

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第 4632 号	氏名	船越 建
------	----------------	----	------

論文審査担当者 主査 皮膚科学 天谷 雅行
内科学 竹内 勤 微生物学・免疫学 吉村 昭彦
先端医科学 河上 裕

学力確認担当者：岡野 栄之

審査委員長：竹内 勤

試問日：平成25年 7月25日

(論文審査の要旨)

論文題名：Enrichment of total serum IgG4 in patients with pemphigus
(天疱瘡患者における血清総IgG4の増加)

天疱瘡に対する治療は、ステロイドや免疫抑制剤による感染症などのリスクを伴うため、病原性抗体に特異的な効果的かつリスクの少ない治療法の開発が重要な課題になっている。過去の研究の多くは自己抗体の抗原認識部位である可変領域に注目して来たが、治療に応用できていないのが現状である。その一方で、自己抗体のIgGサブクラスについてはIgG4の上昇が指摘されているが、抗Dsgモグレイン (Dsg) IgG4の定量解析や治療への応用を検討した研究はこれまでになかった。本研究では、IgG1モノクローナル抗体、IgG4モノクローナル抗体を用いることで自己抗体サブクラスを定量できる方法を確立し、尋常性天疱瘡と落葉状天疱瘡患者における抗Dsg3抗体、抗Dsg1抗体のIgG4サブクラスの増加が示され、IgGサブクラス解析により総IgGに占めるIgG4の割合の上昇が示された。さらに、IgG4を除去することにより、表皮細胞解離アッセイで病原性を低下させることが示された。

審査ではまず、天疱瘡の治療前に総IgG値の低下が見られることが一般的であるかと質問され、疾患そのものによるIgGの低下は臨床的にはみられないものの、本研究において対象とした天疱瘡患者においては免疫抑制治療による総IgG値の低下が考えられると回答された。続いて、IgG4モノクローナル抗体の作製方法について質問され、IgG1モノクローナル抗体のプラスミドの定常領域を制限酵素法とPCR法を用いてIgG4サブクラス定常領域に置換し、293細胞を用いて産生したと回答された。次に、IgG4の吸着除去実験におけるIgG1を対象とした比較実験の必要性を問われ、必要性はあるものの、IgG1吸着除去を行うには十分な血清がなかったことが回答された。IgG1とIgG4の量比の違いと疾患における表現型との何らかの相関性に関して問われ、今回の解析に用いた症例では明らかな相関性は認められず、過去にも報告はないと回答された。IgG4関連疾患においてステロイドが著効することから、IgG1とIgG4の量比が治療反応性と相関するかと質問されたが、治療反応性に関する解析は本研究において行われておらず、今後検討すべき重要な課題であることが確認された。疾患活動期にIgG4が特異的に増える理由に関して質問され、発症および症状再燃の機序が不明であるが、IgG4が慢性的な抗原刺激により増加するサブクラスであることから、水疱形成による抗原曝露が刺激となりIgG4の上昇が起こっている可能性につき論じられた。

以上のように、本研究はさらに検討すべき点を残しているものの、天疱瘡治療におけるIgG4吸着除去療法が有効である可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。