

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 今西 明子 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 第 6217 号 |
| 授与報告番号 | 甲第 3502 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 27 年 3 月 31 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当者 |
| 学位論文名 | Anti-BP180-type Mucous Membrane Pemphigoid Immunoglobulin G Shows Heterogeneity of Internalization of BP180/Collagen XVII into Keratinocyte Cytoplasm (抗 BP180 型粘膜類天疱瘡患者 IgG は BP180/Collagen XVII の上皮細胞への内在化を起こす場合と起こさない場合がある) |
| 論文審査委員 | 主 査 鶴田 大輔 教授 副 査 河田 則文 教授 副 査 池田 一雄 教授 |

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

抗 BP180 (collagen XVII) 型粘膜類天疱瘡は、BP180 の C 末端に対する自己抗体 (BP180-MMP-IgG) を有する稀な自己免疫性水疱症であるが、その病態は明らかにされていない。我々は最近、水疱性類天疱瘡において、BP180 の NC16a ドメインに対する自己抗体が BP180 の内在化を誘導することを報告した。今回、抗 BP180 型粘膜類天疱瘡患者組織および BP180-MMP-IgG 投与上皮細胞で、BP180 の局在を調べた。

【方法】

抗 BP180 型粘膜類天疱瘡患者の皮膚組織における BP180 の局在を蛍光抗体法で観察した。また、BP180-MMP-IgG を投与した培養表皮角化細胞および培養口腔粘膜上皮細胞において、BP180 および IgG の局在を蛍光抗体法で検討した。さらに、GFP-BP180 vector を一過性に発現する培養ラット膀胱上皮細胞に BP180-MMP-IgG を投与し、その後の GFP-BP180 の挙動を live cell imaging にて経時的に観察した。

【結果】

患者皮膚組織の蛍光抗体法において、1 例で BP180 の上皮細胞への内在化を認め、他の 1 例では内在化を認めなかった。また、BP180-MMP-IgG を投与した培養表皮角化細胞および培養口腔粘膜上皮細胞の蛍光抗体法において、7 例中 3 例で BP180 の内在化を認め、4 例で内在化を認めなかった。内在化した BP180-MMP-IgG と BP180 は共局在を示した。さらに、live cell imaging においても、GFP-BP180 は、BP180-MMP-IgG 投与後に内在化するものと、内在化しないものがあった。

【結論】

抗 BP180 型粘膜類天疱瘡患者 IgG は BP180 (collagen XVII) の上皮細胞への内在化を起こす場合と起こさない場合がある。

論文審査の結果の要旨

抗 BP180 (collagen XVII) 型粘膜類天疱瘡は稀な自己免疫性水疱症であり、BP180 の C 末端に対する自己抗体 (BP180-MMP-IgG) を有することが知られているが、その病態は明らかにされていない。最近、水疱性類天疱瘡において、BP180 の NC16a ドメインに対する自己抗体が BP180 の内在化を誘導することが報告されている。本論文では、抗 BP180 型粘膜類天疱瘡患者組織および BP180-MMP-IgG 投与上皮細胞で、BP180 の局在を調べている。

抗 BP180 型粘膜類天疱瘡患者の皮膚組織における BP180 の局在を蛍光抗体法で観察している。また、BP180-MMP-IgG を投与した培養表皮角化細胞および培養口腔粘膜上皮細胞において、BP180 および IgG の局在を蛍光抗体法で検討している。さらに、GFP-BP180 vector を一過性に発現する培養ラット膀胱上皮細胞に BP180-MMP-IgG を投与し、その後の GFP-BP180 の挙動を live cell imaging にて経時的に観察している。

患者皮膚組織の蛍光抗体法において、1 例で BP180 の上皮細胞への内在化を認め、他の 1 例では内在化を認めないことが示された。また、BP180-MMP-IgG を投与した培養表皮角化細胞および培養口腔粘膜上皮細胞の蛍光抗体法において、7 例中 3 例で BP180 の内在化を認め、4 例で内在化を認めないことが示された。さらに、live cell imaging においても、GFP-BP180 は、BP180-MMP-IgG 投与後に内在化するものと、内在化をしないものがあることが示された。以上より、BP180-MMP-IgG は BP180 の上皮細胞への内在化を起こす場合と起こさない場合があることが示された。

以上のように、本研究は抗 BP180 型粘膜類天疱瘡のメカニズムを BP180 の内在化という視点から検討し、その病態解明、将来の治療法の確立に大きく貢献したと考えられる。よって、著者は博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと判定された。