

Title	腫瘍随伴性天疱瘡の病態解明と標的 自己抗原の同定
Sub Title	Elucidation on pathophysiology of paraneoplastic pemphigus and its target autoantigens
Author	高橋, 勇人(Takahashi, Hayato)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	天疱瘡はデスモグレイン (Dsg) に対する自己抗体により生じる自己免疫性皮膚疾患である。Dsg は表皮角化細胞の細胞接着に重要な分子であり、その自己抗体により細胞接着が障害され、表皮角化細胞がバラバラとなり棘融解とよばれる水疱が天疱瘡病変として出現する。天疱瘡の病型には腫瘍随伴性天疱瘡 (PNP) と呼ばれる致死的な経過を辿りうるより重症の病型が知られている。PNPの病態においては、自己抗体に加えて、自己反応性T細胞による皮膚傷害の存在が推察されているが、その標的抗原は不明である。本研究はPNPにおいて未だ不明となっている標的 自己抗原を同定することを目的とする。 一年目にあたる本年度までに、皮膚を表皮と真皮に分け、各部位から、解析用のsingle cell suspensionを作成する方法を確立した。実際の臨床検体として、2例のPNP患者、コントロールとして、手術検体から得た健常皮膚、1例の通常の尋常性天疱瘡患者、1例の中毒性表皮壊死症、1例の薬剤性過敏症症候群の検体を得た。PNPにおいては、皮膚、口腔粘膜、喀痰、末梢血を検体収集し、皮膚については、時間経過を追った解析を可能となるよう、複数回の検体収集を実施した。他の疾患においては、末梢血および皮膚検体を得た。 これらのサンプルを順次、単細胞トランスクリプトーム解析にかけて、データ解析を始めている。皮膚に浸潤するT細胞は、従来レジデントメモリーT細胞と呼ばれてきた細胞集団に相当するT細胞集団や、抗原刺激を受けたと考えられる遺伝子変化をとる細胞集団など、いくつかの特徴のあるクラスターに分かれることが明らかになった。また、これらの集団が発現するT細胞受容体の遺伝子配列の同定も確認できた。今後、これらのT細胞受容体をin vitroで再構成させ、自己反応性を検証するための表皮角化細胞株との共培養系を確立し、標的 自己抗原の同定を目指す予定である。 Pemphigus is an autoimmune skin disease caused by autoantibodies against desmoglein (Dsg), a molecule that is important for cell adhesion of epidermal keratinocytes. A more severe form of pemphigus is known as paraneoplastic pemphigus (PNP), which can be fatal; in addition to autoantibodies, autoreactive T cells have been postulated to cause skin damage in the pathogenesis of PNP, but their target antigen is unknown. The aim of this study is to identify the target autoantigens that are still unknown in PNP. By the end of the first year of this project, we have established a method to prepare single cell suspensions for analysis from each part of the skin, which is divided into epidermis and dermis. In PNP, samples were collected from skin, oral mucosa, sputum, and peripheral blood. For skin, multiple specimens were collected to allow analysis over time. In other diseases, peripheral blood and skin samples were obtained. These samples were sequentially subjected to single-cell transcriptome analysis to begin data analysis. The T cells infiltrating the skin were found to be divided into several distinctive clusters, including a T cell population that corresponds to the population of cells conventionally referred to as resident memory T cells and a population of cells that take on genetic alterations that are thought to be antigen-stimulated. We were also able to confirm the identification of the gene sequences of T cell receptors expressed by these populations. For the next, we plan to reconstitute these T cell receptors in vitro and establish a co-culture system with epidermal keratinocyte cell lines to verify autoreactivity and to identify target autoantigens.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230256

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.

2023年度 学事振興資金（個人研究） 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	准教授	補助額	1,000千円 (特A)
	氏名	高橋 勇人	氏名(英語)	Hayato Takahashi		
研究課題（日本語）						
腫瘍随伴性天疱瘡の病態解明と標的自己抗原の同定						
研究課題（英訳）						
Elucidation on pathophysiology of paraneoplastic pemphigus and its target autoantigens						
1. 研究成果実績の概要						
天疱瘡はデスモグレイン（Dsg）に対する自己抗体により生じる自己免疫性皮膚疾患である。Dsgは表皮角化細胞の細胞接着に重要な分子であり、その自己抗体により細胞接着が障害され、表皮角化細胞がバラバラとなり棘融解とよばれる水疱が天疱瘡病変として出現する。天疱瘡の病型には腫瘍随伴性天疱瘡（PNP）と呼ばれる致死的な経過を辿りうるより重症の病型が知られている。PNPの病態においては、自己抗体に加えて、自己反応性T細胞による皮膚傷害の存在が推察されているが、その標的抗原は不明である。本研究はPNPにおいて未だ不明となっている標的自己抗原を同定することを目的とする。 一年目にあたる本年度までに、皮膚を表皮と真皮に分け、各部位から、解析用のsingle cell suspensionを作成する方法を確立した。実際の臨床検体として、2例のPNP患者、コントロールとして、手術検体から得た健常皮膚、1例の通常の尋常性天疱瘡患者、1例の中毒性表皮壊死症、1例の薬剤性過敏症症候群の検体を得た。PNPにおいては、皮膚、口腔粘膜、喀痰、末梢血を検体収集し、皮膚については、時間経過を追った解析を可能となるよう、複数回の検体収集を実施した。他の疾患においては、末梢血および皮膚検体を得た。 これらのサンプルを順次、単細胞トランスクリプトーム解析にかけて、データ解析を始めている。皮膚に浸潤するT細胞は、従来レジデントメモリーT細胞と呼ばれてきた細胞集団に相当するT細胞集団や、抗原刺激を受けたと考えられる遺伝子変化をとる細胞集団など、いくつかの特徴のあるクラスターに分かれることが明らかになった。また、これらの集団が発現するT細胞受容体の遺伝子配列の同定も確認できた。今後、これらのT細胞受容体をin vitroで再構成させ、自己反応性を検証するための表皮角化細胞株との共培養系を確立し、標的自己抗原の同定を目指す予定である。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Pemphigus is an autoimmune skin disease caused by autoantibodies against desmoglein (Dsg), a molecule that is important for cell adhesion of epidermal keratinocytes. A more severe form of pemphigus is known as paraneoplastic pemphigus (PNP), which can be fatal; in addition to autoantibodies, autoreactive T cells have been postulated to cause skin damage in the pathogenesis of PNP, but their target antigen is unknown. The aim of this study is to identify the target autoantigens that are still unknown in PNP. By the end of the first year of this project, we have established a method to prepare single cell suspensions for analysis from each part of the skin, which is divided into epidermis and dermis. In PNP, samples were collected from skin, oral mucosa, sputum, and peripheral blood. For skin, multiple specimens were collected to allow analysis over time. In other diseases, peripheral blood and skin samples were obtained. These samples were sequentially subjected to single-cell transcriptome analysis to begin data analysis. The T cells infiltrating the skin were found to be divided into several distinctive clusters, including a T cell population that corresponds to the population of cells conventionally referred to as resident memory T cells and a population of cells that take on genetic alterations that are thought to be antigen-stimulated. We were also able to confirm the identification of the gene sequences of T cell receptors expressed by these populations. For the next, we plan to reconstitute these T cell receptors in vitro and establish a co-culture system with epidermal keratinocyte cell lines to verify autoreactivity and to identify target autoantigens.						
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)			