

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	感覚統合科学領域 皮膚科学分野 氏名 古川 和仁
指導教授氏名	澤村 大輔
論文審査担当者	主 査 漆館 聡志 副 査 大山 力 副 査 藤井 穂高
(論文題目) Ultraviolet B irradiation leads to the development of experimental bullous pemphigoid targeting BPAG1e (中波長紫外線 (UVB) 照射は BPAG1e を標的とする実験的水疱性類天疱瘡の発症を誘導する)	
(論文審査の要旨) 900 字程度 水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid; BP) では、真皮表皮境界部 (dermal-epidermal junction; DEJ) のヘミデスモソームを構成する BP180 と BP230 (bullous pemphigoid antigen 1e; BPAG1e) に対する自己抗体が原因で表皮下水疱が形成される。近年抗 BPAG1e 抗体のみを有する BP 患者の存在が明らかになったが、その発症機序は不明な点も多い。本研究の目的は BPAG1e 型 BP の発症機序を解明することである。 まず BP モデルマウスにおけるサイトカイン発現について解析した。BP 様症状を呈するマウスは BP 様症状を呈さないマウスに比べ、血清 IL-6 濃度が有意に高かったが、IL-4、IL-17、IFN- γ には有意差がなかった。重度の皮膚症状を呈する BP マウスでは、血清 IL-6 値が有意に高く、早期に BP 様症状を発症した。さらに、脾臓細胞移植後の血清 IL-6 濃度を測定すると、BP 様症状を呈したマウスでは皮膚症状出現前から血清 IL-6 濃度が増加し、症状の発現まで徐々に増加したため、IL-6 は BP 発症を誘導すると考えられた。 次に、抗 BPAG1e 抗体の病原性を評価するために、BP モデルマウスのリンパ球を用いてハイブリドーマ細胞を作製した。BALB/c マウスにハイブリドーマ細胞を移植しただけでは BP 様の皮膚変化は見られなかった。次に、ハイブリドーマ細胞または SP2/0-Ag14 コントロール細胞のいずれかを投与し、3 日後に背部皮膚に 300 mJ/cm ² の UVB を照射、経時的に観察した。ハイブリドーマ細胞投与後 UVB 照射したマウスでは、BP 様皮膚症状、ならびに組織学的な表皮下水疱と DEJ の IgG 沈着が認められたが、UVB 非照射部位では同様の所見は見られなかった。免疫組織化学染色では、UVB 照射されたハイブリドーマ細胞投与マウスの表皮細胞やリンパ球で IL-6 の発現が誘導されており、UVB は IL-6 の発現上昇を介して BPAG1e を標的とした BP のトリガーとなりうることを示唆された。 本研究は、抗 BPAG1e 抗体の存在下で UVB による表皮下水疱の形成を実証した最初の報告であり、BP 発症機序の解明に寄与すると考えられるため学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Journal of Dermatological Science に受理 (R4 年 12 月)