




論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

④ ・ 乙	氏 名	Duerna Tie	
学 位 論 文 名	Bullous Pemphigoid IgG Induces Cell Dysfunction and Enhances the Motility of Epidermal Keratinocytes via Rac1/Proteasome Activation		
学位論文審査委員	主 査	原 田 守	  
	副 査	熊 倉 俊一	
	副 査	竹 谷 健	

論文審査の結果の要旨

水疱性類天疱瘡 bullous pemphigoid (BP) は高齢者に好発する自己免疫性水疱症で、表皮基底細胞に発現する 17 型コラゲン (ColXVII) に結合する IgG クラスの自己抗体が産生されることが原因である。ColXVII は表皮基底細胞と基底膜の接着に重要な役割をしており、IgG 自己抗体が ColXVII に結合することにより表皮下に水疱を形成する。水疱形成の機序として、ColXVII と IgG 自己抗体の免疫複合体が補体を活性化し、活性化補体により浸潤してくる顆粒球が水疱形成に関わっていると考えられてきた。近年、IgG 自己抗体が ColXVII に結合することにより基底細胞に発現した ColXVII の細胞内への取り込みが起こり、直接的に基底膜への接着が阻害されるとの理論が報告された。そこで申請者は、BP 患者の自己抗体 IgG (BP IgG) が基底細胞の機能や形態に直接影響を及ぼすかを検証する目的で、血漿交換を行った 3 名の BP 患者の血漿交換濾液から IgG を精製し、培養表皮角化細胞に添加して、その機能および形態学的変化を種々の方法で観察した。その結果、BP IgG を結合させた培養表皮角化細胞では、細胞表面の ColXVII に結合した BP IgG が細胞質に取り込まれ macropinosome を形成し、細胞膜の microvilli の分布異常や細胞内の空胞形成をきたし、それとともに培養ディッシュへの接着細胞数が減少することを見出した。さらに BP IgG を結合させた培養表皮角化細胞では、経時的に細胞質内 lysosome の形成、活性酸素の産生亢進、ミトコンドリアの形態異常、遊走能の亢進、死滅細胞数の増加が観察された。これらの観察から、BP IgG の ColXVII への結合は、macropinosome を形成し一部の培養表皮角化細胞に細胞死を誘導するが macropinosome への lysosome の会合が見られないことから、非アポトーシス機序の一つである oncosis を生じさせることが示唆された。さらに、macropinosome 形成を抑制する 3 種の阻害剤 (cytochalasin D、NSC23766、MG132) 添加の影響を調べたところ、BP IgG の細胞質への取り込みは cytochalasin D と NSC23766 で抑制され、細胞死は NSC23766、MG132 で抑制されることから、BP IgG の細胞障害作用は Rac1/proteasome 経路を介していると考えられた。以上より、本論文は、BP 患者の表皮下の水泡形成の新たな病態を明らかにした意義のある研究と考えられる。

最終試験または学力の確認の結果の要旨

申請者は、BP IgG を取り込んだ培養表皮角化細胞で生じる接着性の低下・運動性の亢進・機能不全・細胞死が BP 患者の表皮下の水泡形成に関与する可能性を解明した。質疑応答も的確で関連知識も十分あり、医学博士の学位に値すると判断した。(主査：原田 守)

申請者は、BP 患者の血清から分離した IgG を用いて、自己抗原となる ColXVII との結合を介した細胞応答を詳細に検討し、BP の病態形成についての新たな知見を示した。関連領域の豊富な見識も備えており、医学博士の学位授与に値すると判断した。(副査：熊倉俊一)

申請者は、BP の水疱形成の機序として、BP IgG が基底細胞に発現した ColXVII に直接結合して、細胞膜が構造変化を起こすこと、細胞の機能障害を誘導することを明らかにして、この機序に重要な macropinosome を阻害することで治療効果が得られる可能性も示した。本研究は BP の病因と治療開発に極めて重要な研究であり、周辺領域の知識も豊富であり学位授与に値すると判断した。(副査：竹谷 健)