

マルホ皮膚科セミナー

2021年8月23日放送

「第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ②

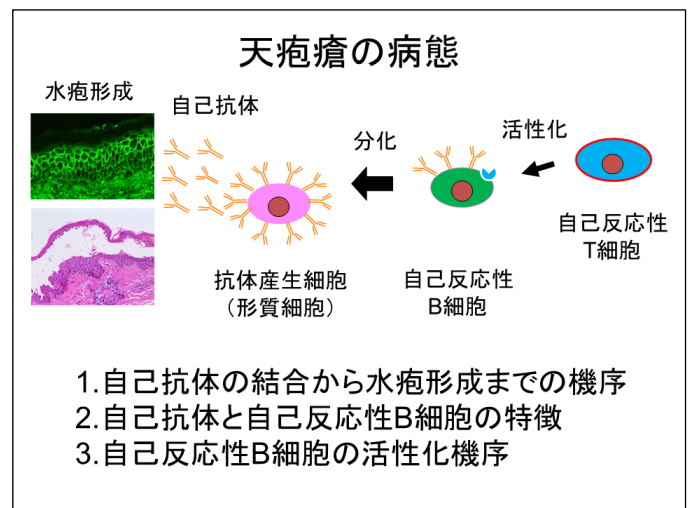
教育講演4 ここまでわかってきた天疱瘡」

東京女子医科大学 皮膚科
准教授 山上 淳

2021年4月に、慶應義塾大学から東京女子医科大学の皮膚科に異動した山上と申します。私は第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会で、「ここまでわかってきた天疱瘡」というテーマで教育講演をさせていただきました。本日はその講演内容にそって話を進めてまいりますので、よろしくお願いいたします。

天疱瘡の病態

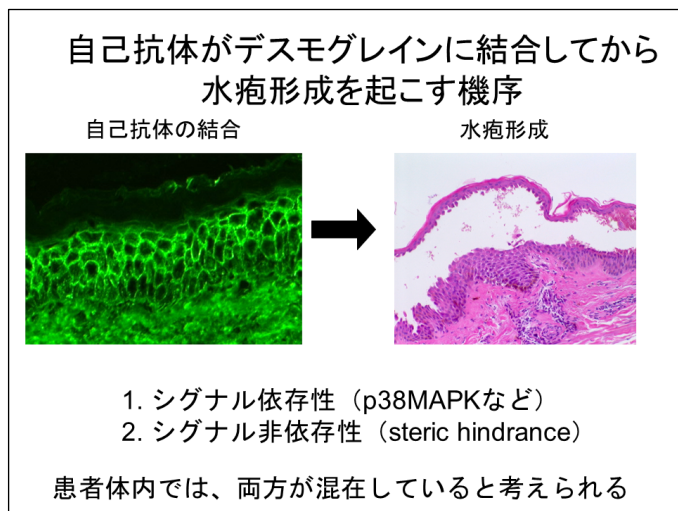
ご承知のように、天疱瘡は、表皮の細胞どうしの接着に關与するデスモグレインに対する自己抗体によって、表皮や粘膜上皮に水疱・びらんを起こす疾患です。なので天疱瘡患者さんの体内では、自己反応性T細胞によって活性化された自己反応性B細胞が抗体産生細胞に分化し、その抗体産生細胞によって産生された自己抗体が表皮細胞表面に結合して細胞間接着を阻害して水疱を起こしている、という病態の流れを理解しておくことが重要です。この抗体産生細胞は、形質細胞と言い換えてもよいと思います。この病態の流れは、いくつかのステップに分けて考えるとわかりやすいかもしれません。私は、3つのポイントに分けて考えるようにしています。すなわち、1つめは自己抗体が細胞表面のデスモグ



レインに結合してから水疱を起こすまで、2つめは自己反応性 B 細胞と自己抗体について、3つめは自己反応性 B 細胞の活性化です。

自己抗体の結合から水疱形成までの機序

まずは、1つめの自己抗体がデスモグレインに結合してから水疱を起こす機序について考えたいと思います。2020年10月に行われた日本皮膚科学会中部支部学術大会は web 開催となりましたが、本来は岐阜大学の清島真理子教授を会頭として岐阜で開催される予定でした。岐阜大学の先代の北島康雄教授は、天疱瘡の自己抗体による水疱形成機序について優れたモデルを提唱されました。細胞の表面に発現しているデスモグレインには、デスモソームを構成している分子と、デスモソームに組み込まれていないフリーな分子があり、その2つの状態が互いに入れ替わり平衡状態になっていると考えられています。自己抗体が、細胞表面のフリーなデスモグレイン分子に結合すると、エンドサイトーシスで細胞内に取り込まれることがわかっています。その結果、平衡状態が崩れてフリーのデスモグレイン分子を増やす方向に反応が進むため、デスモソームを形成するデスモグレイン分子が減り、デスモソームの細胞間接着機能が弱くなって水疱形成が起こると考えられます。その際に、デスモグレインのエンドサイトーシスに関わるシグナル伝達経路は重要であり、その代表的なものが P38MAPK です。天疱瘡の水疱形成機序におけるシグナル伝達については、当時 Emory 大学にいらした齋藤昌孝先生、Andrew Kowalczyk 先生たちが2012年に重要な知見を発表しています。P38MAPK などのシグナル伝達を阻害する化合物の存在下では、天疱瘡患者血清による表皮内水疱形成が阻害されるのに対して、デスモグレイン3に対するモノクローナル抗体である AK23 は、シグナル伝達が阻害されている状況下でも、天疱瘡と同様の棘融解を伴った水疱形成を再現できることが明らかになりました。このように、シグナル伝達に依存せず、分子間結合を立体的に障害することによって水疱を起こす機序を **steric hindrance** と呼びます。おそらく天疱瘡患者さんの血清中には、**steric hindrance** で水疱を起こす抗体と、細胞表面のデスモグレインに結合した後に、分子どうしをクラスタリングさせて、シグナル伝達を介したエンドサイトーシスによって細胞間接着を弱めて水疱を起こす抗体がポリクローナルに混在しており、シグナルに依存した系と依存しない系の両方が天疱瘡の病態に関与していると考えられます。



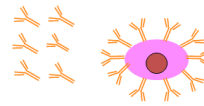
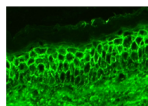
自己抗体と自己反応性 B 細胞の特徴

次に、天疱瘡を起こす自己抗体と、その産生に関わっている自己反応性 B 細胞の特徴について考えていきます。治療によって症状が出なくなった、いわゆる寛解期の患者さんの 40%程度で、血清中からデスモグレインに対する自己抗体が検出されることから、患者さんの体内のデスモグレインに対する自己抗体のすべてが同じように水疱を起こす訳ではなく、水疱を起こす能力も多様と考えられます。では、自己抗体の水疱を起こす能力、つまり病原性は、何によ

って決まるのでしょうか？私は、大きく 4つのポイントに分けられるのではないかと考えています。まず 1つめは、デスモグレインに対する自己抗体の量です。先ほど、約 40%の寛解期の天疱瘡患者さんで自己抗体が検出された、とお話ししましたが、そのすべての患者さんで、水疱がどんどんできる活動期での抗体価が寛解期の抗体価を大きく上回っていました。この結果から、天疱瘡の病勢において患者さんの体内の自己抗体の量が非常に重要ということがわかります。当然といえば当然ですね。2つめに、自己抗体がデスモグレイン分子のどの部分に結合するのか、つまりエピトープという概念があります。デスモグレインやデスモコリンの分子の立体構造、そしてどのように分子どうしが細胞接着に関わっているのか、その機構が完全に解明されているわけではありません。しかし、病原性の高いモノクローナル抗体は、細胞間接着に大きな役割を果たす N 末端に近い部分に結合することがわかってきています。このことから、抗体の性質を決める因子として、やはり結合部位エピトープは重要と考えられています。3つめとして、自己抗体のデスモグレイン分子との親和性も、水疱を起こす能力に影響すると考えられます。そして 4つめとして、自己抗体の組み合わせが挙げられます。つまり、ひとつひとつの自己抗体の水疱形成能力は高くなくても、多種類の抗体が組み合わせられることにより、デスモグレイン分子どうしのクラスタリングが誘導されてエンドサイトーシスが起りやすくなる、という機序です。今後の研究が進むことで、天疱瘡の自己抗体の病原性がどのように決まるのか、解明されることが期待されます。また、これらの自己抗体の産生の源になっている自己反応性 B 細胞が、天疱瘡の病態において必要不可欠な役割を果たしていることは、B 細胞を特異的に除去できる、リツキシマブなどの抗 CD20 抗体療法が奏効することからも間違いないと思います。天疱瘡患者でのデスモグレインに特異的に反応する B 細胞の解析については、私たちのグループも意欲的に研究を進めています。

天疱瘡の自己抗体の病原性決定因子

DsgIに結合する自己抗体



抗体産生細胞
(形質細胞)

1. 自己抗体の量(血清中の抗Dsg抗体価)
2. Dsg分子のどこに結合するのか？(Epitope)
3. Dsg分子との親和性(Affinity)
4. 抗体の組み合わせ(clusteringの起こしやすさ)

自己反応性 B 細胞の活性化機序

そして最後に、天疱瘡の病態の最も上流にあたる、自己反応性 B 細胞の活性化機序について考えていきます。慶應の高橋勇人先生、天谷雅行先生たちは、天疱瘡モデルマウスを用いて、自己抗体の産生には自己反応性 B 細胞だけではなく、自己反応性 T 細胞も必要であることを示しました。そして、一つの T 細胞のクローンが、複数種類の自己抗体の産生を促すことができることもわかりました。デスマグレインに対する抗体産生を誘導する T 細胞クローンの確立

は、その後のデスマグレインに特異的な T 細胞受容体のトランスジェニックマウスの作成などにつながり、天疱瘡における自己反応性 T 細胞の解析が続けられています。また最近では、自己免疫疾患の抗体産生における濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) の役割が注目されてきました。Tfh は、リンパ節の胚中心において B 細胞の分化・成熟・活性化に不可欠とされる T 細胞のサブセットです。2020 年に韓国の延世大学の Jong Hoon Kim 先生たちは、天疱瘡モデルマウスの作成において、CXCR5 陽性で inducible costimulator

(ICOS) を発現している Tfh と自己反応性 B 細胞の両方が必要であることを報告しました。さらに興味深いことに、ICOS の阻害薬を投与することにより、天疱瘡モデルマウスの病勢の進行を抑えることも示されています。今後、自己抗体産生を誘導する自己反応性 T 細胞の特定が進み、その役割が解明されれば、これまでにない新しい天疱瘡治療の標的としても期待が持てます。

以上、「ここまでわかってきた天疱瘡」というテーマで、主に天疱瘡の病態に関する研究の進展について、1.自己抗体の結合から水疱形成までの機序、2.自己抗体と自己反応性 B 細胞の特徴の検討、3.T 細胞による自己反応性 B 細胞の活性化機序、という 3つのポイントからお話しさせていただきました。

