

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	Analysis on peripheral immune tolerance to pemphigus autoantigen
Author	高橋, 勇人(Takahashi, Hayato)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>尋常性天疱瘡 (PV) は表皮細胞間接着分子デスモグレイン 3 (Dsg3) に対する自己抗体により生じる自己免疫疾患である。角化細胞の細胞接着が障害され口腔や全身皮膚にびらん、水疱が生じ重篤な状態となる。我々はDsg3特異的T細胞が野生型マウスの皮膚所属リンパ節内で除去される末梢性免疫寛容機構を同定し、これがFoxp3+制御性T細胞 (Treg) により維持される事を示してきた。すなわち、Treg非存在下ではDsg3特異的T細胞は除去されずに、病気を誘導した。一方、様々な程度でFoxp3の機能障害が生じた三種類の変異マウス(A384T, I363V, R397W各マウス)を利用して解析すると、驚くべきことに、Foxp3の機能がほぼ消失し全身性炎症をおこすR367Wマウスを含め、どのFoxp3機能不全マウスでもDsg3H1 T細胞が高率に除去される結果を得た。R397W変異で発現が維持されているTreg特異的遺伝子は20個程度あり、その内共刺激分子と関連する分子はCTLA-4とOX40であった。Tregが存在しない状況下においては、Dsg3特異的T細胞は除去されずに病気を起こすが、Treg非存在下においても変わらずT細胞が除去される条件を調べるため、CTLA-4-IgとOX40L阻害抗体を投与した。CTLA-4-IgはかわらずDsg3特異的T細胞が除去されずに病気を引き起こしたが、OX40L阻害抗体を投与するとDsg3特異的T細胞が除去された。逆に、野生型マウスにおいてOX40刺激抗体を投与するとDsg3特異的T細胞が除去されずに病気を引き起こした。以上より、TregがDsg3特異的T細胞の末梢免疫寛容に重要であり、T細胞のOX40シグナルがTregにより抑制されることにより、T細胞除去がなされることが明らかになった。</p> <p>Peripheral immunological tolerance is critical to prevent autoimmunity but detail of the mechanism has not been exactly understood. The purpose of this study is to unveil the mechanisms of peripheral tolerance to a pemphigus autoantigen, desmoglein 3 (Dsg3). To achieve this, Dsg3-specific TCR transgenic (Dsg3H1) CD4+ T cell was used. This T cell was deleted by central tolerance, but developed into the periphery in the absence of Dsg3 as in Dsg3^{-/-} mice. When Dsg3H1 T cells were adoptively transferred, the peripheral Dsg3H1 T cells disappeared in skin-draining LNs in WT mice by Day14, but survived in Dsg3^{-/-} mice, indicating antigen-specific elimination. To identify crucial cell subsets and molecules involved in this process, various gene-engineered or antibody-treated mice were used as recipients. The elimination was affected in MHC II^{-/-}, but not in Aire^{-/-} or anti-PD-1 treated mice, indicating an essential role of MHC II+ antigen presenting cells (APC), but not of Aire or PD-1. Moreover, under in vivo ablation of Foxp3+ Treg in DERE mice, Dsg3H1 T cells were not eliminated, but expanded and induced dermatitis. Furthermore, Dsg3H1 T cells were eliminated even in three different Foxp3 mutant knock-in mice which have functionally-affected Treg to various degrees. Therefore, Treg-specific molecules that remain functional in those mutants can be responsible for the elimination. Transcriptome analysis of the mutant Treg identified OX40, co-stimulatory molecule involved in lymphocyte survival, as a candidate molecule. In fact, anti-OX40L blocking antibody partially restored the elimination of Dsg3H1 T cells in the absence of Treg in DERE mice. Thus, these findings indicated Treg-mediated, OX40-dependent elimination of autoreactive CD4+ T cells as a novel skin peripheral tolerance mechanism.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190284

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.

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)						
Analysis on peripheral immune tolerance to pemphigus autoantigen						
1. 研究成果実績の概要						
<p>尋常性天疱瘡(PV)は表皮細胞間接着分子デスモグレイン 3(Dsg3)に対する自己抗体により生じる自己免疫疾患である。角化細胞の細胞接着が障害され口腔や全身皮膚にびらん、水疱が生じ重篤な状態となる。我々は Dsg3 特異的 T 細胞が野生型マウスの皮膚所属リンパ節内で除去される末梢性免疫寛容機構を同定し、これが Foxp3+制御性 T 細胞(Treg)により維持される事を示してきた。すなわち、Treg 非存在下では Dsg3 特異的 T 細胞は除去されずに、病気を誘導した。一方、様々な程度で Foxp3 の機能障害が生じた三種類の変異マウス(A384T, I363V, R397W 各マウス)を利用して解析すると、驚くべきことに、Foxp3 の機能がほぼ消失し全身性炎症をおこす R367W マウスを含め、どの Foxp3 機能不全マウスでも Dsg3H1 T 細胞が高率に除去される結果を得た。R397W 変異で発現が維持されている Treg 特異的遺伝子は 20 個程度あり、その内共刺激分子と関連する分子は CTLA-4 と OX40 であった。Treg が存在しない状況下においては、Dsg3 特異的 T 細胞は除去されずに病気を起こすが、Treg 非存在下においても変わらず T 細胞が除去される条件を調べるため、CTLA-4-Ig と OX40L 阻害抗体を投与した。CTLA-4-Ig はかわらず Dsg3 特異的 T 細胞が除去されずに病気を引き起こしたが、OX40L 阻害抗体を投与すると Dsg3 特異的 T 細胞が除去された。逆に、野生型マウスにおいて OX40 刺激抗体を投与すると Dsg3 特異的 T 細胞が除去されずに病気を引き起こした。以上より、Treg が Dsg3 特異的 T 細胞の末梢免疫寛容に重要であり、T 細胞の OX40 シグナルが Treg により抑制されることにより、T 細胞除去がなされることが明らかになった。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Peripheral immunological tolerance is critical to prevent autoimmunity but detail of the mechanism has not been exactly understood. The purpose of this study is to unveil the mechanisms of peripheral tolerance to a pemphigus autoantigen, desmoglein 3 (Dsg3). To achieve this, Dsg3-specific TCR transgenic (Dsg3H1) CD4+ T cell was used. This T cell was deleted by central tolerance, but developed into the periphery in the absence of Dsg3 as in Dsg3^{-/-} mice. When Dsg3H1 T cells were adoptively transferred, the peripheral Dsg3H1 T cells disappeared in skin-draining LNs in WT mice by Day14, but survived in Dsg3^{-/-} mice, indicating antigen-specific elimination. To identify crucial cell subsets and molecules involved in this process, various gene-engineered or antibody-treated mice were used as recipients. The elimination was affected in MHC II^{-/-}, but not in Aire^{-/-} or anti-PD-1 treated mice, indicating an essential role of MHC II+ antigen presenting cells (APC), but not of Aire or PD-1. Moreover, under in vivo ablation of Foxp3+ Treg in DERE mice, Dsg3H1 T cells were not eliminated, but expanded and induced dermatitis. Furthermore, Dsg3H1 T cells were eliminated even in three different Foxp3 mutant knock-in mice which have functionally-affected Treg to various degrees. Therefore, Treg-specific molecules that remain functional in those mutants can be responsible for the elimination. Transcriptome analysis of the mutant Treg identified OX40, co-stimulatory molecule involved in lymphocyte survival, as a candidate molecule. In fact, anti-OX40L blocking antibody partially restored the elimination of Dsg3H1 T cells in the absence of Treg in DERE mice. Thus, these findings indicated Treg-mediated, OX40-dependent elimination of autoreactive CD4+ T cells as a novel skin peripheral tolerance mechanism.</p>						
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)			
3) Hisato Iriki, Hayato Takahashi, Naoko Wada, Shohei Hori, Masayuki Amagai	Regulatory T cell-mediated, OX40-dependent peripheral tolerance to autoantigen, desmoglein 3	77th Annual Meeting, Society for Investigative Dermatology	2019.5.9			