要　　約

報告番号	甲 乙 第　　号	氏　名	船　越　建

主 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）

（内 容 の 要 旨）

尋常性天疱瘡（Pemphigus vulgaris: PV）と落葉状天疱瘡（Pemphigus foliaceus: PF）は細胞間接着因子であるデスモグレイン（Desmoglein: Dsg）を標的とした自己抗体によって生じる致死的な水疱性疾患である。ステロイド剤や免疫抑制剤、抗CD20抗体による治療が行われているが、易感染性などのリスクを有しており、より安全で効果的な治療法の開発が望まれている。この疾患の原因である病原性抗体のサブクラスに関する過去の研究では、活動期の天疱瘡において検出される抗Dsg-IgG4が、寛解期では検出されないことが示されている。IgG4は慢性的な抗原刺激によって増加するIgGサブクラスであり、IgG4欠損による免疫異常はないと考えられている。そこで私は、活動期の天疱瘡患者において総IgGに占めるIgG4の割合と抗Dsg-IgG4について解析し、さらに増加しているIgG4を選択的に除去することで、治療効果が期待できるかどうかを検討した。

まず、はじめに天疱瘡患者におけるDsg特異的IgGサブクラスを定量するため、定量可能な抗Dsgモノクローナル抗体（IgG1）のプラスミドをもとに同一の抗原を認識するIgG4抗体を作成した。これらの抗体をもとにDsg1、Dsg3がウェルに固相化されたプレートを用いたELISA法で標準曲線を作成し、PV 27例、PF 16例の抗Dsg-IgG1、-IgG4を測定した。また、商業ベースのキットを用いてPV患者、PF患者と健常人の血清総IgGに占める各サブクラスの定量を行った。さらに３例のPV患者血清からカラムを用いてIgG4のみを除去し、IgG4除去前後の病原性の変化および精製したIgG4の病原性の比較を、表皮細胞解離アッセイを用いて行った。

その結果、PV患者のIgG4に占める抗Dsg3-IgG4の割合は0.1~67.0%（中央値 7.1%）であった。IgG1に占める抗Dsg3-IgG1の割合の中央値は0.5%であり、有意な差がみられた。PF患者においてもそれぞれ4.2%、1.2%とIgG4の割合が高かった。また、IgGサブクラスについてPV、PF患者と健常人を比較すると、血清総IgG4のみが有意差をもって増加していた。さらにIgG4を除去したPV患者IgGと、除去前のPV患者IgGとを比較したところ、表皮細胞解離アッセイで病原性を平均81%減少させていた。さらに吸着除去したカラムから精製したIgG4が他の血清IgG画分よりも病原性があることが示された。

IgG4除去による明らかな免疫不全を認めないことより、致死的な感染症や二次発癌のリスクを有する現在の免疫抑制治療に代わり、IgG4特異的除去療法が安全かつ有効な治療として有用である可能性が示された。