

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860975

研究課題名(和文)皮膚エリテマトーデスにおけるループスバンドと抗基底膜抗体の相関

研究課題名(英文) Relationship between lupus band and anti-basement membrane antibodies in cutaneous lupus erythematosus

研究代表者

永田 寛 (NAGATA, Hiroshi)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：80624098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：円盤状ループスエリテマトーデス(DLE) 9例と水疱性類天疱瘡(BP) 29例のループスバンドテストの結果を比較した。表皮基底膜部ではIgGはBPで有意に高頻度に陽性となり、IgAとIgMはDLEで有意に高頻度に陽性となった。また毛包基底膜部でも、IgAとIgMがDLEで有意に高頻度に陽性となった。ループスエリテマトーデスの患者血清中に自己免疫性水疱症で検出される抗基底膜抗体が存在する場合、BPなどの自己免疫水疱症との鑑別、もしくは合併の可能性について検討する必要があるが、ループスバンドの結果は鑑別および合併の可能性の有無について有用な情報を提供すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Although DIF has been generally performed in DLE (as lupus band test) and BP, contrasting features has not been reported. In some patients with lupus erythematosus, who have autoantibodies for BP, it may be difficult to discriminate LE from BP. We studied DIF of lesional skins in 9 patients with DLE and 29 patients with BP and disclosed the difference between these 2 diseases. IgG deposition was significantly more frequent at the epidermal BMZ in the BP group than in the DLE group; however, IgA and IgM depositions were significantly more frequent at both the epidermal and follicular BMZs in the DLE group than in the BP group.

研究分野：皮膚科学

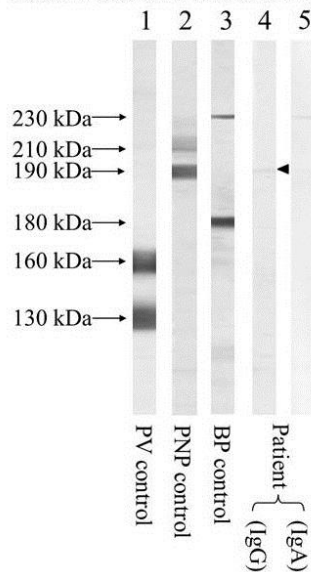
キーワード：ループスエリテマトーデス 円盤状ループスエリテマトーデス ループスバンドテスト 基底膜 表皮  
毛包上皮 免疫グロブリン 水疱性類天疱瘡

### 1. 研究開始当初の背景

1963年にBurnhamらがループスエリテマトーデスの病変部皮膚の表皮基底膜に免疫グロブリンと補体が沈着することを見出してから、この現象はループスバンドテストと呼ばれている。全身性エリテマトーデス (SLE) の患者では皮疹がない皮膚でもこの現象が見られ、他のタイプのループスエリテマトーデスではそのようなことがないため、SLE とその他のループスエリテマトーデスを区別するために有用とされている。狭義のループスバンドテストはこのように無疹部の表皮基底膜での免疫グロブリンと補体沈着をさすが、広義のループスバンドテストは病変部の表皮基底膜での免疫グロブリンと補体沈着を指す。その後、ループスエリテマトーデス以外の疾患でも表皮基底膜に免疫グロブリンと補体が沈着することが報告されている。

ループスエリテマトーデスでループスバンドテストが陽性になる機序は明らかにされてはいないが、type VII コラーゲンとループスバンドが co-localize することが報告されている (Alahlafi AM et al, 2004)。また、亜急性皮膚ループスエリテマトーデスと円盤状ループスエリテマトーデス (DLE) の患者で臨床的に水疱がないにもかかわらず、抗 BP230 抗体が検出されている (Ishikawa O et al, 1997)。また、水疱性 SLE の患者で IgG と IgA の抗 BP230

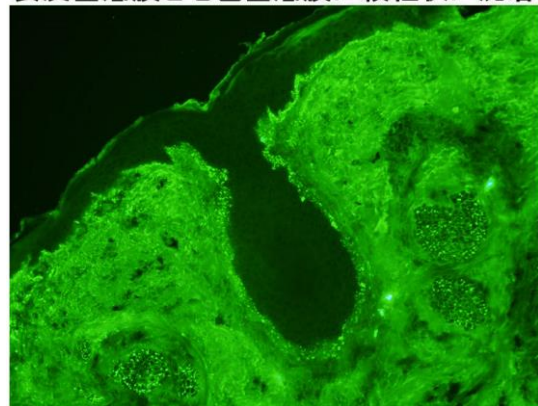
図1 DLE患者血清で行った表皮抽出液を用いた免疫ブロット



抗体、抗ラミニン 332 抗体、抗ラミニン 6 抗体、抗 type VII コラーゲン抗体が存在することが報告されている (Chan LS et al, 1999)。このように水疱症の自己抗体とループスバンドには関連があることが推察されるが、その機序としては SLE に特異的な抗基底膜抗体から epitope spreading が生じて血中に自己免疫性水疱症のときに出現する抗体が出現するようになったという可能性と SLE による免疫異常で自己免疫性水疱症が新たに引き起こされたという可能性が指摘されている。

我々の予備実験でも、臨床的に水疱がない DLE の患者血清で、免疫ブロットと enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で IgA 抗 BP230 抗体が検出された (図 1)。また、この予備実験で DLE のループスバンドテストを行ったところ、表皮だけでなく、毛包の基底膜に免疫グロブリンと補体の沈着が観察された。沈着パターンは線状ではなく顆粒状であった (図 2)。DLE のループスバンドテストで毛包の基底膜に陽性所見が見られること、線状ではなく顆粒状沈着が見られることはこれまでほとんど報告されていない。

図2 DLEのループスバンドテスト(IgG): 表皮基底膜と毛包基底膜に顆粒状に沈着



### 2. 研究の目的

まず、ループスエリテマトーデスに関するループスバンドの検討を行う。そして、抗基底膜抗体との関連を調べる。次に、表皮基底膜に炎症が波及している炎症性皮膚疾患、特に自己免疫性水疱症についてループスバン

ドの検討を行う。

また、ループスエリテマトーデスで見られた毛包の基底膜でのループスバンドの所見がそれ以外の疾患でも見られるのかどうかも検討する。

### 3. 研究の方法

平成 25 年度は全身性エリテマトーデス (SLE)、円盤状エリテマトーデス (DLE) の病変部凍結皮膚を用いて、IgG、IgA、IgM、IgE、C3 の蛍光抗体染色 (ループスバンドテスト) を行い、免疫グロブリンの沈着パターン (線状 or 顆粒状) を調べた。

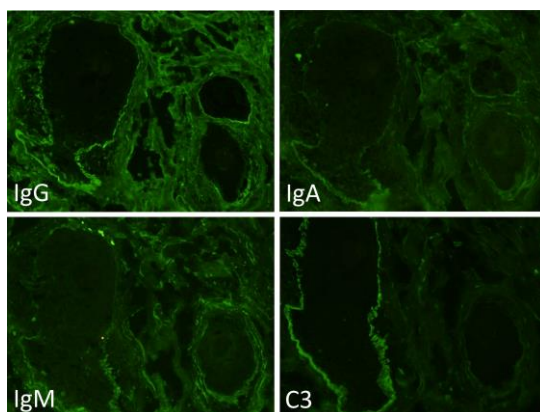
また、毛包の基底膜でのループスバンドについても評価した。平成 26 年度は DLE のサンプルを増やし、水疱性類天疱瘡 (BP) のループスバンドテストの結果と陽性率や沈着パターンについて比較した。

### 4. 研究成果

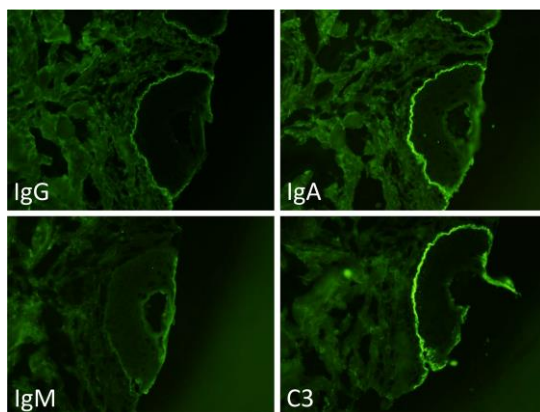
H25 年度は円盤状ループスエリテマトーデス (DLE) 5 例についてループスバンドテストを行い検討した。その結果、表皮基底膜部に顆粒状もしくは線状の IgG 沈着を 1 例、3 例に、顆粒状もしくは線状の IgA 沈着を 2 例、2 例に、顆粒状もしくは線状の IgM 沈着を 2 例、3 例に、顆粒状もしくは線状の C3 沈着を 0 例、4 例に認めた。毛包上皮の基底膜部についても顆粒状もしくは線状の IgG 沈着を 3 例、2 例に、顆粒状もしくは線状の IgA 沈着を 2 例、2 例に、顆粒状もしくは線状の IgM 沈着を 3 例、2 例に、顆粒状もしくは線状の C3 沈着を 3 例、2 例に認めた。

H26 年度は DLE 9 例と水疱性類天疱瘡 (BP) 29 例のループスバンドテストの結果を比較した。その結果表皮基底膜部では IgG は BP で有意に高頻度に陽性となり、IgA と IgM は DLE で有意に高頻度に陽性となった。また、陽性になる免疫グロブリンの数は DLE で有意に多く平均 3.22 であった。同様の検討を 6

例の DLE と 14 例の BP の毛包基底膜部で行ったところ、IgA と IgM が DLE で有意に高頻度に陽性となり、陽性になる免疫グロブリンの数は DLE で有意に多く平均 3.50 であった。ループスエリテマトーデスの患者血清中に自己免疫性水疱症で検出される抗基底膜抗体が存在する場合、BP などの自己免疫水疱症との鑑別、もしくは合併の可能性について検討する必要があるが、ループスバンドの結果は鑑別および合併の可能性の有無について有用な情報を提供すると考えられる。



〈DLE の毛包部における DIF の結果〉



〈BP の毛包部における DIF の結果〉

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

① Ohata C, Ohyama B, Nagata H, Furumura M, Nakama T. Comparative study of direct immunofluorescence in discoid lupus erythematosus and bullous pemphigoid. Am

J Dermatopathol. 2015, in press. (査読有)  
doi: 10.1097/DAD.0000000000000387

②Ohata C, Matsuda M, Hamada T, Shintani T, Muto I, Nagata H, Furumura M, Nakama T. Loss of heterozygosity in a case of glomovenous malformations. J Dermatol. 2015 42(6):646-7. (査読有)  
doi: 10.1111/1346-8138.12849.

③ Yoshida Y, Tsuruta D, Nagata H, Ishii N, Nakama T, Yomoda M, Furumura M, Ohata C, Hashimoto T. Second reported case of unilateral angiokeratoma of the vulva. J Dermatol. 2013 40(9): 736-4. (査読有)  
doi: 10.1111/1346-8138.12245.

[学会発表] (計 4 件)

①永田寛, 猿田寛, 清永千晶, 田中佳世, 十亀良介, 大畑千佳, 古村南夫, 名嘉眞武国. Trichosporon asahii による深在性真菌症を合併した水疱性類天疱瘡患者の 1 例. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2014 年 11 月 8 - 9 日, アルファあなぶきホール, 高松市)

②永田寛, 猿田寛, 清永千晶, 田中佳世, 大畑千佳, 古村南夫, 橋本隆. Trichosporon asahii による深在性真菌症を合併した水疱性類天疱瘡患者の 1 例. 第 78 回九州真菌懇話会 (2014 年 6 月 29 日, 熊本森都心プラザ, 熊本市)

③武藤一考, 猿田寛, 永田寛, 井上義彦, 大畑千佳, 森崎隆, 日浦梓, 大原國章, 橋本隆. セツキシマブが有効であった治療抵抗性有棘細胞癌の 1 例. 第 29 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 (2013 年 8 月 9-10 日, 甲府富士屋ホテル, 甲府市)

④谷直実, 濱田尚宏, 永田寛, 大畑千佳, 古村南夫, 名嘉眞武国, 橋本隆. Self-healing Langerhans cell histiocytosis の 2 例. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日, パシフィコ横浜, 横浜市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

永田 寛 (NAGATA Hiroshi)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 80624098