

- J., Yokoyama, M., Widera, G., Fuller, J. T., Kincaid, C., Campbell, I. L. and Whitton, J. L. (1998) DNA immunization with minigenes: low frequency of memory cytotoxic T lymphocytes and inefficient antiviral protection are rectified by ubiquitination. *J. Virol.* 72:5174-5181.
- 11) Tobery, T. and Siliciano, R. F. (1999) Cutting edge: induction of enhanced CTL-dependent protective immunity in vivo by N-end rule targeting of a model tumor antigen. *J. Immunol.* 162:639-642.
 - 12) Velders, M. P., Weijzen, S., Eiben, G. L., Elmishad, A. G., Kloetzel P. M., Higgins, T., Ciccarelli, R. B., Evans, M., Man, S., Smith, L. and Kast, W. M. (2001) Defined flanking spacers and enhanced proteolysis is essential for eradication of established tumors by an epitope string DNA vaccine. *J. Immunol.* 166:5366-5373.
- F. 研究発表 (平成 13 年度)**
原著論文
- 1) Toyama-Sorimachi, N., Taguchi, Y., Yagita, H., Kitamura, F., Kawasaki, A., Koyasu, S. and Karasuyama, H. (2001) Mouse CD94 participates in Qa-1-mediated self recognition by NK cells and delivers inhibitory signals independent of Ly-49. *J. Immunol.* 166:3771-3779.
 - 2) Fukao, T., Frucht, D. M., Yap, G., Gadina, M., O'Shea, J. J. and Koyasu, S. (2001) Inducible expression of Stat4 in dendritic cells and macrophages and its critical role in innate and adaptive immune responses. *J. Immunol.* 166:4446-4455.
 - 3) Suzuki, A., Tsukio-Yamaguchi, M., Ohteki, T., Sasaki, T., Kaisho, T., Kimura, Y., Yoshida, R., Wakeham, A., Higuchi, T., Fukumoto, M., Tsubata, T., Ohashi, P., Koyasu, S., Penninger, J. M., Nakano, T. and Mak, T. W. (2001) T cell-specific loss of Pten leads to defects in central and peripheral tolerance. *Immunity* 14:523-534.
 - 4) Ohteki, T., Maki, C. and Koyasu, S. (2001) Overexpression of bcl-2 differentially restores development of thymus-derived CD4⁸⁺ T cells and intestinal intraepithelial T cells in IRF-1 deficient mice. *J. Immunol.* 166:6509-6513.
 - 5) Sano, M., Fukuda, K., Sato, T., Kawaguchi, H., Suematsu, M., Matsuda, S., Koyasu, S., Matsui, H., Yamauchi-Takahara, K., Harada, M., Saito, Y. and Ogawa, S. (2001) ERK and p38 MAPK, but not NF- κ B, are critically involved in reactive oxygen species-mediated induction of IL-6 by angiotensin II in cardiac fibroblasts. *Circ. Res.* 89:661-669.
 - 6) Suzue, K., Reinherz, E. L. and Koyasu, S. (2001) Critical role of NK but not NKT cells in acute rejection of parental bone marrow cells in F1 hybrid mice. *Eur. J. Immunol.* 31:3147-3152.
 - 7) Ohteki, T., Suzue, K., Maki, C., Ota, T., and Koyasu, S. (2001) Critical role of IL-15-IL-15R for antigen-presenting cell functions of in the innate immune response. *Nat. Immunol.* 2:1138-1143.
 - 8) Tsunoda, K., Ota, T., Suzuki, H., Ohyama, M., Nagai, T., Nishikawa, T., Amagai, M. and Koyasu, S. (2002) Pathogenic autoantibody production requires loss of tolerance against desmoglein 3 in both T and B cells in experimental pemphigus vulgaris. *Eur. J. Immunol.* in press.
 - 9) Ohyama, M., Amagai, M., Tsunoda, K., Ota, T., Koyasu, S., Hata, J.-I., Umezawa, A. and Nihsikawa, T. (2002) Immunological and histopathological characterization of active disease mouse model for pemphigus vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* in press.
 - 10) Fukao, T., Yamada, T., Tanabe, M., Terauchi, Y., Ota, T., Takayama, T., Asano, T., Takeuchi, T., Kadowaki, T., Hata, J. and Koyasu, S. (2002) Selective loss of gastrointestinal mast cells and impaired immunity in PI3K-deficient mice. *Nat. Immunol.* in press.

総説

- 1) Toyama-Sorimachi, N., Yagita, H., Kitamura, F., Kawasaki, A., Koyasu, S. and Karasuyama, H. (2001) Functional characterization of mouse CD94 by using a novel monoclonal antibody. *In* Cooper, M. D., Takai, T. and Ravetch, J. V. eds., **Activating and Inhibitory Immunoglobulin-like Receptors**. pp85-89.
- 2) Ohteki, T. and Koyasu, S. (2001) Role of antigen presenting cells in innate immune system. **Arch. Immunol. Therap. Exp.** 49:47-52.
- 3) Frucht, D. M., Fukao, T., Bogdan, C., Schindler, H., O'Shea, J. J. and Koyasu, S. (2001) Interferon- γ production by antigen presenting cells: mechanisms emerge. **Trends in Immunol.** 22:556-

560.

- 4) Koyasu, S. (2001) News and Views: Beating a kinase? **Nat. Immunol.** 2:897-898.

G. 知的所有権の取得状況

特許出願 3 件

- 1) 特定のシグナル伝達型を標的とした薬剤スクリーニング系
小安重夫、松田達志
特開 2001-37497 号
- 2) 自己免疫疾患モデル動物の作製方法
天谷雅行、西川武二、小安重夫
特願 2001-156126 号
- 3) 天疱瘡モノクローナル抗体
角田和之、天谷雅行、西川武二、小安重夫
特願 2001-267653

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

自己抗原の胸腺発現と自己免疫：P0 ノックアウトマウスによる解析
分担研究者 山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 部長

研究要旨 Myelin protein zero (P0) は末梢神経の主要構成蛋白であり、そのヘテロ欠損マウス (P0+/-) はリンパ球浸潤を伴う神経炎を自然発症する。我々は P0+/-マウスが P0 (180-199)ペプチド感作による実験的自己免疫性神経炎 (EAN) に対し高い感受性を示すことを発見し、その機序を解析した。P0+/-マウスでは、P2 感作 EAN、MOG 感作 EAE に対する感受性は亢進していないが、P0 感作 EAN の重症度、P0 に対する recall response (P0 特異的増殖反応、IFN γ 産生能)は亢進しており、P0 特異的免疫寛容の破綻が推測された。P0+/-では P0mRNA の発現が減少 (-50%) しており、胸腺内 negative selection の欠陥を推定した。この推定に一致し、P0 欠損マウスの胸腺を移植した野生型マウスでは P0 に対する反応性が亢進し、野生型マウスの胸腺を移植した P0 欠損マウスでは、反応が低下した。以上より P0+/-における EAN 重症化は胸腺における P0 発現低下とそれに伴う P0 反応性 T 細胞の残存に起因するものと考えた。胸腺での自己抗原の発現低下は自己免疫病の発症リスクとなり得ることを考慮する必要がある。

研究協力者

宮本勝一

国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部研究員

三宅幸子

国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部室長

A. 研究目的

末梢性髄鞘蛋白の約 50% を占める Myelin protein zero (P0) は、その遺伝子異常と遺伝性ニューロパチー (Charcot-Marie-Tooth 病 1B 型、Dejerine-Sottas 病など) との関連が報告されている。動物モデルの P0 ノックアウトマウス (P0-/-) は生後数週間で遺伝性ニューロパチーを発症する。一方、P0 欠損ヘテロマウス (P0+/-) は通常生後約 1 年で慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー (CIDP) に類似した、リンパ球浸潤を伴う神経炎を自然発症する。これらのモデルはヒトの遺伝性ニューロパチーの病態を解

明する上で重要である。一方、近年胸腺における Myelin basic protein や proteolipid protein などの特定の自己抗原の欠損や低発現に伴って自己障害的な high avidity autoimmune T cells の残存することが証明され、臓器構成蛋白の胸腺内発現低下が自己免疫病の誘導につながる可能性が推測される。本研究では最初に、P0+/-マウスに EAN (experimental autoimmune neuritis) や EAE を誘導して、その重症度を評価した。その結果、P0+/-マウスでは、P0 ペプチドにより誘導される EAN に対してのみ、感受性が亢進していることを見いだした。この現象の背景にある免疫学的機序を、胸腺移植などによって解析した。

B. 研究方法

野生型 B6 マウス、P0+/-各 30 匹に P0 ペプチド (180-199 残基)、P2 ペプチド (53-78 残基) (400 μ g、いずれもマウス

の神経炎惹起性エピトープ)、あるいは EAE を誘導する MOG ペプチド (35-55) (100 μ g) を各々 CFA との emulsion を作成し感作した。感作当日、48 時間後に百日咳毒素 200ng/匹を投与し、臨床症状を毎日観察した。臨床スコアは以下のスケールに基づいて第三者 (blind observer) が評価した (0 : 正常、1 : 尾のトーンス低下、2 : 尾の下垂・歩行不安定、3 : 軽度後肢脱力、4 : 中等度後肢脱力、5 : 後肢完全脱力、6 : 前肢脱力を含む後肢完全脱力または死亡)。

坐骨神経の病理学的所見は感作後 14 日目に坐骨神経を摘出し、エポン包埋トルイジンブルー染色標本を作成し顕微鏡にて観察した。評価は各標本毎に 1mm²あたりの浸潤細胞 (単核球) 数を算出し、各群の平均値で比較した。

P0 ペプチド感作マウスにおける P0 ペプチドに対する T 細胞の反応は、P0^{-/-}、P0^{+/-}、野生型の各マウス 3 匹づつ、それぞれを P0 ペプチドで感作し、11 日目のリンパ節細胞を P0 ペプチド存在下 (100 μ g/ml) で培養し、IFN- γ 産生能、short-term T cell line の樹立頻度などで評価した。胸腺における P0 mRNA の発現は RT-PCR 法および LightCycler™ にて定量した。

胸腺移植実験は生後 3 日目の野生型マウスの胸腺を摘出し、P0^{+/-}や P0^{-/-}など各タイプのマウス由来の胸腺に置き換えた。また P0^{-/-}や P0^{+/-}マウスの胸腺を野生型の胸腺に置き換えるという上記と逆置換の実験も行った。これらの移植マウスの P0 に対する反応性は前述した方法で IFN- γ 産生能にて評価した。

C. 研究結果

P0 ペプチドと P2 ペプチドは、野生型 B6 マウスおよび P0^{+/-}に EAN を誘導した。EAN スコア (max.) は野生型で平均 0.28、

P0^{+/-}では平均 0.85 であり、また発症頻度は野生型で 35.1%、P0^{+/-}では 74.3% で、P0^{+/-}では野生型に比べ EAN が有意に重症化することが確認された (図 1A)。坐骨神経の病理学的所見も臨床症状の差を反映し、P0^{+/-}でより強い細胞浸潤が見られた (図 2)。一方、P2 ペプチドにより誘導された EAN と MOG ペプチドにより誘導された EAE については、臨床スコア、発症頻度ともに野生型、P0^{+/-}両群間で差を認めなかった (図 1B、C)。P0 ペプチドに反応する T 細胞の IFN- γ 産生能は P0^{-/-}で最も高く、続いて P0^{+/-}、野生型の順であった (図 3)。また同細胞の short-term T cell line の樹立頻度も P0^{-/-}で最も高く、続いて P0^{+/-}、野生型の順であった (表 1)。胸腺にて P0 mRNA の発現を認めたが、P0^{+/-}では野生型に比較して約 50%に減少しており、感作 T 細胞の P0 ペプチド反応性と逆相関した (表 2)。胸腺移植実験では、野生型マウスの胸腺を摘出し P0^{+/-}あるいは P0^{-/-}マウス由来の胸腺に置き換えると、P0 に対する反応性が亢進した (図 4A)。逆に P0^{+/-}あるいは P0^{-/-}マウスの胸腺を野生型由来の胸腺に置き換えると、P0 に対する反応性亢進は解除された (図 4B)。

D. 考察

P0^{+/-}は野生型マウスより P0 反応性 T 細胞反応が亢進し、P0 ペプチド感作による EAN に高い感受性を示すことを明らかにした。解析の結果、P0^{+/-}マウスや P0^{-/-}マウスでは、P0 に対する免疫寛容に欠陥のあることがわかった。P0 は胸腺に発現していることを確認し、P0 欠損マウスにおける免疫寛容の破綻は、central tolerance の欠陥に基づく可能性を考えた。この仮説を胸腺移植実験により検証した結果、P0^{+/-}における神経炎の発症しやすさは、胸腺内での P0 反応性 T 細胞の不完全

なネガティブセレクションを反映している可能性が強く示唆された。P0 は遺伝性ニューロパチーの原因遺伝子の一つであり、P0 遺伝子異常がどのような機序でニューロパチー発症に関与するのか、その病態を解明する上で重要な知見である。

遺伝子異常によるニューロパチーやミオパチーではしばしば炎症細胞浸潤が観察され、その背景因子の一つとして今後、臓器（組織）構成蛋白の部分欠損や発現低下による自己免疫性T細胞の残存が考慮されるべきである。

E. 結論

胸腺での P0 発現低下が P0 に対する免疫寛容の破綻と P0 に対するT細胞応答亢進につながる事が明らかになった。胸腺における自己抗原の発現低下は自己免疫病の発症リスクの一つとして考慮する必要がある。

F. 研究発表

4) 論文発表

1) 英文雑誌

1) Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, K. Terao, M. Hatakenaka, S. Hashimoto and **T. Yamamura**: Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. *J. Clin. Invest.* 107:R23-R29, 2001

2) Miyamoto, K., S. Miyake, and **T. Yamamura**: A synthetic glycolipid prevents autoimmunity encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells. *Nature* 413:531-534, 2001

3) Maeda, M., S. Lohwasser, **T. Yamamura**, and F. Takei: Regulation of NKT cells by Ly49: analysis of primary NKT cells and generation of NKT cell line. *J. Immunol.* 167: 4180-

4186, 2001

4) Miyamoto, K., N. Oka, T. Kawasaki, S. Miyake, **T. Yamamura**, and I. Akiguchi: new cyclooxygenase-2 inhibitors for treatment of experimental autoimmune neuritis. *Muscle and Nerve* (in press), 2001.

5) Gumperz, J.E., S. Miyake, **T. Yamamura**, and M.B. Brenner: CD1d tetramer staining reveals functionally distinct subsets of human CD1d-restricted NKT cells. *J. Exp. Med.* (in press), 2001

b. 邦文雑誌

1) 宮本勝一、三宅幸子、河野直子、**山村隆**: P0+/-マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進. 神経免疫学 9:225-228, 2001

2) 宮本勝一、三宅幸子、**山村隆**: P0+/-マウスにおける実験的自己免疫性神経炎 (EAN) の増悪:胸腺移植の効果と意義. 末梢神経 (印刷中).

3) **山村隆**: 多発性硬化症に対する新しい免疫療法. NK/NKT 細胞をめぐって. 臨床神経学 (印刷中), 2001

c. 単行本

1) **山村隆**: 多発性硬化症. 先端医療シリーズ14「神経・筋疾患の最新医療」(杉田秀夫、福内靖男、柴崎浩監修), 先端医療技術研究所 (東京), pp153-157, 2001

2) 宮本 勝一, **山村隆**: 糖脂質による NKT 細胞活性化を介した実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の治療. 別冊・医学のあゆみ. 21 世紀の神経免疫学, pp63-66, 2001

2. 学会発表

a. 国際学会

1) Miyamoto, K., Miyake, S., Schachner, M. and Yamamura, T. Higher susceptibility of heterozygous P0 knockout mice to P0-induced experimental autoimmune neuritis (EAN). 13'th Naito Conference. Hayama, November 8-11, 2000

2) Miyamoto, K., Miyake, S., Schachner, M. and Yamamura, T. Higher susceptibility of heterozygous P0 knockout mice to P0-induced experimental autoimmune neuritis (EAN): lower P0 expression in the thymus may be a cause. Experimental Biology AAI '01. Orlando, April 1-4, 2001

b. 国内学会

1) 宮本勝一、三宅幸子、山村 隆：P0+/-マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進。第 30 回日本免疫学会総会，仙台，2000 年 11 月 14 日

2) 宮本勝一、三宅幸子、河野直子、山村 隆：P0+/-マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進。第 13 回日本神経免疫学会，東京，2001 年 2 月 1 日

3) 宮本勝一、三宅幸子、Melitta Schachner、

山村 隆：P0+/-マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進。第 42 回日本神経学会総会，東京，2001 年 5 月 11 日

4) 宮本勝一、三宅幸子、山村 隆：P0+/-マウスにおける実験的自己免疫性神経炎 (EAN) の増悪：胸腺移植の効果と意義。第 12 回日本末梢神経学会，大阪，2001 年 8 月 25 日

5) 宮本勝一、三宅幸子、山村 隆：P0+/-マウスにおける胸腺内 P0 発現低下

と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進。第 31 回日本免疫学会総会，大阪，2001 年 12 月 11 日

c. 招待講演

1) 山村 隆：NK/NKT による EAE の制御。第 8 回東京免疫フォーラム。2001 年 4 月 10 日。

2) Yamamura, T. : Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. Major Symposia. Immunomodulation/Innate Immunity. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 1st Annual Meeting, Boston, USA, May 7, 2001

3) 山村 隆：多発性硬化症に対する新しい免疫療法。NK/NKT 細胞をめぐって。第 42 回神経学会総会。シンポジウム S9 神経・筋難病の新しい治療戦略。2001 年 5 月 13 日、東京

4) Yamamura T.: Regulation of autoimmune encephalomyelitis by NK and NKT cells. The 7th International workshop on autoantibodies and autoimmunity. Awaji-Island, Japan, 27 September 2001

5) Yamamura, T., and K. Takahashi: Regulation of multiple sclerosis by NK cells: Is type 2 bias of NK cells playing a role? International Symposium on NK/NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, December 14, 2001

6) Araki, M., T. Kondo, and T. Yamamura: An unexpected alteration of NKT cells in multiple sclerosis: A remarkable polarization of CD4+ NKT cells towards secreting IL-4. International Symposium on NK/NKT cells and autoimmunity. -for

understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, December 14, 2001

7) Fazekas, G., T. Yamamura, H. Hara, and T. Tabira: Effects of immunostimulatory oligonucleotides on the activation of lymphocyte populations and on the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. International Symposium on NK/NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, December 14, 2001

8) Miyake, S., K. Miyamoto, and T. Yamamura: A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing Th2 bias of natural killer T cells. International Symposium on NK/NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, December 14, 2001

9) 山村 隆 : シンポジウム「疾患モデルと治療法の開発」自己免疫性脳脊髄炎に対する NKT 細胞糖脂質リガンド療法 第 14 回日本神経免疫学会学術集会. 2002 年 2 月 8 日、東京

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 P0 ペプチドに対する増殖反応

反応陽性頻度

mice	wells	SI >2
野生型	53	2.7%
P0+/-	63	11.1%
P0-/-	52	37.7%

表1の説明

P0 ペプチドで感作した各群のマウス(P0-/-、P0+/-および野生型)のリンパ節細胞(2×10^5 /well) を P0 ペプチド (100 μ g/ml) 存在下で72時間培養した。最終18時間に[3 H]を加え、そのcpm値を測定し、stimulation index (SI)を算出した。増殖反応はSIが2以上を陽性とし、その陽性wellの割合で評価した。P0-/-マウスの陽性率が最も高く、続いてP0+/-、野生型の順であった。(P0-/-, 37.3%; P0+/-, 11.1%; 野生型, 2.7%)

表2 胸腺におけるP0mRNA定量

mice	mean
野生型	0.712 (n = 5)
P0+/-	0.333 (n = 5)
P0-/-	検出できず

表2の説明

胸腺におけるP0mRNAの発現をLightCycler™にて定量的に評価した。

P0+/-マウスと野生型マウスのいずれでもP0mRNAの発現を認めたが、P0+/-では野生型の約50%に減少していた。

図1 臨床スコア

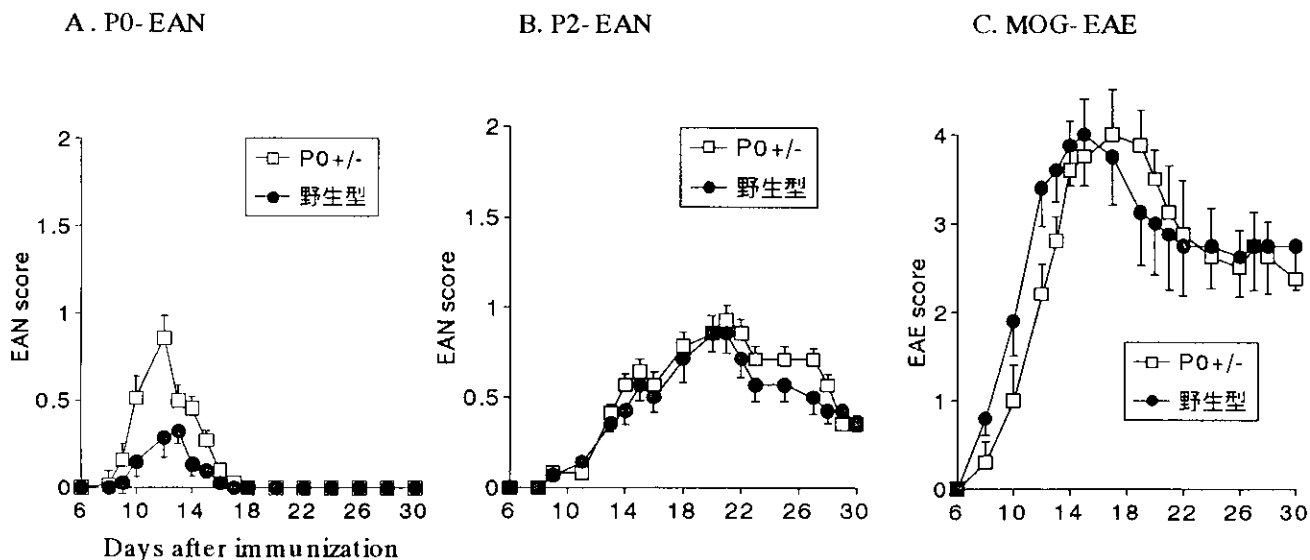


図1の説明

P0 ペプチド誘導 EAN では、EAN スコア (max.平均) は野生型で0.28、P0+/-では0.85、発症頻度は野生型で35.1%、P0+/-では74.3%とP0+/-が有意差をもって強い症状を呈した (A)。P2 ペプチド誘導 EAN では、EAN スコア (max.平均) は野生型で0.86、P0+/-では0.93 と差は無く、発症頻度も野生型で47.1%、P0+/-で42.8%と有意差を認めなかった (B)。MOG ペプチド誘導 EAE においても EAE スコア (max.平均) は野生型、P0+/-ともに4.0、発症頻度もともに100%と有意差を認めなかった (C)。

図2 病理学的評価 (細胞浸潤)

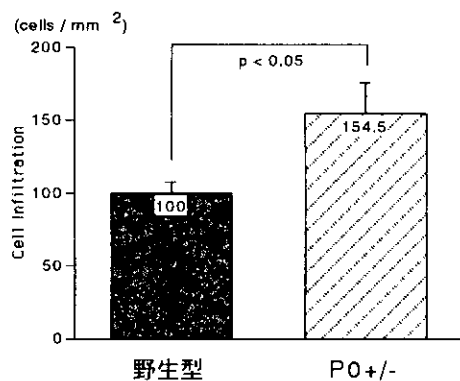


図2の説明

坐骨神経における細胞浸潤は、P0+/- マウスは野生型マウスに比べて有意に増加していた。(P0+/-, 154.5 vs. 野生型, 100.0 cells/mm², $p < 0.05$)

図3 サイトカイン ELISA

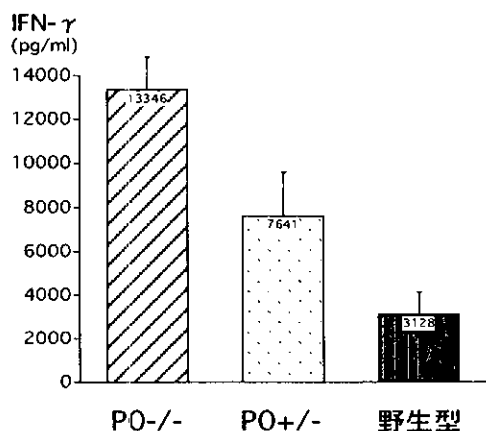
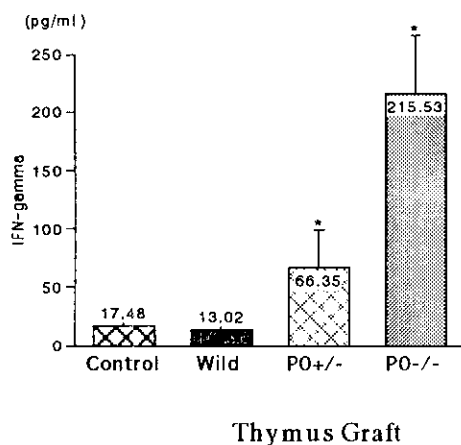


図3の説明

P0 ペプチドで感作した各群のマウス (P0-/-、P0+/- および野生型) のリンパ節細胞 (1×10^5 / well) を、P0 ペプチド (100 μ g/ml) 存在下で48時間培養し、その上清を Sandwich ELISA にて IFN- γ を定量した。P0 ペプチドに反応するリンパ節細胞の IFN- γ 産生は、P0-/- が最も高く、続いて P0+/-、野生型の順であった。(P0-/-, 13346; P0+/-, 7641; 野生型, 3128 pg/ml)

図4 胸腺移植

A. Host; Wild-type



B. Thymus Graft; Wild-type

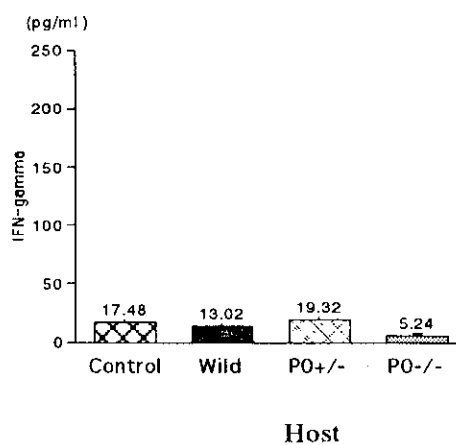


図4の説明

生後3日目に、野生型マウスの胸腺と P0 ノックアウトマウスの胸腺を交換移植した。8週令で図3と同様の方法で P0 に対する反応性を IFN- γ 産生能で評価した。P0+/- あるいは P0-/- マウス由来の胸腺を移植された野生型マウスは P0 に対する反応性が亢進した (図4A)。逆に野生型の胸腺に置き換えられた P0+/- あるいは P0-/- マウスの P0 に対する反応性亢進は解除された (図4B)。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

英語論文

著者名	論文題目	雑誌名	巻、ページ、年
Ohyama M, <u>Amagai M</u> , Hashimoto T, Nousari HC, Anhalt GJ, <u>Nishikawa T</u>	Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus.	J Am Acad Dermatol	44: 593-598, 2001
Futei Y, <u>Amagai M</u> , Ishii K, Kuroda-Kinoshita K, Ohya K, <u>Nishikawa T</u>	Predominant IgG4 subclass in autoantibodies of pemphigus vulgaris and foliaceus.	J Dermatol Sci	26: 55-61, 2001
Ohata Y, <u>Amagai M</u> , Ishii K, Hashimoto T	Immunoreactivity against intracellular domains of desmogleins in pemphigus.	J Dermatol Sci	25: 64-71, 2001
Komai A, <u>Amagai M</u> , Ishii K, <u>Nishikawa T</u> , Chorzelski T, Matsuo I, Hashimoto T	The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well to the change in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked immunosorbent assay.	Br J Dermatol	144: 1177-1182, 2001
Hashimoto T, Komai A, Futei Y, <u>Nishikawa T</u> , <u>Amagai M</u>	Desmogleins are targeted by IgA autoantibodies of a few IgA pemphigus patients.	Arch Dermatol	137: 735-738, 2001
Stanley JR, <u>Nishikawa T</u> , Diaz LA, <u>Amagai M</u>	Pemphigus: Is there another half of the story?	J Invest Dermatol	116: 489-490, 2001
Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y, Iwasaki T, <u>Nishikawa T</u> , <u>Amagai M</u>	Dominant autoimmune epitopes recognized by pemphigus antibodies map to the N-terminal adhesive region of desmogleins.	J Immunol	167: 5439-5448, 2001
Cheng SW, Kobayashi M, Tanikawa A, Kinoshita-Kuroda K, <u>Amagai M</u> , <u>Nishikawa T</u>	Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmoglein 1 and 3	Br J Dermatol	in press, 2002
Tsunoda K, Ota T, Suzuki H, Ohyama M, Nagai T, <u>Nishikawa T</u> , <u>Amagai M</u> , <u>Koyasu S</u>	Pathogenic autoantibody production requires loss of tolerance against desmoglein 3 in both T and B cells in experimental pemphigus vulgaris	Eur J Immunol	32: 627-633, 2002
<u>Amagai M</u> , Yamaguchi T, Hanakawa Y, Nishifuji K, Sugai M, Stanley JR	Staphylococcal Exfoliative Toxin B Specifically Cleaves Desmoglein 1.	J Invest Dermatol	in press, 2002
Ohyama M, <u>Amagai M</u> , Tsunoda K, Ota T, <u>Koyasu S</u> , Umezawa A, Hata J, <u>Nishikawa T</u>	Immunologic and histopathologic characterization of active disease mouse model for pemphigus vulgaris.	J Invest Dermatol	118: 199-204, 2002
Toyama-Sorimachi, N., Taguchi, Y., Yagita, H., Kitamura, F., Kawasaki, A., <u>Koyasu S</u> , and Karasuyama, H.	Mouse CD94 participates in Qa-1-mediated self recognition by NK cells and delivers inhibitory signals independent of Ly-49.	J. Immunol	166:3771-3779, 2001

Fukao, T., Frucht, D. M., Yap, G., Gadina, M., O'Shea, J. J. and <u>Koyasu, S.</u>	Inducible expression of Stat4 in dendritic cells and macrophages and its critical role in innate and adaptive immune responses.	J. Immunol.	166:4446-4455, 2001
Suzuki, A., Tsukio-Yamaguchi, M., Ohteki, T., Sasaki, T., Kaisho, T., Kimura, Y., Yoshida, R., Wakeham, A., Higuchi, T., Fukumoto, M., Tsubata, T., Ohashi, P., <u>Koyasu, S.</u> , Penninger, J. M., Nakano, T. and Mak, T. W.	T cell-specific loss of Pten leads to defects in central and peripheral tolerance.	Immunity	14:523-534, 2001
Ohteki, T., Maki, C. and <u>Koyasu, S.</u>	Overexpression of bcl-2 differentially restores development of thymus-derived CD4 ⁺ 8 ⁺ T cells and intestinal intraepithelial T cells in IRF-1 deficient mice.	J. Immunol.	166:6509-6513., 2001
Sano, M., Fukuda, K., Sato, T., Kawaguchi, H., Suematsu, M., Matsuda, S., <u>Koyasu, S.</u> , Matsui, H., Yamauchi-Takahara, K., Harada, M., Saito, Y. and Ogawa, S.	ERK and p38 MAPK, but not NF- κ B, are critically involved in reactive oxygen species-mediated induction of IL-6 by angiotensin II in cardiac fibroblasts.	Circ. Res.	89:661-669., 2001
Suzue, K., Reinherz, E. L. and <u>Koyasu, S.</u>	Critical role of NK but not NKT cells in acute rejection of parental bone marrow cells in F1 hybrid mice.	Eur. J. Immunol.	31:3147-3152, 2001
Ohteki, T., Suzue, K., Maki, C., Ota, T., and <u>Koyasu, S.</u>	Critical role of IL-15-IL-15R for antigen-presenting cell functions of in the innate immune response.	Nat. Immunol.	2:1138-1143, 2001
Fukao, T., Yamada, T., Tanabe, M., Terauchi, Y., Ota, T., Takayama, T., Asano, T., Takeuchi, T., Kadowaki, T., Hata, J. and <u>Koyasu, S.</u>	Selective loss of gastrointestinal mast cells and impaired immunity in PI3K-deficient mice.	Nat. Immunol.	in press, 2002
Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, K. Terao, M. Hatakenaka, S. Hashimoto and <u>T. Yamamura</u>	Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis.	J. Clin. Invest.	107:R23-R29, 2001
Miyamoto, K., S. Miyake, and <u>T. Yamamura</u>	A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells.	Nature	413:531-534, 2001
Maeda, M., S. Lohwasser, <u>T. Yamamura</u> , and F. Takei	Regulation of NKT cells by Ly49: analysis of primary NKT cells and generation of NKT cell line.	J. Immunol	167: 4180-4186, 2001
Miyamoto, K., N. Oka, T. Kawasaki, S. Miyake, <u>T. Yamamura</u> , and I. Akiguchi	new cyclooxygenase-2 inhibitors for treatment of experimental autoimmune neuritis.	Muscle and Nerve	(in press), 2002

Gumperz, J.E., S. Miyake, T. Yamamura, and M.B. Brenner	CD1d tetramer staining reveals functionally distinct subsets of human CD1d-restricted NKT cells.	J. Exp. Med.	(in press), 2002
---	--	--------------	------------------

日本語論文

著者名	論文題目	雑誌名	巻、ページ、年
天谷雅行	皮膚の自己免疫疾患-天疱瘡	実験医学	19: 180-184, 2001
天谷雅行	黄色ブドウ球菌毒素と皮膚疾患の最前線	実験医学	19: 1004-1007, 2001
天谷雅行	自己免疫疾患治療評価モデル	組織培養工学	27: 14-17, 2001
天谷雅行	天疱瘡モデルマウス	病理と臨床	19: 655-659, 2001
天谷雅行	デスマグレイン KO マウスを用いた天疱瘡モデルマウスの作製	臨床免疫	35: 758-762, 2001
角田和之, 天谷雅行	粘膜と皮膚に生じる免疫疾患	医学のあゆみ	199: 103-106, 2001
天谷雅行	自己免疫のモデル疾患としての天疱瘡	日本皮膚科学会雑誌	111: 1769-1771, 2001
天谷雅行	自己抗原ノックアウトマウスを用いた新たな自己免疫疾患モデル動物	免疫 2002	190-196, 2001
宮本勝一、三宅幸子、河野直子、山村 隆	P0+/- マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進	神経免疫学	9:225-228, 2001
宮本勝一、三宅幸子、山村 隆	P0+/- マウスにおける実験的自己免疫性神経炎 (EAN) の増悪：胸腺移植の効果と意義	末梢神経	印刷中, 2002
山村 隆	多発性硬化症に対する新しい免疫療法。NK/ NKT 細胞をめぐって	臨床神経学	印刷中, 2002

V. 平成13年度班会議プログラム

厚生省科学研究費補助金 特定疾患対策事業

平成 13 年度

自己抗原ノックアウトマウスを用いた自己免疫モデルの開発研究班班会議

日時：平成 14 年 2 月 13 日（水）15:00～19:00

場所：慶應義塾大学医学部 講堂 2（新教育研究棟 3 階）

主任研究者 天谷雅行

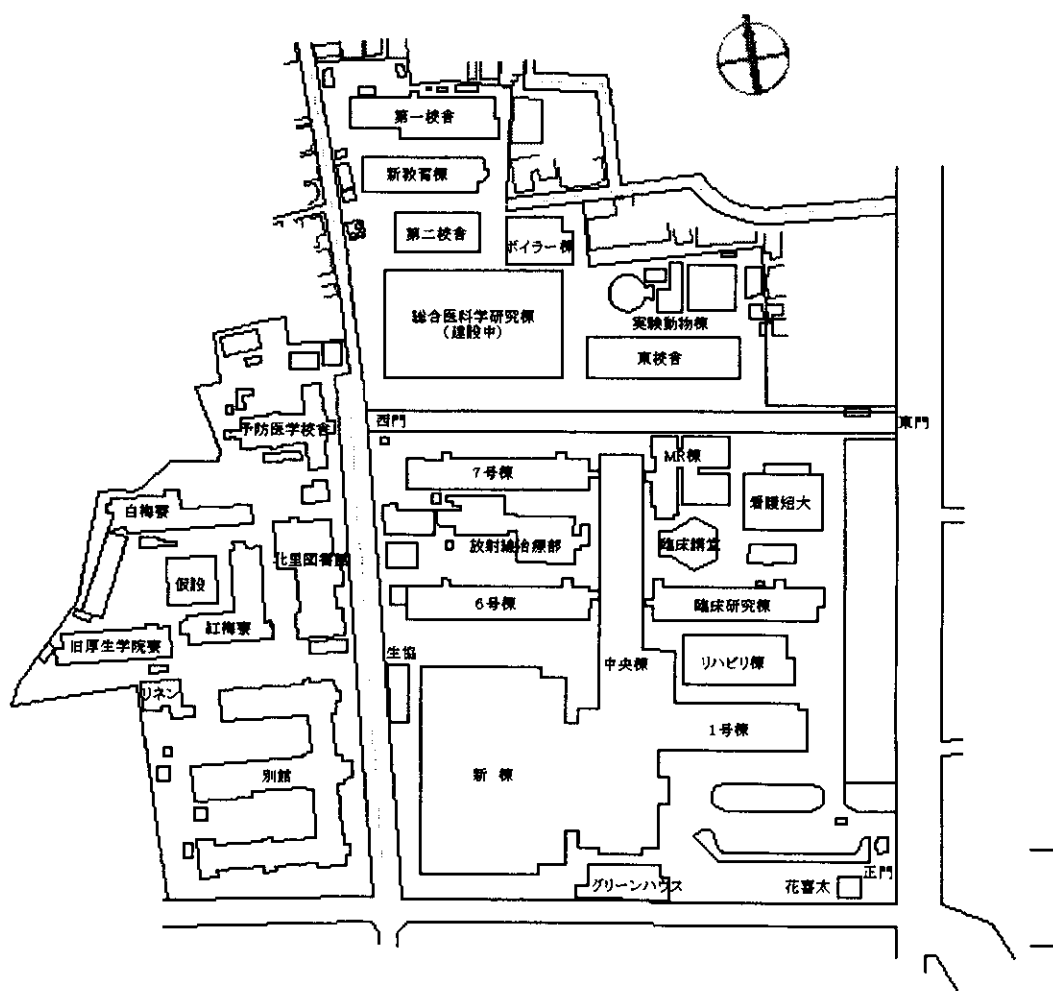
連絡先：〒160-8582 新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部皮膚科

TEL：03-3353-1211 内 62414

FAX：03-3351-6880

E-mail：amagai@sc.itc.keio.ac.jp



プログラム (発表時間 10 分、討論 5 分)

15:00 開会の辞 慶應大皮膚科 天谷雅行

座長：小安重夫

15:05-15:20 ナイーブ細胞移植を用いた天疱瘡モデルマウスの作成
慶應大皮膚科 青木三代

15:20-15:35 モデルマウスを用いた病的活性を持つモノクローナル抗体の作成
慶應大皮膚科 角田和之

15:35-15:50 黄色ブドウ球菌表皮剥脱性毒素による自己抗体産生モデルの開発
慶應大皮膚科 西藤公司

座長：西川武二

15:50-16:05 天疱瘡モデルマウスの病理学的解析
慶應大皮膚科 大山 学

16:05-16:20 天疱瘡モデルマウスの電顕的解析
慶應大皮膚科 清水 篤、石河 晃

16:20-16:35 天疱瘡病変部のデジタル解析
慶應大皮膚科 小林誠一郎、田中 勝

— 休憩 (20 分) —

座長：山村 隆

16:55-17:10 腫瘍随伴性天疱瘡における抗原 3 次元エピトープの解析
慶應大皮膚科 布袋祐子

17:10-17:25 天疱瘡モデルマウスにおける抗原 3 次元エピトープの解析
慶應大皮膚科 安西秀美

17:25-17:40 抗 Dsg3 抗体トランスジェニックマウスの作成
慶應大微生物 大田孝幸

座長：天谷雅行

17:40-17:55 シェーグレン症候群モデルマウスの作成
慶應大微生物 小安重夫

17:55-18:10 自己抗原の胸腺発現と自己免疫：P0 ノックアウトによる解析
精神・神経センター 山村 隆

18:10-19:00 総合討論

19:00 閉会の辞 天谷雅行