

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19791294
 研究課題名（和文） マウスおよびヒトぶどう膜炎における抑制性補助シグナル分子の役割
 研究課題名（英文） Role of inhibitory co-signal pathway in murine and human uveitis
 研究代表者
 臼井 嘉彦（USUI YOSHIHIKO）
 東京医科大学・医学部・助教
 研究者番号：50408142

研究成果の概要：

難治性ぶどう膜炎において重要な役割を果たす T 細胞上に発現する Programmed death 1(PD-1) は抗原提示細胞上の B7H1 と B7DC 分子の受容体として免疫抑制系に働く。また、B7H1 と B7DC は抗原提示細胞のみならず組織にも発現し末梢免疫寛容に関与していることが報告されている。今回の我々の研究で、実験的自己免疫性ぶどう膜炎の動物モデルにおいて PD-1/PDL の系が抑制的に働いている可能性が示され、病態が増悪すると考えられた。網膜色素上皮細胞は眼内の炎症局所において B7H1 を介して免疫調節作用を有することが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,600,000	0	1,600,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	300,000	2,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：ぶどう膜炎、抑制性補助シグナル、T 細胞、Th1 反応、網膜色素上皮細胞、サイトカイン、B7H1、PD-1

1. 研究開始当初の背景

難治性内因性ぶどう膜炎は、現在でも失明原因として大きな位置を占めており、T 細胞が病態の中心を担っている。ぶどう膜炎の動物モデルとして、実験的自己免疫性ぶどう膜炎（EAU）があり、CD4⁺T 細胞が重要な役割を果たす疾患モデルである。CD4⁺T 細胞は抗原特異的な活性化と分裂増殖、エフェクター細胞へと分化の過程を経て、EAU の免疫反応において中心的な役割を担っている。T 細胞の活性化には抗原提示細胞からの抗原提示刺

激に加えて補助シグナル分子による補助シグナルが必要である。今回は、補助シグナル分子の中でも抑制性補助シグナル分子について研究を開始した。

2. 研究の目的

ぶどう膜炎における抑制性補助シグナル分子の関与を検討する。

3. 研究の方法

(1) 眼局所における抑制性補助シグナル分子

の発現と役割

(2)ぶどう膜炎の動物モデルにおける抑制性補助シグナル分子の関与と役割

4 . 研究成果

(1)抑制性補助シグナル分子のリガンドである B7H1 が角膜内皮細胞、虹彩色素上皮細胞、網膜色素上皮細胞に発現し、免疫抑制作用を有していることが分かった。

(2) PD-1 ノックアウトマウスでは有意にぶどう膜炎は重症化していた。また抗原刺激によるリンパ球増殖反応ならびに IFN- γ 、IL-2、IL-17 産生が促進されていた。これより PD-1/PDL の系が抑制的に働いている可能性が示され、Th1 反応の増強をきたしぶどう膜炎の病態が増悪すると考えられた。この研究は眼科学の分野では世界に先駆けてぶどう膜炎の病態の悪化する機構を解析した研究である。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16 件)

1. Usui Y, Takeuchi M, Hattori T, Okunuki Y, Nagasawa K, Kezuka T, Okumura K, Yagita H, Akiba H, Goto H. Regulatory Dendritic Cell Suppress Experimental Autoimmune Uveoretinitis in Mice. *Arch Ophthalmol*. (in press). 査読あり
2. Sugita S, Usui Y, Horie S, Futagami Y, Yamada Y, Ma J, Kezuka T, Hamada H, Usui T, Mochizuki M, Yamagami S. Human Corneal Endothelial Cells Expressing Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Suppress PD-1+ T Helper 1 Cells by a Contact-Dependent Mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (in press). 査読あり
3. Keino H, Usui Y, Oh-I K, Usui M, Goto H. Correlation between cerebrospinal fluid cell count and cerebrospinal fluid level of chemokine, monokine induced by interferon-gamma in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol*. (in press). 査読あり
4. Takeuchi A, Takeuchi M, Oikawa K, Sonoda KH, Usui Y, Yoshida K, Okunuki Y, Usui M, Goto H, Kuroda M. Dioxin promotes vascular endothelial growth factor (VEGF) production in the retina and enhances choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (in press). 査読あり
5. Nagashima O, Harada N, Usui Y, Yamazaki T, Yagita H, Okumura K, Takahashi K, Akiba H. B7-H3 contributes to the development of pathogenic Th2 cells in a murine model of asthma. *J Immunol* 181: 4062-71 (2008). 査読あり
6. Usui Y, Goto H. Overview and diagnosis of acute retinal necrosis syndrome. *Semin Ophthalmol* 23: 275-83 (2008). 査読あり
7. Usui Y, Wakabayashi Y, Okunuki Y, Takeuchi M, Kezuka T, Iwasaki T, Goto H. Increased monokine induced by interferon- γ (Mig) levels in vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Diabet Med* 25: 875-7 (2008). 査読あり
8. Usui Y, Takeuchi M, Goto H, Mori H, Kezuka T, Sakai J, Usui M. Acute retinal necrosis in Japan. *Ophthalmology* 115: 1632-3 (2008). 査読あり
9. Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Hattori T, Masuko K, Nakamura H, Yudoh K, Goto H, Usui M, Nishioka K, Kato T, Takeuchi M. Proteomic surveillance of retinal autoantigens in endogenous uveitis: implication of esterase D and brain-type creatine kinase as novel autoantigens. *Mol Vis* 14: 1094-1104 (2008). 査読あり
10. Usui Y, Parikh J, Goto H, Rao NA. Immunopathology of necrotizing scleritis. *Br J Ophthalmol* 92: 417-9 (2008). 査読あり
11. Usui Y, Okunuki Y, Hattori T, Kezuka T, Keino H, Ebihara N, Sugita S, Usui M, Goto H, Takeuchi M. Functional expression of B7H1 on retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 86: 52-9 (2008). 査読あり
12. Kimura K, Usui Y, Hattori T, Yamakawa N, Goto H, Usui M, Okada S, Shirato K, Tomoda A. Phenoxazine derivative, 2-amino-4, 4 α -dihydro-4 α , 7-dimethyl-3H-phenoxazine-3-one suppresses growth of human retinoblastoma cell line Y79 in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 19: 3-10 (2008). 査読あり
13. Mochimaru H, Usui T, Yaguchi T, Nagahama Y, Hasegawa G, Usui Y, Shimmura S, Tsubota K, Amano S, Kawakami Y, Ishida S. Suppression of alkali burn-induced corneal neovascularization by dendritic cell vaccination targeting VEGF receptor 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 2172-7 (2008). 査読あり
14. Hattori T, Usui Y, Okunuki Y, Sonoda Y, Usui M, Takada R, Mizoguchi J, Yagita H, Okumura K, Akiba H, Takeuchi M. Blockade of the OX40 ligand prolongs corneal allograft survival. *Eur J Immunol* 37: 3597-604 (2007). 査読あり
15. Mochimaru H, Nagai N, Hasegawa G, Kudo-Sato C, Yaguchi T, Usui Y, Kurihara T, Koto T, Satofuka S, Shinoda H, Ozawa Y, Tsubota K, Kawakami Y, Ishida S.

Suppression of choroidal neovascularization by dendritic cell vaccination targeting VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 4795-801 (2007). 査読あり

16. Okunuki Y, Usui Y, Takeuchi M, Kezuka T, Hattori T, Masuko K, Nakamura H, Yudoh K, Usui M, Nishioka K, Kato T. Proteomic surveillance of autoimmunity in Behcet's disease with uveitis: Selenium binding protein is a novel autoantigen in Behcet's disease. *Exp Eye Res* 84: 823-31(2007). 査読あり

〔学会発表〕(計8件)

1. 臼井 嘉彦他 実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎における抑制性補助シグナル分子 PD-1/PDL 経路の役割第 112 回日本眼科学会総会 2008.4.17-20
2. 臼井 嘉彦他抑制性補助シグナル分子 PD-1/PDL のマウス実験的ぶどう膜網膜炎における役割 第 161 回 東京医科大学医学会総会 2008.6.7
3. 臼井 嘉彦他 急性網膜壊死患者の前房水および硝子体液中におけるサイトカイン・ケモカインの検討 第 45 回日本眼感染症学会 2008.7.4-6
4. 臼井 嘉彦他 硝子体手術を施行した急性網膜壊死(桐沢型ぶどう膜炎)52 例の検討 第 62 回日本臨床眼科学会 2008.10.23-26
5. 臼井 嘉彦他 ヒトぶどう膜悪性黒色腫が樹状細胞に与える免疫学的な影響第 26 回日本眼腫瘍研究会 2008.11.22-23
6. Usui Y et al. Roles of programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligands pathway in the development of murine experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) 第 38 回日本免疫学会総会 2008.12.1-3
7. Usui Y et al. The Role of Programmed Death-1 (PD-1)/PD-L Pathway in Regulation of Murine Experimental Autoimmune Uveoretinitis (EAU) 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008.4.27-5.1
8. Usui Y, et al Cytokine profiles in patients with acute retinal necrosis: A prognostic marker analysis 2008 American Academy of Ophthalmology 2008.11.7-12

6. 研究組織

(1)研究代表者

臼井 嘉彦 (USUI YOSHIHIKO)
東京医科大学・医学部・助教
研究者番号：50408142

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者 なし

