

Title	天疱瘡抗原に対する中枢性、末梢性免疫寛容機構の解明
Sub Title	Clarification of the molecular and cellular mechanisms of central and peripheral tolerance to pemphigus autoantigen
Author	天谷, 雅行(Amagai, Masayuki) 永尾, 圭介(Nagao, Keisuke) 久保, 亮治(Kubo, Akiharu)
Publisher	
Publication year	2014
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2013.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では、尋常性天疱瘡抗原・デスモグレイン3(Dsg3)に対する自己反応性T細胞を用いて、疾患における役割とその免疫寛容機構を解析した。Dsg3反応性T細胞は、天疱瘡を誘導するのみならず、分化するThサブタイプによりInterface Dermatitis (難治性皮膚炎の一種)や、乾癬様皮疹も誘導することを明らかにし、難治性皮膚炎病態解明に貢献した。また、Dsg3反応性T細胞は、胸腺において通常除去される(中枢性寛容)が、胸腺において除去されないような状況においては、末梢において除去される(末梢性寛容)ことを明らかにした。将来、末梢性寛容の仕組みを利用した治療法の開発が期待される。</p> <p>The purpose of this study is to clarify the pathogenic roles of T cells specific for desmoglein 3 (Dsg3), the autoimmune target antigen in pemphigus vulgaris, and the mechanisms of tolerance to Dsg3 in vivo. Dsg3-specific T cells were able to induce not only pemphigus vulgaris, but also unexpectedly interface dermatitis and psoriasis-like skin lesions. This model provides an important tool to dissect the pathophysiological mechanisms for interface dermatitis as experimental autoimmune dermatitis (EAD). While Dsg3-specific T cells are usually deleted in the thymus (central tolerance), it was demonstrated that these T cells could be deleted solely in the periphery (peripheral tolerance) when thymic epithelial cells did not express Dsg3. Further dissection of the mechanisms for peripheral tolerance will lead us to develop a novel therapeutic strategy for antigen-specific immune suppression.</p>
Notes	研究種目：基盤研究(S) 研究期間：2009～2013 課題番号：21229014 研究分野：医歯薬学 科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21229014seika

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.

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2009～2013

課題番号：21229014

研究課題名(和文)天疱瘡抗原に対する中枢性、末梢性免疫寛容機構の解明

研究課題名(英文)Clarification of the molecular and cellular mechanisms of central and peripheral tolerance to pemphigus autoantigen

研究代表者

天谷 雅行 (Amagai, Masayuki)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：90212563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 165,500,000円、(間接経費) 49,650,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、尋常性天疱瘡抗原・デスモグレイン3(Dsg3)に対する自己反応性T細胞を用いて、疾患における役割とその免疫寛容機構を解析した。Dsg3反応性T細胞は、天疱瘡を誘導するのみならず、分化するThサブタイプによりInterface Dermatitis(難治性皮膚炎の一種)や、乾癬様皮疹も誘導することを明らかにし、難治性皮膚炎病態解明に貢献した。また、Dsg3反応性T細胞は、胸腺において通常除去される(中枢性寛容)が、胸腺において除去されないような状況においては、末梢において除去される(末梢性寛容)ことを明らかにした。将来、末梢性寛容の仕組みを利用した治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to clarify the pathogenic roles of T cells specific for desmoglein 3 (Dsg3), the autoimmune target antigen in pemphigus vulgaris, and the mechanisms of tolerance to Dsg3 in vivo. Dsg3-specific T cells were able to induce not only pemphigus vulgaris, but also unexpectedly interface dermatitis and psoriasis-like skin lesions. This model provides an important tool to dissect the pathophysiological mechanisms for interface dermatitis as experimental autoimmune dermatitis (EAD). While Dsg3-specific T cells are usually deleted in the thymus (central tolerance), it was demonstrated that these T cells could be deleted solely in the periphery (peripheral tolerance) when thymic epithelial cells did not express Dsg3. Further dissection of the mechanisms for peripheral tolerance will lead us to develop a novel therapeutic strategy for antigen-specific immune suppression.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：皮膚免疫学 免疫寛容 自己免疫 モデルマウス 樹状細胞 天疱瘡 Interface Dermatitis 乾癬

1. 研究開始当初の背景

天疱瘡は、カドヘリン型細胞間接着因子デスモグレイン (Dsg) に対する IgG 自己抗体により誘導される自己免疫性水疱性疾患である。尋常性天疱瘡 (PV) では、Dsg3 を標的抗原とする。我々の研究グループは、天疱瘡抗原の cDNA クローニング、Dsg 抗体を測定する ELISA 法の開発、天疱瘡 (PV) モデルマウスの作成、Dsg3 反応性 T 細胞クローニングと、自己免疫疾患発症機序の解明を目指して、着実に成果を蓄積していた。

中枢、および末梢免疫寛容の機序は、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おり、生理的な自己抗原に対する新しい機序が見いだされる可能性があった。また、尋常性乾癬、扁平苔癬など多くの炎症性皮膚疾患において T 細胞浸潤が認められるが、浸潤 T 細胞の標的抗原は不明であり、病態も未解明なものが多い。

2. 研究の目的

(1) Dsg3 反応性 T 細胞に対する中枢性、末梢性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 細胞クローンから分離した TCR、鎖 cDNA を利用して T 細胞受容体 (TCR) トランスジェニック (Tg) マウスを作成する。同マウス胸腺と末梢リンパ組織における Dsg3 反応性 T 細胞の動態を、Dsg3 存在下、非存在下において比較検討する。

(2) Dsg3 反応性 T 細胞により誘導される病態の検討

胸腺での負の選択を免れた Dsg3 反応性 CD4⁺T 細胞が末梢組織で誘導する病態を検討する。Dsg3 反応性 CD4⁺T 細胞は、抗体産生に関与するのみならず、直接表皮に浸潤し、表皮細胞の apoptosis を誘導する可能性につき検討し、未だ不明な点が多い細胞傷害性 T 細胞による皮膚疾患の病態解明を試みる。腫瘍随伴性天疱瘡においては、抗 Dsg3 IgG 抗体による水疱形成が皮膚に起こるのみならず、T 細胞浸潤による Interface Dermatitis、閉塞性細気管支炎を併発する。皮膚に対する自己免疫疾患において肺傷害を起こす機序を検討する。

(3) 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 システム等を利用して表皮のランゲルハンス細胞 (LC) 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、PV 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 PV 表現型の発症における役割を解明する。LC の自己抗原獲得・提示能、Dsg3 に対する液性および細胞性自己免疫反応における LC の役割を解析する。

(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

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、末梢リンパ組織、皮膚において Dsg3 に対する T 細胞の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。

3. 研究の方法

(1) Dsg3 反応性 T 細胞に対する中枢性、末梢性免疫寛容機構の解明

同一の Dsg3 ペプチドを認識する高親和性 (H) と低親和性 (L) を示す TCR、および別のペプチドを認識する TCR (M) の合計 3 つの TCR について 3 種の Dsg3-TCR Tg マウスを作成する。T 細胞発生過程における TCR 発現時期が生理的発現時期に近い Tg マウスを選別する。作成された Dsg3 TCR Tg マウスの骨髓細胞を、野生型マウス (Dsg3 存在下) および Dsg3^{-/-} マウス (Dsg3 非存在下) に移植 (BMT) し、Dsg3 反応性 T 細胞の胸腺、末梢リンパ組織における運命を検討する。

(2) Dsg3 反応性 T 細胞により誘導される病態の検討

PV モデルマウスから単離された Dsg3 反応性 T 細胞クローンは、B 細胞に作用し、抗 Dsg3 IgG 抗体を産生させるが、この T 細胞が産生するサイトカインプロファイルを変化させることにより、Dsg3 反応性 T 細胞が誘導する病態の変化を詳細に検討する。また、Dsg3^{-/-} マウスに野生型皮膚を移植し、そのレシピエントマウスのリンパ球を Rag2^{-/-} マウスに移入すると、Th1 型の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 を誘導するか検討する。これらの細胞傷害性 T 細胞を詳細に解析することにより、腫瘍随伴性天疱瘡、重症薬疹 (Stevens-Johnson 症候群) 扁平苔癬など表皮を傷害する T 細胞の関与が考えられる皮膚疾患の病態を解明する。

(3) 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

表皮樹状細胞であるランゲルハンス細胞の経皮抗原感作における役割を検討する。細胞特異的発現プロモーターとジフテリア毒素 (DTA) および受容体 (DTR) の系を用いて、ランゲルハンス細胞、真皮樹状細胞を特異的に消失させたマウスを作成し、それぞれの樹状細胞サブセットの抗体産生における役割を解明する。LC の解析には、PV モデル、及び Dsg3 反応性 T 細胞を用いた Experimental Autoimmune Dermatitis (EAD) モデルを用いる。

(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

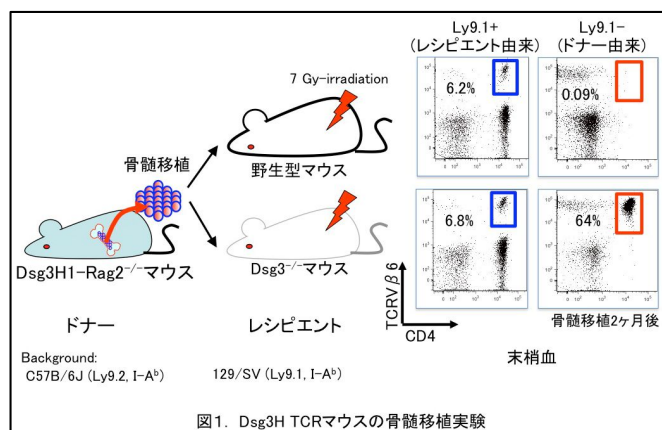
胸腺における T 細胞免疫寛容のドグマは、人工抗原を胸腺上皮に発現させたマウスに、人工抗原に対する TCR Tg マウスの骨髄移植を行い、その抗原に反応する T 細胞が末梢において消失する実験結果に基づいている。ところが、人工抗原を胸腺上皮に発現させるためにケラチンプロモーターを用いており、胸腺上皮のみならず、表皮細胞においても人工抗原が発現されているが、皮膚組織による末梢免疫寛容機構が検討されることはなかった。胸腺における Dsg3 の発現様式を検討すると共に、Dsg3^{-/-}マウスおよび野生型マウスの胸腺をヌードマウスに移植し、Dsg3 反応性 TCR Tg マウスから骨髄移植を行い、胸腺上皮における Dsg3 の発現の有無が Dsg3 反応性 T 細胞に及ぼす影響を検討する。さらに、末梢免疫寛容に関与する分子機構を解明する。

4. 研究成果

(1) Dsg3 反応性 T 細胞に対する中枢性、末梢性免疫寛容機構の解明

Dsg3 ペプチド (Dsg3₃₀₁₋₃₁₅) に対して高親和性 TCR から作成した Dsg3H1-TCR Tg マウスを Rag2^{-/-}マウスと交配し、すべての T 細胞が Dsg3 ペプチドと反応する Dsg3H1-Rag2^{-/-}マウスを作成した。Dsg3H1-Rag2^{-/-}マウスから、野生型マウスと Dsg3^{-/-}マウスに骨髄移植を行い、2ヶ月後のレシピエントマウスの末梢血を見てみると、Dsg3H CD4⁺T 細胞は、Dsg3 非存在下 (Dsg3^{-/-}マウス) では末梢血に認められ、Dsg3 存在下 (野生型マウス) では消失していることが示され、Dsg3 に対する免疫寛容機構が実在していることが確認された (図1、未発表)。さらに、胸腺上皮細胞 (mTEC) が Dsg3 を発現しており (Wada et al, J Invest Dermatol, 2011) Dsg3H1 T 細胞の除去は主に胸腺でおこなうことが確認された。この実験結果により、免疫寛容機構を解析する重要なツールを確立することができた。

尚、低親和性 TCR Tg マウスの解析は、T 細胞の胸腺内分化が想定通り進まず、断念した。



2) Dsg3 反応性 T 細胞により誘導される病態の検討

自己反応性 T 細胞による Interface Dermatitis の誘導

Dsg3 非存在下で分化した、胸腺にて除去されず末梢に存在する Dsg3H1 T 細胞を、Dsg3^{-/-}B 細胞とともに、Rag2^{-/-}マウスに養子移入すると、抗 Dsg3 IgG 抗体が産生されるのみならず、Dsg3 を発現する皮膚、粘膜上皮への Dsg3H1 T 細胞の直接浸潤、上皮細胞の apoptosis が認められ、Interface Dermatitis が惹起されていた (図2)。Dsg3H1 T 細胞による Interface Dermatitis の誘導は、IFN- γ を介していることが確認された。

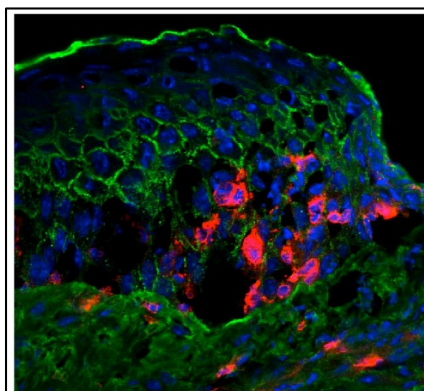


図2. Dsg3非存在下で分化したDsg3H1 T細胞(赤色)は、抗Dsg3 IgG(緑色)を産生するのみならず、上皮へ直接浸潤し、Interface Dermatitisを誘導した。

Interface Dermatitis は、扁平苔癬、紅斑性狼瘡、多型滲出性紅斑、薬疹など種々の皮膚疾患で認められるが、浸潤している T 細胞の抗原は未同定であり、病態は未解明である。我々は、Dsg3 に対する反応性を担保している系を用いて、Dsg3 反応性 CD4⁺T 細胞が Interface Dermatitis を誘導し得ることを初めて示し、自己反応性 T 細胞が、これらの疾患において重要な役割をしていることが示唆された。Th1 型の Dsg3H1 T 細胞による Interface Dermatitis モデル系は、Experimental Autoimmune Dermatitis (EAD) としてさらなる病態解明の重要なツールとなる (Takahashi et al, J Clin Invest 2011)。

自己反応性 T 細胞による乾癬様皮膚疹の誘導

Dsg3H1 T 細胞を in vitro にて Th17 に分化誘導し Rag2^{-/-}マウスへ養子移入した。その結果、レシピエントマウスにおいて鱗屑を伴う激しい皮膚炎が誘導され、強い好中球の浸潤を伴う尋常性乾癬様の病理所見を呈し、乾癬と同様に IL-23, IL-17 が病態形成に重要であることが示された (図3)。乾癬の皮膚疹形成の早期に表皮抗原に対する自己反応性 Th17 細胞が関与していることが示唆され、乾癬の病態解明に寄与した (Nishimoto et al, J Immunol 2013)。

腫瘍随伴性天疱瘡における肺病変の病態解明

重層扁平上皮に発現する Dsg3 に対する自己免疫反応が病態の基本である腫瘍随

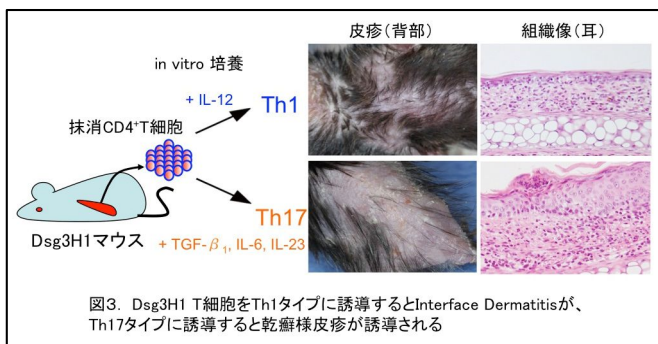


図3. Dsg3H1 T細胞をTh1タイプに誘導するとInterface Dermatitisが、Th17タイプに誘導すると乾癬様皮疹が誘導される

伴性天疱瘡において、なぜ閉塞性細気管支炎という肺病変が誘導されるのか、不明であった。野生型皮膚移植により免疫した Dsg3^{-/-}マウスのリンパ球を Rag2^{-/-}マウスに移入する (PNP モデルマウス) と、明らかに PV モデルマウスより高い致死率を示し、意外なことに肺に CD4⁺および CD8⁺T 細胞浸潤を認めた (図 4)。さらに、正常肺では認められない Dsg3 の発現が同マウスの肺に認められた。ナフタレン投与などにより気管支上皮に傷害をあたえると、肺上皮の修復過程において Dsg3 の発現が認められた。腫瘍随伴性天疱瘡の剖検例で、肺の扁平上皮化生は高頻度に見つかる所見でもあった。本疾患では、何らかの肺傷害に対する修復機転として発現する Dsg3、あるいは他の皮膚抗原に対する自己免疫反応により、肺傷害が誘導されることが示唆され、臓器特異的自己免疫疾患において、臓器を超えて傷害を起こす新しい機序を提唱することができた (Hata et al, J Immunol 2013)。

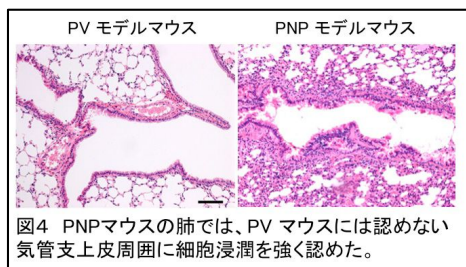


図4 PNPマウスの肺では、PV マウスには認めない気管支上皮周囲に細胞浸潤を強く認めた。

3) 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

PV モデルマウス、および EAD マウスにおける表皮ランゲルハンス細胞 (LC) の役割を検討した。Langerin-DTA (diphtheria toxin A) マウスは LC を恒久的に欠損する。このマウスを EAD におけるレシピエント (Rag2^{-/-}背景) とし、Dsg3H1 CD4⁺T 細胞を移入したところ、野生型と比較して、EAD の表現型が顕著に悪化した (未発表)。経皮的に獲得した外来抗原に対して LC は Th2 型の液性免疫応答を誘導するが、この実験で LC は Th1 型の細胞性自己免疫応答を抑制することが明らかになった。また、PV モデルマウスにおいて LC を欠損させると、LC による Dsg3 の抗原提示がなくなるため、抗 Dsg3 自己抗体の産生が抑制されることが予想されたが、逆に抗体産生が増強した。さらに、PV では観察されない T

細胞の表皮浸潤を認め、液性免疫と細胞性免疫の混合した表現型が観察された (未発表)。PV と EAD の両モデルにおいて LC がその病態制御に重要な役割を果たしていることが示された。本モデルにより、さらに詳細な分子機序が解明されることが期待される。

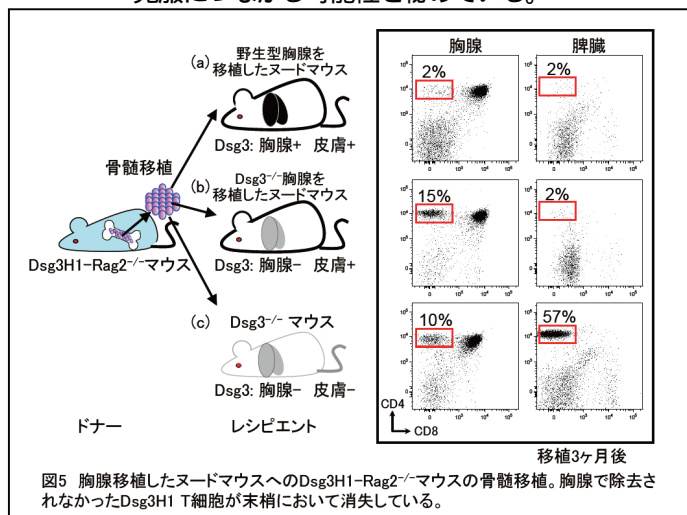
また、ランゲルハンス細胞 (LC) の抗体産生における役割を検討している過程で、外来抗原に対する経皮感作機序を解明する思いがけない展開があった。活性化した LC は表皮タイトジャンクション (TJ) の外へ樹状突起を延長し、外来抗原を捕捉する。ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を起こす黄色ブドウ球菌毒素 (ETA) は Dsg1 を特異的に切断し、水疱を誘導する。ETA を皮膚表面に塗布した場合に TJ を超えて生体内に入らない事を確認し、LC 樹状突起先端部からのみ捕捉された ETA に対して中和抗体が産生されることを示した。LC は TJ の外側に存在する皮膚表面の細菌由来抗原をサンプリングし、感染が生じる前に先制防御的な免疫反応を担っていることが示された (Ouchi et al, J Exp Med 2011)。

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

免疫寛容における中枢性機構と末梢性機構の詳細な解析を行うため、胸腺と末梢組織で Dsg3 の発現が異なる状況を構築した。胸腺を欠損するヌードマウス (B6.Cg/NTac-Foxn1^{nu}) の腎被膜下に Dsg3^{-/-}マウスの胸腺を移植することにより、胸腺でのみ Dsg3 が欠失し、末梢組織には Dsg3 が存在するマウスを作出した。Dsg3^{-/-}胸腺移植ヌードマウスに Dsg3H1-Rag2^{-/-}マウスから骨髓移植すると、胸腺で負の選択を逃れた Dsg3 反応性 T 細胞が末梢に分布するはずである。ところが、末梢には Dsg3 が発現するため、末梢性免疫寛容機構が存在するのであれば、その影響を受ける。そこで Dsg3 の発現が (a) 胸腺+皮膚+、(b) 胸腺-皮膚+、(c) 胸腺-皮膚- の 3 種類のマウスを準備し Dsg3 特異的 T 細胞の挙動を観察した (図 5)。 (a) 胸腺+皮膚+マウスにおいて Dsg3H1 T 細胞は胸腺内分化の段階で負の選択により除去され、末梢に出現しないのに対し、(c) 胸腺-皮膚-マウスでは自己抗原として Dsg3 が存在しないため胸腺内で除去されることなく分化し、末梢に出現する。この末梢 Dsg3H1 T 細胞は病原性を有し、Rag2^{-/-}マウスに移入すると皮膚粘膜に浸潤し炎症を起こす (前述図 2)。興味深いことに、(b) 胸腺-皮膚+マウスでは Dsg3H1 T 細胞は、胸腺内では Dsg3 が存在しないために除去されず分化するが、末梢リンパ組織 (脾臓) にはほとんど出現しないことが観察された (未発表)。また、皮膚炎を認めることもなかった。この結果は、末梢組織において自己反応性 T 細胞が除去されていることを示唆している。胸腺において除去できなかった病

的T細胞を末梢組織において除去できる末梢免疫寛容機構の存在が明らかになり、現在その詳細な分子機構を解析している。

末梢免疫寛容機構の分子機序が解明されれば、同定された分子、あるいは細胞亜集団を操作することにより、抗原特異的に免疫反応を抑制する治療法の開発の基盤を提供することができ、自己免疫疾患全般の克服につながる可能性を秘めている。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計30件) 全て査読有り

- Toumi A, Saleh MA, Yamagami J, Abida O, Kallel M, Masmoudi A, Makni S, Turki H, Hachiya T, Kuroda K, Stanley JR, Masmoudi H, Amagai M: Autoimmune reactivity against precursor form of desmoglein 1 in healthy Tunisians in the area of endemic pemphigus foliaceus. *J Dermatol Sci* 70 (1), 19-25, (epub 2013/03/16, doi: S0923-1811(13)00056-X [pii] 10.1016/j.jdermsci.2013.02.002), 2013.
- Nishimoto S, Kotani H, Tsuruta S, Shimizu N, Ito M, Shichita T, Morita R, Takahashi H, Amagai M, Yoshimura A: Th17 Cells Carrying TCR Recognizing Epidermal Autoantigen Induce Psoriasis-like Skin Inflammation. *J Immunol* 191 (6), 3065-3672, (epub 2013/08/21, doi: jimmunol.1300348 [pii] 10.4049/jimmunol.1300348), 2013.
- Hata T, Nishimoto S, Nagao K, Takahashi H, Yoshida K, Ohyama M, Yamada T, Asano K, Amagai M: Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus. *J Immunol* 191 (1), 83-90, (doi: 10.4049/jimmunol.1203536), 2013
- Saleh MA, Ishii K, Yamagami J, Shirakata Y, Hashimoto K, Amagai M: Pathogenic anti-desmoglein 3 mAbs cloned from a paraneoplastic pemphigus patient by phage display. *J Invest Dermatol* 132 (4), 1141-1148, (epub 2012/01/27, doi: jid2011449 [pii] 10.1038/jid.2011.449), 2012.
- Nagao K, Kobayashi T, Moro K, Ohyama M, Adachi T, Kitashima DY, Ueha S, Horiuchi K, Tanizaki H, Kabashima K, Kubo A, Cho YH, Clausen BE, Matsushima K, Suematsu M, Furtado GC, Lira SA, Farber JM, Udey MC, Amagai M: Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. *Nat Immunol* 13 (8), 744-752, (epub 2012/06/26, doi: 10.1038/ni.2353 ni.2353 [pii]), 2012.
- Kubo A, Nagao K, Amagai M: Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest* 122 (2), 440-447, (epub 2012/02/02, doi: 57416 [pii] 10.1172/JCI57416), 2012.
- Di Zenzo G, Di Lullo G, Corti D, Calabresi V, Sinistro A, Vanzetta F, Didona B, Cianchini G, Hertl M, Eming R, Amagai M, Ohyama B, Hashimoto T, Sloostra J, Sallusto F, Zambruno G, Lanzavecchia A: Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface. *J Clin Invest* 122 (10), 3781-3790, (epub 2012/09/22, doi: 64413 [pii] 10.1172/JCI64413), 2012.
- Amagai M, Stanley JR: Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol* 132 (3), 776-784, (epub 2011/12/23, doi: jid2011390 [pii] 10.1038/jid.2011.390), 2012.
- Yokoyama T, Matsuda S, Takae Y, Wada N, Nishikawa T, Amagai M, Koyasu S: Antigen-independent development of Foxp3+ regulatory T cells suppressing autoantibody production in experimental pemphigus vulgaris. *Int Immunol* 23 (6), 365-373, (epub 2011/04/29, doi: 10.1093/intimm/dxr020), 2011.
- Wada N, Nishifuji K, Yamada T, Kudoh J, Shimizu N, Matsumoto M, Peltonen L, Nagafuchi S, Amagai M: Aire-dependent thymic expression of desmoglein 3, the autoantigen in pemphigus vulgaris, and its role in T-cell tolerance. *J Invest Dermatol* 131 (2), 410-417, (epub 2010/11/05, doi: jid2010330 [pii] 10.1038/jid.2010.330), 2011.
- Tsunoda K, Ota T, Saito M, Hata T, Shimizu A, Ishiko A, Yamada T, Nakagawa T, Kowalczyk AP, Amagai M: Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies against desmoglein 3 in blister formation in pemphigus vulgaris. *Am J Pathol* 179 (2), 795-806, (epub 2011/07/02, doi: S0002-9440(11)00419-6 [pii] 10.1016/j.ajpath.2011.04.015), 2011.
- Takahashi H, Kouno M, Nagao K, Wada N, Hata T, Nishimoto S, Iwakura Y, Yoshimura A, Yamada T, Kuwana M, Fujii H, Koyasu S, Amagai M: Desmoglein 3-specific CD4+ T cells induce pemphigus vulgaris and interface dermatitis in mice. *J Clin Invest* 121 (9), 3677-3688, (epub 2011/08/09, doi: 57379 [pii] 10.1172/JCI57379), 2011.
- Hata T, Nishifuji K, Shimoda K, Sasaki T, Yamada T, Nishikawa T, Koyasu S, Amagai

- M: Transgenic rescue of desmoglein 3 null mice with desmoglein 1 to develop a syngeneic mouse model for pemphigus vulgaris. *J Dermatol Sci* 63 (1), 33-39, (epub 2011/05/24, doi: S0923-1811(11)00143-5 [pii] 10.1016/j.jdermsci.2011.04.010), 2011.
14. Chan PT, Ohyama B, Nishifuji K, Yoshida K, Ishii K, Hashimoto T, Amagai M: Immune response towards the amino-terminus of desmoglein 1 prevails across different activity stages in nonendemic pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol* 162 (6), 1242-1250, (epub 2010/02/19, doi: BJD9696 [pii] 10.1111/j.1365-2133.2010.09696.x), 2010.
15. Amagai M: Autoimmune and infectious skin diseases that target desmogleins. *Proc Jpn Acad Ser* 86 (5), 524-537, (epub, doi: Doi 10.2183/Pjab.86.524), 2010.
16. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M: External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med* 206 (13), 2937-2946, (epub 2009/12/10, doi: jem.20091527 [pii] 10.1084/jem.20091527), 2009.

〔学会発表〕(計 63 件)

1. Amagai M: Humoral and cellular autoimmune response to desmoglein 3 in pemphigus and beyond. International Symposium SFB 829 "Molecular Mechanism Regulating Skin Homeostasis", Cologne, Germany, 2013. 9. 23- 25.
2. Amagai M: Humoral and cellular autoimmunity in pemphigus and other skin diseases. 9th Asian Dermatological Congress, Hong Kong, 2013. 7. 10- 13.
3. Amagai M: Humoral and cellular autoimmune reaction to desmoglein 3. British Society for Investigative Dermatology (Satellite Meeting of the SID), Edinburgh, Scotland, 2013. 5. 7- 8.
4. Amagai M: Mechanisms in pemphigus. 61st Annual Montagna Symposium on the Biology of Skin, Oregon, USA, 2012. 10. 11-15.
5. Amagai M: Desmogleins – Pathogenic and Therapeutic Targets in Pemphigus. The 39th Annual Meeting of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Marburg, Germany, 2012. 3. 1- 3.
6. Amagai M: Cellular Mechanisms of Autoimmune Responses in Pemphigus. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
7. Amagai M: Regulation of pathogenic autoantibody production in pemphigus and pemphigoid. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting : From the Bench to the Bedside, Bethesda, USA, 2010. 11. 5- 6.
8. Amagai M: Lessons from pemphigus to clarify fundamental autoimmune mechanisms. The First Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, Japan, 2010. 9. 30- 10. 3.

9. Amagai M: Autoimmunity and Tolerance in Pemphigus. Cluster Lecture at the Manor House, Borstel, Germany, 2010. 9. 28.
10. Amagai M: Pemphigus vulgaris as a paradigm of autoimmune disease. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 2010. 8. 22- 27.
11. Amagai M: Humoral and cellular autoimmune responses to desmoglein 3 in paraneoplastic pemphigus. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Osaka, Japan, 2009. 12. 2- 4.
12. Amagai M: T cell immune responses in experimental pemphigus. International Pemphigus Meeting, Berne, Switzerland, 2009. 6. 27- 29.
13. Amagai M: Pemphigus: A Dynamic Model of Autoimmune Responses. Gordon Research Conferences on Epithelial Differentiation & Keratinization, Les Diablerets, Switzerland, 2009. 6. 21- 29.

〔図書〕(計 3 件)

1. Amagai M: Pemphigus. Dermatology 3rd Edition. Elsevier Saunders. 461-474. 2012.

〔産業財産権〕

取得状況 (計 2 件)

名称 : Pemphigus monoclonal antibody
 発明者 : Kazuyuki Tsunoda, Masayuki Amagai, Takeji Nishikawa, Shigeo Koyasu
 権利者 : Keio University
 種類 : 特許
 番号 : US 7550562 B2
 取得年月日 : 2009 年 6 月 23 日
 国内外の別 : 国外

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

天谷 雅行 (AMAGAI, Masayuki)
 慶應義塾大学・医学部・教授
 研究者番号 : 90212563

(2) 研究分担者

永尾 圭介 (NAGAO, Keisuke)
 慶應義塾大学・医学部・講師
 研究者番号 : 40286521

久保 亮治 (KUBO, Akiharu)
 慶應義塾大学・医学部・講師
 研究者番号 : 70335256