

## 水疱性類天疱瘡の発症に関与するタンパク質を解明

～水疱性類天疱瘡に対する治療薬の開発に期待～

### ポイント

- ・ 難病「水疱性類天疱瘡」は、皮膚を形成するタンパク質を誤って攻撃する「自己抗体」が原因。
- ・ 自己抗体だけでは水疱性類天疱瘡の発症に至らず、IL-5 というサイトカインが発症に関連。
- ・ 今後、水疱性類天疱瘡の治療として、IL-5 を対象とした治療薬の開発や応用に期待。

### 概要

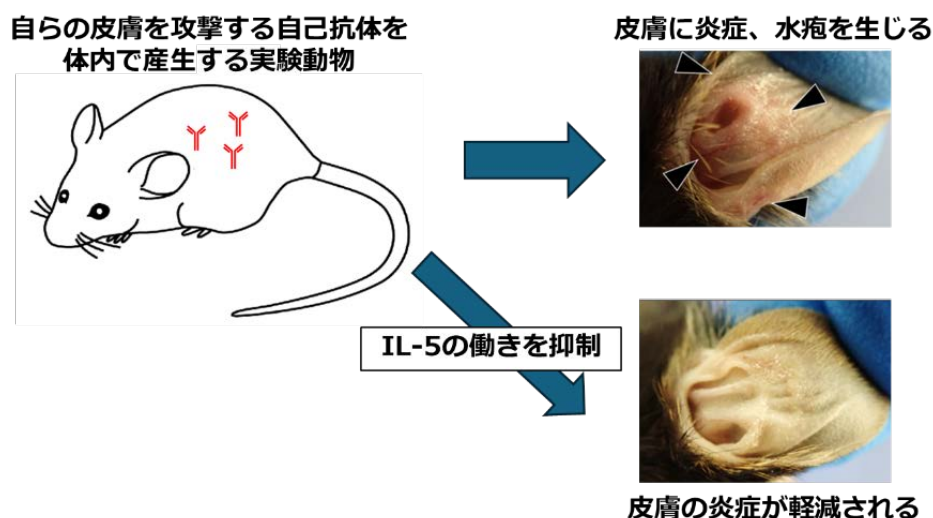
北海道大学大学院医学研究院の葎本倫大客員研究員、村松 憲助教、氏家英之教授らと、かずさDNA研究所の長谷川嘉則グループ長の研究グループは、水疱性類天疱瘡の発症に「IL-5」というサイトカイン\*1が関与していることを発見しました。

水疱性類天疱瘡は全身に水疱を生じる指定難病の一つであり、自らの免疫（自己抗体）が皮膚を構成するタンパク質を誤って攻撃してしまう自己免疫疾患です。ステロイドと呼ばれる免疫抑制剤を長期間内服する治療法が確立されていますが、本来必要な免疫まで抑制されることによる易感染性や、ステロイドによる各種の副作用（糖尿病、骨粗鬆症など）が大きな問題となっています。

本研究では動物実験により、水疱性類天疱瘡の発病過程において、自己抗体が存在するのみでは皮膚に水疱を発症せず、IL-5 というサイトカインの存在が発症に重要な役割を果たすことを突き止めました。また、IL-5 の働きを抑えることによって、実験動物に生じた水疱性類天疱瘡の症状を軽減させることも証明しました。

これによって、IL-5 を標的とする水疱性類天疱瘡の治療の有効性が示唆され、より副作用の少ない治療薬の開発が期待されます。

なお本研究成果は、2024年9月24日（火）公開の Journal of Investigative Dermatology 誌に掲載されました。



水疱性類天疱瘡の発症には IL-5 が関連する。IL-5 の働きを抑えることで発症が抑制される。

## 【背景】

水疱性類天疱瘡は、皮膚に存在する「17型コラーゲン」に対する自己抗体によって、全身の皮膚や粘膜に水疱・びらん（ただれ）・紅斑（赤い発疹）が生じる厚生労働省の指定難病です。過去の研究で、17型コラーゲンに対する自己抗体の産生には「CD4陽性T細胞」と呼ばれるリンパ球の一種が重要な役割を果たしていることが示されています。

しかし、これまでにヒトの17型コラーゲンに特異的に反応するT細胞の細胞株<sup>\*2</sup>は確立されておらず、その特性については判明していません。この細胞株の確立は水疱性類天疱瘡の病態を解明する手法の一つとなるため、新規治療法の発見に大きな役割を果たすことが期待されています。

本研究では17型コラーゲン特異的CD4陽性T細胞株を確立することにより、水疱性類天疱瘡のみならず17型コラーゲンが関与する多彩な疾患や病態の解明の足掛かりとすることを目的としています。

## 【研究手法】

17型コラーゲンに対する自己抗体のうち、水疱性類天疱瘡の病原性に最も関与するのは17型コラーゲン中の「NC16A」と呼ばれる部位に対する自己抗体であることが分かっています。この17型コラーゲンのNC16Aタンパクをマウスに投与することで、マウスはこれを異物と認識して抗体を産生します。この抗体の産生に関わるCD4陽性T細胞をマウスから抽出して、クローニング<sup>\*3</sup>を行いました(図1)。

その結果、17型コラーゲンに特異的に反応するCD4陽性T細胞株を5種類作成することに成功しました。このT細胞株を、17型コラーゲンに特異的に反応するB細胞（抗体産生細胞）と同時にマウスに移入し、どの細胞株が病原性を示すのか、また病原性を示す細胞株と示さない細胞株ではどのような違いがあるのかを検証しました(図2)。

## 【研究成果】

5種類のT細胞株のうち、3種類の細胞株ではマウスにびらんや紅斑、痂皮などの皮膚炎症状を誘発しました。他の2種類の細胞株では皮疹は誘発されませんでした(図3)。炎症を起こしている皮膚を採取し、顕微鏡で観察したところ、水疱性類天疱瘡と同様の所見（表皮下の水疱、好酸球の浸潤）が認められました(図4)。また、いずれのマウスからも、17型コラーゲンに対する自己抗体が検出されました。研究グループは、細胞を移入されたどのマウスにも自己抗体が存在するにもかかわらず、皮膚炎を誘発する細胞株と誘発しない細胞株が存在することは非常に興味深い結果であると考えました。

そこで、病原性を示した細胞株と示さない細胞株の性質の違いを確認するため、細胞株を用いたRNAシーケンシング<sup>\*4</sup>を行いました。その結果、病原性細胞株において、IL-5をはじめとするTh2サイトカイン<sup>\*5</sup>が高発現していることが明らかになりました(図5)。また、病原性細胞株とB細胞をマウスに移入し、抗IL-5抗体を投与してIL-5の働きを抑制すると、抑制しないマウスに比べて皮膚の症状が軽減されました(図6)。

## 【今後への期待】

水疱性類天疱瘡の治療としては免疫抑制療法が一般的に用いられていますが、免疫を広範に抑制してしまうため、易感染性を生じることが問題となっています。また、長期的に免疫抑制剤を使用することによる副作用も大きな課題です。本研究により得られた知見から、IL-5の水疱性類天疱瘡の治療ターゲットとしての重要性が示唆され、治療ターゲットを絞ることでより副作用の少ない治療法が開発されることが期待されます。

さらに、本研究で得た病原性細胞株の遺伝子配列をもったマウスを作製することにより、水疱性類天

疱瘡や毛包性疾患といった、17型コラーゲンが関与する疾患の病態の解明や、治療法の開発に有効に活用される展望があります。

### 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 JP17H04238、JP21H02938、JP20K21590、AMED JP20ek0109430、秋山記念生命科学振興財団、日本皮膚科学会基礎医学研究費（資生堂寄付）、厚生労働科学研究費補助金、上原記念生命科学財団、北海道大学（新たな学際領域を生み出す異分野融合研究拠点をコアにした若手研究者育成）、公益財団法人かずさ DNA 研究所の助成を受けて行われました。

### 論文情報

論文名	Type XVII collagen-specific CD4 <sup>+</sup> T cells induce bullous pemphigoid by producing IL-5 (17型コラーゲン特異的 CD4 陽性 T 細胞は IL-5 の産生を介して水疱性類天疱瘡を誘発する)
著者名	葭本倫大 <sup>1</sup> 、村松 憲 <sup>1</sup> 、伊東孝政 <sup>1</sup> 、鄭 焱 <sup>1</sup> 、泉健太郎 <sup>1</sup> 、夏賀 健 <sup>1</sup> 、岩田浩明 <sup>1</sup> 、長谷川嘉則 <sup>2</sup> 、氏家英之 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室、 <sup>2</sup> 公益財団法人かずさ DNA 研究所ゲノム事業推進部)
雑誌名	Journal of Investigative Dermatology (皮膚科学の専門誌)
DOI	10.1016/j.jid.2024.08.026
公表日	2024年9月24日(火)(オンライン公開)

### お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室 教授 氏家英之（うじいえひでゆき）

T E L 011-706-7387 F A X 011-706-7820 メール h-ujie@med.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.derm-hokudai.jp/>

### 配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 北海道札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

公益財団法人かずさ DNA 研究所広報・教育支援グループ（〒292-0818 千葉県木更津市かずさ鎌足2-6-7）

T E L 0438-52-3930 F A X 0438-52-3931 メール kdri-kouou@kazusa.or.jp

【参考図】

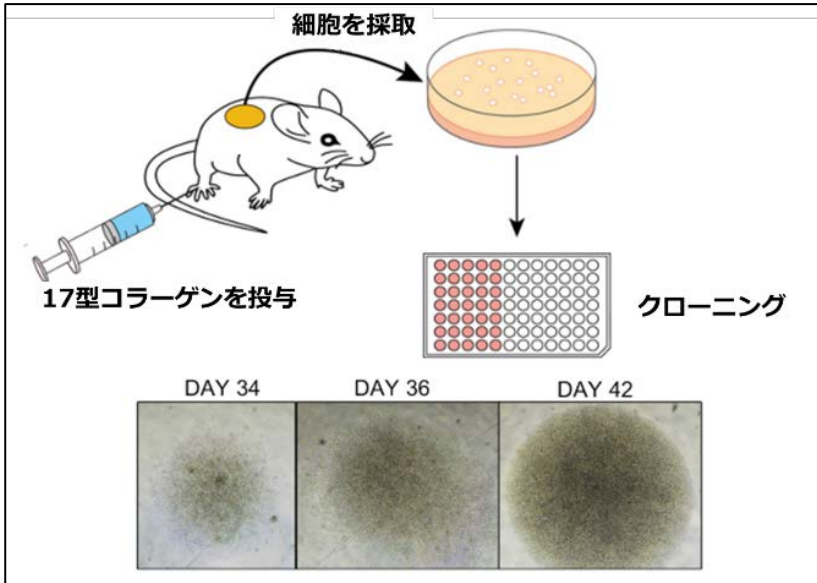


図 1. 17 型コラーゲン特異的 CD4 陽性 T 細胞株作成の概略図。

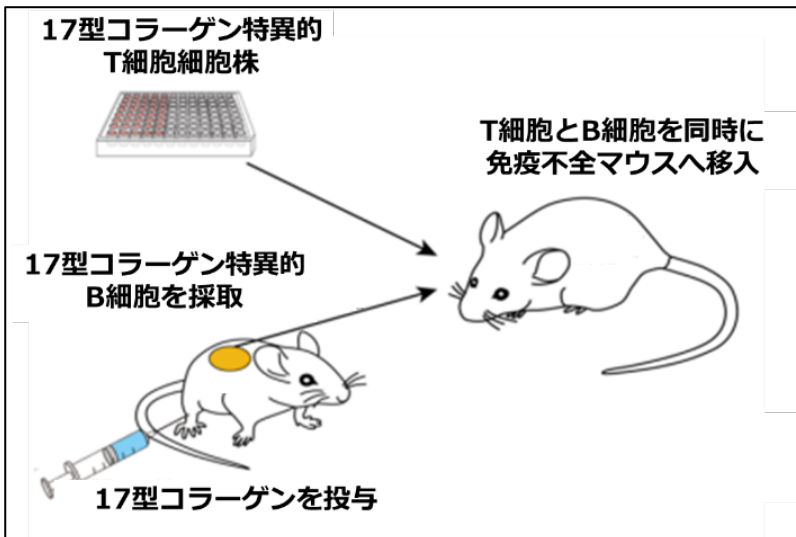


図 2. T 細胞株をマウスに移入し皮疹を誘発する概略図。



図 3. 3 種類の T 細胞株は皮疹を誘発し、2 種類の細胞株は皮疹を誘発しない。

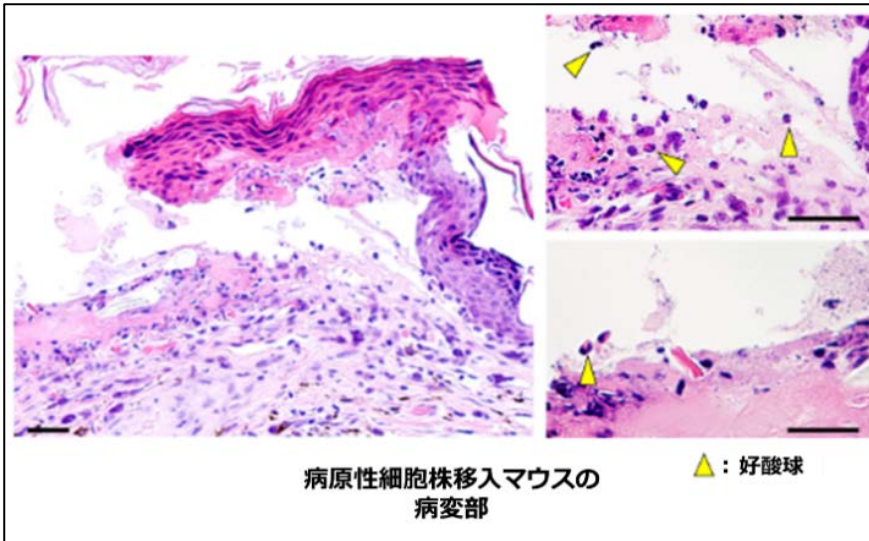


図 4. 病原性細胞株移入マウスの病変部は、水疱性類天疱瘡と同様の組織学的所見を示す。

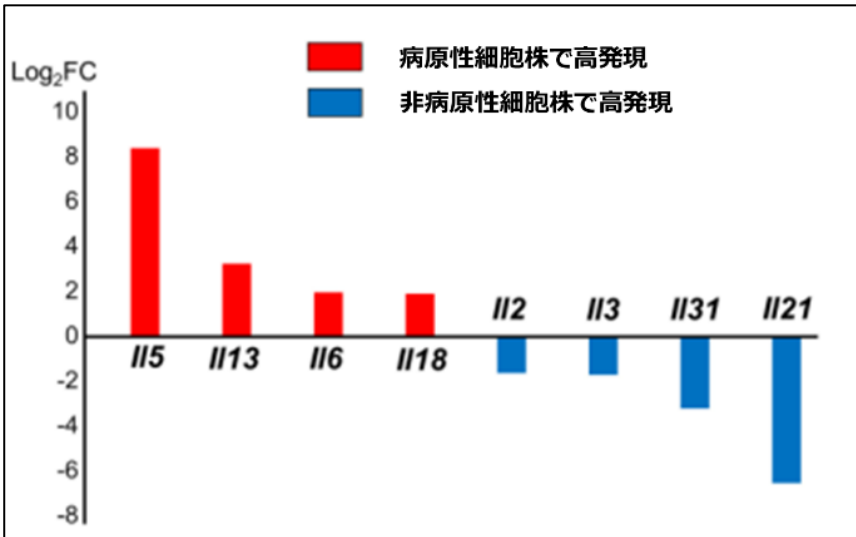


図5. RNAシーケンシングで、病原性細胞株はIL-5をはじめとするTh2サイトカインの高発現を示す。



図 6. 病原性細胞株移入マウスに抗 IL-5 抗体を投与すると病勢が抑制される。

### 【用語解説】

- \*1 サイトカイン … 細胞から分泌され、生体内の様々な生理活動を調節するタンパク質のこと。
- \*2 細胞株 … 細胞特性及び遺伝的背景が均一な細胞集団のこと。
- \*3 クローニング … ある細胞集団の中から、特定の性質や特定の DNA 配列を持つ細胞を検出し、同じ遺伝子型となる細胞集団を作製すること。
- \*4 RNA シークエンシング … 細胞から採取した遺伝子配列を読み取り、遺伝子発現量を検出すること。
- \*5 Th2 サイトカイン … ヘルパーT2 細胞が主に産生する、IL-4, 5, 6, 9, 10, 13 などのサイトカインの総称。寄生虫などの細胞外病原体感染や、アレルギー応答に関連する。水疱性類天疱瘡の患者の血中では Th2 サイトカインが上昇していることが分かっている。