

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15419

研究課題名(和文)ミスフォールドHLAによる皮膚疾患発症機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of novel pathogenic mechanism for skin diseases related to misfolded HLA

研究代表者

荒瀬 規子(Noriko, Arase)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30360481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは細胞内のミスフォールド蛋白質がHLAクラスII分子と会合し、この複合体に対する自己抗体が種々の自己免疫疾患で自己抗体の標的分子となることを明らかにした。さらに原因不明の難治性皮膚潰瘍患者の27%に 2GPI/HLAクラスII複合体抗体を見出した。また 2GPI/HLAクラスII複合体が患者の潰瘍出現前の皮膚組織に認められた。以上より一部の慢性皮膚潰瘍患者において 2GPI/HLAクラスII複合体抗体が慢性皮膚潰瘍の発症機構に関わる可能性が考えられた。さらにミスフォールドHLAクラスI/HLAクラスII複合体に対する抗体のある皮膚疾患で見出しさらに他疾患でも見つかる可能性があった。

研究成果の概要(英文)：Our research revealed that cellular misfolded proteins associated with HLA Class II, and the autoantibodies against these complexes seems to have pathogenic roles in certain autoimmune diseases. Chronic ulcers are sometimes idiopathic and intractable. When we analyzed chronic ulcer patients who were not diagnosed as antiphospholipid syndrome, 27% of the patients possessed anti- 2GPI/HLA-DR complex Abs. Furthermore, 2GPI/HLA-DR complexes were observed in the skin region prior to ulceration. These results shows that anti- 2GPI/HLA-DR complex Abs plays an important role in intractable chronic ulcers. Antibodies against misfolded HLA Class I/HLA Class II complex are observed in a certain skin disease, and these antibodies are considered to be found in other skin diseases.

研究分野：皮膚科学

キーワード：2GPI HLA Class II ulcer autoantibody

1. 研究開始当初の背景

申請者はミスフォールドした HLA クラス I が HLA クラス II 分子と会合して細胞表面に発現することを発見した。その後 HLA クラス II と会合するのは HLA クラス I ばかりではなく他のいくつかのミスフォールド蛋白も HLA クラス II と会合することが判明し、その一つが IgG 重鎖だった。

さらに HLA-DR/IgG 重鎖/複合体はリウマトイド因子の標的抗原であり、HLA-DR/IgG 複合体に対する関節リウマチ患者血清中の自己抗体の反応しやすさが HLA クラス II の関節リウマチ疾患感受性と相関することが明らかとなった。同様な自己抗体産生機序が抗リン脂質抗体症候群の HLA クラス II/2GPI 複合体でも証明された。以上より HLA クラス II 分子/ミスフォールド蛋白複合体は自己免疫疾患の病態に深く関与する事が予測された。

一方ある種の皮膚疾患において HLA クラス II と会合した HLA クラス I に対する自己抗体の存在が判明したことから皮膚疾患における HLA クラス II/HLA クラス I 複合体抗体の意義を解析しようと考えた。

2. 研究の目的

ある皮膚疾患で一部の患者に HLA クラス II/HLA クラス I 複合体抗体を検出したが、検出しない患者も存在した。また希少疾患のため同意書を取得した検体の確保が難しかった。一方 HLA クラス II/ミスフォールド蛋白に対する自己抗体が自己免疫疾患において非常に重要な意義を有することが判明したことから、種々の皮膚疾患において HLA クラス II/ミスフォールド蛋白の意義を検討した。

3. 研究の方法

HLA クラス II/ミスフォールド蛋白を発現させた細胞に対して、種々の皮膚疾患患者の血清を反応させ、コントロール血清と比較した。また、HLA クラス II/ミスフォールド蛋白複合体を皮膚疾患患者組織で検出した。

4. 研究成果

原因不明の慢性皮膚潰瘍患者の約 3 割で HLA-DR/ 2GPI 抗体が上昇していることが明らかになった。これらの患者は全て通常の 2GPI 抗体、カルジオリピン抗体、lupus anti-coagulant はほぼ陰性だったため抗リン脂質抗体症候群とは診断されていない患者だった。

本抗体陽性の慢性皮膚潰瘍患者の臨床症状を分類すると、リベド血管症に皮膚潰瘍を伴った患者、趾端壊疽と皮膚潰瘍を合併した患者で本抗体陽性患者が多く認められた。また、臨床的に結節性多発動脈炎が疑われながら皮膚生検で動脈炎所見が見つからなかった患者、基礎疾患を持たない患者等にも本抗体陽性例が認められた。

一部の患者において皮膚潰瘍形成前の皮膚組織で HLA-DR/ 2GPI 複合体抗体が認められ自己抗体のターゲットとなる可能性

が考えられた。以上より原因不明の慢性皮膚潰瘍患者において HLA-DR/ 2GPI 複合体抗体を検出することが非常に重要であると考えられた。

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 8 件)

Possible involvement of CCR4+ CD8+ T cells and elevated plasma CCL22 and CCL17 in patients with rhododendrol-induced leukoderma. Nishioka M, Tanemura A, Yang L, Tanaka A, Arase N, Katayama I. 2015 *J Dermatol Sci*. 77(3) 188-190.

β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, Arase H. 2015 *Blood* 125(18) 2835-44.

Cellular misfolded proteins rescued from degradation by MHC class II molecules are possible targets for autoimmune diseases. Arase N, Arase H. 2015 *J Biochem*. 158(5) 367-372.

ミスフォールドタンパク質/主要組織適合抗原複合体と自己免疫疾患 荒瀬規子, 荒瀬尚 2016 **日本臨床** 74(2) 359-368.

Microbially cleaved immunoglobulins are sensed by the innate immune receptor LILRA2. Hirayasu K, Saito F, Suenaga T, Shida K, Arase N, Oikawa K, Yamaoka T, Murota H, Chibana H, Nakagawa I, Kubori T, Nagai H, Nakamaru Y, Katayama I, Colonna M, Arase H 2016 *Nature Microbiology* 1.

The effect of rhododendrol inhibition of NF- κ B on melanocytes in the presence of tyrosinase. Arase N, Yang L, Tanemura A, Yang F, Suenaga T, Arase H, Katayama I. 2016 *J Dermatol Sci*. 83(2) 157-159.

Myeloperoxidase / HLA Class II Complexes Recognized by Autoantibodies in Microscopic Polyangiitis. Hiwa R, Ohmura K, Arase N, Jin H, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Terao C, Atsumi T, Iwatani H, Mimori T, Arase H. 2017 *Arthritis Rheumatol*. 69(10):2069-2080.

Novel autoantibody against the β 2-glycoprotein I/human leucocyte antigen-DR complex in patients with refractory cutaneous ulcers. Arase N, Tanimura K, Jin H, Yamaoka T, Kishibe M, Nishioka M, Kiyohara E, Tani M, Matsuoka S, Ohmura K, Takasugi K, Yamamoto T, Murota H, Arase H, Katayama I. 2018 *Br J Dermatol*. 178(1):272-275.

〔学会発表〕(計 14 件)

Novel autoantibody against the β 2GPI/HLA-DR complex in patients with refractory cutaneous ulcerations. Arase N, Jin H, Tanimura K, Yamaoka T, Kiyohara E, Ohmura K, Murota H, Arase H, Katayama I 2015 **14th International Workshop on Langerhans Cells**.

ミスフォールドタンパク質-HLA クラス II 複合体と自己免疫疾患-原因不明難治性皮膚潰瘍症例での β 2GPI/HLA-DR 複合体抗体の検討- 荒瀬規子, Hui Jin, 谷村憲司, 山岡俊文, 室田浩之, 荒瀬尚, 片山一朗 2015 **第22回分子皮膚科学フォーラム**

Presence of anti- β 2GPI/HLA-DR complex autoantibodies in the non-APS patients with recurrent limb ulcerations. Arase N, Tanimura K, Hui J, Matsuoka S, Yamaoka T, Nishioka M, Kiyohara E, Tani M, Ohmura K, Murota H, Arase H, Katayama I 2015 **日本研究皮膚科学会 第40回学術大会・総会**

難治性口ドデノール誘発性脱色素斑患者9例の臨床的検討 高橋 彩, 楊 飛, 楊 伶俐, 永田由子, 西岡めぐみ, 荒瀬規子, 種村 篤, 片山一朗 2015 **第67回 日本皮膚科学会西部支部学術大会**

メラノーマに対する HVJ-E の抗腫瘍効果: ライブイメージングで見たそのメカニズム 楊 伶俐, 荒瀬規子, 山岡俊文, 楊 飛, 金田真理, 種村 篤, 室田浩之, 片山一朗 2015 **第405回日本皮膚科学会北海道地方会**

MHC class II molecules expose autoantibody epitopes on autoantigens. Hiwa R, Ohmura K, Arase N, Jin H, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Iwatani H, Atsumi T, Terao C, Mimori T, Arase H 2015 **第44回日本免疫学会学術集会**

MHC class II molecules expose autoantibody epitopes on autoantigens. Jin H, Arase N, Matsuoka S, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Sasazuki T, Arase H 2015 **第44回日本免疫学会学術集会**

MPO/HLA class II 複合体は顕微鏡的多発血管炎における自己抗体の標的である 日和良介, 大村浩一郎, 荒瀬規子, 金暉, 平安恒幸, 香山雅子, 末永忠広, 齋藤史路, 岩谷博次, 渥美達也, 寺尾知可史, 三森経世, 荒瀬尚 2015 **第43回日本臨床免疫学会総会**

DIR is an innate immune sensor for microbially cleaved immunoglobulins. Hirayasu K, Saito F, Suenaga T, Shida K, Arase N, Oikawa K, Yamaoka T, Murota H, Chibana H, Nakagawa I, Kubori T, Nagai H, Nakamaru Y, Katayama I, Colonna M, Arase H 2015 **第44回日本免疫学会学術集会**

Novel Autoantibody against the β 2GPI/HLA-DR Complex in Patients with Refractory Cutaneous Ulcerations. Arase N, Jin H, Tanimura K, Matsuoka S, Yamaoka T, Nishioka M, Kiyohara E, Tani M,

Ohmura K, Murota H, Arase H, Katayama I 2016 **15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies**

口ドデノール白斑発症機構の解析 荒瀬規子 種村 篤 楊伶俐 楊飛 西岡めぐみ 高橋彩 片山一朗 2016 **第27回日本色素細胞学会**

Novel Autoantibody against neo-self β 2-glycoprotein I/HLA-DR Complex. Arase N, Jin H, Tanimura K, Matsuoka S, Ohmura K, Murota H, Katayama I, Arase H 2016 **第45回日本免疫学会学術集会**

Immunological analysis of the patients with vitiligo vulgaris and rhododendrol- induced leukoderma. Arase N, Tanemura A, Yang L, Jin H, Nishioka M, Yang F, Aoyama Y, Suenaga T, Arase H, Katayama I 2016 **第41回日本研究皮膚科学会総会**

口ドデノールによる白斑症状の免疫学的機序に関する研究 荒瀬規子 2016 **第115回皮膚科学会総会**

〔図書〕(計 1件)

荒瀬規子 片山一朗 手湿疹治療の現状 **WHAT'S NEW in 皮膚科学** 2016-2017

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

荒瀬 規子 (ARASE, Noriko)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 30360481

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

片山 一郎 (KATAYAMA, Ichiro)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80191980

小豆澤 宏明 (AZUKIZAWA, Hiroaki)

奈良県立医科大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：10379240

荒瀬 尚 (ARASE, Hisashi)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：10261900

(4)研究協力者

()