慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	天疱瘡自己抗原に対する末梢性免疫寛容機構の解明
Sub Title	Elucidation of peripheral tolerance against pemphigus autoantigen
Author	高橋, 勇人(Takahashi, Hayato)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では天疱瘡自己抗原であるデスモグレイン 3 (Dsg3)に対する末梢免疫寛容機構を解明し、自己反応性T細胞除去、不活化に関わる重要な細胞集団、あるいは分子を同定することを目的としている。本年度は我々が独自に開発したDsg3特異的T細胞受容体トランスジェニックマウスを利用して、Dsg3特異的な末梢免疫寛容機構の存在を同定してきた。すなわちDsg3特異的T細胞であるDsg3H1 CD4 T細胞は野生型マウスに投与すると皮膚リンパ節で増殖し二週間以内で消滅する。Dsg3が存在しないDsg3-/-マウスにおいては分裂および消滅を起こさないことから、Dsg3特異的な現象と考えられている。本年度は、制御性T細胞（Treg）が存在しない場合においては、Dsg3H1 T細胞は増殖こそするが、消滅することなく、皮膚炎を起こすことがわかった。すなわち観察された末梢免疫寛容はTreg依存性であることがわかった。さらに、IPEX患者由来の変異Foxp3遺伝子のノックインマウス（Foxp3-A384T、I363V、R397W）を用いて、末梢免疫寛容に対する影響を検討した。その結果、全ての変異マウスにおいて、Dsg3H1 CD4 T細胞は消失し、免疫寛容が維持されていることがわかった。Foxp3はTreg細胞の機能維持には必要な転写因子であるが、Foxp3が欠失していても、Treg依存性の免疫寛容が維持されていることがわかった。このことから、観察された免疫寛容機構はTreg依存的かつFoxp3非依存的であると考えられた。さらに、この免疫寛容機構にとって重要な分子を抽出するために、この三種類の変異Foxp3ノックインマウスと野生型マウス由来Treg細胞の遺伝子発現を比較し、Treg特異的でかつFoxp3非特異的な遺伝子を探索したところ、約20個程度の遺伝子が候補に上がり、そのうち細胞表面分子XとYを同定した。次に分子Xの機能を中和する処置を行ったが、末梢免疫寛容機構は維持されたことから、分子Xは免疫寛容機構と無関係であることがわかった。今後は分子Yに注目して、研究を継続する予定である。 The purpose of this study is to clarify peripheral T cell tolerance against desmoglein 3 (Dsg3), a pemphigus autoantigen, and identify the critical cell population and molecules that are involved in deletion or inactivation of autoreactive T cells. Recently, we have utilized Dsg3-specific T cell receptor (TCR) transgenic mice (Dsg3H1 mice) to elucidate existence of peripheral immune tolerance against Dsg3. This year, we tried to identify crucial molecules of the mechanism using three strains of Foxp3 mutant mice. And molecule X and Y were actually chosen after screening. Neutralization of molecule X did not affect the peripheral tolerance, indicating that molecule X is not associated with the peripheral tolerance. We are going to investigate how important molecule Y is in the peripheral tolerance for the next.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180319

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2018 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

2019 年 3 月 18 日

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	500 （特B）千円
	氏名	高橋 勇人	氏名（英語）	Hayato Takahashi		

研究課題（日本語）

天疱瘡自己抗原に対する末梢性免疫寛容機構の解明

研究課題（英訳）

Elucidation of peripheral tolerance against pemphigus autoantigen

１．研究成果実績の概要

本研究では天疱瘡自己抗原であるデスモグレイン3(Dsg3)に対する末梢免疫寛容機構を解明し、自己反応性 T 細胞除去、不活化に関わる重要な細胞集団、あるいは分子を同定することを目的としている。本年度は我々が独自に開発した Dsg3 特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウスを利用して、Dsg3 特異的な末梢免疫寛容機構の存在を同定してきた。すなわち Dsg3 特異的 T 細胞である Dsg3H1 CD4 T 細胞は野生型マウスに投与すると皮膚リンパ節で増殖し二週間以内で消滅する。Dsg3 が存在しない Dsg3-/-マウスにおいては分裂および消滅を起こさないことから、Dsg3 特異的な現象と考えられている。本年度は、制御性 T 細胞（Treg）が存在しない場合においては、Dsg3H1 T 細胞は増殖こそするが、消滅することなく、皮膚炎を起こすことがわかった。すなわち観察された末梢免疫寛容は Treg 依存性であることがわかった。さらに、IPEX 患者由来の変異 Foxp3 遺伝子のノックインマウス（Foxp3-A384T、I363V、R397W）を用いて、末梢免疫寛容に対する影響を検討した。その結果、全ての変異マウスにおいて、Dsg3H1 CD4 T 細胞は消失し、免疫寛容が維持されていることがわかった。Foxp3 は Treg 細胞の機能維持には必要な転写因子であるが、Foxp3 が欠失していても、Treg 依存性の免疫寛容が維持されていることがわかった。このことから、観察された免疫寛容機構は Treg 依存的かつ Foxp3 非依存的であると考えられた。さらに、この免疫寛容機構にとって重要な分子を抽出するために、この三種類の変異 Foxp3 ノックインマウスと野生型マウス由来 Treg 細胞の遺伝子発現を比較し、Treg 特異的でかつ Foxp3 非特異的な遺伝子を探索したところ、約 20 個程度の遺伝子が候補に上がり、そのうち細胞表面分子 X と Y を同定した。次に分子 X の機能を中和する処置を行ったが、末梢免疫寛容機構は維持されたことから、分子 X は免疫寛容機構と無関係であることがわかった。今後は分子 Y に注目して、研究を継続する予定である。

２．研究成果実績の概要（英訳）

The purpose of this study is to clarify peripheral T cell tolerance against desmoglein 3 (Dsg3), a pemphigus autoantigen, and identify the critical cell population and molecules that are involved in deletion or inactivation of autoreactive T cells. Recently, we have utilized Dsg3-specific T cell receptor (TCR) transgenic mice (Dsg3H1 mice) to elucidate existence of peripheral immune tolerance against Dsg3. This year, we tried to identify crucial molecules of the mechanism using three strains of Foxp3 mutant mice. And molecule X and Y were actually chosen after screening. Neutralization of molecule X did not affect the peripheral tolerance, indicating that molecule X is not associated with the peripheral tolerance. We are going to investigate how important molecule Y is in the peripheral tolerance for the next.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）