

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月20日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10138

研究課題名(和文)線状IgA水疱性皮膚症の自己抗原の多様性に起因する病態の解明

研究課題名(英文)An analysis of various autoantibodies in linear IgA bullous dermatosis

研究代表者

大畑 千佳 (Ohata, Chika)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：70362712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：近年、水疱性類天疱瘡でIgE抗体の関与が指摘されている(Ma L, et al. J Dermatol Sci 2015)。線状IgA水疱性皮膚症において、IgE抗体はこれまでに検討されることがないため、関連性を明らかにするために、IgEを用いた蛍光抗体間接法およびBP180NC16a、BP180C末端、BP230、VII型コラーゲン、ラミニン332のIgE ELISAを行った。その結果、BP180NC16a、BP230、BP180C末端に対するIgE抗体を有する症例が2-8%見られた。IgEの蛍光抗体間接法は32%で陽性であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫性水疱症は全身に水疱が生じる難治性、致死的な自己免疫疾患である。代表的な疾患は水疱性類天疱瘡であり、線状IgA水疱性皮膚症はその類縁疾患である。自己免疫性水疱症の原因は自己抗体で、線状IgA水疱性皮膚症では複数のIgA抗体が同定されている。類縁の水疱性類天疱瘡の自己抗体はIgG抗体であるが、IgG抗体以外にIgE抗体が関与していることが近年明らかになった。線状IgA水疱性皮膚症についてもIgE抗体の関与が推測された。本研究では患者血清を用いて、IgE抗体が存在することを明らかにした。難治性の線状IgA水疱性皮膚症でIgE抗体をターゲットにした治療法が期待できることを示唆する結果である。

研究成果の概要(英文)：Recently, IgE autoantibodies have been identified in bullous pemphigoid, which is one of the autoimmune bullous diseases (Ma L, et al. J Dermatol Sci 2015, Moriuchi R, et al, J Dermatol Sci 2015). Because linear IgA bullous dermatosis (LABD) is another autoimmune bullous disease and has many similarities with bullous pemphigoid, the possibility that patients with LABD have IgE autoantibodies was considered. We studied approximately 100 sera of LABD in terms of IgE autoantibody. Indirect immunofluorescence of normal human skin sections revealed IgE antibodies to the basement membrane zone of human skin in 32% of patients. Enzyme-linked immunosorbent assays revealed elevated indices of IgE anti-BP180NC16a antibodies, anti-BP180C terminal antibodies, anti-BP230 antibodies, and anti-collagen VII antibodies in 2-8% of patients.

研究分野：自己免疫性水疱症(特に疱疹状皮膚炎)・乾癬・皮膚病理

キーワード：線状IgA水疱性皮膚症 ELISA 免疫プロット IgG, IgE

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

線状 IgA 水疱性皮膚症は IgA 抗基底膜抗体を有する自己免疫性水疱症の一種であり、様々な抗原が報告されている。線状 IgA 水疱性皮膚症では蛍光抗体直接法で基底膜に IgA の沈着を認め IgG の沈着は認められない。しかし、蛍光抗体間接法、表皮抽出液、真皮抽出液、BP180NC16a リコンビナントタンパク、BP180C 末端、HaCaT 培養上清、Laminin332 を用いた免疫プロット、BP180NC16a、BP180C 末端、BP230 の IgG ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)で IgG 抗体が検出されることがある。

近年、類縁疾患である水疱性類天疱瘡で IgE 抗体の関与が指摘されている(Ma L, et al. J Dermatol Sci 2015, Moriuchi R, et al, J Dermatol Sci 2015)。線状 IgA 水疱性皮膚症において、IgE 抗体はこれまでに検討されたことがない。IgG 抗体と同様に、線状 IgA 水疱性皮膚症において、IgE 抗体が検出される可能性が推測された。

2. 研究の目的

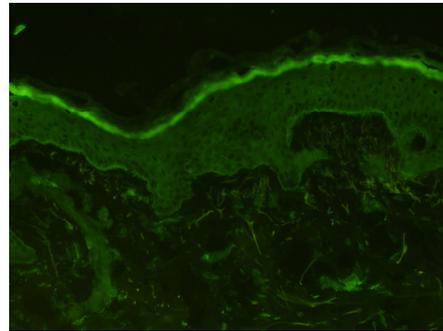
本研究では、線状 IgA 水疱性皮膚症において、IgE 抗体の関与について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、約 100 名の線状 IgA 水疱性皮膚症の血清に対して、IgE を用いた蛍光抗体間接法および BP180NC16a、BP180C 末端、BP230、VII 型コラーゲン、ラミニン 332 の IgE ELISA を行った。対象の血清に関して、すでに IgG 抗体の関与に関して報告している (Ohata C, et al. Br J Dermatol 2017: 152-157.)。線状 IgA 水疱性皮膚症では、免疫プロット法と ELISA にて約半数に IgG 抗体を認めた。

4. 研究成果

BP180NC16a、BP230、BP180C 末端に対する IgE 抗体を有する症例はそれぞれ、3.1%、2.1%、8.2%見られた。VII 型コラーゲン、ラミニン 332 については全例陰性であった。また、IgE の蛍光抗体間接法は 32%で陽性であった。いずれかの検査で IgE 抗体が陽性になったものは 38.1%であった。(右図：蛍光抗体間接法で IgE が基底膜に沈着)



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

[Koga H](#), [Teye K](#), [Ishii N](#), et al. High Index Values of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for BP180 at Baseline Predict Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 139.

[Ohata C](#), [Koga H](#), [Saruta H](#), et al. Bacteremia in autoimmune bullous disease patients undergoing double-filtration plasmapheresis. *J Dermatolog Treat*. 2018: 1-3.

[Koga H](#), [Ishii N](#), [Ohata C](#) et al. Bullous pemphigoid in a mother (DQB1*03:01:01) and daughter (DRB1*11:01) receiving antidiabetic drugs. *Eur J Dermatol* 2018; 28: 131-3.

[Nakama K](#), [Koga H](#), [Ishii N](#) et al. Clinical and Immunological Profiles of 14 Patients With Bullous Pemphigoid Without IgG Autoantibodies to the BP180 NC16A Domain. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 347-50.

[Ohata C](#), [Ishii N](#), [Koga H](#), [Nakama T](#). A clinical and serological study of linear IgA bullous dermatosis without linear immunoglobulin deposition other than IgA at the basement membrane zone using direct immunofluorescence. *Br J Dermatol*. 2016. Dec 11. doi: 10.1111/bjd.15232.

[Ohata C](#). Dermatitis herpetiformis: A cutaneous gluten-related disorder with possible exception in Asian patients. *J Dermatol Res Ther* 2016; 2: 039.

[学会発表](計 4 件)

[Chika Ohata](#) "Advances in diagnosis of autoimmune vesiculobullous diseases" The annual Conference of Dermatopathology Society of India 2018.12.8 Mumbai, India

[Chika Ohata](#), [Hiroshi Koga](#), [Hiroshi Saruta](#), [Norito Ishii](#), [Takekuni Nakama](#). Bacteremia in autoimmune bullous disease cases undergoing double-filtration plasmapheresis. 76th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. February 16-20, 2018. San

Diego, CA. USA

Chika Ohata, Norito Ishii, Hiroshi Koga, Takekuni Nakama. Reappraisal of the histopathological features of pemphigus and pemphigoid Pathogenesis of pemphigus and pemphigoid 2016. September 5-7. Munich Germany

Chika Ohata, Eri Katayama, Hiroshi Saruta, Aya Nanri, Takekuni Nakama. Syringomatous carcinoma with vascular wall invasion. XXXVII Symposium of the International Society of Dermatopathology. October 6-8, 2016. Lima Peru

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:石井 文人

ローマ字氏名:(ISHII Norito)

所属研究機関名:久留米大学

部局名:医学部

職名:准教授

研究者番号(8桁):80330827

研究分担者氏名:古賀 浩嗣

ローマ字氏名:(KOGA, Hiroshi)

所属研究機関名:久留米大学

部局名:医学部

職名:講師

研究者番号(8桁):40461412

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。