

# マルホ皮膚科セミナー

2009年10月15日放送

第108回日本皮膚科学会総会③ What's New in Dermatology より

## 「自己免疫性水疱症」

岐阜大学 名誉教授／社会医療法人厚生会 木沢記念病院  
北島 康雄

### はじめに

昨年2008年の国際研究皮膚科学会(IID 2008 Kyoto)に引き続いて、5月17-19日の3日間大津プリンスホテルで自己免疫性水疱症に関する国際シンポジウム(Post IID 2008 Satellite International Meeting on Autoimmune Bullous Diseases)が開催された。この会ではとくに話題になっているテーマに絞って3-4題ごとに20-40分のディスカッションで深く理解するというスタイルが持たれた。また、ポスターによる一般演題も28題発表された。今回の講演ではこのシンポジウムの内容およびこれ以後に発表された自己免疫性水疱症の興味ある新知見について時間の許す範囲でいくつかを選んでご紹介したい。

### Post IID 2008 Satellite International Meeting on Autoimmune Bullous Diseases での話題

この学会では表にあげたように7項目のテーマが取り上げられた。順次要点を概説したい。

1) デスモソーム: Desmosome dynamics in health and disease: how much know about desmosome? のセッションでは、まず、デスモグレイン1(Dsg1)が細胞接着機能のみならずその細胞内部分に Src の基質である cortactin が結合し、そのリン酸化によるアクチン制

御を介して表皮の形態形成に関わることが示された(Kathleen J Green)。天疱瘡に関して、デスモソームの形成と分解制御について細胞膜上のフリーのデスモグレイン3(Dsg3)

#### Post IID 2008 Satellite International Meeting on Autoimmune Bullous Diseasesでの話題

- 1) デスモソーム: Desmosome dynamics in health and disease: how much know about desmosome?
- 2) 自己免疫性水疱症の基本的問題: Autoantibody response in pemphigus and pemphigoid: bases of autoimmune investigation
- 3) 抗原の多様性: Mysterious target antigens in autoimmune bullous diseases
- 4) シグナル: Signal transduction: Primary or secondary for acantholysis
- 5) 動物モデル: Animal mouse model: How close to human diseases?
- 6) 治療: Rituximab and IVIG: magic bullets for pemphigus?
- 7) 重症度判定: Pemphigus scoring system: is it practical and useful in international societies?

の内包化とデスモソームの分解と接着離開の関係について Andrew Kowalczyk が発表した  
が、これは我々が培養表皮系において免疫電件を用いて報告していたことをより詳  
細かつ正確に生細胞を用いてコンフォーカル蛍光顕微鏡で明らかにした。また、Dsg3  
ノックアウト(KO)と同様にデスモコリン 3 (Dsc3) KO マウスでも棘融解が起きること  
から天疱瘡水疱機序に Dsc3 の機能も関与しているかもしれないと報告された(Peter J  
Koch)。

**2) 自己免疫性水疱症の基本的問題** : Autoantibody response in pemphigus and pemphigoid:  
bases of autoimmune investigation では、ブラジリアン天疱瘡では最初の段階で  
anti-Dsg1-IgM 抗体が吸血昆虫に媒体される抗原を認識することによって生じる可能  
性が示された(Luis A Diaz, et al)。ついで、病原性抗体の Heavy chain 可変部抗原結合部  
のアミノ酸配列に、抗 Dsg3 および抗 Dsg1 抗体共に D/E-X-X-X-W モチーフが存在し、  
天疱瘡の発症に関与する可能性が示された(Aimee S Payne, John R Stanley)。一方、類天  
疱瘡において、BP180 ecto-domain LABD97 に対する IgE 抗体が類天疱瘡患者血清中に  
存在し、これがマスト細胞脱顆粒、好酸球浸潤一水疱形成に重要であることが示唆さ  
れた(John J Zone, et al)。また、後天性表皮水疱症では抗タイプ VII コラーゲン抗体をマ  
ウスに注射する EBA モデルマウスを用いて補体の必要性が示唆された(Detlef Zillikens)。

**3) 抗原の多様性** : Mysterious target antigens in autoimmune bullous diseases のセッション  
では、P200-類天疱瘡の病因抗体の抗原はラミニン  $\gamma 1$  であることが示唆されたことは  
注目に値する(Teruki Dainichi, et al)。また、Dsg 以外の分子 (アセチルコリンレセプター  
等) に対する天疱瘡患者血中自己抗体による直接的な発症モデルの提示は無かった  
(Sergei A Grando )。

**4) シグナル** : Signal transduction: Primary or secondary for acantholysis については、1.  
p38MAPK (Davit S Rubenstein), 2. Plakoglobin, PI3K, c-Myc (Eliane J Mueller), 3. p120  
(Yumi Aoyama), 4. apoptotic signaling (Carlo Pincelli), 5. cdk2 signaling (Nicola Cirillo)に  
関して、天疱瘡において抗体結合後の水疱形成機序に関わる PV-IgG 誘導シグナル伝達  
は特異的反応なのか、原因か結果かについて現在多様な研究が行われているが、その  
新しい知見がまとめられた。

**5) 動物モデル** : Animal mouse model: How close to human diseases? では、まず、天谷ら  
が開発した天疱瘡モデルマウスを用いて、Dsg3 反応性 T 細胞の機能、とくに一つの病  
原性 T 細胞クローンがエピトープの異なるポリクローナル抗 Dsg3-IgG を産生誘導する  
ことの発見は画期的であり、また、IL4 の必要性も明らかにされた(Hayato Takahashi,  
Masayuki Amagai)。次いで、人の尋常性天疱瘡関連 HLA class II transgenic mouse model  
を用いて、この導入 HLA class II および CD4T 細胞依存性に抗 Dsg3 抗体が産生される  
ことを示した(Rüdiger Eming et al)。類天疱瘡では、ヒト BP180 (Type XVII collagen)を発  
現させたマウスに患者 IgG を注射する系、および、ヒト化 BP180 マウスにマウス自身  
の抗 BP180 抗体を産生させるモデル系を開発したことは病態解明と治療開発に重要な

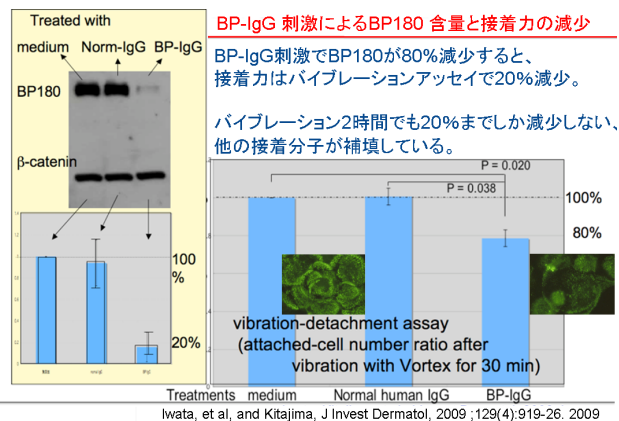
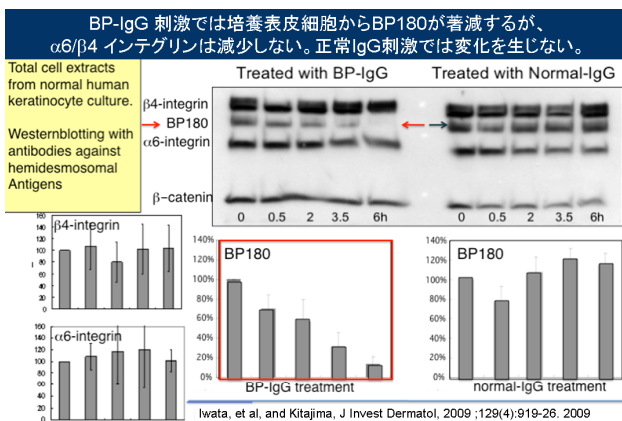
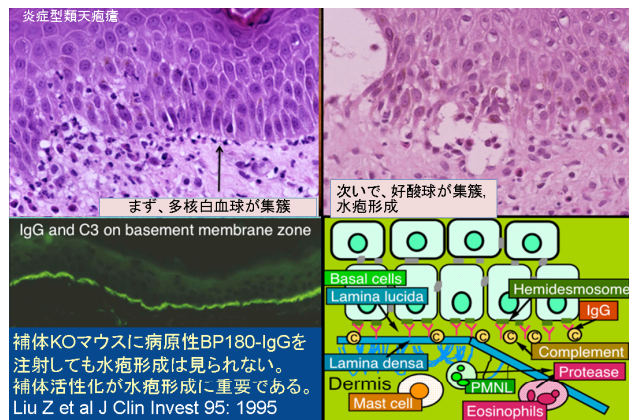
成果である(Wataru Nishie)。

6) 治療 : Rituximab and IVIG: magic bullets for pemphigus? では、最新の治療として、Rituximab は単独あるいはコンビネーションで重症のステロイド抵抗性天疱瘡によく効く。副作用の点から重症例に限ることが各国の治験、France (Pascal Joly), Germany (Enno Schmidt), USA (Jean-Claude Bystryn)から示された。また、日本で行われたエビデンスレベルの高い知見として、IVIG 400 mg/kg/日 5日間連続投与はプレドニンで20mg/日で効果のない症例において有効であることが二重盲検法で始めて示された(Koji Hashimoto)。

7) 重症度判定 : Pemphigus scoring system: is it practical and useful in international societies? に関しては、The Pemphigus Disease Area Index (PDAI, by the International Pemphigus Committee)と the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS, by Rüdiger Eming et al.) について、10人の皮膚科専門医の比較ではPDAIの方が信頼性が高いことが報告され(Victoria P Werth), さらに、Dsg1 & 3 ELISA 値、治療のファクターも加える必要性(Michael Hertl)も議論された。

### 水疱形成機序に関する新しい考え方

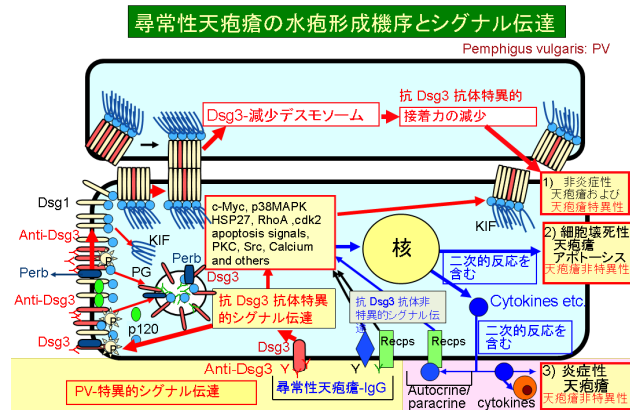
1) 類天疱瘡 : 類天疱瘡では基底細胞のヘミデスモソーム (HD) 構成分子BP180 に対する抗体が、HDに結合し、その場で補体が活性化され、これによる炎症性の酵素によって水疱が形成されると考えられている。ところが、我々は最近基底細胞表面にフリーのBP180 がHDに組み込まれる前プールされており、これに抗体が結合し、HDの構成分子  $\alpha 6$  インテグリン、 $\beta 4$  インテグリン、BP180 のうち、BP180 のみを消失させ、細胞接着力を減少させることを見いだした。以上から、現在、我々はBP-IgGによってBP180



含量減少し、これによるHDの接着力の減少が類天疱瘡疾患特異性を惹起し、補体活性化による炎症性非特異的蛋白分解酵素による接着力の減少したHDの消化が病状を発現すると考えている。この考えは広く認められつつある。

2) 天疱瘡：我々は、天疱瘡は水疱形成機序を考える上で、これまでの分類より、非炎症性天疱瘡、炎症性天疱瘡、細胞壊死性天疱瘡の3系に分類した方が理解しやすいと考えている。非炎症性天疱瘡では、抗体が結合すると Dsg3 が細胞内に取り込まれ、Dsg3 欠損デスマソームが形成され、これによって接着力の減少した状態となり、非炎症性にニコルスキー反応や水疱形成を惹起する。一方、炎症性天疱瘡では、抗体結合により Dsg3 の減弱したデスマソームの形成と同時に天疱瘡抗体刺激によって惹起された各種のシグナル伝達が活性化され、そのうち炎症を誘導するシグナルが高い場合炎症の強い天疱瘡となる。この時、天疱瘡の特異性は Dsg3 の減少により形成され、水疱の発生は炎症反応によると考えられる。細胞壊死型天疱瘡では炎症が T 細胞による細胞壊死や、アポトーシスが加わった状態と考えると理解しやすい。これらは我々が提唱したいモデルである。

天疱瘡の病態分類の試み：抗体結合後水疱形成機序からの視点
1) 非炎症性天疱瘡：尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡
2) 炎症性天疱瘡：疱疹状天疱瘡、増殖生天疱瘡
3) 表皮細胞壊死性天疱瘡：腫瘍随伴性天疱瘡



## おわりに

天疱瘡・類天疱瘡の水疱形成機序の単純化した考え方としては、それぞれ Dsg と BP180 に対する自己抗体がそれらの接着分子を内包化・分解し減少させデスマソーム、ヘミデスマソームの接着力を減弱することによって疾患特異性を呈し、水疱形成には外力と炎症が必要であるといえよう。

## 参考文献

- 1) Kitajima Y, Aoyama Y. A perspective of pemphigus from bedside and laboratory-bench. *Clin Rev Allergy Immunol* 33:57-66, 2007.
- 2) Kitajima Y. Desmoglein 3 as a crucial component for investigating the regulation of desmosome remodeling. *J Stomatological Investigation* 1: 33-36, 2007.

- 3) Yamamoto Y, Aoyama Y, Shu E, Tsunoda Y, Amagai M, Kitajima Y. No activation of urokinase plasminogen activator by anti-desmoglein 3 monoclonal IgG antibodies in cultured human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 47(2) : 119-125, 2007
- 4) Shu E, Yamamoto Y, Aoyama Y, Kitajima Y. Intraperitoneal injection of pemphigus vulgaris-IgG into mouse depletes epidermal keratinocytes of desmoglein 3 associated with generation of acantholysis. *Arch Dermatol Res* 299(3) : 165-167, 2007
- 5) Iwata H, Kamio N, Aoyama Y, Yamamoto Y, Hirako Y, Owaribe K and Kitajima Y . IgG from patients with bullous pemphigoid depletes cultured keratinocytes of the 180-kDa Bullous Pemphigoid Antigen (type XVII collagen) and weakens cell attachment. *J Investgative Dermatol*, in press 2009