



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The differences of collagen XVII between the oral mucosa and the skin discover the pathogenesis of oral lesions in pemphigoid [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	鎌口, 真由美
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13491号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/73981
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Mayumi_Kamaguchi_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（歯学）	氏 名	鎌口 真由美
審 査 担 当 者	主査 教授	北川 善政	
	副査 教授	鄭 漢忠	
	副査 教授	樋田 京子	
	副査 診療講師	岩田 浩明（医学研究院）	

学 位 論 文 題 名

The differences of collagen XVII between the oral mucosa and the skin discover
the pathogenesis of oral lesions in pemphigoid

（17型コラーゲンに着目した類天疱瘡における口腔内水疱形成機序の解明）

審査は、審査担当者全員の出席の下、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ、審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形式で行われた。審査を行った論文の概要は以下の通りである。

17 型コラーゲン（COL17）はヘミデスモゾームを構成する基底膜部蛋白の一つであり、類天疱瘡の標的抗原として知られている。類天疱瘡は皮膚主体に水疱を呈する水疱性類天疱瘡（BP）と、口腔粘膜主体の粘膜類天疱瘡（MMP）に大別される。COL17 は皮膚および口腔粘膜の両者の基底膜に存在しているにも関わらず、2つの類天疱瘡における主病変が皮膚と粘膜で異なる機序は未だ不明である。本研究では皮膚と粘膜の COL17 の相違を解析することにより、類天疱瘡における口腔内水疱形成機序の解明を試みた。口腔粘膜ケラチノサイト（OKCs）と皮膚ケラチノサイト（SKCs）における COL17 の mRNA 発現量及び蛋白発現量を RT-qPCR 法とウエスタンブロット法で比較した。また、OKCs と SKCs を COL17 に対するモノクローナル抗体（mAb）で刺激し、COL17 の蛋白量を比較した。さらに、COL17

と他の主要な基底膜部蛋白である 4 型コラーゲン(COL4)との直接結合を免疫沈降法で解析した。OKCs における mRNA および蛋白発現量は、SKCs に比較し優位に高値であった。また、OKCs における COL17 の高発現は、細胞接着能が口腔粘膜で優位に高いことに相関した。BP の病原抗体 (COL17-NC16A) で培養細胞に刺激すると、COL17 が細胞内に取り込まれ、分解・減少することが知られている。本研究により、COL17 の減少は OKCs に比較し SKCs で顕著であり、OKCs での COL17 の高発現が COL17 の減少を補完していることを明らかにした。さらに、既報告では COL17 の C 末端に対する抗体は病原性がないとされている。しかし今回、NC16A 領域に対するモノクローナル抗体(mAb)とともに C 末端に対する mAb で刺激することで、COL17 の減少が増強された。これは COL17 の C 末端に対する抗体の新たな病原性を示唆している。本結果から、口腔粘膜における COL17 の高発現は BP における口腔粘膜病変の出現の抑制に寄与していると考えられた。

さらに、OKCs と SKCs の細胞溶解液を用いて COL17 と COL4 との直接結合を免疫沈降で証明した。MMP の標的抗原である COL17 の C 末端に対する抗体は、OKCs において COL17 と COL4 の直接結合を阻害した。このことから、MMP における口腔内水疱形成には自己抗体が抗原に結合することによる構造的阻害が関与していることが強く示唆された。

論文審査にあたっては、申請者による学位論文要旨についての説明後、担当者により研究内容および関連事項についての質問を行った。主な質問事項は、

- 1)BP 患者の口腔内水疱部位での炎症細胞浸潤について
- 2)基底膜部の細胞接着能試験における Laminin 332 や COL4 など他の基底膜蛋白の影響について
- 3)BP の病原性エピトープである NC16A に対する mAb と C 末端に対する mAb における COL17 の取り込みに違いが出るメカニズムについて
- 4)ヘミデスモソームに組み込まれていない細胞膜上の COL17 の役割について
- 5)本研究から想定される本疾患に対する新たな治療戦略について

これらの質問に対して申請者から適切かつ明快な回答および説明が得られ、研究の立案と遂行ならびに結果の収集とその評価について、申請者が十分な能力を有していることが確認された。本研究業績は類天疱瘡の病態に COL17 と COL4 の構造阻害が関わっていることを初めて明らかにしたものであり、今後のさらなる病態解明新規治療戦略に応用が可能であると考えられ、博士(歯学)の学位に値するものと認められた。