



Title	線状IgA水疱性皮膚症自己抗体が標的とするXVII型コラーゲンの抗原エピトープ出現機序〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	豊永, 愛恋
Description	配架番号 : 2351
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12937号
Issue Date	2017-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68601
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ellen_Toyonaga_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 豊永 愛恋

	主査	教授	石田	晋
審査担当者	副査	教授	佐々木	秀直
	副査	教授	神谷	温之
	副査	教授	笠原	正典

学 位 論 文 題 名

線状 IgA 水疱性皮膚症自己抗体が標的とする XVII 型コラーゲンの抗原エ
ピトープ出現機序

(C-terminal processing of collagen XVII induces neoepitopes for linear IgA
dermatosis autoantibodies)

申請者は線状 IgA 水疱性皮膚症の自己抗体に似た性質を持つヒト 17 型コラーゲンに対するモノクローナル抗体を用いて、線状 IgA 水疱性皮膚症自己抗体が標的とする抗原エピトープについて検討した。17 型コラーゲンには切断を受けることによって新たな抗原エピトープが出現していることが明らかにされ、それは切断部位から離れた領域に存在していた。この新規抗原エピトープの出現機序はタンパクの立体構造変化が一因ではないかと考察を加えた。

審査にあたり、まず副査の神谷教授から、正常組織内での 17 型コラーゲンの機能とその切断について質問があった。17 型コラーゲンは生理的に基底細胞と基底膜を接合し、その切断はケラチノサイトの分化、創傷治癒の過程で重要な役割を担っており、表皮細胞の遊走に関わると回答した。また、17 型コラーゲンの C 末端の切断は基底膜の正常な構築に重要であり、遺伝子異常により C 末端の切断が阻害されると *Junctional epidermolysis bullosa* が発症することが報告されていることを回答した。次に、立体構造の変化により切断部位から離れた領域にエピトープが出現する詳細なメカニズムについて、どのようなことが起きていると考えられるかと質問があった。今回の研究で得られた新知見であり、現時点では詳細は不明であり今後の検討が必要であると回答した。SDS 条件下でも保存されるタンパク構造があるとする、同じ分子量のタンパクでもそのような構造の有無によりウエスタンブロッティングから予想される分子量にずれが出る可能性があるのではないかという質問があった。非常に面白い視点であり、おそらく同じ分子量になると考えるが、検討して

みたいと回答した。

次に、副査の佐々木教授から、生体内では 17 型コラーゲンの切断のプロセスで、どの段階で新規抗原エпитープが出現し、どのように感作を受けるのかと質問があった。現時点では詳細は不明であると回答した。また、新規 ELISA の抗原抗体の親和性はどのように評価するのかという質問に、ELISA の OD 値で評価したと回答した。

主査の石田教授から、切断を受けることによって生じた立体構造の変化が新規抗原エпитープの出現に関与しているという考察について、立体構造の変化を証明するために今後の検討はどのように考えているかと質問があった。コンピュータシミュレーションも検討したが、良い解析方法とは言えず模索中であると回答した。続けて、構造を同定したいタンパクを昆虫細胞に発現させて、立体構造分析を行うことが可能ではないか、さらに立体構造の変化したタンパクを作成することで、病原性を確認することができるのではないかとコメントがあった。新規抗原がどのように暴露されるのか、また、同じ 17 型コラーゲンに対する他の自己免疫疾患で病型が異なるのはなぜかといった疑問を追求するためにも、切断された LAD-1 と LABD97 自体が機能を持つ可能性や、より詳細なタンパク切断のメカニズムについても検討していくとよいのであろうとコメントがあった。

また、別日程で施行された審査において、副査の笠原教授から IgA と IgG による病原性の違いが生じる可能性はあるかと質問があった。検討に用いたモノクローナル抗体は IgG であるため、IgA に変換する実験を行っており、変換後の抗体を用いて病原性を確認する予定であると回答した。次に、同様の手法で得られたモノクローナル抗体はほかになかったのかと質問があり、合計で 11 種類のモノクローナル抗体が得られたが、線状 IgA 水疱性皮膚症の自己抗体に類似した性質を示す抗体は一つのみであったと回答した。最後に、患者血清が全長の 17 型コラーゲンに反応している点について質問があった。線状 IgA 水疱性皮膚症患者の自己抗体はポリクローナル抗体で、一部が全長の 17 型コラーゲンに反応している可能性があるが、大部分は切断されたものに反応することが知られていると回答した。

この論文は、皮膚科領域の基礎研究論文 (Journal of Investigative Dermatology) や国際学会 (The 46th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research や Pathogenesis of pemphigus and pemphigoid) で高く評価された。いずれの結果も 17 型コラーゲンの切断が線状 IgA 水疱性皮膚症自己抗体の抗原エпитープの出現に関与していることを示唆しており、今後の詳細な検討が期待される。

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。