

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	和 田 直 子
論文審査担当者	主 査	皮膚科学	天 谷 雅 行	
	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦	微生物学・免疫学	小 安 重 夫
	先端医科学	河 上 裕		
学力確認担当者：			審査委員長：吉村 昭彦	
			試問日：平成26年 3月31日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Aire-Dependent Thymic Expression of Desmoglein 3, the Autoantigen in Pemphigus Vulgaris, and Its Role in T-cell Tolerance (尋常性天疱瘡抗原デスモグレイン3のAire依存性胸腺内発現とそのT細胞免疫寛容における役割)				
<p>尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris : PV) は皮膚および口腔粘膜に局在するデスモグレイン3 (desmoglein 3 : Dsg3) を標的とする自己免疫性疾患で、その発症機序は不明である。臓器特異的末梢抗原の免疫寛容に重要な分子として知られるautoimmune regulator (Aire) は胸腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell : mTEC) に発現し、様々な自己抗原を発現誘導することで胸腺内での自己反応性T細胞の除去を促進する。本研究ではマウス胸腺においてDsg3がAire依存性にmTECに発現していることを示した。さらにDsg3陽性mTECを認めないAire^{-/-}マウスのT細胞がDsg3^{-/-}マウス由来B細胞に抗Dsg3抗体産生を促すことをRag2^{-/-}マウスへの移入実験により示し、Dsg3を発現するmTECがDsg3に対する中枢性免疫寛容形成に寄与することが示唆された。</p> <p>審査では、全mTECの3%という少数のmTECのみにDsg3発現することについて、このような少数の細胞により全ての胸腺のT細胞への抗原提示が可能かと質問された。Dsg3以外の末梢抗原に関してもそれらを発現する細胞はmTECの0.5~5%と報告されており、Aire^{-/-}マウスにおいて自己反応性クローンが除去されない現象から少数のmTECによる発現で十分であると考えられるがその機序は未だ不明であると回答された。次にAireの機能について質問された。Aireはその構造上の特徴から転写因子の機能を持つと考えられているが、Aireの欠損によりmTECの細胞構築が変化することなどから、AireはmTECの分化に必要な因子であって末梢抗原の転写因子としての機能はないとする説もあり、mTECにおいて末梢抗原発現に至るまでの分子的な機序は未だ解明されていないと回答された。最後にAire^{-/-}マウス由来T細胞とDsg3^{-/-}マウス由来B細胞のRag2^{-/-}マウスへの移入による抗Dsg3抗体産生がDsg3^{-/-}マウス由来T細胞とDsg3^{-/-}マウス由来B細胞の移入よりも抗体価が低く、PV病変を誘導しなかった理由を質問された。Aire^{-/-}マウスでは胸腺Dsg3は存在しないが末梢にDsg3が存在するため、胸腺で除去を免れたDsg3反応性T細胞が末梢に出るからDsg3の提示を受けて除去される可能性があり、Dsg3^{-/-}マウスでは末梢Dsg3発現も無いいためそれらの細胞が除去されず、Dsg3反応性T細胞全体の病原性がより強い可能性があるという回答された。</p> <p>以上より、本研究は検討すべき課題を残すが、Dsg3に対するT細胞免疫寛容形成におけるAire依存性胸腺Dsg3発現の役割を明らかにし、天疱瘡発症機序を解明する上で新たな知見を示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				