

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 守内 玲寧

### 学位論文題名

Analysis of correlation between *in vivo* deposition of IgE autoantibodies in lesional skin and disease course in bullous pemphigoid.

(水疱性類天疱瘡における病変皮膚への IgE 自己抗体の沈着と病勢、治療経過の関連に関する解析)

【背景と目的】水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid, BP) は、後天性に生じる自己免疫性水疱症の代表的疾患である。BP では、そう痒を伴う浮腫性紅斑と大小の緊満性水疱が臨床的特徴であり、病理組織学的には多数の好酸球の浸潤を伴う表皮下水疱を形成する。BP は通常、70 代以上の高齢者に好発するが、若年者や小児に生じることもある。BP 患者自己抗体が標的とする自己抗原は、真皮表皮境界部 (dermal-epidermal junction, DEJ) のヘミデスモゾーム構成分子である BP180 抗原 (別名 BPAG2 あるいは XVII 型コラーゲン, COL17) および BP230 抗原 (別名 BPAG1) である。大多数の BP 患者血清中の自己抗体は、COL17 の non-collagenous 16A (NC16A) ドメインを標的とすることが知られており、この領域に主要な抗原エピトープが存在すると考えられている。従来、BP における水疱形成は、①IgG 自己抗体が上述自己抗原に結合し、②補体の活性化や炎症細胞の誘導を惹起し、③真皮と表皮の連結が外れ表皮下水疱を生じる、という機序が考えられてきた。

一方、BP 患者血清中の総 IgE 値は高値を示すことが多く、初期の病変が蕁麻疹と類似する膨疹様の紅斑、局面を生じることが多いため、BP の病態には IgE 自己抗体の関与が想定されてきた。実際、ウェスタンブロット法や、酵素結合免疫吸着検査法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) を用い、患者血清中に抗 COL17 IgE 自己抗体の存在が確認されている。しかしながら、DEJ への IgE 自己抗体の沈着と臨床所見や治療経過との関連は未だ不明であり、BP における IgE 自己抗体の病的意義も解明されていない。今回、我々は BP100 症例の病変皮膚を用い、免疫蛍光抗体直接法 (direct immunofluorescence, DIF) を実施し、DEJ への IgE 自己抗体の沈着と臨床所見、治療経過との関連解析を行った。

【対象と方法】本研究では、2004 年から 2013 年の 10 年間の間に経験した、BP 患者 100 例を対象とした。IgG, IgA, IgM, IgE および補体 C3 の DEJ への沈着を、FITC 標識の各種 2 次抗体を用いた DIF で検討し、臨床症状や治療経過との関連を調べた。患者血清を用い、以下の 3 項目の解析も行った。①ELISA による抗 COL17 IgG 自己抗体価・抗 BP230 IgG 自己抗体価 (COL17 ELISA, BP230 ELISA) の測定。②DIF で DEJ に IgE が沈着していた症例の血清を用いた、免疫蛍光抗体間接法 (indirect immunofluorescence, IIF) による IgE 自己抗体の定性。③正常皮膚の真皮と表皮の連結を 1 M 食塩水で人工的に分離し、その薄切標

本に患者血清を反応させて IgG 自己抗体が真皮側・表皮側のどちらに沈着するかの観察 (split skin IIF, ssIIF)。

【結果】BP 患者 100 例の内訳は男性 47 名、女性 53 名であり、年齢は 41 歳から 99 歳にわたり、平均は 72.2 歳であった。DIF では IgG、C3、IgA、IgM がそれぞれ 89%、98%、13%、17%の症例で DEJ に沈着が認められた。18%の症例では IgE の沈着が DEJ に認められた。COL17 ELISA と BP230 ELISA は、それぞれ 95%の症例と 64.4%の症例が陽性を示し、3%の症例ではいずれの ELISA も陰性だった。BP180 と BP230 ELISA がいずれも陽性であった症例は 58.9%、COL17 ELISA が陰性で BP230 ELISA が陽性であった症例は 5.6%、COL17 ELISA が陽性で BP230 ELISA が陰性であった症例は 32.2%であった。DIF で DEJ に IgE の沈着が見られた症例の血清を用いた IIF では、3 例 IgE の DEJ への沈着が見られた。ssIIF では、IgG が 98.9%で表皮側に陽性となり、1.1%は表皮側と真皮側の両方に陽性であった。90%の症例はいわゆる典型的な BP の臨床症状を有したが、5%の症例は BP の特殊型のひとつである結節性類天疱瘡であった。4%の症例では乾癬を合併し、1%の症例は非常に稀な BP の特殊型であり、臨床症状として落屑性の紅皮症を呈する紅皮症型 BP であった。非常に興味深いことに、3 例の症例では IgG の DEJ への沈着がみられず IgE のみ沈着し、全例の臨床症状は非典型で水疱形成がわずかという特徴があった。83%の症例は初期治療としてプレドニゾロンの全身投与が選択され、治療の結果は概ね良好であったものの、7 例では初期治療中に増悪し、16 例ではプレドニゾロン漸減中に再発した。初期治療への反応は DIF、IIF の結果や ELISA による抗体価の多寡と相関せず、初期治療中に増悪した 7 例中、DEJ へ IgE 沈着を認めた症例は 2 例であった。

【考察】BP の発症機序において、従来は主に IgG 自己抗体が主要な役割を發揮すると考えられてきたが、近年 IgE 自己抗体が深く関与しているという報告が相次いでいる。本研究では BP における IgE 自己抗体の生体内での沈着が臨床症状・経過に影響を及ぼすかを検討した。その結果、DEJ への IgE の沈着と病勢、治療経過との間に相関関係は見いだせなかった。しかしながら、DEJ に IgG の沈着が目立たず IgE の沈着がある症例においては、浮腫性局面や緊慢性の水疱形成といった典型的な臨床像をとらず、非典型的な臨床型と相関する可能性が示された。一方、DIF において IgG・C3 が DEJ に沈着する頻度は極めて高く、過去の報告通り IgG と C3 の病態への深い関与が示唆された。少数例で IgA と IgM の沈着が見られたものの、これらの臨床経過および治療成績への関与は見いだせず、BP の病態への関与は不明であった。

本研究における問題点としては、生体内での IgE の検出が、その総量の少なさゆえに困難であることが挙げられる。IgG に比べると IgE の量は極めて少量であり、DEJ に相当量が沈着しないと DIF で可視化できない可能性が予想された。

【結論】IgE の DEJ への沈着は 18%の症例で見られたが、IgE の沈着は BP の病勢や治療経過には関与しなかった。ただし、IgE が優位に沈着する症例では非特異的な臨床型と相関する可能性が示唆された。