

「水疱性類天疱瘡におけるCD4+T細胞の機能解析」

研究者名: 氏家 英之

所属・役職: 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野・ 番号: 助教

研究分野

医学系研究領域

研究キーワード

自己免疫性水疱症
水疱性類天疱瘡

共同研究者:

背景・目的

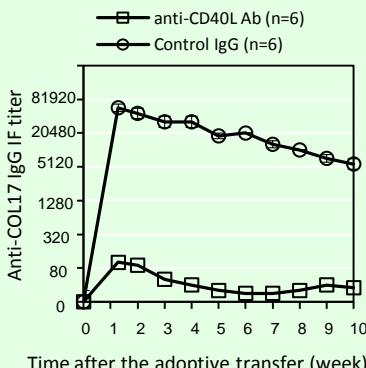
水疱性類天疱瘡(Bullous pemphigoid: BP)は最も頻度の高い自己免疫性水疱症で、表皮真皮境界部に存在する17型コラーゲン(COL17)に対する自己抗体が原因であると考えられている。我々は最近、ヒトCOL17で免疫したマウス脾細胞を移植することでBP病変を生じる新規BPマウスモデルを作製した。本研究では、BPマウスモデルにおけるCD4+T細胞の機能を、抗CD40リガンド抗体を用いて検証することにより、疾患発症機序の解明と新規治療法の開発を目的とした。

研究の成果

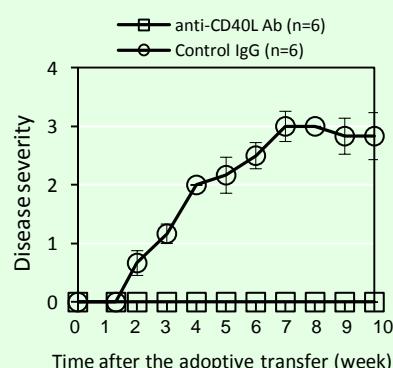
BPマウスモデル脾細胞移植後早期に抗CD40リガンド抗体を投与したところ、抗ヒトCOL17抗体産生およびBP皮膚病変の発症が抑制された(下図)。BPモデル作製後、すでに抗ヒトCOL17抗体を産生開始している状態で抗CD40リガンド抗体投与を開始したところ、抗ヒトCOL17抗体産生およびBP皮膚病変は抑制されなかった。脾細胞移植後それぞれDay1, 2, 3, 4, 5に抗CD40リガンド抗体を1度だけ投与したところ、Day4以降の投与では効果が減弱することが分かった(下図)。抗CD40リガンド抗体を1回のみ投与し長期経過を追ったところ、抗ヒトCOL17抗体価は徐々に上昇するものの、皮疹はほとんど生じないことが分かった。以上より、CD40-CD40リガンドを介するCD4+T細胞によるB細胞の活性化がBPモデルの発症に不可欠であり、発症後における治療効果には乏しいこと、CD40-CD40リガンドを介したB細胞の活性化は脾細胞移植後4日程度で完成すること、脾細胞移植後早期に産生される抗体がBP発症に重要であることが分かった。

将来展望

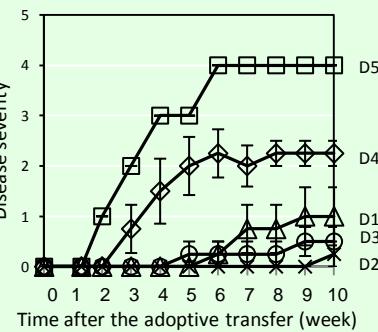
BPの治療は免疫抑制剤による治療が主で、しばしば副作用が問題となるため疾患特異的治療法の開発が望まれている。本研究では、活性化CD4+T細胞によるB細胞の活性化がBP発症に不可欠であることが示された。この結果をもとに自己反応性活性化CD4+T細胞をターゲットとした疾患特異的な治療法の開発を進めていきたいと考えている。また、今後はBPが慢性に経過する過程で生じるエピトープ拡大を、抗CD40リガンド抗体によって抑制できるかどうかを検討する予定である。



BPモデルマウス脾細胞移植後早期に抗CD40リガンド抗体を投与すると、抗ヒトCOL17抗体の産生およびBP皮膚病変が著明に抑制された。



上: 無治療の
BPマウスモデル
下: 抗CD40リガンド
抗体を投与した
BPマウスモデル



BPモデルマウス脾細胞移植後
にタイミングをずらして抗CD40
リガンド抗体を1回だけ投与す
ると、Day4以降ではBP発症が
抑制されなかった。