



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_review.pdf, 審査の要旨



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 泉 健太郎

	主査	教授	石田 晋
審査担当者	副査	教授	松野 吉宏
	副査	准教授	森松 組子
	副査	教授	村上 正晃

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)

水疱性類天疱瘡（Bullous pemphigoid, BP）は、真皮表皮接合を担うヘミデスモゾームタンパクである 17 型コラーゲン（COL17）を主な標的とする自己免疫性水疱症である。COL17 の NC16A 領域が主要なエピトープであるため、NC16A リコンビナントタンパクを抗原として用いた ELISA（NC16A ELISA）が BP の診断・病勢評価に広く利用されている。しかし、NC16A を認識せず、COL17 のその他の領域を認識する自己抗体のみを有する BP の症例報告も少なくない。

本研究では COL17 全長リコンビナントタンパクを抗原とした新規 ELISA（COL17 全長 ELISA）を作成し、BP の診断・病勢評価に有用であること、また NC16A 領域に対する自己抗体の有無により BP が異なる臨床像（炎症性・非炎症性）を呈することを示した。

審査にあたり副査の松野教授から炎症性・非炎症性 BP 間で、予後や治療反応性に違いが見られたかという質問があった。今回の研究は後ろ向き研究であり、治療反応性や予後について検討することは困難であったことから、今後前向き研究として表現型の違いによる予後や治療反応性についての検討を行う予定であると回答した。

副査の村上教授からは異なるエピトープを認識する BP 群間で Th1・Th2 バランスに違いが見られたかという質問があった。今後病変部皮膚を用いて CD4・CD8 などの免疫染色を追加し検討したいと回答した。また、なぜ BP では自己免疫寛容の破綻が生じる際に、NC16A 領域に対する自己抗体が生じる場合と、COL17 のその他の部位に対する自己抗体が生じる場合があるのかという質問があった。さらにタンパクの構造変化を引き起こすプロテアーゼなどによる COL17 の構造変化がその抗原性に影響を与えている可能性はどうかという指摘があった。指摘を踏まえ、BP では病変部皮膚においてセリンプロテアーゼであるプラスミンが COL17 を切断することにより NC16A の抗原性を増大させる、あるいは新規エピトープが生じるとの報告があること、また DPP4

はプラスミノゲン受容体として機能するため、DPP4 阻害薬が DPP4 に結合することでプラスミノゲンから活性型のプラスミンへの変換を抑制し、NC16A 内での抗原性の増大が抑制される可能性がある」と回答した。

副査の森松准教授からは BP 自己抗体について、抗 NC16A 抗体が生じると症状が重症化するのか、それとも重症化した結果、抗 NC16A 抗体が生じるのかという質問があった。抗 NC16A 抗体の COL17 ヒト化マウスへの投与が皮膚脆弱性を惹起することから、抗 NC16A 抗体の BP 重症化への関与が考えられると回答した。

最後に主査の石田教授からは COL17 全長 ELISA の感度・特異度が NC16A ELISA と大きな違いがない点についてどのような原因が考えられるかとの質問があった。抗原の分子量の違いによる ELISA プレートへの固相化効率の差により COL17 全長 ELISA では低力価の抗 NC16A 抗体を検出することが困難であること、また抗 NC16A 抗体のエピトープによっては立体構造障害により、一部の抗 NC16A 抗体を検出できないことなどから感度・特異度が予想よりも低下した可能性がある」と回答した。また、COL17 全長 ELISA により検出している抗体が、病原性抗体であるのか、それとも非病原性抗体であるのかという質問については、これまでの研究で病原性を証明したのは抗 NC16A 抗体であるが、本研究により NC16A 以外の部位を認識する自己抗体の中にも病原性抗体が含まれている可能性がある」と回答した。非 NC16A 抗体の病原性の有無についてモノクローナル抗体や患者血清を COL17 ヒト化マウスに投与し、検証したいと回答した。また、DPP4 阻害薬の中でも vildagliptin による BP 発症率が他の DPP4 阻害薬と比較しても著しく高いことから DPP4 阻害作用に伴い BP が発症しているのではなく、vildagliptin 特異的に BP が発症している可能性についてはどうかという質問があった。vildagliptin を他の DPP4 阻害薬と比較し、構造や分子修飾に特徴的な点がないか検討したいと回答した。

この論文は、COL17 全長リコンビナントタンパクを抗原とした ELISA が BP の診断に有用であることを示した最初の研究である。また BP 自己抗体のエピトープにより表現型に差が生じること、非 NC16A 型 BP と DPP4 阻害薬の投与の関係性を明らかにした点において高く評価され、今後この分野において多数引用される論文となると期待される。

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。