OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Comprehensive exploration of autoantibody in Behçet's disease : A novel autoantibody to claudin-1, an essential protein for tight junctions, is identified
Author(s)	森島, 淳仁
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51958
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	森島　淳仁
論文題名 Title	Comprehensive exploration of autoantibody in Behçet's disease: A novel autoantibody to claudin-1, an essential protein for tight junctions, is identified (ベーチェット病における自己抗体の網羅的探索、タイトジャンクションで必須蛋白であるクローディン1に対する抗体の同定)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

臨床的に使用される自己抗体として、関節リウマチにおける抗シトルリン化ペプチド抗体、全身性エリテマトーデスにおける抗二重鎖DNA抗体、血管炎症候群における抗好中球細胞質抗体などが知られ、近年一部の間質性肺炎における抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体など、新規の自己抗体も報告されている。

しかしながら多くの免疫疾患において自己抗体は同定されておらず、これらを見出すことは診断や治療といった臨床的な意義のみならず、疾患の病態解明に寄与する。

そこで、我々は特異的な自己抗体の明らかでないベーチェット病における新規の自己抗体の探索と同定を目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

患者血清中の自己抗体をプロテインアレイ法にてスクリーニングし、候補となる自己抗体を抽出
その抗体についてELISA法の構築と多検体で抗体価の測定、臨床情報との関連を検討した。

結果、プロテインアレイ法にてベーチェット病6名、健常者3名で測定を行い、2群間で差の大きい、差の確からしい自己抗体として、抗クローディン１抗体に注目した。クローディン１は、タイトジャンクションにおける細胞間接着に必須であり、隣接する細胞のクローディン1と1、クローディン1と2の結合により、タイトジャンクションを形成する。ベーチェット病27例、関節リウマチ19例、健常者27例で ELISA法により抗体価を測定し、ベーチェット病群では健常者群に比して抗クローディン１抗体の上昇を認めた。また関節リウマチ群に比しても、上昇を認めた。
(10.3 [2.7, 18.0] AU/ml in BD, 2.6 [0.7, 8.3] AU/ml in healthy control, p=0.023 for BD vs. control, and 2.2 [0.8, 5.5] AU/ml in RA, p=0.017 for BD vs. RA) ELISAの結果に基づいて、患者群をLow、Medium、Highのグループに分け、各グループ内での有症状割合を調べた。統計学的に有意でないが、結節性紅斑、霧視、飛蚊症といった眼症状、アフタ性口内炎では、高濃度群では、有症状割合は高くなる傾向が見られた。培養細胞においてラビット抗ヒトクローディン１抗体の添加は、細胞間接着、単層膜形成を抑制した。

〔総　括(Conclusion)〕

ベーチェット病において抗クローディン1抗体の上昇が認められた。粘膜皮膚病変の出現と抗体価に正の関連を認めた。抗クローディン1抗体による細胞接着の阻害が観察された。以上より、粘膜皮膚病変の多いベーチェット病などの新規の自己抗体の可能性、病態との関連が示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）森島　淳仁

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	熊ノ郷　淳
副　査	大阪大学教授	下村伊一郎
副　査	大阪大学教授	竹田　潔

論文審査の結果の要旨

ベーチェット病は、多臓器侵襲性の難治性疾患である。その診断基準は主たる症状の組み合わせであり、客観的指標は含まれない。

そこで、自己炎症症候群と自己免疫疾患の両側面を持つベーチェット病における自己抗体をプロテインアレイ法を用いて、網羅的に解析した。結果、細胞間接着の一つであるタイトジャクションに必須の蛋白であるクローディン1に対する抗体の上昇を認めた。

ベーチェット病患者で認められた血清における健常人、関節リウマチ患者に対する抗クローディン1抗体の上昇は全身性エリテマトーデス患者血清においても観察された。特異性については疑問を残すが、粘膜皮膚疾患への関与を示唆する。

抗クローディン1抗体は、ベーチェット病診断の一助になる可能性に留まらず、広く粘膜皮膚疾患の原因究明や治療法の開発にも寄与する可能性があり、学位に値すると考える。