



Title	Dipeptidyl peptidase-IV阻害薬関連水疱性類天疱瘡の自己抗体プロファイル解析及びマウスにおける抗BP180自然自己抗体の発見 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	眞井, 洋輔
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14981号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/85859
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2716
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	MAI_Yosuke_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 眞井 洋輔

主査 教授 石田 晋
審査担当者 副査 准教授 矢口 裕章
副査 教授 清野 研一郎

学 位 論 文 題 名

Dipeptidyl peptidase-IV 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の自己抗体プロファイル解析
及びマウスにおける抗 BP180 自然自己抗体の発見
(Autoantibody profiling in dipeptidyl peptidase-IV inhibitor-associated bullous
pemphigoid and detection of anti-BP180 natural autoantibody in mice)

本研究では、糖尿病治療薬である dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) 阻害薬で誘発される、DPP4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡 (DPP4i-BP) の自己抗体プロファイルを解析し、同疾患では BP180 の細胞外切断片に対して強く反応する IgG1 自己抗体が優位であることを明らかにした。また、全長マウス BP180 リコンビナントタンパクを免疫したマウスから BP180 の細胞外切断片に対する IgM 自己抗体を産生するハイブリドーマを樹立し、マウスにおける抗 BP180 自然自己抗体を発見した。

審査にあたり、副査の矢口准教授から確立したハイブリドーマ以外の抗体に関して検討しているかという質問があった。これに対し申請者は、予備実験としてポリクローナルな状態の免疫したマウスの血清を用いた western blot 法などの自己抗体検出を行なったと回答した。また、今回解析したマウスの細胞内 BP180 自己抗体の病原性についての質問があり、同自己抗体の病原性についてはまだ未検証であるが、一般的には細胞内に対する自己抗体は病原性が乏しい可能性があることを回答した。副査の清野教授からは、細胞外ドメインの断片は実際の皮膚にも存在するののかという質問があった。それに対し申請者は、細胞外切断片を特異的に検出する抗体はヒト皮膚にも反応することから、このような細胞外切断片が実際の皮膚にも存在すると回答した。また、BP180 は皮膚のみに発現するののかという質問に対しては、皮膚以外にも粘膜などの上皮にも発現して機能していることを回答した。DPP4 阻害薬がなぜ BP180 に対する寛容が破綻するのかという質問に対しては、DPP4 は T 細胞や線維芽細胞に発現しており、DPP4 が直接免疫細胞に作用して何らかの免疫異常を生じている可能性と、DPP4 が真皮の線維芽細胞に作用して BP180 の抗原性に影響を与えている可能性を考えていると回答した。また、BP180 に対する免疫寛容はどのように働いているのかとい

う質問に対しては、制御性 T 細胞のノックアウトマウスでは BP180 に対する自己抗体を生じることから、末梢性の免疫寛容が働いていることを回答した。主査の石田教授からは、DPP4 阻害薬で BP を発症しやすい人の特徴に関する質問があり、9 割以上の DPP4i-BP では HLA-DQB1*03:01 を持つ遺伝的背景があることを回答した。次に同 HLA の頻度についての質問があり、日本人では 20%程度有しているが、他の人種と比較して特に多いわけではないと回答した。この HLA を有している人で DPP4i-BP を罹患する頻度に関する質問に対しては、現時点で前向きな研究がされておらず、具体的な頻度の数字はわからないが、少なくとも DPP4 阻害薬を内服している人を前向きにフォローした研究では 0.2%の頻度で BP を発症する人がいたと回答した。さらに、この内服前にこの HLA を調べて発症する人を予測することはどうかという質問に対しては、そのような形で HLA を前もって調べることは有益であるが、さらに我々は DPP4i-BP の epitope を用いた新たな自己抗体検出系を用いて、DPP4 阻害薬内服中に自己抗体産生をチェックして、BP 発症を予見出来ないかと考えていると回答した。次に、DPP4i-BP では補体を活性化する IgG1 自己抗体が優位であったが、DPP4i-BP は紅斑の乏しい臨床像と相反するのではないかとという質問に対しては、補体が活性化しなくても BP の病態を一部再現できる系があることや、DPP4 阻害薬が T 細胞などの免疫系に働いて紅斑が出現しない可能性を回答した。また、DPP4 阻害薬をマウスに内服させる実験などはどうかという質問に対しては、現在同様の実験を行なっていると回答した。マウスで自然発症するモデルはあるのかという質問に対しては、制御性 T 細胞のノックアウトマウスを説明し、今後 BP の自然発症モデルの作成も検討していると回答した。また、副査の清野教授から DPP4 阻害薬内服を中止すると治るのか、他の薬疹と異なるのかという点について質問があり、軽症から中等症であれば DPP4 阻害薬内服中止でステロイド内服などの治療を行わなくても改善すること、他の薬疹とは機序が異なるものであることを説明した。抗体のエピトープによって症状が異なることの原因は何かという質問に対しては、NC16A 領域は BP180 の切断される領域であり、同部位に自己抗体が結合すると BP180 の切断阻害やエンドサイトシスなどを起こす例を挙げた。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。