

Title	免疫寛容機構の記憶の同定と解析
Sub Title	Analysis on memory of immunological tolerance
Author	高橋, 勇人(Takahashi, Hayato)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	尋常性天疱瘡はデスモグレイン3(Dsg3)に対する自己抗体により生じる自己免疫性水疱症である。我々は、過去に自己抗体の産生を制御するDsg3特異的T細胞クローンを樹立し、クローンから単離したDsg3特異的T細胞受容体遺伝子を用いてDsg3特異的T細胞受容体トランスジェニックマウス (H1マウス) を作成、Dsg3に対する免疫寛容機構の解析を行ってきた。 野生型マウスにH1マウスから単離したDsg3特異的T細胞を移入すると、Dsg3特異的T細胞は、皮膚所属リンパ節で自律的に "分裂"した後に14日間で"消失"する。さらにこの現象は制御性T細胞 (Treg) 依存性に生じる抗原特異的な末梢性免疫寛容機構であり、Treg細胞のOX40が重要な役目を持つことを示した。次に、野生型マウスにDsg3特異的T細胞を移入し、一度T細胞を消失させた2ヶ月後に、再度Dsg3特異的T細胞を移入すると、初回移入時に比べて極めて短時間でT細胞が"消失"した。初回移入時は消失までに10日前後の時間が必要であるが、再移入時では12時間で自己反応性T細胞が排除された。 次に、この末梢性免疫寛容機構の"記憶"を確認できる実験系において、一度記憶を成立させた後に、抗CD3抗体を投与してCD3+細胞を除去し、さらに2ヶ月後、CD3+細胞が骨髄から新たに供給され回復した後に、Dsg3特異的T細胞を再度投与すると、初回投与と同様に、T細胞の排除まで10日間かかった。つまり、CD3+細胞に末梢性免疫寛容機構を"記憶"する機能があることが分かった。次に、抗CD3抗体を投与する代わりに、抗タンパクX抗体と抗タンパクY抗体を同時に投与して該当する細胞を除去したところ、免疫寛容記憶に影響はなかった。 以上の結果から、末梢性免疫寛容機構に"記憶"が存在する事を示唆する結果が得られ、さらに、CD3+X-Y-細胞が免疫寛容記憶に関連する細胞集団である可能性が考えられた。 Pemphigus vulgaris is an autoimmune blistering disease caused by autoantibodies against desmoglein 3 (Dsg3). We have previously established a Dsg3-specific T cell clone that regulates the production of autoantibodies, and generated Dsg3-specific T cell receptor transgenic mice (H1 mice) using the Dsg3-specific T cell receptor gene isolated from the clone to analyze the immune tolerance mechanism to Dsg3. When Dsg3-specific T cells isolated from H1 mice were transferred into wild-type mice, the Dsg3-specific T cells divided in skin-draining lymph nodes and then disappeared within 14 days. In addition, we showed that this phenomenon is an antigen-specific peripheral immune tolerance mechanism that occurs in a regulatory T cell (Treg)-dependent manner, and that OX40 of Treg cells plays an important role. Two months after transferring Dsg3-specific T cells into wild-type mice, the T cells disappeared, and when Dsg3-specific T cells were transferred again, the T cells "disappeared" in a very short time compared to the first transfer. In contrast to the initial transfer, which required about 10 days for disappearance, the autoreactive T cells in 12 hours in the second transfer. Next, in the experimental system in which the "memory" of the peripheral immune tolerance mechanism could be confirmed, once the memory was established, anti-CD3 antibody was administered to remove CD3+ cells, and two months later, after CD3+ cells were newly supplied from the bone marrow and the cells had recovered, Dsg3 specific T cells were administered again, it took 10 days for the T cells to be eliminated, just like the first administration. In other words, the CD3+ cells were found to have the ability to "remember" the peripheral immune tolerance mechanism. Next, instead of administering anti-CD3 antibodies, we administered anti-protein X and anti-protein Y antibodies at the same time to eliminate the corresponding cells, which did not affect the immune tolerance memory. These results suggest the existence of "memory" in the peripheral immune tolerance mechanism, and further suggest that CD3+X-Y- cells may be the cell population associated with memory of immune tolerance.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210235

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	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）						
免疫寛容機構の記憶の同定と解析						
研究課題（英訳）						
Analysis on memory of immunological tolerance						
1. 研究成果実績の概要						
尋常性天疱瘡はデスモグレイン 3(Dsg3)に対する自己抗体により生じる自己免疫性水疱症である。我々は、過去に自己抗体の産生を制御する Dsg3 特異的 T 細胞クローンを樹立し、クローンから単離した Dsg3 特異的 T 細胞受容体遺伝子を用いて Dsg3 特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウス(H1 マウス)を作成、Dsg3 に対する免疫寛容機構の解析を行ってきた。 野生型マウスに H1 マウスから単離した Dsg3 特異的 T 細胞を移入すると、Dsg3 特異的 T 細胞は、皮膚所属リンパ節で自律的に“分裂”した後に 14 日間で“消失”する。さらにこの現象は制御性 T 細胞(Treg)依存性に生じる抗原特異的な末梢性免疫寛容機構であり、Treg 細胞の OX40 が重要な役割を持つことを示した。次に、野生型マウスに Dsg3 特異的 T 細胞を移入し、一度 T 細胞を消失させた2ヶ月後に、再度 Dsg3 特異的 T 細胞を移入すると、初回移入時に比べて極めて短時間で T 細胞が“消失”した。初回移入時は消失までに 10 日前後の時間が必要であるが、再移入時では 12 時間で自己反応性 T 細胞が排除された。 次に、この末梢性免疫寛容機構の“記憶”を確認できる実験系において、一度記憶を成立させた後に、抗 CD3 抗体を投与して CD3+細胞を除去し、さらに 2 ヶ月後、CD3+細胞が骨髓から新たに供給され回復した後に、Dsg3 特異的 T 細胞を再度投与すると、初回投与と同様に、T 細胞の排除まで 10 日間かかった。つまり、CD3+細胞に末梢性免疫寛容機構を“記憶”する機能があることが分かった。次に、抗 CD3 抗体を投与する代わりに、抗タンパク X 抗体と抗タンパク Y 抗体を同時に投与して該当する細胞を除去したところ、免疫寛容記憶に影響はなかった。 以上の結果から、末梢性免疫寛容機構に“記憶”が存在する事を示唆する結果が得られ、さらに、CD3+X-Y-細胞が免疫寛容記憶に関連する細胞集団である可能性が考えられた。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Pemphigus vulgaris is an autoimmune blistering disease caused by autoantibodies against desmoglein 3 (Dsg3). We have previously established a Dsg3-specific T cell clone that regulates the production of autoantibodies, and generated Dsg3-specific T cell receptor transgenic mice (H1 mice) using the Dsg3-specific T cell receptor gene isolated from the clone to analyze the immune tolerance mechanism to Dsg3. When Dsg3-specific T cells isolated from H1 mice were transferred into wild-type mice, the Dsg3-specific T cells divided in skin-draining lymph nodes and then disappeared within 14 days. In addition, we showed that this phenomenon is an antigen-specific peripheral immune tolerance mechanism that occurs in a regulatory T cell (Treg)-dependent manner, and that OX40 of Treg cells plays an important role. Two months after transferring Dsg3-specific T cells into wild-type mice, the T cells disappeared, and when Dsg3-specific T cells were transferred again, the T cells “disappeared” in a very short time compared to the first transfer. In contrast to the initial transfer, which required about 10 days for disappearance, the autoreactive T cells in 12 hours in the second transfer. Next, in the experimental system in which the “memory” of the peripheral immune tolerance mechanism could be confirmed, once the memory was established, anti-CD3 antibody was administered to remove CD3+ cells, and two months later, after CD3+ cells were newly supplied from the bone marrow and the cells had recovered, Dsg3 specific T cells were administered again, it took 10 days for the T cells to be eliminated, just like the first administration. In other words, the CD3+ cells were found to have the ability to “remember” the peripheral immune tolerance mechanism. Next, instead of administering anti-CD3 antibodies, we administered anti-protein X and anti-protein Y antibodies at the same time to eliminate the corresponding cells, which did not affect the immune tolerance memory. These results suggest the existence of “memory” in the peripheral immune tolerance mechanism, and further suggest that CD3+X-Y- cells may be the cell population associated with memory of immune tolerance.						
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)			
6) Iriki H, Takahashi H*, Wada N, Nomura H, Mukai M, Kamata A, Ito H, Yamagami J, Matsui T, Kurebayashi Y, Mise-Omata S, Nishimasu H, Nureki O, Yoshimura A, Hori S, Amagai M	Peripheral tolerance by Treg via constraining OX40 signal in autoreactive T cells against desmoglein 3, a target antigen in pemphigus	Proc Natl Acad Sci U S A	2021 Dec			