

□文献紹介□

デスモグレイン 3 のシス結合部位を標的とした天疱瘡の自己抗体

尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris: PV) はデスモグレイン 3 (Dsg3) に対する自己抗体によりケラチノサイト同士の細胞間接着が障害され、表皮や粘膜上皮に水疱を形成する自己免疫疾患である。以前に PV 患者で病原性を発揮するモノクローナル抗体として、Dsg3 分子の EC1 サブドメイン間の trans 結合を障害する AK23 が報告されている。今回、Dsg3 分子の EC1-EC2 サブドメイン間の結合である cis 結合を障害するモノクローナル抗体が病原性を有し、さらにほとんどの PV 患者が cis 結合部位に結合とする抗体を持つことが示された。

PV 患者から分離したモノクローナル抗体 PVA224 は、*in vitro* およびマウスを使用した *in vivo* 実験で病原性を認め、Dsg3 の EC1~5 と Dsg2 のキメラ蛋白を用いた competition assay で EC1 に特異的に結合することが示された。C-カドヘリンをモデルとして Dsg3 の立体モデルを作成し、PEPSCAN system を用いると、PVA224 は EC1 上の cis 結合に携わる部分

に結合し、それは AK23 とは異なる部位であることが推定された。PV 患者血清と PVA224 がエピトープを共有しているかを調べた実験では、10 人の PV 患者全員の血清が PVA224 の Dsg3 への結合を 80% 以上阻害した。逆に PVA224 は、10 人の PV 患者血清中 4 人で Dsg3 への結合を 80% 程度阻害した。さらに VH 領域と VL 領域を germline 化させると、モノクローナル抗体の Dsg3 との結合が失われることから、VH 領域の変異が大きく抗体の抗原特異性および病原性に関わっていることが示唆された。

Di Zenzo G, et al: Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the dermoglein-3 cis-interface. *J Clin Investig* 122: 3781-3790, 2012

(慶應義塾大学 福島 彩乃)