

平成 22 年 6 月 16 日現在

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2005～2008

課題番号：17109012

研究課題名（和文）自己免疫疾患末梢抗原に対する免疫寛容獲得機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of tolerance mechanism against peripheral target antigens in autoimmune diseases

研究代表者

天谷 雅行（AMAGAI MASAYUKI）

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：90212563

研究成果の概要（和文）：本研究では、デスモグレイン 3（Dsg3）に対する IgG 自己抗体による尋常性天疱瘡をモデル疾患として、自己免疫発症機序の解明を目指した。Dsg3 反応性 T 細胞には、自己抗体産生において病原性があるものとなないものがあり、IL-4 が病的抗体産生に重要であることが明らかにされた。また、ひとつの T 細胞クローンが複数の B 細胞に作用し、ポリクローナルな病的抗体を産生することが示された。病原性自己抗体による組織障害により、Dsg3 反応性 B 細胞が除去される新しい B 細胞末梢免疫寛容機序の存在が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to clarify the mechanisms of peripheral tolerance using pemphigus vulgaris which is mediated by IgG autoantibodies against desmoglein 3 (Dsg3) as a model disease. Dsg3-specific T cells showed pathogenic heterogeneity in anti-Dsg3 IgG production and IL-4 was a key cytokine in this process. A single helper T cell clone was sufficient to commit polyclonal naive B cells to produce pathogenic IgG. Mature Dsg3-specific B cells were eliminated via a Fas-mediated process in a CD4⁺ T cell dependent fashion when tissue damages were induced by pathogenic IgG, suggesting a novel peripheral B cell tolerance mechanism.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	21,600,000	6,480,000	28,080,000
2006 年度	20,400,000	6,120,000	26,520,000
2007 年度	14,500,000	4,350,000	18,850,000
2008 年度	14,500,000	4,350,000	18,850,000
年度			
総計	71,000,000	21,300,000	92,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：自己免疫・免疫寛容・モデルマウス・天疱瘡・カドヘリン

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性疾患は、21 世紀を迎えた現在においても、未だその発症機構が明らかにされていない難治性疾患である。皮膚、口腔粘膜に水疱、びらんを生じる尋常性天疱瘡

（Pemphigus Vulgaris, PV）は、最もその病態が解明されている臓器特異的自己免疫疾患のひとつであり、重層扁平上皮に特異的に発現するカドヘリン型接着因子デスモグレイン 3（Dsg3）に対する IgG 自己抗体により

誘導される致死的疾患である。

我々は、自己抗原ノックアウトマウスが欠失した自己抗原に対して免疫寛容が成立していない事実を利用して、新しい作成法により天疱瘡モデルマウスを作成した。Dsg3 を欠失したマウス (Dsg3^{-/-}マウス) の脾細胞を Dsg3 を発現するレシピエントマウス (Rag2^{-/-}マウス) に移植することにより、抗 Dsg3 IgG 抗体が持続的に産生され、水疱、びらんを主体とした PV の表現型が誘導された。さらに、天疱瘡モデルマウスから、抗 Dsg3 モノクローナル抗体 (mAb) を複数単離し、病的活性を持つ (水疱を誘導する) 抗体と持たない抗体が存在することを示した。水疱を誘導できる AK23 mAb は、接着機能上重要である N 末の細胞接着面に結合し、水疱を誘導できない非病原性 mAb (AK7 mAb など) は、機能上あまり重要でない部位を認識していることを明らかにし、エピトープの重要性を立証した。さらに、これらのハイブリドーマ細胞から、H 鎖、L 鎖可変領域の cDNA を単離し、抗 Dsg3 抗体を B 細胞膜表面に IgM として発現する B 細胞トランスジェニックマウスを作成した。非病原性抗体である AK7 mAb の可変領域を持つ AK7-IgM マウスでは、骨髄のみならず、脾臓、リンパ節などの末梢リンパ組織においても、不活化されていない状態で AK7 B 細胞が認められた。従って、Dsg3 反応性 B 細胞の少なくとも一部は、トランスによる除去、不活化を免れていることが示された。

2. 研究の目的

本研究では、自己免疫疾患における世界基準となる独自の系を構築し、生理的条件下で、臓器特異的自己免疫性疾患の標的抗原に対する免疫寛容獲得機構を解明することを目指す。

(1) 天疱瘡モデルマウスより、Dsg3 反応性 T 細胞クローンを単離し、ナイーブ B 細胞とともに Rag2^{-/-}マウスに移植し、抗 Dsg3 IgG 抗体産生に關与する T 細胞を同定する。病原性抗 Dsg3 抗体を産生する T 細胞の機能解析をし、自己免疫反応抑制のための T 細胞の標的を明らかにする。

(2) 臓器障害を誘導しない自己抗体の存在は正常人においても知られている。Dsg3 反応性 B 細胞トランスジェニックマウスを用いて、病原性、非病原性自己抗体投与により臓器傷害のある状況とない状況を比較し、Dsg3 に対する B 細胞末梢免疫寛容機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) Dsg3 特異的 T 細胞株の樹立と抗体産生に關与する T 細胞の機能解析

組換え Dsg3 を抗原として Dsg3^{-/-}マウスリンパ球を *in vitro* で頻回に刺激して、Dsg3 反応性 T 細胞を樹立する。樹立した様々の

Dsg3 特異的 T 細胞株と Dsg3^{-/-} B 細胞を Rag2^{-/-}マウスに移植し、抗 Dsg3 抗体生産能を検討し、天疱瘡を誘導する T 細胞株を同定する。病原性および非病原性 T 細胞株の T 細胞エピトープ、MHC 拘束性、T 細胞受容体可変領域、サイトカイン産生能を比較し、病原性に重要な因子の候補を選択する。産生された抗 Dsg3 抗体のエピトープを詳細に検討することにより、病的抗体産生における T 細胞 - B 細胞相互作用の関係を解析する。

(2) B 細胞末梢免疫寛容機構の解析

AK7-IgM マウスに、水疱形成を誘導する病的抗体である AK23 mAb, および水疱形成を誘導しない AK7 mAb を投与し、末梢リンパ組織における Dsg3 反応性 B 細胞の動的状態を解析する。さらに、Dsg3 反応性 B 細胞が除去された場合、その機序を解明する。

4. 研究成果

(1) Dsg3 特異的 T 細胞株の単離と抗体産生に關与する T 細胞の機能解析

Dsg3 反応性 T 細胞株の樹立

T 細胞株を樹立するため、まずバキュロウイルス発現系で作成した Dsg3 細胞外領域組換え蛋白を Dsg3^{-/-}マウスの両足底に免疫した。1 週間後に膝窩リンパ節と脾臓を摘出し、単核球を調製した。次に大腸菌で作成した種々の Dsg3 細胞外領域組換え蛋白を加え、T 細胞を複数回刺激後、限界希釈法により計 59 個の T 細胞株を樹立した。樹立された T 細胞はすべて CD4 陽性細胞で、Dsg3 蛋白を MHC class II 拘束性に認識した。そのうち 20 株について、次の *in vivo* における病原性確認実験を行った。

in vivo 病原性評価系の確立

天疱瘡モデルマウス作成原理を応用し、Dsg3 反応性 T 細胞株の *in vivo* における病原性評価系を考案した。天疱瘡モデルマウスでは Dsg3^{-/-}マウス由来の脾臓のうち、T 細胞と B 細胞のみを Rag2^{-/-}マウスへ移植しても表現型が誘導されることが分かっている。そこで、Dsg3^{-/-}マウス由来 T 細胞の代わりに、今回樹立した T 細胞株を磁気ビーズで分離した Dsg3^{-/-}マウス由来 B 細胞と共に Rag2^{-/-}マウスへ移植し、Rag2^{-/-}マウスに表現型が誘導されるか評価した (図 1)。計 20 個の T 細胞株の *in vivo* 病原性を評価した結果、7 個の T 細胞株に病原性があった。いずれも移植後、IgG 型抗 Dsg3 抗体の産生が確認され、蛍光抗体法により口蓋粘膜の IgG 沈着と病理学的には口蓋粘膜の棘融解を認め、皮膚のびらん・脱毛を呈した。残りの 13 個の T 細胞株については移植後 2 ヶ月以上観察しても抗 Dsg3 抗体産生や棘融解像を認めることはなかった。さらに Dsg3^{-/-}マウス由来 B 細胞のみを、あるいは OVA 特異的 T 細胞株と Dsg3^{-/-}マウス由来 B 細胞と一緒に移植した場合でも PV の表現型は観察され

ず、この現象は Dsg3 特異的な反応と推測できた。以上の結果は、従来 PV の病態に重要と考えられてきた Dsg3 反応性 T 細胞の中には、病原性を有するものと有さないものがあるという ‘pathogenic heterogeneity’ があることを初めて明らかにした。

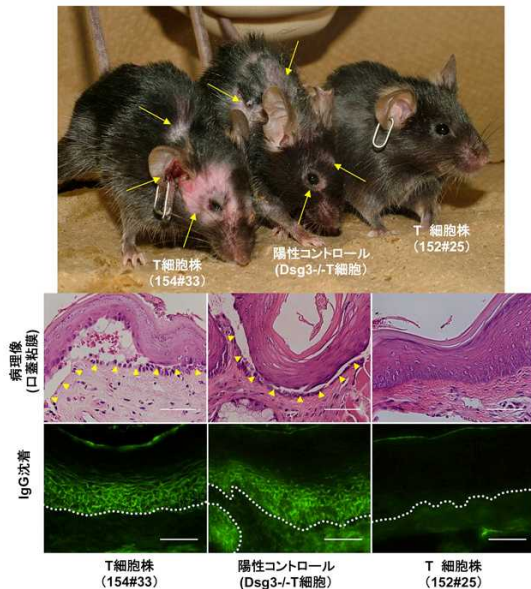


図1 Dsg3 反応性 T 細胞株により誘導された天疱瘡モデルマウス T 細胞株 (154#33) および Dsg3^{-/-} T 細胞を Dsg3^{-/-} B 細胞とともに移植したマウスでは、抗体産生 (口腔粘膜上皮細胞膜における IgG 沈着) が認められ、水疱、びらん形成 (矢印、病理像: 矢頭) が認められるが、T 細胞株 (152#25) では、天疱瘡の表現型は誘導されなかった。

Dsg3 反応性 T 細胞株の特性と病原性規定因子の同定

T 細胞株をマイトジェンで 3 日間刺激後、T 細胞を回収し RT-PCR により遺伝子発現について検討し、病原性との関連を統計的に解析した。Dsg3 反応性 T 細胞株が Dsg3 を認識するために使用している T 細胞受容体は各種の Vβ 遺伝子が使用されていたが、病原性との関連は認めなかった。また各種サイトカイン (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-γ, TGF-β) およびケモカイン受容体 (CCR7, CCR4, CXCR5, CRTH2, CXCR3) の発現もさまざまなパターンを示したが、病原性に関連があったのは IL-4 と IL-10 であった。

IL-4, IL-10, IFN-γ の可溶性受容体である sIL-4Rα, sIL-10Rα, sIFN-γ R1 を発現する組み換えアデノウイルスを作成し、これを Rag2^{-/-} マウスに尾静脈から投与した。5 日後に病原性を示した Dsg3 反応性 T 細胞株と Dsg3^{-/-} マウス由来 B 細胞を Rag2^{-/-} マウスに移植した。これらマウスでは可溶性サイトカイン受容体がヶ月間以上血中に存在するた

め、その間生体内のサイトカインと結合しサイトカインの機能が阻害される。その結果、sIL-4Rα を発現させたマウスで抗 Dsg3 抗体価の減少や PV の表現型の抑制を認めたが、sIL-10Rα, sIFN-γ R1 を発現させたマウスでは明らかな抑制は認められなかった。以上の結果から、IL-4 は Dsg3 反応性 T 細胞株の病原性規定因子の一つであり、IL-4 が将来の新規治療標的として期待された。

病的抗体産生における T 細胞-B 細胞相互作用

ある特定の抗原に対する抗体産生において、CD4⁺ヘルパー T 細胞クローンとナイーブ B 細胞クローンの数的関係は不明であった。すなわち、ひとつの B 細胞があるエピトープに対する抗体を産生する際に、ひとつの T 細胞クローンで十分なのか (図 2b)、あるいは複数の同一抗原に対する T 細胞クローンを必要とするのか (図 2a)、あるいは、ひとつの T 細胞は複数の B 細胞クローンに作用できるのか (図 2c)。1 種類の T 細胞クローン株をナイーブ Dsg3^{-/-} B 細胞と移植し、レシピエントマウスにおいて産生される抗 Dsg3 IgG 抗体のエピトープを、マウス Dsg3/Dsg1 スワッピング分子 4 種を用いて検討した。その結果、マウス血清は複数のスワッピング分子に反応し、血清中には Dsg3 分子上の複数のエピトープと反応する抗体が存在することが明らかとなった。従って、Dsg3 反応性 T 細胞は 1 クローンで複数の B 細胞クローンに作用することが可能であり、図 2c が正しいことが示された。患者血清中には、ポリクローナルな抗 Dsg3 抗体が存在することが知られているが、抗体産生に関与する T 細胞クローンは少数であることが示唆され、T 細胞クローンを標的とする治療法により効率よく抗体産生を抑制できる可能性が示された。

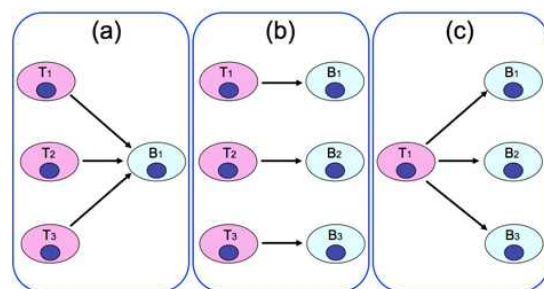


図2 抗体産生における T 細胞クローンと B 細胞クローンの関係

(2) B 細胞末梢免疫寛容機構の解析

天疱瘡抗原 (Dsg3) に対し病原性を有さないモノクローナル抗体 AK7 mAb より作成した AK7-IgM B 細胞トランスジェニックマウスでは、末梢組織に Dsg3 が存在するにもかかわらず、Dsg3 に反応する B 細胞が脾臓、リンパ節に存在し、不活化もされていない。ところが、AK7-IgM マウスに病原性を有する抗 Dsg3

抗体 (AK23 mAb) を投与すると、皮膚、粘膜に水疱が誘導され、Dsg3 反応性 B 細胞が、脾臓、リンパ節から消失することが観察された。病原性を有さない AK7 mAb あるいは AK9 mAb を投与しても、B 細胞は除去されなかった。AK7 B 細胞を野生型マウスに移植し AK23 mAb を投与すると、AK7 B 細胞が選択的に除去された。AK7 B 細胞を Dsg3^{-/-}マウスに移植し AK23 mAb を投与すると、AK7 B 細胞は除去されなかった。AK7 IgM -Rag2^{-/-}マウスでは、AK23 mAb による AK7 B 細胞の消失が著しく抑制された。さらに、AK7 IgM -Rag2^{-/-}マウスに、野生型 CD4⁺細胞をもどすと、AK23 mAb による AK7 B 細胞の消失が復活するが、Dsg3^{-/-} CD4⁺細胞では、消失の復活は認められなかった。AK7 IgM - Rag2^{-/-}マウスに、FasL に変異がある gld マウス由来 CD4⁺細胞をもどしても、AK23 mAb による AK7 B 細胞の消失の復活は見られなかった。Bcl2 を過剰発現する AK7 IgM - Bcl2 マウスでは、AK23 mAb による AK7 B 細胞の消失が抑制された。

以上の結果より、非病原性を示す抗体を産生している間は、そのような自己反応性 B 細胞が存在していても免疫系は無視をしているが、病原性を示す自己抗体が産生されると、その標的臓器から何らかの危険信号が寄せられ、抗原特異的に B 細胞を除去する機序が存在することが示唆された (図 3)。この B 細胞除去の過程は、CD4⁺細胞依存性で、apoptosis が関与することが明らかにされた。病原性自己抗体による組織障害により、Dsg3 反応性 B 細胞が除去される新しい B 細胞末梢免疫寛容機構の存在が示唆された。

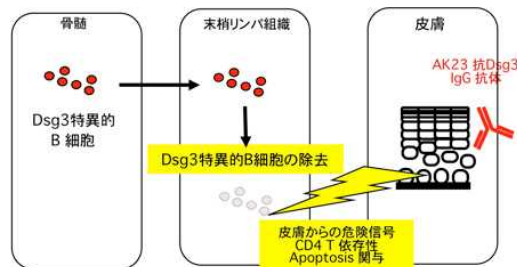


図 3 組織障害により誘導される B 細胞末梢免疫寛容機構

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 51 件)

以下全て査読有

1. Takahashi H, Kuwana M, Amagai M. A single helper T cell clone is sufficient to commit polyclonal naive B cells to produce pathogenic IgG in experimental pemphigus vulgaris. *J Immunol* 182 (3): 1740-1745, 2009.
2. Takae Y, Nishikawa T, Amagai M. Pemphigus mouse model as a tool to evaluate various

immunosuppressive therapies. *Exp Dermatol* 18 (3): 252-260, 2009.

3. Yamagami J, Takahashi H, Ota T, Amagai M. Genetic characterization of human Dsg3-specific B cells isolated by flow cytometry from the peripheral blood of patients with pemphigus vulgaris. *J Dermatol Sci* 52 (2): 98-107, 2008.
4. Ota T, Aoki-Ota M, Tsunoda K, Nishikawa T, Koyasu S, Amagai M. Autoreactive B-cell elimination by pathogenic IgG specific for the same antigen: implications for peripheral tolerance. *Int Immunol* 20 (10): 1351-1360, 2008.
5. Takahashi H, Amagai M, Nishikawa T, Fujii Y, Kawakami Y, Kuwana M. Novel system evaluating in vivo pathogenicity of desmoglein 3-reactive T cell clones using murine pemphigus vulgaris. *J Immunol* 181 (2): 1526-1535, 2008.
6. Nishifuji K, Sugai M, Amagai M: Staphylococcal exfoliative toxins: "Molecular scissors" of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. *J Dermatol Sci* 49 (1), 21-31, 2008.
7. Nagasaka T, Fujii Y, Ishida A, Handa M, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Evaluating efficacy of plasmapheresis for patients with pemphigus using desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol* 158 (4): 685-690, 2008.
8. Kawachi M, Tamai K, Saga K, Yamazaki T, Fujita H, Shimbo T, Kikuchi Y, Nimura K, Nishifuji K, Amagai M, Uitto J, Kaneda Y: Development of tissue-targeting hemagglutinating virus of Japan envelope vector for successful delivery of therapeutic gene to mouse skin. *Hum Gene Ther* 18 (10), 881-894, 2007.
9. Yamamoto Y, Aoyama Y, Shu E, Tsunoda K, Amagai M, Kitajima Y: No activation of urokinase plasminogen activator by anti-desmoglein 3 monoclonal IgG antibodies in cultured human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 47 (2), 119-125, 2007.
10. Yamamoto Y, Aoyama Y, Shu E, Tsunoda K, Amagai M, Kitajima Y: Anti-desmoglein 3 (Dsg3) monoclonal antibodies deplete desmosomes of Dsg3 and differ in their Dsg3-depleting activities related to pathogenicity. *J Biol Chem* 282 (24), 17866-17876, 2007.
11. Takahashi H, Amagai M, Tanikawa A, Suzuki S, Ikeda Y, Nishikawa T, Kawakami Y and Kuwana M: T helper type 2-biased natural killer cell phenotype in patients with pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 127: 324-330, 2007
12. Stanley J R and Amagai M: Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med* 355: 1800-1810, 2006
13. Kawasaki H, Tsunoda K, Hata T, Ishii K, Yamada T and Amagai M: Synergistic pathogenic effects of combined mouse monoclonal anti-desmoglein 3 IgG antibodies on pemphigus vulgaris blister formation. *J Invest Dermatol* 126: 2621-2630, 2006
14. Aoki-Ota M, Kinoshita M, Ota T, Tsunoda K, Iwasaki T, Tanaka S, Koyasu S, Nishikawa T and Amagai M: Tolerance induction by the blockade of CD40/CD154 interaction in pemphigus vulgaris mouse model. *J Invest Dermatol* 126: 105-113, 2006

15. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, Imamura K, Okamoto E, Yasumoto S and Hashimoto T: Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. **J Dermatol Sci** 41: 21-30, 2006
 16. Calkins C C, Setzer S V, Jennings J M, Summers S, Tsunoda K, Amagai M and Kowalczyk A P: Desmoglein endocytosis and desmosome disassembly are coordinated responses to pemphigus autoantibodies. **J Biol Chem** 281: 7623-7634, 2006
 17. Kawasaki Y, Aoyama Y, Tsunoda K, Amagai M and Kitajima Y: Pathogenic monoclonal antibody against desmoglein 3 augments phosphorylation of desmoglein 3 and p38 MAP K in a human squamous carcinoma cell line. **Autoimmunity** 39: 587-590, 2006
 18. Anzai H, Stanley J R and Amagai M: Production of Low Titers of Anti-Desmoglein 1 IgG Autoantibodies in Some Patients with Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. **J Invest Dermatol** 126: 2139-2141, 2006
 19. Amagai M, Ahmed A R, Kitajima Y, Bystryn J C, Milner Y, Gniadecki R, Hertl M, Pincelli C, Fridkis-Hareli M, Aoyama Y, Frusic-Zlotkin M, Muller E, David M, Mimouni D, Vind-Kezunovic D, Michel B, Mahoney M and Grando S: Are desmoglein autoantibodies essential for the immunopathogenesis of pemphigus vulgaris, or just 'witnesses of disease'? **Exp Dermatol** 15: 815-831, 2006
 20. Payne A S, Ishii K, Kacir S, Lin C, Li H, Hanakawa Y, Tsunoda K, Amagai M, Stanley J R and Siegel D L: Genetic and functional characterization of human pemphigus vulgaris monoclonal autoantibodies isolated by phage display. **J Clin Invest** 115: 888-899, 2005
 21. Yoshida K, Takae Y, Saito H, Oka H, Tanikawa A, Amagai M and Nishikawa T: Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus. **J Am Acad Dermatol** 52: 839-845, 2005
 22. Ishii K, Harada R, Matsuo I, Shirakata Y, Hashimoto K and Amagai M: In vitro keratinocyte dissociation assay for evaluation of the pathogenicity of anti-desmoglein 3 IgG autoantibodies in pemphigus vulgaris. **J Invest Dermatol** 124: 939-946, 2005
 23. Shimizu A, Ishiko A, Ota T, Saito H, Oka H, Tsunoda K, Amagai M and Nishikawa T: In vivo ultrastructural localization of the desmoglein 3 adhesive interface to the desmosome mid-line. **J Invest Dermatol** 124: 984-989, 2005
- [学会発表] (計 67 件)
1. Amagai M: Characterization of T cells that regulate pathogenic IgG production in pemphigus model mice. **2009 Shanghai International Academic Meeting on Bullous Disease**, Shanghai, China, 2009. 3. 21.
 2. Amagai M: Cell adhesion molecules: targets of skin diseases. **The 6th World Congress of Veterinary Dermatology**, Hong Kong, 2008. 11. 19- 22.
 3. Amagai M: Pemphigus from molecules to mice to human. **The 60th Annual Fall Meeting of Korean Dermatological Association**, Seoul, Korea, 2008. 10. 18- 19.
 4. Yokoyama T, Matsuda S, Takae Y, Amagai M, Koyasu S: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppressing anti-Dsg3 antibody production in pemphigus vulgaris develop in the absence of Dsg3. **The International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan, 2008. 5. 14- 17.
 5. Yamagami J, Ishii K, Payne AS, Kacir S, Amagai M, Siegel DL, Stanley JR: Pathogenic pemphigus foliaceus (PF) and vulgaris (PV) antibodies share a consensus amino acid motif in their CDR3 regions. **The International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan, 2008. 5. 14- 17.
 6. Tsunoda K, Ota T, Hata T, Shimizu A, Yamada T, Nakagawa T, Amagai M: IgM to IgG isotype switching of anti-desmoglein 3 antibodies is an essential step for pathogenesis of pemphigus vulgaris. **The International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan, 2008. 5. 14- 17.
 7. Takahashi H, Kuwana M, Amagai M: Single desmoglein 3-reactive CD4⁺ T cell clones activate polyclonal naive B cells and promote the production of pathogenic IgG in experimental pemphigus vulgaris. **The International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan, 2008. 5. 14- 17.
 8. Ishii K, Adly M, Yokouchi M, Stanley JR, Amagai M: Two pathogenic anti-desmoglein 1 (Dsg1) monoclonal antibodies isolated from one pemphigus foliaceus (PF) patient define major Dsg1 epitopes recognized by most pemphigus patients. **The International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan, 2008. 5. 14- 17.
 9. Hata T, Nishifuji K, Yamada T, Shimoda K, Amagai M: Induction of both humoral and cellular immune response against desmoglein 3 provides a mouse model mimicking an immunological aspect of paraneoplastic pemphigus. **The International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan, 2008. 5. 14- 17.
 10. Yokouchi M, Ishii K, Stanley JR, Amagai M: Proteolytic processing of precursor desmoglein 1 (Dsg1) unmarks pathogenic epitope. **Post IID 2008 Satellite: International Meeting on Autoimmune Bullous Diseases** Otsu, Japan, 2008. 5. 17- 19.
 11. Kowalczyk A, Kottke M, Jennings JM, Delva E, Hanakawa Y, Amagai M: Mechanisms of desmosome disassembly in pemphigus vulgaris. **Post IID 2008 Satellite: International Meeting on Autoimmune Bullous Diseases** Otsu, Japan, 2008. 5. 17- 19.
 12. Amagai M: Development of targeted therapies for autoimmune bullous diseases. **21st World Congress of Dermatology**, Buenos Aires, Argentina, 2007. 10. 1- 5.
 13. Amagai M: Animal models - Do they tell us about human disease? **21st World Congress of Dermatology**, Buenos Aires, Argentina, 2007. 10. 1- 5.
 14. Yokoyama T, Matsuda S, Takae Y, Amagai M, Koyasu S: Suppressive effects of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells on the development of phenotypes in a mouse model of pemphigus vulgaris. **The 37th Annual Meeting of European**

- Society for Dermatological Research (ESDR),** Zurich, Switzerland, 2007. 9. 5- 8.
15. Yamagami J, Takahashi H, Ota T, Amagai M: Genetic characterization of human Dsg3-specific B cells isolated by flow cytometry from peripheral blood of patients with pemphigus vulgaris. **The 37th Annual Meeting of European Society for Dermatological Research (ESDR),** Zurich, Switzerland, 2007. 9. 5- 8.
 16. Takae Y, Hamaguchi Y, Tedder TF, Amagai M: Effective B cell depletion therapy in a pemphigus mouse model. **The 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology,** Los Angeles, USA, 2007. 5. 9- 12.
 17. Ishii K, Li H, Lin C, Kacir S, Amagai M, Siegel DL, Stanley JR: Genetic restriction of anti-desmoglein(Dsg)1 antibodies in pemphigus foliaceus (PF). **The 67th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology,** Philadelphia, PA, USA, 2006. 5. 3- 6.
 18. Takahashi H, Amagai M, Nishikawa T, Kawakami Y, Kuwana M: Characterization of desmoglein 3-reactive helper T cells involved in pathogenic IgG production in a mouse model for pemphigus vulgaris. **The 67th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology,** Philadelphia, PA, USA, 2006. 5. 3- 6.
 19. Tsunoda K, Iemura S, Nakagawa T, Natsume T, Amagai M: Binding kinetic analysis of anti-desmoglein 3 monoclonal antibodies by surface plasmon resonance technology. **The 67th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology,** Philadelphia, PA, USA, 2006. 5. 3- 6.
 20. Hata T, Nishifuji K, Shimoda K, Yamada T, Nishikawa T, Amagai M: Dsg1 transgenic rescue of loss of cell adhesion in Dsg3 deficient mice. **The 66th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology,** St. Louis, Missouri, USA, 2005. 5. 4- 7.
 21. Ota T, Aoki-Ota M, Tsunoda K, Nishikawa T, Koyasu S, Amagai M: Danger signal by pathogenic IgG eliminates autoreactive B cells against desmoglein 3. **The 66th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology,** St. Louis, Missouri, USA, 2005. 5. 4- 7.
 22. Wada N, Nishifuji K, Yamada T, Kudoh J, Shimizu N, Peltonen L, Nagafuchi S, Amagai M: Expression of desmoglein 3 in medullary thymic epithelial cells in thymus. **The 66th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology,** St. Louis, Missouri, USA, 2005. 5. 4- 7.

〔図書〕(計1件)

Amagai M: Pemphigus. **Dermatology 2nd Edition,** 417-429, Mosby Elsevier, London, 2008

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/derma/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

天谷 雅行 (AMAGAI MASAYUKI)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：90212563

(2) 研究分担者

小安 重夫 (KOYASU SHIGEO)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：90153684

桑名 正隆 (KUWANA MASATAKA)
慶應義塾大学・医学部・准教授
研究者番号：50245479

石河 晃 (ISHIKO AKIRA)
慶應義塾大学・医学部・准教授
研究者番号：10202988