

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	4085 号	氏 名	和 田 直 子
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>臓器特異的末梢抗原に対する免疫寛容機序の一つに、転写因子autoimmune regulator (Aire)が胸腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell : mTEC) に様々な末梢抗原の発現を誘導し、それらの自己抗原に反応性を持つT細胞クローンが胸腺内で分化成熟する過程で抗原提示を受けて除去される機序がある。尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris : PV) は皮膚および口腔粘膜上皮細胞間のデスモソーム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水疱症である。PVの病変形成には抗Dsg3抗体が直接的に関与することが示されているが、抗Dsg3抗体産生に至るまでの機序は解明されていない。本論文はDsg3に対するT細胞免疫寛容にAireが重要な役割を果たしていることを初めて報告したものである。</p> <p>野生型マウス胸腺におけるDsg3発現を蛍光抗体法およびin situ hybridization法により検討したところmTECのうちおよそ3%のmTECにDsg3の発現を認めた。Dsg3陽性mTECは胸腺髄質中の皮質髄質境界付近に位置し、孤立性にあるいは2、3個の細胞集塊として分布しており、皮膚と関連のない末梢抗原であるprostate specific antigen、reninの共発現も認めた。一方Aire^{-/-}マウス胸腺ではDsg3陽性mTECは検出されなかった。</p> <p>Dsg3^{-/-}マウスではDsg3に対する免疫寛容が成立していないため、Dsg3タンパクで免疫されたDsg3^{-/-}マウスのT細胞とB細胞はrecombination activating gene 2 欠損マウス (Rag2^{-/-}) に移入されると抗Dsg3抗体を産生し、移入されたマウスにPV様症状を起こすことが示されている。Dsg3タンパクで免疫したAire^{-/-}マウスからT細胞をDsg3^{-/-}マウスからB細胞を分離し共にRag2^{-/-}に移入したところ抗Dsg3抗体産生を認めたのに対し、Aire^{+/+}マウスT細胞とDsg3^{-/-}マウスB細胞を移入したマウスには抗Dsg3抗体産生を認めなかった。この結果よりAire^{-/-}マウスには、特定のB細胞に抗Dsg3抗体産生を誘導しうるDsg3反応性T細胞が除去されることなく存在していることが示唆された。</p> <p>本研究により、末梢臓器である皮膚粘膜に発現するDsg3が胸腺内にもAire依存性に発現しており、胸腺内においてDsg3発現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。本研究は、健常人においてDsg3反応性T細胞に対する免疫寛容機序の一端を解明し、天疱瘡における発症機序を解明する上で重要な知見を与えた。</p>				