



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	自己抗体プロフィールは水疱性類天疱瘡における炎症の差異を生じさせる [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	泉, 健太郎
Description	配架番号 : 2262
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12388号
Issue Date	2016-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/63286
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kentaro_Izumi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 泉 健太郎

学位論文題名

自己抗体プロファイルは水疱性類天疱瘡における炎症の差異を生じさせる
(Autoantibody profile differentiates between inflammatory and non-inflammatory bullous pemphigoid)

【背景】水疱性類天疱瘡（Bullous pemphigoid, BP）は、本邦において最も頻度の高い自己免疫性水疱症である。高齢者に好発し、臨床的に緊満性水疱や瘙痒を伴う浮腫性紅斑が体幹・四肢に生じる。真皮表皮接合を担うヘミデスモゾーム構成タンパクである 17 型コラーゲン（Collagen XVII, COL17）と BP230 の 2 つの分子が BP の自己抗原として知られるが、これまでの研究にて COL17 に対する自己抗体が水疱形成に直接的に関与していることが明らかとなった。COL17 の中でも細胞外領域の細胞膜近傍に存在する non-collagenous 16A（NC16A）領域に病原エпитープが集中しており、BP 患者血清の多くはこの NC16A 領域に反応する。そのため、大腸菌を用いて作成した NC16A リコンビナントタンパクを抗原とする NC16A ELISA が保険収載されており、BP の診断・病勢評価のため広く利用されている。一方、NC16A 領域以外の部位を標的とする自己抗体を有する BP の報告も少なくない。このような症例では、NC16A ELISA により自己抗体を検出することが困難であり、非 NC16A 領域を標的とする BP 自己抗体を検出するシステムの構築が期待されている。また、BP の発症機序については未だ不明な点が多く、COL17 に対し免疫寛容が破綻する機序は殆ど解明されていない。BP は特定の薬剤に関連し発症することも知られており、近年は、比較的新しい 2 型糖尿病治療薬である dipeptidyl peptidase-IV（DPP4）阻害薬により BP が発症したと考えられる報告が相次いでいる。

【目的】COL17 上の NC16A 領域だけでなく、NC16A 領域以外の部位を標的とする BP 自己抗体も検出することを目指し、COL17 全長リコンビナントタンパクを用いた新規 ELISA システムを設計する。また BP 自己抗体のエピトープを詳細に解析し、自己抗体エピトープと表現型との相関について検討を行う。

【対象と方法】COL17 全長リコンビナントタンパクを作成し、抗原として用いた COL17 全長 ELISA システムを確立した。BP121 例に対し、COL17 全長 ELISA および NC16A ELISA を施行し、その解析結果に基づいて 4 群に分類した。COL17 全長 ELISA のみ陽性となる BP 症例（全長 BP）の表現型を解析するとともにエピトープマッピングを施行した。

【結果】BP121 例、陰性対照 122 例を用いた ROC 解析により COL17 全長 ELISA の cut-off を ELISA index 4.64 に設定した結果、BP の診断における COL17 全長 ELISA の感度は 83.5%、特異度は 94.3%を示した。一方、同時に施行した NC16A ELISA の感度は 82.6%、特異度は 93.4%であった。BP121 例中 87 例（71.9%）は両 ELISA に陽性であり、主要な BP 群（NC16A+ 全長 BP）であると考えられた。一方、COL17 全長 ELISA のみに陽性となる症例（全長 BP）

が 14 例 (11.6%) であった。次に BP の臨床的重症度を数値化することが可能な bullous pemphigoid disease area index を用いて全長 BP と NC16A+全長 BP の皮疹の重症度を比較検討した。全長 BP ではびらん/水疱の重症度に有意差を認めなかったが、膨疹/紅斑の重症度は有意に低値を示した。また病理組織学的にも水疱辺縁に浸潤する好酸球数が有意に低値を示した。

COL17 の細胞内領域、C 末端領域、プラスミン切断処理により作成した細胞外領域中間部分を用いたエピトープマッピングを施行した結果、全長 BP 血清 14 例中全例で細胞内領域や C 末端領域への反応性を認めず、うち 13 例で COL17 の細胞外領域中間部分への反応性を認めた。

後ろ向きに BP 発症前の DPP4 阻害薬投与の有無を確認すると、NC16A+全長 BP では 76 例中わずか 3 例 (3.9%) に DPP4 阻害薬が投与されていたのに対し、全長 BP では 14 例中 7 例 (50.0%) と高率に DPP4 阻害薬を投与されており、DPP4 阻害薬が全長 BP の発症に関与している可能性が示唆された。

【考察】本研究によって、BP における「炎症性」あるいは「非炎症性」の臨床像は、COL17 に対する IgG 自己抗体のエピトープに依存している事が明らかとなった。NC16A+全長 BP では炎症性の臨床像を呈する一方、全長 BP では、緊満性水疱に随伴する浮腫性紅斑が乏しい非炎症性の臨床像を呈していた。

興味深いことに非炎症性の像を呈する全長 BP 症例の半数では BP 発症に先行して、DPP4 阻害薬が投与されていた。しかし、これまで DPP4 阻害薬関連 BP の詳細な臨床および免疫学的な検討は十分になされておらず、本研究によって、DPP4 阻害薬が「非炎症性 BP」の発症を惹起することが明らかとなった。また、「非炎症性」BP では自己抗体のエピトープが COL17 の細胞外領域の中間部分であることから、本邦の BP 診断に広く利用されている NC16A ELISA ではこのような症例の自己抗体を検出することが不可能であり、本研究で開発した COL17 全長 ELISA の有用性が示された。

DPP4 は表皮角化細胞にも発現しており、細胞表面のプラスミノーゲン受容体として機能することも知られており、プラスミノーゲンを活性化し、局所でのプラスミンの増加を引き起こす可能性が示唆される。プラスミンは BP の水疱内容液および病変部皮膚に存在する主要なセリンプロテアーゼであり、プラスミンによって COL17 は NC16A 領域内で切断される。NC16A 領域における COL17 の切断は新規エピトープの出現など COL17 の抗原性の変化を来すため、DPP4 阻害薬によるプラスミン活性の阻害が NC16A 領域での抗原性獲得に変化を来し、非炎症性の表現型に寄与する可能性も考えられる。しかし、BP の発症における DPP4 阻害薬の病原因的な機能については未だ不明な点が多く、今後 DPP4 阻害薬がどのように非炎症性 BP の病因に関与するかを明らかにする必要があるものと思われる。

【結論】BP 自己抗体のプロファイルは BP の臨床・病理組織学的な炎症の有無に相関する。COL17 全長 ELISA は通常の BP の診断だけではなく、COL17 細胞外領域の中間部分を自己抗体のエピトープとする DPP4 阻害薬関連 BP の診断にも有用なツールである。