、全体の整合性がはっきりしない結論になっている。また、当初の研究計画では、ランゲルハンスと真皮樹状細胞の機能比較を行うことが記述されているが、後者の解析結果が記されておらず、その成果は不明であるが、総合的には当初目標に対し、概ね期待どおりの成果があったが、一部上がらなかったと判断する。</p>
A-	