

細胞膜を通過して抗原に結合することはできないと考えられ、PNPの病変形成の初期に関与しているとは考えにくい。最近、Amagaiらは、Dsg1/Dsg3 ELISAを用いて、PV血清と同様に、すべてのPNP血清がDsg3に反応し一部のPNP血清がDsg1と反応することを示した⁶¹⁾。この結果は、Dsg3/Dsg1、すなわち古典的天疱瘡の抗原がPNPにおいても重要な役割を果たしていることを示唆している。

4) 病態

古典的天疱瘡と同様に、PNP患者血清中のIgGを精製して新生マウスに投与すると皮膚病変が惹起できることから、PNPはIgG抗表皮細胞間自己抗体による自己免疫性疾患と考えられた(表5)^{11), 62)}。しかし、PNPは、臨床的に重篤な口腔・眼粘膜病変を示し、比疹も水疱も著明でなく扁平苔癬様の皮疹を示すことが多い。また、病理組織学的に、古典的天疱瘡では棘融解を示すのに対して、PNPでは主としてinterface dermatitisと表皮細胞壊死がみられる。このように臨床的・組織学的に古典的天疱瘡とは異なった病態を示す機序はいまだ不明である。また、PNPが、各種プラキンファミリー蛋白やDsg1、Dsg3など多数の抗原に反抗する機序も未解決である。

5) 閉塞性細気管支炎様肺病変を示すPNP

最近、PNPの約20%の症例が、悪性腫瘍や皮疹のコントロールがよいにも関わらず、進行性の閉塞性気管支炎様症状を呈し、各種治療に抵抗性で死亡することが報告された^{63), 64)}。これらの患者の肺生検で、気管支粘膜に組織学的に棘融解様の変化が認められ、蛍光抗体直接法で肺胞上皮細胞膜にIgGの沈着がみられた。さらに、培養肺胞上皮細胞を用いた免疫沈降法でケラチノサイトと同様の抗原が検出されたため、これらの肺病変にもPNP血清中の自己抗体の関与が想定されている。このように他の天疱瘡の病型と異なり、PNPでは、皮膚・口腔粘膜病変だけでなく、内臓病変も伴う可能性が示された。

6) 抗デスマプラキン抗体を示す重症型多形滲出性紅斑

以前、血清中IgG抗表皮細胞間抗体を示す重症型多形滲出性紅斑(EEM major)症例が報告され、この血清は免疫沈降法でデスマプラキンと反応した。この患者のIgG投与した新生マウスでは、皮膚病変は再現されなかったが、マウス皮膚表皮細胞間にヒトIgGの沈着を認めた⁶⁵⁾。しかし、上述のように、IgGが細胞膜を通過してデスマプラキンのような細胞内蛋白と反応することは考えにくく、これらの症例における抗デスマプラキン自己抗体の意義はまだ不明である。

(VI) IgA天疱瘡

1) 概念

従来知られていた天疱瘡群はいずれもIgG抗表皮細胞間自己抗体を示すが、最近になり、IgA抗表皮細胞間抗体を示す症例も報告されるようになった⁶⁶⁾⁻⁷³⁾。IEN、intercellular IgA dermatosis, IgA PF, IgA herpetiform perphigus, intraepidermal IgA pustulosis, intercellular IgA vesiculopustular dermatosisなど多くの名称が提唱されたが、現在は最も簡明なものとしてIgA天疱瘡の名称がよく使われている。抗表皮細胞間抗体を有することから天疱瘡の亜型と

考えられているが、臨床的・病理組織的所見は古典的天疱瘡とかなり異なるため、天疱瘡群とは別の疾患とする意見もある。

IgA 天疱瘡にも 2 種の亜型が存在し、一つは角層下膿疱症様の皮疹を示し病理組織学的に角層下膿疱を呈する SPD 型で、この患者血清中 IgA 自己抗体は表皮上層の表皮細胞間にのみ反応する。もう一つは異型な膿疱性皮疹を示し病理組織学的に表皮全層の膿疱を示す IEN 型であり、この患者血清は表皮全層に反応する。

2) 抗原物質の解析

この IgA 天疱瘡血清中の IgA 抗表皮細胞膜抗体が反応する抗原物質は長く不明であった。それまでの予備実験から Dsc が一部の IgA 天疱瘡の自己抗原である可能性は示唆されていた^{74,75)}。しかし、ヒト表皮抽出液を用いた免疫ブロット法では特異的な反応を示さなかったことから、この抗体は自己抗原の高次構造上のエピトープを認識すると考えられた。通常そのような抗原の検出に有用な免疫沈降法は IgA 抗体には応用できない。

私どもは、IgA 天疱瘡抗原検出のために新しい検査法が開発した。すなわち、ヒト Dsc1-3 全長 cDNA を組み込んだ有核細胞発現ベクターを COS-7 細胞にトランスフェクトし、発現した Dsc1-3 に対する患者血清の反応を蛍光抗体間接法で検討した⁷⁶⁾。その結果、すべての SPD 型 IgA 天疱瘡の IgA が Dsc1 を発現した細胞に反応したことから、SPD 型の抗原 Dsc1 であることが確認された⁷⁶⁾。これは Dsc が自己抗原となりうることを初めて示したものである。その後、現在まで 10 例の SPD 型 IgA 天疱瘡をこの方法で検討したが全て Dsc1 に反応した(表 4)。IEN 型の抗原は現在まだ不明であるが、免疫電顕的にデスモソーム以外の部位に反応することから、デスモソーム構成蛋白以外の分子である可能性が考えられる⁷⁷⁾。

前述のように、最近、Dsg1/3 のリコンビナント蛋白を用いた ELISA 法が開発された。私どもはこの ELISA を応用して古典的天疱瘡抗原である Dsg1/3 に対する IgA 抗体の存在を検討した(表 4)^{75), 78)}。この ELISA で、ごく一部の IgA 天疱瘡患者血清中に Dsg1 ないし Dsg3 に反応する IgA 抗体が検出された。また、免疫ブロット法で Dsg3 に反応した症例も 2 例報告されている^{79), 80)}。これらの結果は、SPD 型と IEN 型以外に、IgA PV ないし IgA PF と呼ぶべき亜型が存在することを示した。

3) 病態

IgA 抗表皮細胞間抗体が表皮内抗原に結合することにより病変が発症すると考えられるが、動物実験などの直接的な証明はまだない。また、古典的天疱瘡では IgA 自己抗体がみられるのに対して、IgA 天疱瘡では IgA 抗体が産生される理由・機序も現在不明である。

(VII) IgG/IgA 天疱瘡

現在まで、まれではあるが、異型な臨床像を示し血中に IgG と IgA の抗表皮細胞間抗体を検出した IgG/IgA 天疱瘡と呼ぶべき症例の報告がある^{24), 25)}。私どもは、このような症例 7 例につき、前述の Dsg1/Dsg3 ELISA を用いた IgG/IgA 抗体の検索、および Dsc トランスフェクション法を用いた IgA 抗体の検索を行った(図 4: 下段 (IgG/IgA cases))。その結果、一部の血清中に Dsg1 ないし Dsg3 に反応する IgG あるいは IgA 抗体を検出した。また、1 例の血清中に Dsg1 に反応する IgA 抗体を検出した。さらに、最近、私どもが開発したバキュロウイルス

発現ヒト Dsc1-3 リコンビナント蛋白を用いた ELISA で、一部の血清中に Dsc1、Dsc2、Dsc3 に反応する IgG あるいは IgA を検出した(永田祥子ほか、論文準備中)。このように、IgG/IgA 天疱瘡と呼ぶべき症例には多様性があると思われる。

(VIII) endemic pemphigus

ブラジル天疱瘡の自己抗原は PF と同様に Dsc1 であることが示されている⁸¹⁾。しかし、私どもは以前ウシ鼻から単離したデスモソーム分画を抗原とした免疫ブロット法で、一部のブラジル天疱瘡血清は Dsc に反応することを見いだした。また、上記の Dsc ELISA でも一部のブラジル天疱瘡血清は Dsc1-3 に反応した(永井祥子ほか、論文準備中)。さらに、Dsg ELISA で一部の血清は弱いながら Dsg3 にも反応することが示されている(天谷ほか、未発表)。このことから、ブラジル天疱瘡は通常の PF より複雑な抗体反応を示す可能性がある。また、コロンビアの endemic pemphigus の血清中 IgG も主として Dsg1 に反応するが、蛍光抗体法や免疫ブロット法等による検索で複雑な反応パターンを示すことが報告されている(Dr. Ana Maria Abreu 私信)。各種の endemic pemphigus におけるこのような複雑な抗原パターンが今後の研究により明らかとなることが待たれる。また、このように多くの抗原に反応することから、この疾患はいわゆる epitope spreading のよいモデルになるかも知れない^{82), 83)}。また、このような地域性から、HLA などの免疫遺伝学的検討も要するであろう⁸⁴⁾。

動物実験

表5に、現在までに報告された新生マウス動物実験によりその病原性が明らかとなった自己抗体を示す自己免疫性水疱性疾患をまとめた。各種天疱瘡群だけでなく、抗表皮基底膜部抗体を示す水疱性類天疱瘡や癩痕性類天疱瘡においても、その自己抗体を新生マウスに passive transfer することにより病変を再現できることが示されている。各種自己免疫性水疱症はその血中自己抗体が真に病原性を有していることが動物実験で明らかにされた唯一の疾患であり、今後各種の自己免疫性疾患の研究のパラダイムとして重要なものとなるであろう。

おわりに

分子生物学的手法の進歩により、自己免疫性水疱症の研究も急速な発展を遂げ、天疱瘡の検査法もここ数年で急速に変化してきた。特に、最近開発された Dsg1 および Dsg3 のバキュロウイルス発現リコンビナント蛋白を用いた ELISA 法は天疱瘡の診断と分類に大きな進歩をもたらした。これらの検索法を用いて天疱瘡群疾患の確実な診断とつけることは、的確な治療を行うために必須である。さらに将来的には、これらの研究が新しい治療法の進歩にも貢献することが期待される。

英 文 抄 録

Pathophysiology in pemphigus

Takashi Hashimoto

Department of Dermatology

Kurume University School of Medicine

Recent rapid advances in basic researches for pemphigus have provided us with many insights into its pathomechanisms. Particularly, a recently developed enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for desmogleins 1 and 3 (Dsg1 and Dsg3), antigens for pemphigus foliaceus (PF) and pemphigus, vulgaris (PV), respectively, has made a great profnus in diyuosi us classifed in pemphigus, well as understanding its pathomechanisms. The study for the anti-Dsg1 and Dsg3 antibodies indicated that there are two different types of PV; i.e., mucosal dominant type and muco-cutaneous type. The antigens in pemphigus herpetiformis have been identified by the same ELISA. The autoantigens detected by this ELISA were well correlated to the clinical features on pemphigus cases showing shift between PV and PF.

In addition, the desmoglein compensation theory, which has been proposed by Dr. Stanley and Dr. Amagai, can reasonably explain the different depth of skin lesions and the defferent occurrence of skin and oral mucosal lesions between PV and PF.

Furthermore, a complicated profile of autoantigens in paraneoplastic pemphigus (PNP) has been suggested by various biochemical studies, and IgG anti-Dsg1 and Dsg3 antibodies were detected in all the PNP sera by the above ELISA. On the other hand, subcorneal pustular dermatosis type IgA pemphigus sera were shown to react with Dscl, another type of desmosomal cadherin, by a novel cDNA transfection method. In additon, IgA anti-Dsg1 and Dsg3 antibodies were detected in a few cases of IgA pemphigus by ELISA for IgA antibodies.

Various autoimmune bullous diseases, including several types of pemphigus, are only diseases, in which the pathogenic role of circulating autoantibodies have been confirmed by newborn mouse animal model. Therefore, the studies on the pathophysiology in pemphigus should be extremely important as a paradigm for the researches of various types of autoimmune diseases in other fields.

参考文献

1. Amagai M. Adhesion molecules: I: Keratinocyte-keratinocyte in eractions; Cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* 104 : 146-152, 1995
2. Beutner EH, Jordon RE, Chorzelski TP: The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 51 : 63-80, 1968

3. Hashimoto T : Skin diseases related to abnormality in desmosomes and hemidesmosomes-editorial review-; Special issue of review articles in Journal of Dermatological Science, J Dermatol Sci 20: 81-84, 1999
4. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS: Continuing Medical Education: The new pemphigus variants. J Am Acad Dermatol 40: 649-671, 1999
5. Stanley JR: Pemphigus and pemphigoid as paradigm of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. J Clin Invest 83: 1443-1448, 1989
6. Buxton RS, Cowin P, Franke WW, Garrod DR, Green KJ, King IA, Koch PJ, Magee AI, Rees DA, Stanley JR, Steinberg MS: Nomenclature of the desmosomal cadherins. J Cell Biol 121: 481-483. 1993
7. Garrod D, Chidgey M, North A; Desmosomes: defferentiation, development, dynamics, and disease. Curr Opi. Cell Biol 8: 670-678, 1996
8. Green KJ, Virata ML, Elgart GW, Stanley JR, Parry DAD: Comparative structural analysis of desmoplakin, BP antigen and plectin: members of a new gene family involved in organization of intermediate filaments. Int J Biol Macromol 14: 145-153, 1992
9. Koch P J, Franke W W: Desmosomal cadherins: another growing multigene family of adhesion molecules. Curr Opin Cell Biol 6: 682-687, 1994
10. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR: Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. Cell 67: 869-877, 1991
11. Anhalt GJ, Kim S-C, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, Izumi H, Rattie H III, Mutasim D, Ariss-Abdo L, Labib RS: An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 323: 1729-1735, 1990
12. Hashimoto T, Ogawa MM, Konohana A, Nishikawa T: Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens by immunoblot analysis using defferent antigen sources. J Invest Dermatol 94: 327-331, 1990
13. Hashimoto T, Konohana A, Nishikawa T: Immunoblot assay as an aid to the diagnoses of unclassified cases of pemphigus. Arch Dermatol 127: 843-847, 1991
14. Hashimoto T, Amagai M, Garrod DR et al. Immunofluorescence and immunoblot studies on the reactivity of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera with desmoglein 3 and desmoglein 1. Epi Cell Biol 4: 63-9, 1995
15. Koch PJ, Walsh MJ, Schmelz M et al. Idntification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules. Eur J Cel Biol 53: 1-12 1990
16. Ruhrberg C, Hajibagheri N, Simon M, Dooley TP, Watt FM: Envoplakin, a novel precursor of the cornified envelope that has homology to desmoplakin. J Cell Biol 134: 715-729. 1996
17. Ruhrberg C, Hajibagheri N, Parry DAD, Watt FM: Periplakin, a novel component of cornified envelopes and desmosomes that belongs to the plakin family and forms complexes with envoplakin, J Cell Biol 135: 1835-1849, 1997
18. Ruhrberg C, Watt FM: The plakin family: versatile organizers of cytoskeletal architecture. Curr Opin Genet Dev 7: 392-397, 1997
19. Ma AS, Sun TT: Differentiation-dependent changes in the solubility of a 195-kD protein in human epidermal keratinocytes. J Cell Biol 103: 41-48, 1986
20. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T: The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. J Am Acad Dermatol 40: 167-170, 1999
21. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR: Explanations for the clinical

- and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 103: 461-468, 1999
22. Jablonska S et al: Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 14: 535-539, 1975
 23. Santi CG et al: Pemphigus herpetiformis is a rare clinical expression of nonendemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem, and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 34 : 40-46, 1996
 24. Chorzelski TP, Hashimoto T, Nishikawa T: Unusual acantholytic bullous dermatosis associated with neoplasia and antibodies of IgG and IgA classes against bovine desmogleins I and II. *J Am Acad Dermatol* 31: 351-355, 1994
 25. Miyagawa S, Hashimoto T, Ohno H, Nakagawa A, Watanabe K, Hashimoto T, Shirai T: Atypical pemphigus associated with monoclonal IgA gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 32: 352-357, 1995
 26. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ et al: Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 306: 1189-1196, 1982
 27. Amagai M, Hashimoto T, Shimazu 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, 1994
 28. Amagai M, Hashimoto T, Green K, Shimazu N, Nishikawa T: Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 104: 895-901, 1995
 29. Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, Shimizu N, Nishikawa T: Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 159: 2010-2017, 1997
 30. Amagai M, Hashimoto T, Komai A, Hashimoto K, Kitajima Y, Ohya K, Iwanami H, Nishikawa T: Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 140: 315-357, 1999
 31. Stanley JR, Yaar M, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. *J Clin Invest* 70: 281-288, 1982
 32. Stanley JR, Koulu L, Klaus-Kovtun V, Steinberg MS. A monoclonal antibody to the desmosomal glycoprotein desmoglein I binds the same polypeptide as autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Immunol* 136: 1227-1230, 1986
 33. Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H, Pulkkinen L, Uitto J, Shultz L, Murphy GF, Whitaker-Menezes D, Stanley JR: Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 137: 1091-1102, 1997
 34. Singer KH, Sawka NJ, Samowitz HR, Lazarus GS: Proteinase activation: A mechanism for cellular dyshesion in pemphigus. *J Invest Dermatol* 74: 363-367, 1980
 35. Hashimoto K, Shafran KM, Webber PS, Lazarus GS, Singer KH: Anti-cell surface pemphigus autoantibody stimulates plasminogen activator of human epidermal cells. *J Exp Med* 157: 259-272, 1983
 36. Aoyama Y, Owada MK, Kitajima Y: A pathogenic autoantibody, pemphigus IgG, induces phosphorylation of desmoglein 3 and its dissociation from plakoglobin in cultured keratinocytes. *Eur J Immunol* 29: 2233-2240, 1999
 37. Aoyama Y, Kitajima Y: Pemphigus vulgaris-IgG causes a rapid depletion of desmoglein 3 (Dsg3) from the triton X-100 soluble pools, leading to the formation of Dsg3-depleted desmosomes in a human squamous cell line, DJM-1 cells. *J Invest Dermatol* 112 : 67-71, 1999
 38. Emmerson RW, Wilson-Jones E: Eosinophilic spongiosis in pemphigus. *Arch Dermatol* 97: 252-257, 1968

39. Kubo A, Amagai M, Hashimoto T, Doi T, Higashiyama M, Hashimoto K, Yoshikawa K: A case of herpetiform pemphigus showing reactivity with pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3). *Br J Dermatol* 137: 109-113, 1997
40. Ishii K, Amagai M, Komai A, Ebihara T, Chorzelski TP, Ohya K, Nishikawa T, Hashimoto T: Desmoglein 1 and desmoglein 3 are the target autoantigens in herpetiform pemphigus. *Arch Dermatol* 135: 943-947, 1999
41. O'toole EA, Mak LL, Guitart J, Woodly DT, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS: Induction of keratinocyte interleukin-8 expression and secretion by IgG autoantibodies as a novel mechanism of epidermal neutrophil recruitment in a pemphigus variant. *Clin Exp Immunol* 119: 217-224, 2000
42. Chorzelski TP, Hashimoto T, Jablonska S, Nishikawa T, Kozlowaka A, Krainska T, Osiecki M, Olszewska M, Rywik H: Pemphigus foliaceus and their coexistence. *Eur J Dermatol* 5: 386-390, 1995
43. Ishii K, Amagai M, Ohata Y, Shimizu H, Hashimoto T, Ohya K, Nishikawa T: Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus: anti-desmoglein antibody profile shift by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol* 42: 859-861, 2000
44. Iwatsuki K, Takigawa M, Hashimoto T, Nishikawa T, Yamada M: Can pemphigus vulgaris become pemphigus foliaceus? *J Am Acad Dermatol* 25: 797-800, 1991
45. Kawana S, Hashimoto T, Nishikawa S: Changed in clinical features, histologic findings, and antigen profiles with development of pemphigus foliaceus from pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 130: 1534-1538, 1994
46. Komai A, Amagai M, Ishii K, Nishikawa T, Chorzelski T, Matsuo I, Hashimoto T: The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well with the changes in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol*, 144: 1177-1182, 2001
47. Nishibori Y, Hashimoto T, Ishiko A, Shimizu H, Korman NJ, Nishikawa T: Paraneoplastic pemphigus: The first report from Japan, *Dermatology* 191: 39-42, 1995
48. Horn TD, Anhalt GJ: Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 128: 1091-1095, 1992
49. Oursler JR, Labib RS, Ariss-Abdo L, Burke T, O'keefe EJ, Anhalt GJ: Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest* 89: 1775-1782, 1992
50. Rybojad M, Leblanc T, Flageul B, Bernard PH, Morel P, Schaison G, D Agay M-F, Borradori L: Paraneoplastic pemphigus in a child with a T-cell lymphoblastic lymphoma. *Br J Dermatol* 128: 418-422, 1993
51. Stevens HP, Ostlere LS, Black MM, Nishikawa T, Hashimoto T, Bhogal BS, Rustin MHA: Paraneoplastic pemphigus as a presenting feature of an occult lymphoma. *Eur J Dermatol* 4: 26-29, 1994
52. Bystryn J-C, Hodark E, Gao S-Q, Chuba JV, Amorosi EL: A Paraneoplastic mixed bullous skin disease associated with anti-skin antibodies and a B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 129: 870-875, 1993
53. Camisa C, Helm TN, Liu YC, Valenzuela R, Allen C, Bona S, Larrimer N, Korman NJ: Paraneoplastic pemphigus: A report of three cases including one long-term survivor. *J Am Acad Dermatol* 27: 547-553, 1992
54. Camisa C, Helm TN, Liu YC, Valenzuela R, Allen C, Bona S, Larrimer N, Korman NJ: Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 129: 883-886, 1993
55. Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K, Chorzelski PT, Bhogal BS, Slack MM, Stevens HP, Boosma DM, Korman NJ, Gamou S, Shimizu N, Nishikawa T: Characterization of paraneoplastic pemphigus autoantigens by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 104: 829-834, 1995
56. Borradori L, Trube RM, Jaunin F, Limat A, Favre B, Saurat J-H: Autoantibodies from a patient with

- paraneoplastic pemphigus bind periplakin, a novel member of the plakin family. *J Invest Dermatol* 111: 338-339, 1998
57. Kim S-C, Kwon YD, Lee IJ et al; cDNA cloning of the 210 kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex. *J Invest Dermatol* 109: 365-369, 1997
 58. Kiyokawa C, Ruhrberg C, Kawashima T, Mori O, Nishikawa T, Green KJ, Anhalt GJ, Watt FM, Hashimoto T: Envoplakin and periplakin are components of the paraneoplastic pemphigus antigen complex. *J Invest Dermatol* 111: 1236-1238, 1998
 59. Mahoney MG, Aho S, Uitto J, Stanley JR: The members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol* 111: 308-313, 1998
 60. Nagata Y, Karashima T, Watt FM, Salmhofer W, Kanzaki T, Hashimoto T: Paraneoplastic pemphigus sera react strongly with multiple epitopes on the various regions of envoplakin and periplakin, except for C-terminal homologous domain of periplakin. *J Invest Dermatol*, 116: 556-563, 2001
 61. Amagai M, Nishikawa T, Anhalt GJ, Hashimoto T: Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest* 102: 775-782, 1998
 62. Anhalt GJ: Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol* 12: 77-96, 1997
 63. 駒井礼子ほか：サイトカイン療法中に発症し、呼吸器症状を呈した paraneoplastic pemphigus の 1 例、*日皮会誌*、109: 635-640, 1999
 64. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, Anhalt GJ: The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Eng J Med* 340: 1406-1410, 1999
 65. Foedinger D, Anhalt GJ, Boecker B et al.: Autoantibodies to desmoplakin I and II in patients with erythema multiforme. *J Exp Med* 181: 169-179, 1995
 66. Beutner EH, Chorzelski TP, Wilson RM: IgA pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 20: 89-97, 1989
 67. Hashimoto T, Inamoto N, Nakamura K, Nishikawa T: Intercellular IgA dermatosis with clinical features of subcorneal pustular dermatosis. *Arch Dermatol* 123: 1062-1065, 1987
 68. 橋本 隆：IgA 水疱性皮膚症、*臨床皮膚科* 50 (5 増)：27-31, 1996
 69. Huff JC, Golitz LE, Kunke KS: Intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *N Engl J Med* 313: 1643, 1985
 70. Inazumi T, Kikuchi A, Han-yaku H, Hashimoto T, Nishikawa T: Intercellular IgA vesiculopustular dermatosis: an additional case and a review of the literature. *Eur J Dermatol* 7: 503-507, 1997
 71. Iwatsuki K, Hashimoto T, Ebihara T, Teraki Y, Kaneko F: Intercellular IgA vesiculo-pustular dermatosis and related disorders: diversity of IgA anti-intercellular autoantibodies. *Eur J Dermatol* 3: 7-11, 1991
 72. Tagami H, Iwatsuki K, Iwase Y, Yamada M. Subcorneal pustular dermatosis with vesiculo-bullous eruption: demonstration of subcorneal IgA deposits and a leukocyte chemotactic factor. *Br J Dermatol* 109: 581-587, 1983
 73. Teraki Y, Amagai N, Hashimoto T, Kusunoki T, Nishikawa T. Intercellular IgA dermatosis of childhood. selective deposition of monomer IgA in the intercellular space of the epidermis. *Arch Dermatol* 127: 221-224, 1991
 74. Ebihara T, Hashimoto T, Iwatsuki K, Takigawa M, Ando M, Ohkawara A, Nishikawa T: Autoantigens for IgA anti-intercellular antibodies of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis. *J Invest Dermatol* 197: 742-745, 1991
 75. Hashimoto T, Komai A, Futei Y, Nishikawa T, Amagai M: Desmogleins are targeted by IgA

- autoantibodies of a few IgA pemphigus patients. *Arch Dermatol*, 137: 735-738, 2001
76. Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, Miyasato M, Chidgey MAJ, Garrod DR, Kobayashi Y, Komori K, Ishii K, Amagai M, Nishikawa T: Human desmocollin 1 (Dsc1) is an autoantigen for subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Invest Dermatol* 109: 127-131, 1997
 77. Akiyama M, Hashimoto T, Sugiura M, Nishikawa T: Ultrastructural localization of autoantigens of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis in cultured human squamous cell carcinoma cells. *Arch Dermatol Res* 284: 371-373, 1992
 78. Karpati S, Amagai M, Li LW, Dmochowski M, Hashimoto T, Horvath A: Identification of desmoglein 1 as an autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus. *Exp Dermatol* 9: 224-228, 2000
 79. Prost C, Intrator L, Wechsler J: IgA autoantibodies bind to pemphigus vulgaris antigen in a case of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 25: 846-848, 1991
 80. Wang J, Kwon J, Ding X, Fairley JA, Woodley DY, Chan LS. Nonsecretory IgA1 autoantibodies targeting desmosomal component desmoglein 3 in intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *Am J Pathol* 150: 1901-1907, 1997
 81. Ogawa MM, Hashimoto T, Nishikawa T, Castro RM: IgG Subclasses of intercellular antibodies in Brazilian pemphigus foliaceus-the relationship to complement fixing capability. *Clin Exp Dermatol* 14: 29-31, 1989
 82. Chan LS, Vanderlugt CJ, Cooper KD, Hashimoto T, Nishikawa T, Zane JJ, Black MM, Stevens SR, Yancey KB, Chen M, Fairley JA, Woodley DT, Miller SD, Gordon KB: Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases, *J Invest Dermatol* 110: 103-109, 1998
 83. Vanderlugt CJ, Miller SD: Epitope spreading *Curr Opin Immunol* 8: 831-836, 1996
 84. Niizeki H, Inoko H, Narimatsu H, Takata H, Sonoda A, Tadakuma T, Ando A, Tsuji K, Hashimoto T, Nishikawa T: HLA Class II antigens are associated with Japanese pemphigus patients. *Hum Immunol* 31: 246-50, 1991

表 1 抗表皮細胞間抗体を示す自己免疫性水疱症の分類とその抗原

病名	イムノグロブリン	抗原
尋常性天疱瘡 粘膜優位型	IgG	Dsg3
粘膜皮膚型	IgG	Dsg1+Dsg3
増殖性天疱瘡	IgG	Dsg1+Dsg3
落葉状天疱瘡	IgG	Dsg1
疱疹状天疱瘡	IgG	Dsg1 (Dsg3)
薬剤誘発性天疱瘡	IgG	多様
PV・PF 移行型	IgG	Dsg1 and/or Dsg3
腫瘍随伴性天疱瘡	IgG	Plectin, DPK I / II, BP230, EPL, PPL, p170, Dsg3, Dsg1, (Dsc?)
IgA 天疱瘡 SPD 型	IgA	Dsc1
IEN 型	IgA	未知
IgA PV	IgA	Dsg3
IgA PF	IgA	Dsg1
IgA/IgG 天疱瘡	IgA/IgG	Dsc1(Dsc2/Dsc3)
Endemic pemphigus		
Brazilian pemphigus	IgG	Dsg1(Dsg3, Dsc1-3?)
Tunisia pemphigus	IgG	Dsg1(Dsg3)
Colombia pemphigus	IgG	Dsg1 + α

表 2 天疱瘡各種病型と抗 Dsg 抗体の関連

(1) PF	Dsg1 PF	-----	Dsg1 PF	-----	Dsg1 PF
(2) PV(a)	Dsg3 粘膜優位型 PV	-----	Dsg3+Dsg1 粘膜皮膚型 PV	-----	Dsg3 粘膜優位型 PV
(3) PV(b)	Dsg3 粘膜優位型 PV	-----	Dsg3 粘膜優位型 PV	-----	Dsg3 粘膜優位型 PV
(4) PV-PF	Dsg3+Dsg1 粘膜皮膚型 PV	-----	Dsg1 PF		

表3 Summary of cases which shifted between PV and PF

Case	Diagnosis	Age of onset	Stage	Duration the shift occurred	Indirect IF	ELISA Dsg1	ELISA Dsg3	immunoblot
1	PV-PF	65y	PV PF	1 year	all u>1	160* 130*	47* 7	negative negative
2	PV-PF	57y	PV PF	3 years	u>1 u>1	145* 189*	117* 66*	Dsg3 Dsg1
3	PV-PF	46y	PV PF	3 years	u<1 u>1	51* 102*	125* 1	Dsg3 Dsg1
4	PV-PF	40y	PV PF	1 year	negative u>1	3* 64*	8 4	Dsg3 Dsg1
5	PV-PF	50y	PV PF	6 months	u<1 u>1	95* 151*	95* 4	Dsg3 Dsg1
6	PF-PV	35y	PF PV	6 years	u>1 all	67* 50*	3 60*	negative Dsg3
7	PF-PV	40y	PF PV	6 months	u>1 all	144* 152*	3 82*	negative Dsg3
8	PV-PF-PV	38y	PV PF PV	1 year	u>1 u>1 u>1	172* 97* 130*	53* 5 56*	Dsg3 Dsg1 Dsg3
9	PV+PF	68y	PV+PF	not shifted	u>1	172*	53*	Dsg1+Dsg3
10	PV+PF	unknown	PV+PF	not shifted	u>1	122*	40*	Dsg1+Dsg3
11	PV+PF	unknown	PV+PF	not shifted	u>1	104*	22*	negative

On immunofluorescence, all: all layers of epidermis, u>1: stronger in the upper epidermis, and u<1: stronger in the lower epidermis.

* indicates positive on ELISA.

表 4 The results of ELISA and cDNA transfection studies on IgA pemphigus and others

Types	No	Dsg1-IgA	Dsg3-IgA	Dsg1-IgG	Dsg3-IgG	Dscl-COS
IEN type IgA pemphigus	9	1	1	0	0	0
SPD type IgA pemphigus	10	0	0	0	0	10
PF-like IgA pemphigus	3	2	0	0	0	0
Atypical IgA pemphigus	3	0	0	0	0	0
Total of IgA pemphigus	25	2	1	0	0	10
IgG/A cases	7	4	2	4	2	1

Dscl-COS ; cDNA transfection study for human Dscl

表 5 種々の抗皮膚自己抗体による新生マウス動物実験モデル

病型	受動的投与に用いる血清	誘発病変
尋常性天疱瘡 (PV)	患者血清 IgG	表皮下層棘融解性水疱
落葉状天疱瘡 (PF)	患者血清 IgG	表皮上層棘融解性水疱
Paraneoplastic pemphigus (PNP)	患者血清 IgG	表皮下層棘融解性水疱
重症型多形滲出性紅斑	患者血清 IgG	表皮内病変形成なし 表皮細胞間 IgG 沈着(+)
水疱性類天疱瘡 (BP)	マウス BP180・NC16a 部位の合成ペプチドを用いて免疫した家兎血清	表皮下水疱
抗エピリグリン瘢痕性類天疱瘡	精製エピリグリンを用いて免疫した家兎血清	表皮下水疱

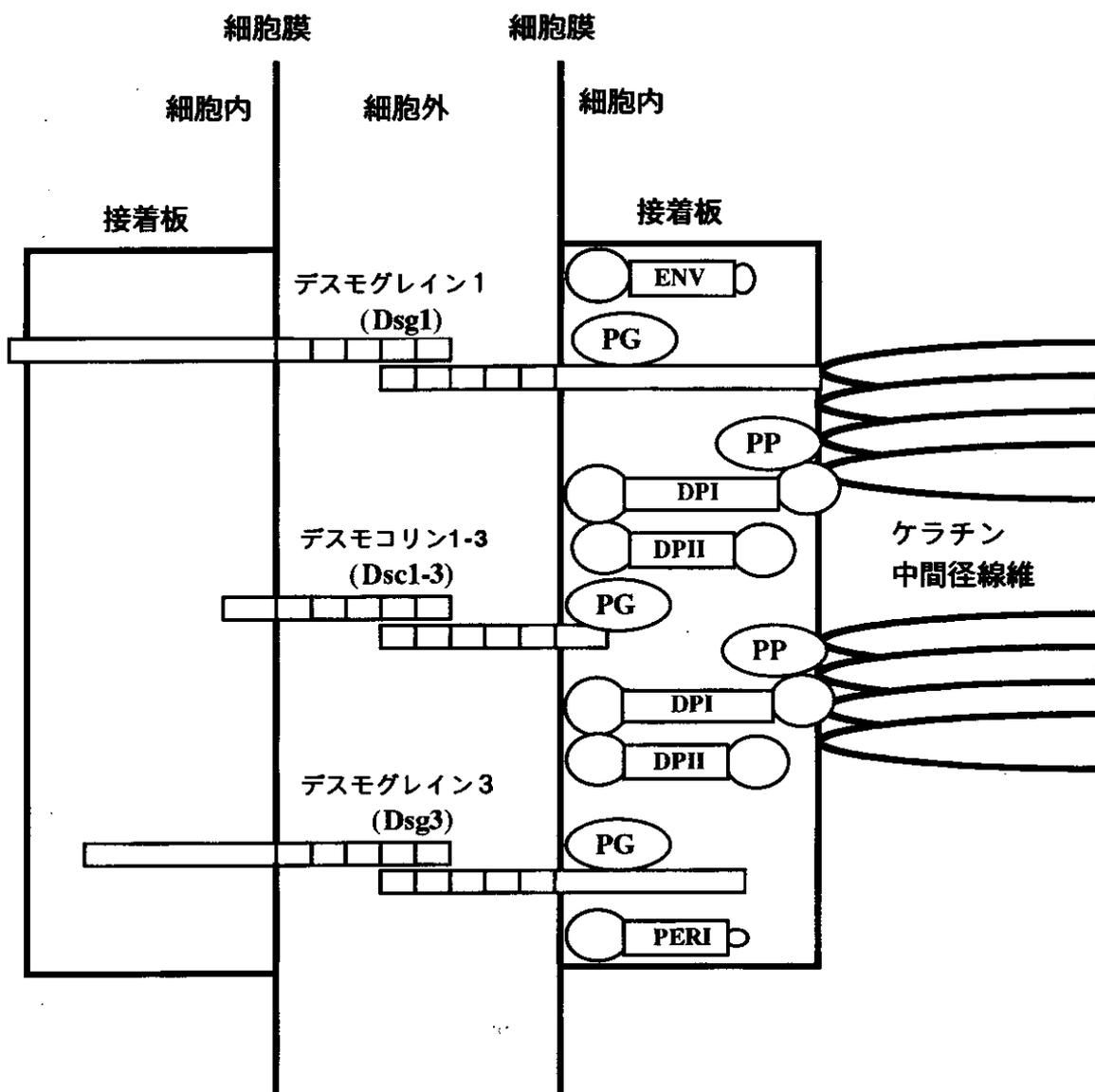


図1

デスマゾームの構造と構成蛋白の想定図。DPI/II：デスマプラキンI/II，ENV：エンボプラキン、PERI：ペリプラキン、PG：プラコグロビン、PP：プラコフィリン1。

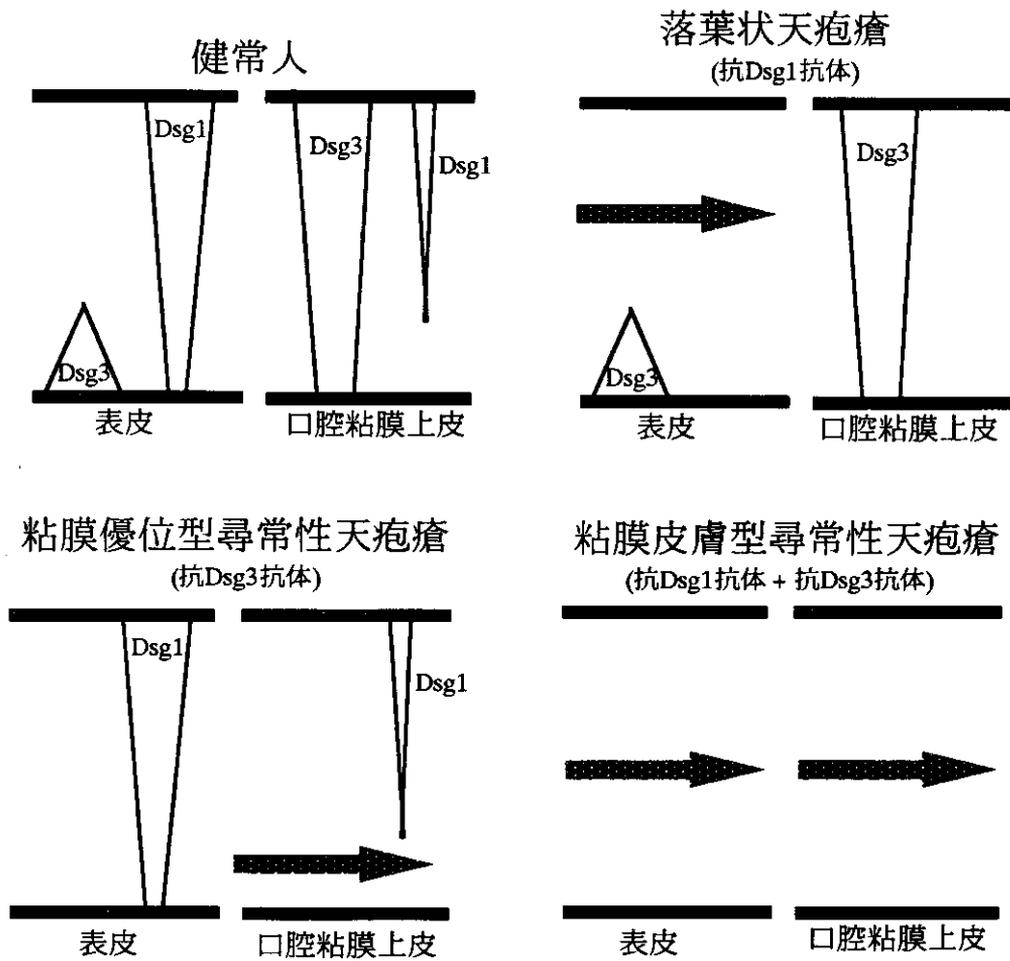


図 2

皮膚・口腔粘膜における Dsg1/Dsg3 の分布と尋常性天疱瘡と落葉状天疱瘡の病変形成機序の想定図。矢印は水疱形成部位を示す。

4) 天疱瘡における今後の検討課題

分担研究者：北 島 康 雄（岐阜大学医学部皮膚科学教室）

はじめに

天疱瘡は発症機序の項で述べられているように表皮角化細胞（ケラチノサイト）間結合構造のデスモソーム構成分子であるデスモグレイン1, 3（Dsg1, Dsg3）に対する自己抗体によって生じる自己免疫性水疱症である¹⁻³⁾。

臨床および病理組織学的に表皮上層顆粒層で水疱が生じる落葉状天疱瘡と基底層直上または有棘層で裂隙の生じる尋常性天疱瘡に大別される。前者の大部分が抗 Dsg1 抗体を、後者の大部分が抗 Dsg3 抗体のみまたは抗 Dsg3 抗体と抗 Dsg1 抗体の両者を有している^{4, 5)}。しかし、他にも特異な臨床を呈する増殖性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、IgA 天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、薬剤性天疱瘡なども含まれ、自己抗体も抗デスモコリン抗体や自己抗体の抗原が不明の症例もある。

ここでは、1) 臨床分類について、2) 発症病理について：細胞間接着制御の細胞生物学的研究モデルとして、2-1) 天疱瘡抗体がデスモグレインの接着機能を構造阻害的に阻害する、2-2) 尋常性天疱瘡におけるデスモグレイン3欠損デスモソームの形成、3) 免疫学的発症病理について：自己免疫性疾患の研究モデルとして、4) 治療に関しての4項目についてそれぞれ現状を踏まえながら今後の検討課題について、一般的解説でなく独自の考察を行ってみたい。

1. 天疱瘡の臨床分類について

天疱瘡は現在のところ、臨床と病理、および免疫プロット、ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）による特徴から表1のように分類される。古典的な臨床と病理による分類は、リコンビナント Dsg1、Dsg3 抗原を用いた ELISA 法と表皮抽出タンパクを抗原にした免疫プロット法による抗原解析の結果による分類と驚くほど矛盾しない。臨床的および病理組織学的特徴がその抗原分子と免疫グロブリンのクラスの種類の種類に相関して異なるのは興味深い。

しかし、一方では増殖天疱瘡では抗体は Dsg3 に対する自己抗体であるにも関わらず、臨床は棘融解に加えて好酸球性あるいは好中球性膿疱や海綿状態を伴う炎症と著名な表皮の肥厚を主体とする。また、疱疹状天疱瘡では抗 Dsg1、Dsg3 抗体が病因であると推定できるにもかかわらず表皮内好酸球性海綿状態を特徴とし臨床も疱疹状で特異である⁶⁻⁸⁾。このことは、Dsg1、Dsg3 に対する自己抗体以外に発症に重要な因子が関わっていることを示唆している。あるいは、天谷らの解析によれば尋常性天疱瘡の大部分の患者では Dsg3 の細胞外領域 N 末から 1-160AA の領域に抗原を有する病因抗体がみられる⁹⁾。このことはこれ以外の領域に対する抗体を有する患者の臨床が定型かどうか解析する必要性を示唆している。実際、疱疹状天疱瘡の Dsg1 に対する抗体は培養ケラチノサイトに IL8 の分泌を誘導する¹⁰⁾。これが、細胞外ドメインの差によるのか、あるいはまったく別の分子に対する抗体が存在してその抗体単独のあるいは両者の抗体作用によるのかという問題が提起される。それとも患者側の感受性の質的違いによるのかなど多くの問題が生じる。将来はこれらの問題の分子生物学的な詳細な研究解明が臨床的違いの本質をより明確にしてこよう。

天疱瘡の診断は表皮内水疱（棘融解）と表皮細胞間自己抗体である。表皮細胞間抗体があるときは棘融解はなくて海綿状態、壊死も含めて天疱瘡とすることもある。棘融解を伴う表皮内水疱も自己抗体が検出できない後天性の水疱症も確かに経験され、著者は仮に天疱瘡として分類する。しかし、これは表皮細胞表面あるいは細胞間由来の新しい抗原が見つけれれば新しい病型の天疱瘡になろう。

臨床の詳細な経過、病理組織、誘因、疫学的解析による病型の分類が生化学的、分子生物学的な研究の標的を提示する。

2、発症病理について：細胞間接着制御の細胞生物学的研究モデルとして

天疱瘡抗体が水疱形成の原因であることは、未治療一個人においては症状が抗体価とほぼ比例すること、抗体を新生マウスに注入すると12-24時間後に水疱形成を認めること¹¹⁾、さらに、Dsg3の細胞外ドメインに対する特異的抗体を新生マウスの皮下に注入すると18時間後に表皮細胞間の接着障害が起きることから広く信じられている¹²⁾。また患者抗体を、バキュロウイルスで産生した立体構造を保持したDsg3の細胞外ドメインで吸着するとその水疱形成能が消失することから抗体の抗原認識にはDsg3の細胞外ドメインの立体構造が重要であることが報告されている¹³⁾。同様にDsg1が落葉状天疱瘡の自己抗体の抗原であることが明らかにされてきている。

ところで、これらとは別に抗コリンレセプター抗体が天疱瘡に関与しているという一連の報告が出されている^{14, 15)}が、天疱瘡における水疱形成との関連性は不明である。また、天疱瘡抗体の¹⁶⁾として抗原Dsg1, 3以外の抗原の可能性もある。

2-1) 天疱瘡抗体がデスモグレインの接着機能を分子構造阻害的に阻害する。

Dsg3が表皮の基底層直上では細胞間接着に対してとくに重要な役割を担っていることはDsgノックアウトマウスのフェノタイプが摩擦部位で基底細胞直上の裂隙が生じるという結果から明らかである¹⁷⁾。また、Dsg1が表皮顆粒層でその細胞間接着に対して主たる機能分子であることはDsg1特異的な分解酵素である黄色ブドウ球菌の毒素が顆粒層で裂隙を生じるという研究結果から示唆される¹⁸⁾。さらに、Dsg3ノックアウトマウスに落葉状天疱瘡抗体（抗Dsg1抗体）を注射すると表皮全体に水疱が生じる¹⁹⁾ことからDsg1が表皮上層で、Dsg3が表皮下層で接着を司っていることが分かる。

これらの結果から総合して、尋常性天疱瘡抗体と落葉状天疱瘡抗体はそれぞれDsg3とDsg1の接着能を分子構造阻害的に阻害し、前者が基底層直上で、後者が顆粒層でデスモソームの接着阻害に至る、すなわち天疱瘡デスモグレイン相補仮説として推察されている^{19, 20)}。この仮説は、天疱瘡抗体抗原の分布と両天疱瘡の病理組織的特性をよく説明する。

しかしながら天疱瘡抗体がデスモグレインに結合後実際にデスモグレインの接着阻害あるいはデスモソームの接着阻害を惹起するという実験的データは無い。逆に、天疱瘡抗体のDsg3への結合はカルシウム誘導デスモソーム形成（低カルシウム培養ケラチノサイトはデスモソームを形成しないが培地へのカルシウム添加で2時間以内にデスモソームを形成する）を阻害しないというデータを我々が報告している^{21, 22)}。しかし、我々のこの報告もまた天疱瘡抗体はデスモソームの形成を阻害しないがDsg3の細胞外ドメインにおいて向かい合った細胞のそれと結合する機能を分子構造阻害的に阻害する可能性は否定しない。次項で述べるDsg3欠損デスモソームの形成がDsg3分子の接着能の抗体による分子構造阻害的阻害による可能性はあり得よう。現在のところ

ろ、抗体結合後どのような機序で水疱形成に至るかは必ずしも明らかではない。すなわちこの問題の解決は今後も引き続き天疱瘡の研究における重要な課題のひとつであろう。

2-2) 尋常性天疱瘡におけるデスモグレイン3欠損デスモソームの形成

培養ケラチノサイトのデスモソームの形成過程において Dsg3 の分子動態を時間差二重ラベル免疫電顕法 (Dsg3 を 5nm 金粒子で 5 分間パルスラベルし洗浄後、抗体フリーの培地で 60 分培養後に再び細胞表面に発現した Dsg3 を 10nm 金粒子でラベルする。10nm 金粒子は後の 60 分で膜表面に発現した Dsg3 を示す。) で追跡したところ、Dsg3 は最初ケラチン線維と結合していないフリーの分子として膜表面に発現し、側方凝集し、ついでケラチン線維が結合して半デスモソームになる²³⁾。この半デスモソームが接合してデスモソームになることを示唆した²³⁾。天疱瘡抗体はこのフリーの Dsg3 凝集斑と結合し、Dsg3 を細胞内にエンドサイトーシスする²³⁾。

一方、この時天疱瘡抗体が Dsg3 に結合後 20 分以内に Dsg3 はセリンリン酸化され、プラコグロビンと解離、分解し、細胞膜プールから消失する²⁴⁾。さらに、30 時間後には細胞骨格画分 (デスモソームを含む) から消失する。抗 Dsg3 抗体と抗デスモプラキン抗体または抗 Dsg1 抗体を用いて二重蛍光抗体法で観察すると Dsg3 欠損デスモソームが形成されていることが確認される²⁵⁾。

この研究から、Dsg3 に抗体が結合し Dsg3 がリン酸化されプラコグロビンから遊離するため Dsg3 は不安定になり分解されるのか、あるいは、抗体結合のために分子構造阻害的に相手方細胞の Dsg3 と結合できないために Dsg3 の処理過程としてリン酸化されプラコグロビンを遊離するのか結論がでていない。さらに、単に抗体結合のために分子構造阻害的に相手方細胞の Dsg3 と結合できないため細胞内に取り込まれ分解するかも知れない。

天疱瘡抗体結合によって、プラコグロビンが解離することは他のグループによって追試され、さらにプラコグロビンのシグナル伝達分子としての機能が天疱瘡抗体によって異常になる可能性が示唆されている²⁶⁾。

一方、天疱瘡抗体は培養ケラチノサイト系において確かにシグナル伝達を活性化し、プラスミノゲンアクチベータの遊離も惹起する^{27, 28)}。もし培養系において天疱瘡抗体が Dsg1, Dsg3 分子の接着を阻害するとしても他に Dsg2, デスモコリンが存在するので Dsg3 ノックアウトマウスにみられるように形態的にはデスモソームは形成されるはずである。実際、我々の天疱瘡添加培養ケラチノサイトの実験では Dsg3 欠損デスモソームが形成される。しかし、細胞に外力の加わらない培養系ではこれのみでは水疱形成には至らないはずであるが、驚くことにさらに長時間の培養ではコロニー辺縁の細胞は棘融解を示す。この外力の加わらない自然な細胞離開は、蛋白分解酵素で阻害されることからプラスミノゲンアクチベータ・プラスミン系の関与を示唆する。プラスミノゲンノックアウトマウスにおいて天疱瘡抗体注射によるニコルスキー現象がみられることはニコルスキー現象の発現には構造的強度の弱い Dsg3 欠損デスモソーム形成で十分で、プラスミノゲンアクチベータは不要であることを示唆する。しかし、天疱瘡抗体がプロテインキナーゼ C (PKC) の活性化を介してプラスミノゲンアクチベータ・プラスミン系を培養系で活性化することは事実である²⁹⁻³¹⁾。この結果については我々は PKC が蛋白分解酵素の活性化と同時にデスモソームの形成も活性化し、そのターンオーバーの活性化を誘導することを示唆している²⁾。このデスモソームの分解形成回転が促進されることがより速くかつ顕著に Dsg3 欠損デスモソームを形成すると考えている。これを指示するデータをさらに積み上げたいと考えてい

る。

いずれにしても、モデル系は実際の患者における水疱形成の一要素を再現しているのみであることを認識し、それらを理論的に再構築し多角的な実験系がより正確な発症機序の解明には要求されよう。

3. 免疫学的発症病理について：自己免疫性疾患の研究モデルとして

自己抗体の産生には当然リンパ球のT細胞さらにB細胞の抗原特異的な活性化が必要である。この病的活性化の機序についてはほとんど分かっていないものの幾つかの研究が始められている。

調べられた Dsg3 の細胞外ドメインの一部（N末から 570-614A A）は天疱瘡患者の CD4T 細胞を刺激し³²⁾、Th2 サイトカインプロファイルを活性化する³²⁻³⁴⁾。これはまた HLA-DQ, HLADP でなく HLA-DR に依存している³²⁾。一方、CD8+T 細胞が刺激されたという報告や Th1 プロファイル（r-INF）サイトカインの分泌が誘導されたという報告もある³⁵⁻³⁷⁾。これらの T 細胞の活性化と疾患発症の制御については今後の研究の重要な分野であろう。さらに水疱がみられない正常ヒトにも抗 Dsg3 抗体を有する例もあり³⁸⁾、発症機序は今後免疫学的に解決すべき点が多い。

一方、Enzyme-linked Immunospot (ELISPOT) 法によって Dsg3 特異 B 細胞の検出が可能になった^{39, 40)}。この方法によれば患者末梢血中には Dsg3 特異 B 細胞が検出されたが正常ヒト末梢血からは検出されなかったと報告されている。この方法はこの Dsg3 特異的 T, B 細胞の活性化機序を解明するために重要な武器となろう。

天疱瘡は他の自己免疫疾患と異なって抗原特異的かつ組織特異的であるから、他の膠原病などの自己免疫疾患の発症病理の研究よりはアプローチし易いと思われる。また、おおむね自己抗体と臨床症状が平衡する疾患であるが、コルチコステロイド（以下ステロイド）内服療法によってこの関係が崩壊する⁴¹⁾ことなど、他の自己免疫疾患の発症病理や治療に対する反応を考える上で良いモデルとして重要な情報を提起するであろう。

4. 治療に関して

治療に関する現状と最善の治療方法については別にまとめられているので、ここでは問題点と今後の展望について触れたい。

コルチコステロイド、透析療法が一般化した現在でも数%の死亡率がある。もっとも新しい統計でも、寛解期に入っているのは 75%–79%で有り、ステロイドを継続投与している患者は約 20%におよぶ^{42, 43)}。コルチコイド開発以前に比べれば驚くべき治療技術の進歩ではあるが、その症状の悲劇的な状態（口腔内びらんで食事が充分取れない、全身の水疱のため行動が制限されるなど）からすれば決して解決されたとはいえない。すなわち、今後さらに効果的なこれまでの治療法の改良と新しい治療法の開発、とくに抗原、組織が特異的自己免疫疾患であるが故に抗原、組織特異的な治療が開発されるべく今後の展望が期待される。

従来の治療法が Dsg1, Dsg3-ELISA^{4, 5)}によってより詳細に検討できるようになりつつある。すなわちステロイド投与によって抗体価が下がるより早く治療効果がでる⁴¹⁾。これは、治療の標的が抗体価の産生を下げるのではなく、表皮の細胞間離開を防ぐようにステロイドが直接的にケラチノサイトに作用していることを示唆している⁴¹⁾。一方、イムラン、エンドキサンの様に免疫抑制剤は抗体価の現象を主として治療標的にしている。これらの組み合わせは詳細な Dsg1,

Dsg3-ELISAによる治療経過の解析によってよりシャープな治療マニュアルが開発されるであろう。

一方、より理論的な治療法として期待できる考え方は天谷らの開発中である抗原特異的B細胞の標的治療³⁹⁾であり、特異抗体吸収治療⁴⁰⁾である。また、抗体結合後の細胞内シグナル伝達の関与がより詳細に解明され、Dsg3欠損デスモソームの形成プロセスを阻害する方法もあり得よう。さらに、デスモグレイン相補説からDsg3欠損デスモソームを他のデスモグレイン、デスモコリンで補うべくそれらの発現を制御する薬剤や方法が開発されても良い。実際に、天疱瘡患者表皮では正常では発現されていないDsg2が発現されるという報告⁴⁵⁾もあり、これは治療の観点から興味深い所見である。これらを応用した治療の開発のためには天谷らの開発した天疱瘡モデルマウスが極めて有用になろう⁴⁶⁾。現在はやっと本質的な治療への路が見えてきたところで、今後さらに治療開発の研究がされなければならない(図1)。

お わ り に

この20年で天疱瘡における病態解明とその治療の進歩にはめざましいものがあり、多大な成果を上げてきた。しかしながら、未だ天疱瘡患者の20%が悲劇的状态を繰り返し完治できない難治状態にある以上さらなるエネルギーがこの分野に注がなければならない。また、天疱瘡に関する研究の進歩は、自己免疫性病因抗体とその抗原が分子レベルで解明されている分だけそうでない他の自己免疫疾患の病態と治療の研究のために大きな貢献となるであろう。

参考文献

1. Stanley JR: Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. *Advances in Immunology* 53: 291-325, 1992
2. Kitajima Y, Aoyama Y, Seishima M: Transmembrane signaling for adhesive regulation of desmosomes and hemidesmosomes, and for cell-cell detachment induced by pemphigus IgG in cultured keratinocytes: involvement of protein kinase C. *JID Symposium Proceedings* 4: 137-144, 1999
3. Amagai M: Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. *J Dermatol Sci* 20: 92-102, 1999
4. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, et al: Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 140: 351-357, 1999
5. Ishii K, Amagai M, Hall RP, et al: Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific ELISAs with baculovirus expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 159: 2010-2017, 1997
6. Verdier-Sevrain S, Joly P, Thomine E, et al: Thiopronine-induced herpetiform pemphigus: report of a case studied by immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *Br J Dermatol* 130: 238-240, 1994
7. Nojiri M, Seishima M, Hirose M, et al: Immunofluorescence and immunoblot studies of herpetiform pemphigus. *Eur J Dermatol* 6: 406-408, 1996
8. Ishii K, Amagai M, Komai A, et al: Desmoglein 1 and desmoglein 3 are the target autoantigens in herpetiform pemphigus. *Arch Dermatol* (in press)
9. Futei Y, Amagai M, Sekiguchi M, et al: Use of domain-swapped molecules for conformational epitope mapping of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 115: 829-834, 2000
10. O'Toole EA, Mak LL, Guitart J, et al: Induction of keratinocyte interleukin-8 expression and secretion

- by IgG autoantibodies as a novel mechanism of epidermal neutrophil recruitment in a pemphigus variant. *Clin Exp Immunol* 119: 217-224, 2000
11. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, et al: Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 306: 1189-1196, 1982
 12. Amagai M, Karpati S, Prussick R, et al: Autoantibodies against the aminoterminal cadherin-like bonding domain of pemphigus vulgaris antigens are pathogenic. *J Clin Invest* 90: 919-924, 1992
 13. Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, et al: Absorption of pathogenic auto-antibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by the baculovirus. *J Clin Invest* 94: 59-67, 1994
 14. Nguyen VT, et al: The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Development of antibodies against keratinocyte cholinergic receptors in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 134: 971-980, 1998
 15. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA: Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem* 275: 29466-29476, 2000
 16. Nguyen VT, Ndoye A, Shultz LD, et al: Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest* 106: 1467-1479, 2000
 17. Koch PJ, et al: Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 137: 1091-1102, 1997
 18. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, et al: Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scaled-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nature Med* 6: 1275-1277, 2000
 19. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, et al: Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 103: 461-468, 1999
 20. Stanley JR: The pathophysiology of pemphigus. *J Dermatol Sci* 24: 155-157, 2000
 21. Kitajima Y, Inoue I, Yaoita H: Effects of pemphigus antibody on the regeneration of cell-cell contact in keratinocyte cultures grown in low to normal Ca^{++} concentration. *J Invest Dermatol* 89: 167-171, 1987
 22. Kitajima Y, Tsujimura Y, Sato M et al: Evidence that pemphigus vulgaris IgG causes no steric hindrance in desmosome formation, but forms desmoglein 3-deficient desmosomes. *J Invest Dermatol*: 2001 (abstract, in press)
 23. Sato M, Aoyama Y, Kitajima Y: Assembly pathway of desmoglein 3 to desmosomes and its perturbation by pemphigus vulgaris-IgG in cultured keratinocytes, as revealed by time-lapsed labeling immunoelectron microscopy. *Lab Invest* 80: 1583-1592, 2000
 24. Aoyama Y, Owada, MK, Kitajima Y: A pathogenic autoantibody, pemphigus IgG, induces phosphorylation of desmoglein 3 and its dissociation from plakoglobin in cultured keratinocytes. *Eur J Immunol* 29: 2233-2240, 1999
 25. Aoyama Y, Kitajima Y: Pemphigus Vulgaris-IgG causes a rapid depletion of desmoglein 3 (Dsg3) from the triton X-100 soluble pools, leading to the formation of Dsg3-depleted desmosomes in a human squamous carcinoma cell line, DJM-1 cells. *J Invest Dermatol* 112: 67-71. 1999
 26. Caldelari R, de Bruin A, Suter MM, et al: A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 153: 823-834, 2001
 27. Hashimoto K, Shafran KM, Webber PA, et al: Anti-cell surface pemphigus antibody stimulates plasminogen activator activity of human epidermal cells. A mechanism for the loss of epidermal cohesion and blister formation. *J Exp Med* 157: 259-272, 1983
 28. Esaki C, Seishima M, Yamada T, et al: Pharmacologic evidence for involvement of phospholipase C in