自己免疫性水疱症

橋本 隆*

review article

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION

Autoimmune bullous skin diseases

Interference with either keratinocyte-keratinocyte adhesion or epidermal basement membrane zone develops skin lesions in autoimmune bullous skin diseases by autoimmune mechanisms. The most important machinery for the cell-cell adhesion and dermo-epidermal adhesion is the desmosome and hemidesmosome, respectively.

Recent studies using cDNAs for the constituent proteins of the desmosome and hemidesmosome have revealed that these proteins are actually the autoantigens in various autoimmune skin diseases. In addition, several new disease entities with distinct clinical and immunological features have recently been proposed. Characterization of the autoantigens is also important for the diagnosis of these diseases. Further studies using the biochemical and molecular biological techniques should provide us with more information about the pathogenesis and develop various novel methods in both diagnostic and therapeutic standpoints in this group of disease.

Rec. 10/16, 1995, pp 21~26

Takashi Hashimoto*

key words : autoantigen, desmosome, hemidesmosome, pemphigoid, pemphigus

自己免疫性水疱症は、自己免疫学的機序により表皮細胞間接着ないし表皮基底膜部接着の障害を生ずる疾患である。現在、表皮細胞間接着にはデスモソーム、表皮基底膜部接着にはヘミデスモソームがもっとも重要な役割を果たしていると考えられている。事実、多くの自己免疫性水疱症の抗原物質はこれらの部位に局在している。

最近、デスモソームとヘミデスモソームの構成蛋白の解析が進み、種々の自己免疫性水疱症における役割も解明されてきた。本論では、最近のデスモソームとヘミデスモソームの細胞生物学的研究の知見と、種々の自己免疫性水疱症の研究との関連を紹介する。

デスモソーム構成蛋白とその分布および機能¹⁾

デスモソームは、細胞内に接着板がみられ、同部にケラチン中間径線維が結合する。細胞膜糖蛋白であるデスモグレインとデスモコリンはそのcDNAの単離・解析により、いずれもカドヘリン型細胞接着分子であることが明らかとなった。それぞれ3種のイソ体が存在し、desmoglein(Dsg)1-3, desmocollin(Dsc)1-3とよばれる。このうち、Dsg1は、落葉状天疱瘡(pemphigus foliaceus: PF)抗原であり、尋常性天疱瘡(pemphigus vulgaris: PV)抗原はDsg3に相当する。

デスモソームの接着板に存在する細胞質内蛋白は多数知られているが、その代表的なものはデスモブラキンとプラコグロビンである。デスモブラキンはmRNAの異なったスプライシングによりデスモブラキンIおよびIIが形成され、そのC末端部位においてケラチン中間径線維と結合していると考えられている(図1)。

* Department of Dermatology, Keio University School of Medicine 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
Offprint requests to : Takashi Hashimoto, Department of Dermatology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160, Japan

図 1 デスモソーム構成蛋白の分布の想定図
DPI/II: デスモプラキン I/II, PG: プラログロビン

ヘミデスモソームおよびその関連接着機構の構成蛋白²⁾

表皮基底膜部における表皮真皮間結合にもっとも重要な役割を果たしている機構は、表皮基底細胞下面細胞膜に存在するヘミデスモソームと、そこから真皮内結合組織までつづく一連の構造である。ヘミデスモソームの接着板にもケラチン中間径線維が結合している。その下部には透明層、さらに基板が存在する。その下部には係留線維がみられ、これを介して真皮型コラーゲンと結合する。

後述するように、水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid: BP) には 230 kD (BP230) と 180 kD (BP180) の 2 種の BP 抗原が存在し、いずれもヘミデスモソームに局在している。BP 230 はデスモプラキン類似の細胞質内蛋白で、その C 末端部でケラチン中間径線維と結合していると考えられている。これに対して、BP180 はまれな 2 型のオリエンテーションを示す膜通過型蛋白であり、細胞外の C 末端部にはコラーゲン様部位が 15 カ所存在する。透明層に存在する表皮基底膜部特異的細胞外マトリックスとしてカリニン、ニシンおよびエピグリニンが知られていたが、これらの蛋白は同一でラミニンの一種であることが判明し、ラミ

図 2 ヘミデスモソーム構成蛋白の分布の想定図

ニン 5 と名付けられた。係留線維の主成分は、分子量 290 kD の VII 型コラーゲンである (図 2)。

抗表皮細胞間自己抗体を伴う自己免疫性水疱症

(1) 古典的天疱瘡

古典的天疱瘡は、IgG 抗表皮細胞間抗体を有する代表的疾患であり、尋常性天疱瘡 (PV) と落叶状天疱瘡 (PF) に大別される。PV は弛緩性水疱を特徴とし、口腔内病変はほぼ必発である。組織学的に基底層直上の棘融解性水疱の形成を特徴とし、蛍光抗体法にて病変皮膚沈着および血中抗表皮細胞間抗体が検出される。PF は軀幹に表在性の水疱形成を認め、組織学的にも表皮上層角層下に棘融解性水疱を形成し、やはり IgG 抗表皮細胞間抗体を認める。現在、種々の自己免疫性水疱症の抗原物質は、主として免疫ブロット法と免疫沈降法により検索されている。前述のように、PV 血清が 130 kD PV 抗原 (Dsg 3) と反応するのに対して、PF 血清は 160 kD PF 抗原 (Dsg I) と反応する^{3,4)} (図 3)。

Anhalt らにより、PV ないし PF 血清より精製した IgG を新生マウスに投与することにより、

図3 ヒト表皮抽出液を用いた免疫ブロット法所見
PV血清は 130 kD Dsg 3 と反応している(レーン
1-4)のに対して、PF 血清は 160 kD Dsg 1 と反応
している(レーン 5-7)。1例の PV 血清は両抗原と
反応している(レーン 4)。

PV, PF に特徴的な病変を誘発することができる
ことが示された⁵⁾。この事実は、天疱瘡の病変形成
には、その血中自己抗体が深く関与していること
を示している。さらに、天谷らは、バキュロウィ
ルス発現系を用いて Dsg 3 と Dsg 1 リコンビナ
ント蛋白を作成し、この蛋白は患者血清中のすべ
ての病原性 IgG を吸収することができたことよ
り、患者血清中の Dsg 3・Dsg 1 に対する抗体が
病変形成に直接関与していることを証明しえた⁶⁾。
さらにこの研究は、このリコンビナント蛋白
を用いたカラムによる抗原特異的血漿交換療法と
いう新しい治療法を可能にした。

(2) Paraneoplastic pemphigus(PNP)

PNP は、リンパ球系の悪性腫瘍を伴い、重篤な
粘膜病変・多型な皮膚病変を呈する予後不良な疾
患である⁷⁾。患者血清中には IgG 抗表皮細胞間自
己抗体が存在し、この抗体は、免疫沈降法により
特徴的な 250 kD, 230 kD, 210 kD, 190 kD および
170 kD の蛋白群と反応する。このうち 250 kD,

210 kD 蛋白は、デスモプラキン I および II であ
り、230 kD 蛋白は BP230 であると考えられてい
るが、190 kD と 170 kD 蛋白の性質は不明であ
る。筆者らは最近ヒト表皮抽出液を用いた免疫ブ
ロット法により、PNP 血清が 210 kD と 190 kD
蛋白と特異的に反応することを示し、さらに一部
の患者血清は Dsg 3 にも反応することを見出し
た⁸⁾。しかし、現在のところ、本当の病因的意味を
有する抗原はまだ同定されていない。

(3) Inter cellular IgA vesiculopustular der matosis (IAVPD)

以上述べた IgG 抗体を有する天疱瘡のほかに、
IgA 抗表皮細胞抗体を有する症例の報告が相次
いでいる。これまでこれらの症例に対して種々の
名称が使われているが、筆者らは IAVPD という
名称を提唱した⁹⁾。IAVPD にも 2 種の亜型が存在
し、一つは組織学的に表皮内全層に好中球性膿疱
を示す intraepidermal neutrophilic IgA der
matosis (IEN) 型であり、もう一つは、角層下膿疱
症(subcorneal pustular dermatosis: SPD)様の
皮疹を示し、組織学的に角層下膿疱を呈する SPD
型である。

現在、この IAVPD の抗原物質は明らかではな
いが、筆者らは一部の血清がデスモコリンと反応
することを報告した⁹⁾。さらに、これらの患者血清
は、血清によりわずかに大きさの異なる 2 種の分
子と反応することを見出した¹⁰⁾。このうち SPD 型
の IAVPD 患者血清は小さい分子と反応し、さら
にリコンビナント Dsc 1 蛋白とも反応したことよ
り、この分子は Dsc 1 と考えられた。これに対し
て大きい分子はおもに IEN 型の患者血清と反応
した。

最近、King らはヒト表皮における Dsc 1-3 の
分布を特異的抗体を用いて検討し、Dsc 1 が表皮
上層に局限するのに対して Dsc 3 は表皮全層にみ
られると報告した¹¹⁾。この結果は上述の筆者らの
予想とよく一致しており、これらの抗原物質の相
違が臨床的な病型と関連している可能性を示し
た。しかし、IAVPD における抗デスモコリン自己
抗体の病因的な意味の解析には、今後のより詳細
な検討が必要である。

抗表皮基底膜部自己抗体を伴う自己免疫性水疱症

(1) 水疱性類天疱瘡(bullous pemphigoid : BP)

IgG 抗表皮基底膜部抗体を示す代表的な疾患である BP は老人に好発し、大型緊満性の水疱を特徴とし、組織学的には表皮下水疱を認める。この自己抗体は、免疫ブロット法検索により BP230 と BP180 にさまざまなパターンで反応する¹²⁾。Giudice らによって、BP180 ではその細胞外部位の NC16a とよばれるもっとも細胞膜に近い部位に主要なエпитープが存在すると報告された¹³⁾。妊娠性疱疹は妊婦に出現する BP と考えられており、その血中の IgG 抗基底膜部抗体は主として BP180 と反応する¹⁴⁾。

前述のように、天疱瘡 IgG を新生マウスに投与することにより病変を再現できる。しかし、BP 患者血清中 IgG を用いた同様の実験系では、BP の皮膚病変を再現することはできなかった。最近になり、ヒトとマウスの cDNA の NC16a 部位を比較するとこの部の相同性が非常に低いことが判明し、マウスにヒト BP IgG を投与しても病変を生じないのは、ヒト IgG がマウスの NC16a 部に結合しないためと考えられた。そこで、Liu らは、マウス NC16a 部に一致するポリペプチドをウサギに免疫することにより、同部に対する抗体を作製し、それを新生マウスに投与したところ、BP 病変を再現することができた¹⁵⁾。

この事実は、BP 患者血清中の BP180 に対する自己抗体が直接基底膜部の剥離に関与していることを示唆する。さらに、この実験系の病変形成には、抗原抗体反応に引き続く補体の活性化および炎症性細胞浸潤が必要であることが示された。現在、BP 病変発症における BP230 の役割は不明であるが、たんに二次的に産生された抗体かもしれない。

(2) 後天性表皮水疱症(epidermolysis bullosa acquisita : EBA)

EBA は、主として外力の当たる部位に水疱を形成し、治癒後に瘢痕と稗粒腫の形成をみる。組織学的には表皮下水疱であり、血中に IgG 抗表皮

図4 1M 食塩水剥離皮膚を用いた蛍光抗体間接法 lamina lucida 型の LABD 血清は表皮側に反応している(A)のに対して、sublamina densa 型の LABD 血清は真皮側に反応している(B)。

基底膜部抗体を認め BP との鑑別が問題となるが、1M 食塩水処理により基底膜透明層で剥離した皮膚を基質とした蛍光抗体法で BP 血清が表皮側に反応するのに対して、EBA 血清は真皮側に反応することにより鑑別できる¹⁶⁾。免疫ブロット法ないし免疫沈降法を用いた検索により、EBA 抗原は係留線維の主成分である 290 kD VII型コラーゲンであることが判明している¹⁷⁾。

また、著明な水疱形成を伴う SLE の症例が bullous SLE として報告されているが、その一部の患者血清からは VII型コラーゲンと反応する抗体が検出される。

(3) 瘢痕性類天疱瘡(cicatricial pemphigoid : CP)

文 献

CP は、主として口腔・眼粘膜に水疱・びらんを生じ、治癒後に瘢痕形成を認める疾患である。現在、CP には多様性があると考えられ、多くの CP 血清中には BP180 と反応する IgG および IgA 抗体を認める¹⁸⁾。これに対して、Yancey らは、ある種の CP 血清は 1M 食塩水剥離皮膚の真皮側に反応する IgG 抗基底膜部抗体を有し、この抗体は免疫沈降法にてエピリグリンと反応することを見出し、抗エピリグリン CP という名称を提唱した¹⁹⁾。また、Zone らは、眼粘膜にのみ病変を生ずる型の CP において、その血清中には未知の 45 kD 蛋白と反応する IgA 抗体が存在することを見出したが、この蛋白の性状はまだ明らかではない²⁰⁾。

(4) 線状 IgA 水疱性皮膚症 (linear IgA bullous dermatosis : LABD)

LABD は、IgA 抗表皮基底膜部抗体を有する疾患の代表である。LABD にはその IgA 抗基底膜部抗体が 1M 食塩水剥離皮膚を用いた蛍光抗体間接法において、表皮側に反応するものと真皮側に反応するものが知られており、それぞれ lamina lucida 型および sublamina densa 型とよばれる²¹⁾(図 4)。前者の抗原として 97 kD 蛋白が判明しているが、この蛋白の性状はまだ明らかになってはいない²²⁾。また、一部の sublamina densa 型の血清には VII 型コラーゲンに対する IgA 抗体が存在する。

おわりに

以上のように、最近の生化学的・分子生物学的解析は、さまざまな自己免疫性水疱症の自己抗原の研究に非常な進歩をもたらした。逆に、これらの自己免疫性水疱症抗原の研究は、皮膚科以外の基礎研究所で進められてきた正常表皮の細胞間および表皮基底膜部接着の研究の進歩に大きな影響を与え、多くの基礎研究者がこの領域の研究に興味をもつようになった。今後、臨床研究者と基礎研究者の協力により、皮膚自己抗原の検索がさらに進められ、種々の自己免疫性水疱症の分類に役立つとともに、その診断および治療にも大きな進歩をもたらすことが期待される。

- 1) Amagai, M. : Adhesion molecules. I : Keratinocyte-keratinocyte interactions ; Cadherins and pemphigus, *J. Invest. Dermatol.* 104 : 145-152, 1995.
- 2) Yancey, K. B. : Adhesion molecules. II : Interactions of keratinocytes with epidermal basement membrane. *J. Invest. Dermatol.* 104 : 1008-1014, 1995.
- 3) Hashimoto, T., Ogawa, M. M., Konohana, A., Nishikawa, T. : Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens by immunoblot analysis using different antigen sources. *J. Invest. Dermatol.* 94 : 327-331, 1990.
- 4) Amagai, M., Klaus-Kovtun, V., Stanley, J. R. : Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 67 : 869-877, 1991.
- 5) Anhalt, G. J., Labib, R. S., Voorhees, J. J., Beals, T. F., Diaz, L. A. : Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N. Engl. J. Med.* 306 : 1189-1196, 1982.
- 6) Amagai, M., Hashimoto, T., Shimizu, N., Nishikawa, T. : Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J. Clin. Invest.* 94 : 59-67, 1984.
- 7) Anhalt, G. J., Kim, S.-C., Stanley, J. R., Korman, N. J., Jabs, D. A., Kory, M. et al. : An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 323 : 1729-1735, 1990.
- 8) Hashimoto, T., Amagai, M., Watanabe, K., Chorzelski, T. P., Bhogal, B. S. et al. : Characterization of paraneoplastic pemphigus autoantigen by immunoblot analysis. *J. Invest. Dermatol.* 104 : 829-834, 1995.
- 9) Ebihara, T., Hashimoto, T., Iwatsuki, K., Takigawa, M., Ando, M. : Autoantigens for IgA anti-intercellular antibodies of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis. *J. Invest. Dermatol.* 97 : 742-745, 1991.
- 10) Hashimoto, T., Ebihara, T., Nishikawa, T. : Two different isoforms of desmocollin are recognized by autoantibodies in various types of pemphigus. *Dermatology* 18(Suppl. 1) : 124-125, 1994.
- 11) King, I. A., Sullivan, K. H., Bennett, R. Jr., Buxton, R. S. : The desmocollins of human foreskin epidermis : Identification and chromosomal assignment of a third gene and expression patterns of the three isoforms. *J. Invest. Dermatol.* 105 : 314-321, 1995.
- 12) Sugi, T., Hashimoto, T., Hibi, T., Nishikawa, T. : Production of human monoclonal anti-basement membrane zone (BMZ) antibodies from a patient with bullous pemphigoid (BP) by Epstein-Barr virus transformation. Analyses of the heterogeneity of anti-BMZ antibodies in BP sera using them. *J. Clin. Invest.* 84 : 1050-1055, 1989.
- 13) Giudice, G. J., Emery, D. J., Diaz, L. A. : Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen, BP-180. *J. Invest. Dermatol.* 99 : 243-250, 1992.

- 14) Morrison, L. H., Labib, R. S., Zone, J. I., Diaz, L. A., Anhalt, G. J. : Herpes gestations autoantibodies recognize a 180-kD human epidermal antigen. *J. Clin. Invest.* 87 : 2023-2026, 1988.
- 15) Liu, Z., Diaz, L. A., Troy, J. L., Taylor, A. F., Emery, D. J. et al. : A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J. Clin. Invest.* 92 : 2480-2488, 1993.
- 16) Gammon, W. R., Briggaman, R. A., Inman, A. O., Queen, L. L., Wheeler, C. E. : Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride separated skin. *J. Invest. Dermatol.* 82 : 139-144, 1984.
- 17) Woodley, T., Briggaman, R. A., O'Keefe, E. J., Inmann, A. O., Queen, L. L., Gammon, W. R. : Identification of the skin basement membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N. Engl. J. Med.* 310 : 1007-1013, 1984.
- 18) Bernard, P., Prost, C., Durepaire, N., Basset-Seguin, N., Didierjean, L., Saurat, J-H. The major cicatricial pemphigoid antigen is a 180-kD protein that shows immunologic cross-reactivities with the bullous pemphigoid antigen. *J. Invest. Dermatol.* 99 : 174-179, 1992.
- 19) Domloge-Hultsch, N., Gammon, W. R., Briggaman, R. A., Gil, S. G., Carter, W. G., Yancey, K. B. : Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease. *J. Clin. Invest.* 90 : 1628-1633, 1992.
- 20) Smith, E. P., Taylor, T. B., Meyer, L. J., Zone, J. J. : Identification of a basement membrane zone antigen reactive with circulating IgA antibody in ocular cicatricial pemphigoid. *J. Invest. Dermatol.* 101 : 619-623, 1993.
- 21) Willsteed, E., Bhogal, B. S., Black, M. M., Mckee, P., Wojnarowska, F. : Use of 1 M NaCl split skin in the indirect immunofluorescence of the linear IgA bullous dermatoses. *J. Cutan Pathol.* 17 : 144-148, 1990.
- 22) Zone, J. J., Taylor, T. B., Kadunce, D. P., Meyer, L. M. : Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J. Clin. Invest.* 85 : 812-820, 1990.