

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	天疱瘡自己抗体はデスマグレインとデスマコリンのヘテロフィリック結合を直接阻害する
別タイトル	Pemphigus Vulgaris and Follicular IgG Autoantibodies Directly Block Heterophilic Transinteraction between Desmoglein and Desmocollin
作成者(著者)	石井,健
公開者	東邦大学医学会
発行日	2022.06.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 69(2). p.92-94.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	東邦医学会賞受賞記念講演要旨 令和3年度
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2021_066
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD24939573">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD24939573</a>

## 天疱瘡自己抗体はデスマogleインとデスマコリンの ヘテロフィリック結合を直接阻害する

石井 健

東邦大学医学部皮膚科学講座

**背景：**天疱瘡は、全身の皮膚と口腔粘膜に水疱、びらんを生じるIgG型の自己抗体を介する自己免疫性水疱症である。尋常性天疱瘡（pemphigus vulgaris：PV）の自己抗原はデスマゾームに局在するカドヘリン型の細胞接着因子のデスマogleイン（desmoglein：Dsg）3（と1）で、一方、落葉状天疱瘡（pemphigus foliaceus：PF）の自己抗原はDsg1である。PVは皮膚と口腔粘膜の基底層直上で水疱が生じるのに対して、PFは、皮膚の表皮浅層、顆粒層、角層下で水疱が生じる。

天疱瘡の水疱形成機序は未解決で大きく2つの説が考えられている。一つは、細胞内シグナルを介さずに自己抗体がDsg分子の接着面に結合することによる直接阻害により水疱形成に至るという説（Steric hindrance説）、もう一つは、抗体がDsgに付いた後、p38 MAPKに代表される様々な細胞内シグナルの活性化を介しDsgのエンドサイトーシスやDsgの分解などによりデスマゾーム接着の減弱が生じることにより間接的に水疱形成を誘導されるとの説が提唱されている。

今回の研究では、組換えDsgとデスマコリン（desmocollin, Dsc）を固相化したビーズ凝集法を開発し、天疱瘡の自己抗原であるDsgの接着は、Dsg同士よりもDsgとDscのヘテロフィリックな結合のほうが強固であることを確認した。また天疱瘡自己抗体が細胞内シグナルを介さずにDsgとDsc間のヘテロフィリック接着を直接阻害する機序が天疱瘡水疱形成にとって重要であることを示した。

**方法：**天疱瘡の自己抗原であるDsg1, Dsg3と、Dsc1, Dsc3の細胞外領域とIgGの定常領域とヒスチジンタグを結合した組換え蛋白を哺乳類細胞発現系を用いて作成した。プロシークエンスを予め欠失したプラスミドを作成し、成熟型Dsg, Dscを効率よく産生できるように工夫した。生成した組換え蛋白をプロテインGビーズに固相化し、ビーズ凝集反応で接着機能を解析する系を作成した（Fig. 1）。

**結果及び考案：**Dsg1のみを固相化したビーズ、Dsc1の

みを固相化したビーズでは弱い凝集しか認められないのに対し、両者を混合すると大きなビーズ凝集塊が認められた。このことからDsg同士、Dsc同士の接着よりも、Dsg1とDsc1のヘテロフィリックな結合のほうが強固であることが確認された（Fig. 2）。Dsg3, Dsc3でも同様の結果であった。

次に、PF血清8例とPV血清8例をDsg1/Dsc1ビーズ凝集法とDsg3/Dsc3のビーズ凝集法でそれぞれ検討したところ、全例でDsg/Dscのビーズ凝集が抑制された（Fig. 3）。天疱瘡血中にはDsgとDsc間のヘテロフィリックなトランス結合を細胞内シグナルを介さずに阻害する自己抗体があることが証明された。また、疾患活動性の強い時期、寛解期の血清で凝集抑制効果を比較してみると、ビーズ凝集抑制効果は寛解期で疾患活動性が強い時期より低下しているのが観察された。このことからDsg/Dscのヘテロフィリック接着を直接阻害する抗体が、天疱瘡の病態に関与していることが強く示唆された。

天疱瘡の水疱形成においてDsgの接着機能の直接阻害機序（Steric hindrance）が関与していることは、病的活性を持つ天疱瘡自己抗体の多くは、Dsgの接着面のあるアミノ末端のEC1領域を認識していること、Dsg1, Dsg3遺伝子欠失マウスでは天疱瘡と同様の表皮内水疱がみられることなどから推測されてきていたが直接の証明はなかった。今回の研究結果は、天疱瘡の水疱形成において抗体によるDsgとDscのヘテロフィリック接着の直接阻害が重要であることを直接的に証明することができた。

臨床応用としては、今回開発したビーズ凝集法は、天疱瘡の病勢を反映した検査法となる可能性がある。現在天疱瘡の疾患活動性の指標は、ELISAやCLEIA法で測定した抗体価が使用されている。抗体価は、抗原抗体反応を見るため、ときに、寛解期においても抗体価が高い症例があるなど疾患活動性と抗体価が一致しない症例も観察される。ビーズ凝集法はDsg/Dscの接着阻害活性を測定できるた

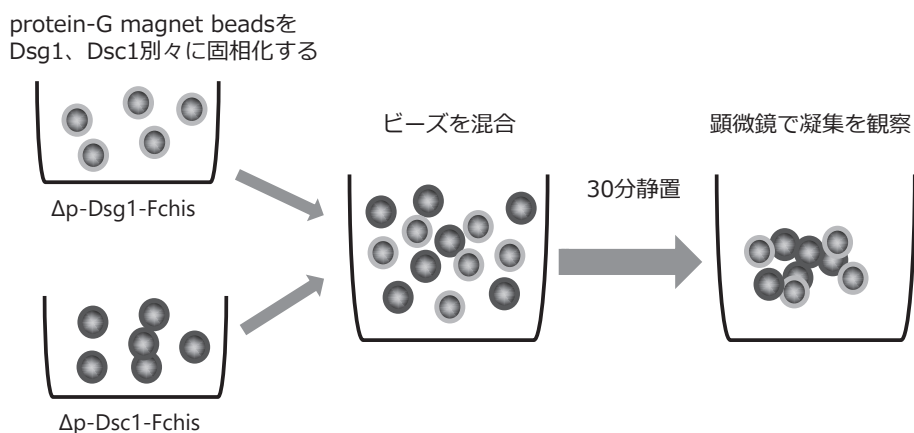


Fig. 1 組換えデスマグレインとデスマコリンを用いたビーズ凝集法

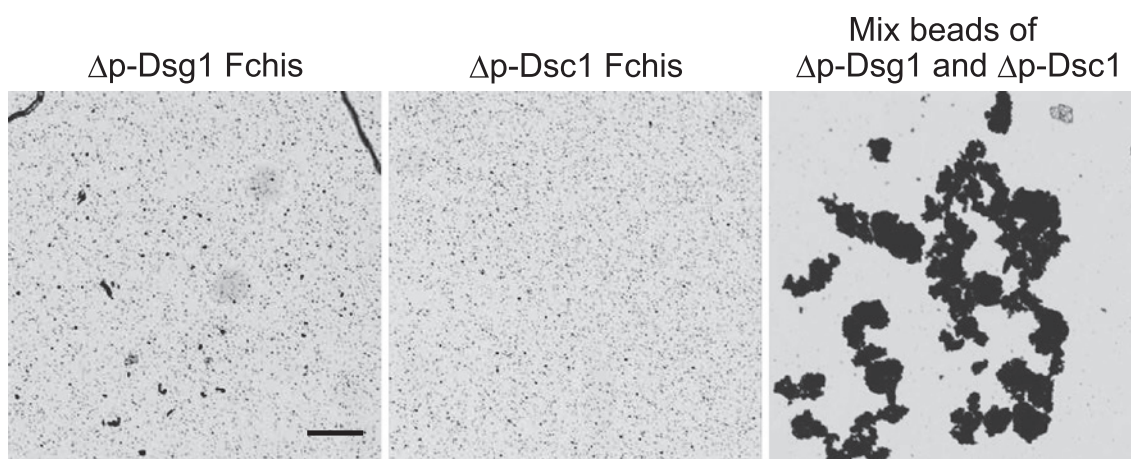


Fig. 2 Dsg と Dsc 間のヘテロフィリック結合のほうが Dsg 同士, Dsc 同士よりも接着が強固である. Dsg1 と Dsc1 ビーズを混合すると大きな凝集塊が認められる. (J Invest Dermatol. 2020, 140 (10): 1919-1926. から引用)

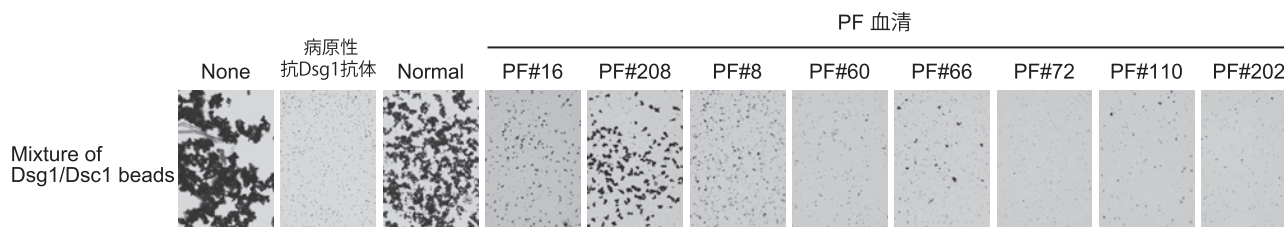


Fig. 3 落葉状天疱瘡 (PF) 患者 8 例の血清全例で, Dsg1/Dsc1 のビーズ凝集を抑制した. (J Invest Dermatol. 2020, 140 (10): 1919-1926. から引用)

め天疱瘡の疾患活動性のより良い評価法と使用できる可能性もあり, 現在検討中である.

本講演の要旨は J Invest Dermatol. 2020, 140 (10): 1919-1926.e7. doi: 10.1016/j.jid.2020.02.010. に掲載された内容である.

石井 健先生 略歴



- 1991年3月 慶應義塾大学医学部卒業  
1991年6月 東京都済生会中央病院内科研修  
1993年4月-1997年3月  
慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程  
1997年4月 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室助手  
1997年7月 東京都済生会中央病院皮膚科医員  
1999年7月 ノースウェスタン大学医学部病理学教室研究員  
2001年7月 帝京大学医学部附属市原病院助手  
2002年7月 東京電力病院皮膚科副科長  
2004年7月 ペンシルバニア大学皮膚科研究員  
2007年4月 慶應義塾大学医学部皮膚科助教  
2009年4月 慶應義塾大学医学部皮膚科講師  
2010年4月 帝京大学ちば総合医療センター皮膚科准教授  
2012年7月 東邦大学医学部皮膚科 (大森)准教授

DOI: 10.14994/tohoigaku.2021-066