



Title	17型コラーゲン特異的CD4陽性T細胞クローンはTh2サイトカインの産生を介して水疱性類天疱瘡を誘発する [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	葭本, 倫大
Description	配架番号 : 2795
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15477号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90024
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHIMOTO_Norihiro_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 葭本 倫大

審査担当者	主査	教授	石田 晋
	副査	准教授	矢口 裕章
	副査	准教授	北條 慎太郎

学 位 論 文 題 名

17 型コラーゲン特異的 CD4 陽性 T 細胞クローンは Th2 サイトカインの産生を介して水疱性類天疱瘡を誘発する

(Type XVII collagen-specific CD4⁺ T cell clones induce bullous pemphigoid in mice by producing Th2 cytokines)

本論文では、水疱性類天疱瘡（BP）の自己抗体産生には CD4 陽性 T 細胞が重要な役割を担っていることを背景に、ヒト 17 型コラーゲン（COL17）特異的 CD4 陽性 T 細胞クローンの樹立法について発表した。また、樹立した T 細胞クローンには病原性クローンと非病原性クローンの両方が存在し、病原性クローンでは IL-5 の高発現がみられ、IL-5 が皮膚への好酸球浸潤の誘導ならびに BP の病原性の発現に関連している可能性があることを発表した。

審査にあたり、副査の矢口准教授より、RAG2^{-/-}COL17 ヒト化モデルマウスはタンパク機能解析に役立つのか、病態解析のため有用なモデルなのかという質問があり、申請者は本モデルマウスについて、COL17 をヒト化しても皮疹が生じず、かつヒト COL17 に対する自己抗体によって皮疹が生じることにより BP 様皮疹を生じる、BP の病態をより反映したマウスであると回答した。さらに抗 IL-5 抗体が BP の治療に用いられるか、という質問があり、申請者は抗 IL-5 抗体であるメポリズマブを BP の治療に用いる治験が行われた際にはプラセボに対して有意差がつかなかったものの、他の抗 IL-5 抗体が BP の治療に有効であったことが報告されていること、抗 IL-5 受容体抗体であるベンラリズマブについて現在 BP に対する治験が行われていることから、IL-5 をターゲットとした BP 診療は有効だと考えていると回答した。さらに、病原性クローンでは IL-6 も上昇していることから BP では IL-6 が治療ターゲットにならないのか、と質問があり、申請者が把握する限りは BP に対する IL-6 の治験が行われてはおらず、申請者の研究室でも IL-6 に対するアプローチは行っていないが、今後検討される余地はあると回答した。

副査の北條准教授より、樹立されたいずれのクローンも抗原特異的であり、かつ B 細胞に作用して抗体産生を促すエフェクター細胞であるならば、なぜ病原性クローンのみならず非病原性であるクローンも存在するのかと質問があり、申請者はクローンによって産生サイトカインがさまざまであることが他疾患（尋常性天疱瘡）で同様の実験系を用いてすでに示されていること、また R7 ペプチドが 22 塩基しかないとはいえ、その中でもクローンごとにエピトープが異なる可能性はあるため、産生サイトカインの差異はエピトープの違いに関連しているのではないかと回答した。また、非病原性クローンでは皮膚に CD4 陽性細胞が集積していなかったが、IL-5 が移入 T 細胞の局所への集積に関連しているのかと質問があり、申請者は、IL-5 が直接というよりは IL-5 が関連するケモカインが T 細胞遊走に関連している可能性があるかと回答した。また、蛍光抗体法の結果について、非病原性クローン移

入マウスでは真皮への沈着が目立つことについて質問があり、申請者は真皮の蛍光染色は非特異的である可能性が高いと回答した。また、BP の自己抗体が好酸球に直接結合するのか、と質問があり、申請者は好酸球にも Fc γ 受容体が発現しており、以前の報告では好酸球の Fc γ 受容体を阻害すると好酸球の表皮真皮裂隙形成能が低下することが示されているため、BP における抗 IgG 抗体が好酸球に直接作用し病原性を呈すると回答した。また、DPP4 阻害薬関連 BP や粘膜類天疱瘡のモデルになるかと質問があり、申請者はエピトープの違いで臨床型が異なるため、本実験系が直接的なモデルにはならないものの、抗原を変更して同様の実験を行えばモデルになりうると回答した。

最後に、主査の石田教授より、本実験系がモデルとなる BP の患者集団はどのくらいの割合を占めるか、と質問があり、申請者は、COL17 の主要標的抗原である NC16a を自己抗原とする患者は BP 全体の 9 割を占めるため、BP 患者の多くの割合の病態を反映していると回答した。また、臨床応用を行うに際して、IL-5 をターゲットとすべきか、好酸球を誘導する別のサイトカインなどをターゲットとすべきかと質問があり、申請者は、BP 患者では血中 IL-5 濃度が上昇していることや抗 IL-5 抗体を用いた BP 治療が症例報告レベルで行われていることを説明し、エオタキシンなど他のケモカインをターゲットとした治療も有効であることから、どこのレベルを目標とするかは治験などで評価する必要があるであろうと回答した。さらに、BP の実臨床では IL-5 への病態形成の依存度がどれくらいであるかと質問があり、申請者は、BP は Th2 サイトカイン病であること、BP 患者では IL-5、6 などの血中サイトカイン濃度が上昇していることに触れ、IL-5 濃度が上昇しているからと言って IL-5 濃度を低下させれば治療に十分であるとはいえないと考えられることと、Th2 サイトカインをターゲットとした種々の治療が試みられており、IL-5 のみならず他のサイトカインも病態形成に寄与すると考えられると回答した。また、T 細胞クローンの実際のエピトープがどれくらいの大きさであるかと質問があり、申請者はおそらく 10-12 塩基程度であり、実際にエピトープマッピングを試みることも必要であること、実際のエピトープが分かればペプチド合成によって抗原を調整することによって、非病原性クローンではなく病原性クローンを再現性をもって樹立することができるのではないかと回答した。

この論文により、本実験系が IL-5 をターゲットとした BP 治療のモデルになりうることや、病原性 T 細胞クローンが認識するエピトープを解析することにより、BP の細胞療法の有効性の解析に有用であると考えられることが示され、BP 治療に新しい展望をもたらすことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過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。