

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19390440

研究課題名（和文） 眼内自然免疫機構と機能分子に関する免疫学的・分子生物学的研究

研究課題名（英文） Molecular Mechanisms of Innate Immunity in the Eye

研究代表者

望月 學（MOCHIZUKI MANABU）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10010464

研究代表者の専門分野：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：眼科学

1. 研究計画の概要

眼内自然免疫機構を解明する目的で、ヒト培養虹彩色素上皮（IPE）、ヒト培養角膜内皮（HCE）、眼色素上皮誘導制御性 T 細胞（PE-induced Tregs）らを用いてその抑制能について解析した。

2. 研究の進捗状況

1. ヒト培養虹彩色素上皮（IPE）は *in vitro* でぶどう膜炎患者から得られた活性化 T 細胞を細胞接触を介してその増殖を抑制していた。またその抑制の責任分子は膜結合型 TGF-beta であることを見出した（Horie S, et al. *Exp. Eye. Res.* 2009, 88: 1033-1042）。
2. ヒト培養角膜内皮（HCE）は *in vitro* で T 細胞、B 細胞、マクロファージを有意に抑制していた。その責任分子は PD-L1 副刺激分子で、この表面分子を介して PD-1 陽性 Th 1 細胞を特異的に抑制していた（Sugita S, et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50: 263-272）我々は、この HCE が制御性 T 細胞誘導能を有するかも検討したところ HCE は CD8⁺ T 細胞を *in vitro* で制御性 T 細胞へと変換し、その責任分子は膜結合型 TGF-beta であることを見出した（Sugita S, et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009, in press）。
3. 眼色素上皮誘導制御性 T 細胞（PE-induced Tregs）は PD-L1 副刺激分子を介して他の活性化 T 細胞を細胞接触を介して抑制している事を報告した（Sugita S, et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009, in press）。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

（理由）眼内免疫機構として予測されていた眼内組織（虹彩色素上皮、網膜色素上皮、角膜内皮細胞）による免疫抑制作用という現象を解明し、その抑制を担っている機能分子を同定することに成功し、数多くの国際医学論文に報告したため。

4. 今後の研究の推進方策

1. まだ眼内免疫抑制機構で解析が進んでいない他の眼内細胞と組織（前房水、硝子体など）に取り組む。
2. ぶどう膜炎に対する免疫療法の可能性を探るために、眼色素上皮誘導制御性 T 細胞（PE-induced Tregs）をマウスの自己免疫性ぶどう膜炎モデルに投与して眼内炎症が抑制されるか検討する。

5. 代表的な研究成果

（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 7 件）

- 1) 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.* 2009; 50: 263-272.

2) Horie S, Sugita S, Futagami Y, Kawaguchi T, Kamoi K, Shirato S, Mochizuki M. Human iris pigment epithelium suppresses activation of bystander T cells via TGF β -TGF β receptor interaction. *Exp. Eye. Res.* 2009, 88: 1033-1042.

3) Sugita S, Usui Y, Horie S, Futagami Y, Aburatani H, Okazaki T, Honjo T, Takeuchi M, Mochizuki M. T cell suppression by programmed cell death 1 ligand 1 on retinal pigment epithelium during inflammatory conditions. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50:2862-70.

4) Sugita S, Horie S, Nakamura O, Maruyama K, Takase H, Usui Y, Takeuchi M, Ishidoh K, Koike M, Uchiyama Y, Peters C, Yamamoto Y, Mochizuki M. Acquisition of T regulatory function in cathepsin L-inhibited T cells by eye-derived CTLA-2 β during inflammatory conditions. *J Immunol.* 2009; 183: 5013-22.

5) Sugita S, Horie S, Yamada Y, Keino H, Usui Y, Takeuchi M, Mochizuki M. Iris pigment epithelium-inducing regulatory T cells suppress bystander T helper 1 cells via negative costimulatory signals. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009, in press. [Epub ahead of print]

6) Yamada Y, Sugita S, Horie S, Yamagami S, Mochizuki M. Mechanisms of immune suppression for CD8⁺ T cells by human corneal endothelial cells via membrane-bound TGF β β . *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009, in press. [Epub ahead of print]

7) Sugita S, Role of ocular pigment epithelial cells in immune privilege. *Arch.Immunol. Ther. Exp.* 2009;57:263-8.

〔学会発表〕(計5件)

1) 堀江真太郎、杉田 直、山田由季子、二神百合、望月 學、臼井嘉彦、竹内 大 インターフェロン- γ 処理網膜色素上皮のPDL1副刺激分子の発現およびその機能 第113回日本眼科学会総会 2009年4月16日 東京

2) 杉田 直 シンポジウム『眼免疫防御機構の不思議—色素上皮とぶどう膜—』第113回日本眼科学会総会 2009年4月17日 東

京

3) Horie S, Sugita S, Futagami Y, Yamada Y, Mochizuki M. Human retinal pigment epithelium-induced CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress activation of intraocular effector T cells. 10th International Ocular Inflammation Society Congress, 2009.5.30. Prague,

4) 山田由季子、杉田 直、堀江真太郎、望月 學、山上 聡 角膜内皮細胞による膜結合型 TGF β を介した制御性 T 細胞誘導能 第 43 回日本眼炎症症学会 2009年7月9日 大阪

5) 丸山和一、米田一仁、木下 茂、杉田 直、山本芳実 CTLA-2 alpha による眼血管新生抑制効果 第 43 回日本眼炎症症学会 2009年7月10日 大阪

〔図書〕(計1件)

杉田 直. 網膜色素上皮細胞由来 CTLA-2a による TGF β 制御性 T 細胞誘導. 臨床免疫・アレルギー科. 2009年 231-236 ページ.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕