

令和 4年 9月

木村良子 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久
副主査 海 藤 俊 行
同 山 元 修

主論文

Dual role of basophils in the pathogenesis of bullous pemphigoid elucidated by pathological and ultrastructural studies

(病理学的・電子顕微鏡学的研究によって明らかになった好塩基球の2面性は、水疱性類天疱瘡の病態に深く関与する)

(著者：木村良子、杉田和成、堀江享史、山元修)

令和4年 European Journal of Dermatology doi:10.1684/ejd.2022.4269

参考論文

1. Basophils are recruited and localized at the site of tick bites in humans
(ヒトマダニ刺症では好塩基球が皮膚に遊走し局在する)

(著者：木村良子、杉田和成、伊藤亜矢子、後藤寛之、山元修)

平成29年 Journal of Cutaneous Pathology 44巻 1091頁～1093頁

2. Cytophagic histiocytic panniculitis associated with myelodysplastic syndrome
(骨髄異形成症候群に伴った血球貪食性組織球性脂肪織炎)

(著者：木村良子、杉田和成、後藤寛之、山元修)

平成31年 Acta Dermato-Venereologica 99巻 97頁～98頁

3. Recurrent phaeohyphomycosis due to *Phaeoacremonium alvesii* identified with internal transcribed spacer and beta-tubulin gene sequencing

(ITSと β チューブリン遺伝子の塩基配列解析により同定した *Phaeoacremonium alvesii* による再発性黒色菌糸症)

(著者：木村良子、山田七子、吉田雄一、伊藤亜矢子、堀江享史、安澤数史、望月隆、山元修)

令和2年 Acta Dermato-Venereologica doi:10.2340/00015555-3395

学位論文要旨

Dual role of basophils in the pathogenesis of bullous pemphigoid elucidated by pathological and ultrastructural studies

(病理学的・電子顕微鏡学的研究によって明らかになった好塩基球の2面性は、水疱性類天疱瘡の病態に深く関与する)

水疱性類天疱瘡は、自己免疫性水疱症の中で最も頻度の高い慢性難治性の皮膚疾患である。臨床的に多発する紅斑と水疱が特徴で、初期病変は、紅斑が主体の炎症像を示し、後に水疱となり炎症が収束する。免疫学的には好酸球や好塩基球が皮膚に浸出し、Th2優位のtype2炎症を伴う疾患であるが、紅斑から水疱に至るプロセスにおける好塩基球の役割は明らかではなかった。そこで本研究では、水疱性類天疱瘡患者の紅斑期（炎症期）と水疱期（炎症収束期）の真皮における、好塩基球を含めた免疫細胞の増減や細胞間のインタラクションについて病理学的・電子顕微鏡学的に解析を行った。

方法

水疱性類天疱瘡では紅斑と水疱が同時多発的に発生するため、同一患者における紅斑と水疱双方の病変部から皮膚生検を25例施行した。コントロールとして以下の皮膚病理組織を研究に用いた：正常対照25例、代表的な炎症性皮膚疾患の陽性対照として痒疹25例、自己免疫性水疱症の疾患対照として尋常性天疱瘡16例。皮膚に浸潤する免疫細胞（T細胞、B細胞、好中球、好酸球、好塩基球、肥満細胞、マクロファージ、M2マクロファージ）について免疫組織化学的に細胞数や局在を検討した。また、細胞同士の接着に関して、二重染色法を行い検証した。さらに、細胞接着と細胞内の微細構造について透過型電子顕微鏡を用いて調べた。最後に、好塩基球数と臨床症状との関連について、疾患特異的な重症度の指標である、Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI)とバイオマーカーである抗BP180抗体値を用いて評価した。

結果

水疱性類天疱瘡の紅斑期（炎症期）と水疱期（炎症収束期）の真皮に浸潤する各免疫細胞はいずれも、コントロール群と比べ有意に増加していた。次に、紅斑期と水疱期の真皮における好塩基球数と他の免疫細胞数との相関関係について検討した。その結果、紅斑期のみ好塩基球数は好酸球数と正の相関がみられ、電子顕微鏡学的にも細胞間接着を確認した。

他方、紅斑期と水疱期の真皮に浸潤する免疫細胞数を比較すると、好塩基球のみが水疱期に増加していることが明らかになった。臨床的に水疱性類天疱瘡は、ほとんど紅斑を伴わない非炎症型と紅斑を伴う炎症型に分けられるが、非炎症型では有意に好塩基球が増加した。また、水疱期において重症度を示すBPDAIが好塩基球の増加に伴って低下し、負の相関が認められた。そこで、水疱期における好塩基球の増加の意義を明らかにするため、抑制性のマクロファージであるM2マクロファージに着目したところ、水疱期では紅斑期に比べてM2マクロファージの数が有意に増加し、好塩基球とM2マクロファージの細胞間接着も増加した。水疱期の好塩基球とマクロファージの接触部位を電子顕微鏡で観察したところ、細胞膜の高電子密度の裏打ち構造が認められた。

考 察

水疱性類天疱瘡の紅斑期（炎症期）では、好塩基球数と好酸球数には相関があり細胞間接着が認められることが判明した。このことから、好塩基球が好酸球とともに紅斑期の病態に関与している可能性が示唆された。我々のマダニ刺症に関する先行研究と比較すると、炎症期に紅斑を形成し、真皮に好塩基球と好酸球が増加するという共通点が認められる。すなわち水疱性類天疱瘡でもマダニ刺症と同様に、炎症期に好塩基球と好酸球が関与している可能性が考えられる。

他方、水疱期（炎症収束期）では、好塩基球数の増加に伴いBPDAIが低下することに加えて、非炎症型では有意に好塩基球が増加していた。このことは、好塩基球が水疱期において抑制的に働くことを示唆するものである。好塩基球の炎症抑制機序については、近年IgE依存的なマウス皮膚炎モデルにおいて好塩基球と抑制性のM2マクロファージによる免疫制御が明らかになっている。本研究でも水疱期に好塩基球とM2マクロファージの細胞間接着の増加を認めたことは、好塩基球が水疱期においてM2マクロファージを介して抑制的に働いているという仮説を支持すると考えた。本研究の限界は、細胞間接着の分子機構について評価していない点であるが、水疱期における好塩基球とM2マクロファージのインタラクションが、水疱性類天疱瘡における炎症の収束に関与している可能性が考えられる。

結 論

水疱性類天疱瘡に対する病理学的・電子顕微鏡学的検討の結果は、好塩基球には好酸球とともに炎症の活性化に関与し、M2マクロファージとともに炎症の収束に関与するという2面的な役割があることを示唆している。