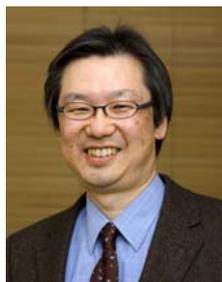


【基盤研究(S)】 生物系(医歯薬学Ⅱ)



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

慶應義塾大学・医学部・教授

あまが い まさゆき
天谷 雅行

研究分野：医歯薬学

キーワード：皮膚診断学、皮膚免疫学

【研究の背景・目的】

本研究では、自己免疫性皮膚疾患である天疱瘡の標的抗原、デスモグレイン3 (Dsg3) に対する中枢性および末梢性免疫寛容機構獲得機序を解析するとともに、免疫寛容に関わる皮膚樹状細胞の役割を明らかにし、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する。我々の構築する系は、自己免疫疾患標的抗原である Dsg3 の生理的発現状況下における免疫寛容機構を、抗原存在下、非存在下における自己反応性 T 細胞の運命を解析することができ、免疫寛容機序を解析する上において、世界に類を見ない疾患に根ざした独創的な系となる。

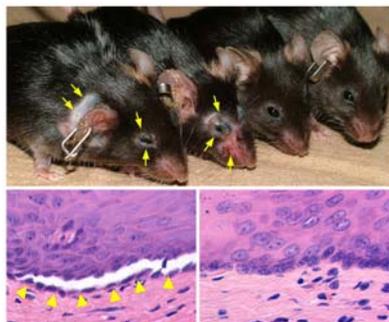
【研究の方法】

1) Dsg3 反応性 T 細胞に対する免疫寛容機構の解明

Dsg3 に対する免疫寛容機構を包括的に解析するために、Dsg3 反応性 T 細胞クローンの中で、同一のペプチド (Dsg3₃₀₁₋₃₁₅) を認識するが高親和性と低親和性を示す T 細胞受容体 (TCR) および他のペプチドを認識する TCR の合計 3 種の Dsg3TCR-Tg マウスを作成する。Dsg3TCR-Tg マウスにおける、胸腺、末梢における Dsg3 反応性 T 細胞の動態を、Dsg3 存在下、非存在下 (Dsg3^{-/-}マウスと交配) において比較検討する。

2) 細胞障害性 T 細胞誘導と腫瘍随伴性天疱瘡

Dsg3^{+/+}皮膚を Dsg3^{-/-}マウスに移植した後にそのリンパ球を、Rag2^{-/-}マウスに移植すると、抗体産生のみならず、表皮に CD4⁺あるいは CD8⁺T 細胞が浸潤し、表皮細胞の apoptosis を誘導される。天疱瘡の亜型である腫瘍随伴性天疱瘡では、抗 Dsg3IgG 抗体のみならず、皮膚への T 細胞浸潤、apoptosis を認める。本モデル



Dsg3 特異的 T 細胞単一クローンにより誘導された天疱瘡モデルマウス

マウスの解析により、未だ不

明な点が多い細胞障害性 T 細胞による皮膚疾患の病態解明を試みる。

3) 病的抗体産生および免疫寛容における樹状細胞の役割の解明

Cre-LoxP システムを利用して表皮のランゲルハンス細胞と真皮の樹状細胞をそれぞれ特異的に消去したマウスを確立した上で、天疱瘡モデルマウスのレシピエントとし、どの皮膚樹状細胞サブセットが発症に重要な役割を果たすか解明する。

4) 胸腺に代わる免疫制御臓器としての新たな皮膚機能の検討

本研究で開発したマウスを組み合わせ、皮膚は Dsg3 を発現し、胸腺は Dsg3 を発現しない状況を作成し、Dsg3 反応性 T 細胞に免疫寛容が成立するかを検討する。「皮膚が胸腺に代わる免疫制御機能を有する」という仮説のもと、新しい免疫学的概念を提唱することを目指す。

【期待される成果と意義】

現在の免疫寛容のドグマ形成に至った実験事実が、人工抗原をケラチンプロモーターなどにより各臓器に発現させる非生理的な系に基づいているのに対し、本研究では、自己免疫疾患標的抗原である Dsg3 の生理的発現状況下における免疫寛容機構を解析している。疾患としての天疱瘡と、その病態を可能な限り反映しているモデルマウス、そして、解析するための種々の reagents を有効に組み合わせて総合的に解析できる本研究は、自己免疫疾患克服につながる免疫制御法の開発に役に立つ。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Takahashi H, et al: Novel system evaluating in vivo pathogenicity of desmoglein 3-reactive T cell clones using murine pemphigus vulgaris. J Immunol 181: 1526-1535, 2008.

Takahashi H, et al: A single helper T-cell clone is sufficient to commit polyclonal naïve B-cells to produce pathogenic IgG in experimental pemphigus vulgaris. J Immunol 182: 1740-1745, 2009.

【研究期間と研究経費】

平成 21 年度 - 25 年度

161,800 千円

ホームページ

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/derma/index.html>