

## 自己免疫疾患末梢抗原に対する免疫寛容獲得機構の解明

天谷 雅行 (慶應義塾大学 医学部 教授)

### 【概要】

自分自身の組織に対して免疫が反応してしまう自己免疫性疾患は、21世紀を迎えた現在においても、未だその発症機構が明らかにされていない難治性疾患です。本研究では、皮膚に対する自己免疫性疾患、天疱瘡をモデル疾患として、自己免疫性疾患の発症機序を解明し、より副作用の少ない疾患特異的な治療法の開発を目指しています。我々の研究グループでは、自己抗原ノックアウトマウスを用いた独創的な方法により、天疱瘡モデルマウスを開発しました。さらに、自己反応性B細胞トランスジェニックマウスを作成し、新しい免疫寛容機構の存在の可能性を見いだしています。今後、1)この免疫寛容機構を細胞レベル、分子レベルで明らかにする、2)自己抗体を産生し続ける長寿命形質細胞の役割を明らかにする、3)自己抗体産生に直接関与するT細胞を同定し、その機能を解析する、4)他の臓器特異的自己免疫疾患モデルマウスを作成することを目指しています。

### 【期待される成果】

現在、免疫寛容メカニズムに関するドグマは人工的な抗原を用いた系で形成されています。実際の疾患に関わる末梢抗原に対する免疫寛容を、生理的条件下で、B細胞およびT細胞のレベルで明らかにする試みは、世界的にも他に例を見ない独自の系であり、末梢自己抗原に対する従来に記載のない新しい免疫獲得機構の解明に道を開くと期待されます。

### 【関連の深い論文・著書】

Amagai M, Tsunoda K, Suzuki H, Nishifuji K, Koyasu S, Nishikawa T: Use of autoantigen knockout mice to develop an active autoimmune disease model of pemphigus. *J Clin Invest* 105: 625-631, 2000

Tsunoda K, Ota T, Aoki M, Yamada T, Nagai T, Nakagawa T, Koyasu S, Nishikawa T, and Amagai M. Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3. *J Immunol* 170:2170-2178, 2003

【研究期間】 平成 17 ~ 21 年度

【研究経費】 85,500,000 円

【ホームページ】 <http://web.sc.itc.keio.ac.jp/derma/index-jp.html>