



Title	制御性T細胞の機能不全はマウスとヒトにおいて類天疱瘡抗原への自己抗体産生を誘導する〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	村松, 憲
Description	配架番号 : 2485
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13471号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74754
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ken_Muramatsu_review.pdf, 審査の要旨



(様式 16)

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 村松 憲

	主査	教授	石田 晋
審査担当者	副査	教授	小林弘一
	副査	教授	佐々木秀直
	副査	准教授	志賀 哲

学 位 論 文 題 名

制御性 T 細胞の機能不全はマウスとヒトにおいて類天疱瘡抗原への自己抗体産生を誘導する
(Regulatory T-cell dysfunction induces autoantibodies to bullous pemphigoid antigens in mice and humans)

審査にあたり、副査の小林教授から「Th2 と Tfh を観察する系は、T 細胞特異的に IL-4 と Bcl6 のノックアウトマウスを使用する方が適切ではないか。」と質問があり、申請者は「当研究室で Live のマウスが Stat6 ノックアウトマウスだったため、時間的制約と重なり Stat6 ノックアウト・scurfy マウスを使用した。」と回答した。また「天疱瘡の抗原に対してはどうか。」と質問があり、申請者は「今回の審査では示さなかったが学位論文中に天疱瘡における標的抗原であるマウス DSG3 のリコンビナントタンパクを用いたウェスタンブロット法を施行し陰性を確認している。」と回答した。主査の石田教授から「マウス NC14a に対する抗体で水疱を形成するマウスモデルは報告されているのか。」と質問があり、申請者は「ご指摘の通り、報告されている。」と回答した。「COL17 の NC16a と全長 COL17 の ELISA について説明してほしい。」と質問があり、申請者は「COL17 は 3 本鎖を巻き立体構造を有しているタンパクであり、全長 COL17ELISA ではそれが保持されていると考えており、立体エピトープ（コンフォメーションエピトープ）に対しても反応すると考えている。我々の経験では NC16a ドメインが陽性であれば、全長 COL17ELISA が陽性の可能性が高いが、陰性のこともある。また逆の場合もある。」と回答した。また「Treg 欠損マウスは他の皮膚の構成タンパクに対する抗体は作っていないのか」と質問があり、申請者は「同時期にドイツ、ハイデルベルクのグループにより Scurfy マウスにおいて皮膚基底膜タンパクの ELISA を施行し、他の基底膜タンパクに対しても抗体を作っていることが報告された。」と回答した。また「実際の BP 患者における Treg についての報告や研究についてはどうか。」と質問があり、申請者は「過去の報告では、皮膚の Treg を免疫染色で、末梢血の PBMC の Treg をフローサイトメトリー法で測定したものが報告されているが、その結果は、上昇しているもの、

減少しているものが混在している状況である。当研究室でも PBMC の Treg の測定を行ったが上昇していた。」と回答した。また「数は上昇していたが、機能解析は完全には行っていないのではないか。」と質問があり、申請者は「指摘の通りであり、機能解析は今後の課題である。」と回答した。副査の志賀准教授から「なぜ Scurfy マウスと IPEX 症候群で水疱形成していないのか疑問であったが、発表により理解できた。」とコメントがあった。また「高齢者で痒みのみで水疱がなく類天疱瘡抗原に対する抗体を持っている方はその後 BP を発症するのか。」と質問があり、申請者は「このような患者では後に BP を発症する症例がある。」と回答した。また「BP における自己抗体産生が表皮細胞の破壊によるタンパク露出により生じる可能性がないのか。」と質問があり、申請者は「BP における自己抗体産生の機序としてタンパク露出はあげられている。しかし、反論として皮膚炎を長期間起こすアトピー性皮膚炎で BP の合併は多くないことがある。よって BP における自己抗体産生のためには様々な誘発因子があることが想定されている。」と回答した。また「最近の BP の治療法はどうか。」と質問があり、「副腎皮質ステロイドの内服が主体となっており、高齢患者に投与するため副作用が非常に問題となっている。新規治療の開発が必要と考えられる。」と回答した。副査の佐々木教授から「BP がヘテロな発症様式をとるということは想定できる。患者の制御性 T 細胞における研究はどの程度進んでいるのか。」と質問があり、「Treg が上昇している報告と、減少している報告が混在している。当研究室でも BP 患者の Treg を測定し、数は増加していた。機能不全の Treg が増加している可能性と、他の因子によって発症した BP において自己反応性 T 細胞を抑制するために Treg が増加している可能性を考えている。」と回答した。また「遺伝的な Treg の影響が BP 発症に関与しているのであれば、BP 患者を若年と高齢にわけて解析し直してみるのも面白いかもしれない。」とコメントがあり、申請者は「年齢で分けての解析はしていないので、今後の研究課題としたい。」と回答した。

この論文は制御性 T 細胞の機能不全が類天疱瘡抗原に対する自己抗体産生を誘導することを証明した初めての報告である。この抗体産生に STAT6 と濾胞性 T 細胞が関与していることを示した。さらに IPEX 症候群という希少疾患の血清解析を行い、マウス実験と類似の結果を得た。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。