



大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2021年12月20日
大阪市立大学

従来とは逆向きのアプローチ方法

腫瘍随伴性天疱瘡のバイオマーカーを発見

<本研究のポイント>

- ◇患者検体から自己抗原を探索するこれまでの方法と異なり、皮膚に大量に存在する「トランスグルタミナーゼ1 (TGM1)」を自己抗原の候補として着目し、TGM1 に対する自己抗体を保有する患者検体を探索することで、TGM1 が腫瘍随伴性天疱瘡^{※1} の新規自己抗原^{※2} であることを証明した。
- ◇開発した疾患特異的抗 TGM1 抗体検査キットは、腫瘍随伴性天疱瘡の早期診断につながる。
- ◇この遺伝子/タンパク質中心の自己抗原同定法が、様々な疾患のバイオマーカーとしての新規自己抗原を同定する一般的な手法となることに期待。

※1 腫瘍随伴性天疱瘡：指定難病の天疱瘡群の最も重篤な一病型で、確実な診断による早期の適切な治療を要する。

※2 自己抗原：自己免疫疾患において、自己抗体が反応する自身のタンパク質。

<概要>

大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学の橋本 隆（はしもと たかし）特任教授とウプサラ大学・カロリンスカ研究所（スウェーデン）との共同研究グループは、自己抗原の候補タンパク質から各種自己免疫疾患の検体を用いて自己抗原を同定するという、これまでの研究方法（患者検体から自己抗原を探索）とは逆向きの自己抗原探索方法を開発しました。それにより、抗 TGM1 抗体が腫瘍随伴性天疱瘡の特異的診断マーカーとなることを示しました。

自己抗原の同定は自己免疫性疾患の病態研究と診断に不可欠で、現在自己抗原の同定は、一般的に各疾患患者検体からそれぞれ自己抗原を同定するという手法が使用されています。TGM1 は、これまでに遺伝性皮膚疾患との関連が示されてきましたが、後天性の自己免疫性皮膚疾患の自己抗原としては検討されていませんでした。

そこで本研究グループは、TGM1 を自己抗原の候補と考え、このタンパク質を標的として各種自己免疫性水疱症などの疾患の血清を探索しました。その結果、腫瘍随伴性天疱瘡で、55%の感度、100%の特異度で、抗 TGM1 抗体を検出することを発見しました。この結果により、腫瘍随伴性天疱瘡の確実な診断が容易になり、適切な治療につながることを期待されます。本研究は、2021年12月16日（木）に『Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS）』（IF = 11.205）にオンライン掲載されました。

本研究は、自己抗体・自己抗原の探索を行った多様な自己免疫性水疱症の血清を、スウェーデンで確立していた各種のトランスグルタミナーゼ (TGM) に対する自己抗体探索システムを用いて検査するという、大きな国際共同研究でした。その結果、世界で初めて、従来の研究方法とは逆向きの、特定のタンパク質からそれを自己抗原とする疾患を探すというアプローチで、TGM1 が腫瘍随伴性天疱瘡の特異的な疾患マーカーであることを示した重要な研究だと言えます。



橋本 隆特任教授

雑誌名 : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) (IF = 11.205)

論文名 : A gene-centric approach to biomarker discovery identifies transglutaminase 1 as an epidermal autoantigen

著者 : Nils Landegren, Norito Ishii, Maribel Aranda Guillen, Hordur Ingi Gunnarsson, Fabian, Sardh, Asa Hallgren, Mona Stahle, Eva Hagforsen, Maria Bradley, Per-Henrik, Edqvist, Fredrik Ponten, Outi Makitie, Liv Eidsmo, Lars Norlen, Adnane Achour, Ingrid Dahlbom, Ilma Korponay-Szabo, Daniel Agardh, Mohammad Alimohammadi, Daniel Eriksson, Takashi Hashimoto, Olle Kampe

DOI 番号 : [10.1073/pnas.2100687118](https://doi.org/10.1073/pnas.2100687118)

<研究の内容>

自己免疫疾患は、免疫システムが誤って働くことで起こります。本来はウイルスや細菌の感染から体を守る免疫システムが、ウイルスや細菌ではなく自己の体そのものを攻撃するようになります。自己免疫疾患では、免疫系の細胞や抗体が自己抗原と呼ばれるタンパク質に反応します。どの自己抗原が特定の疾患に関与しているかを解明することは、疾患のメカニズムを理解する上でも、自己免疫疾患を診断し患者に適切な治療を提供する上でも重要です。

自己免疫性疾患の自己抗原を見つけるためには、それぞれの疾患の血清を用いて調べる方法が一般的です。今回、本研究グループは、世界で初めて逆向きのアプローチで研究を行いました。まず、各種のトランスグルタミナーゼ (TGM) ファミリーの各タンパク質が異なる自己免疫疾患の自己抗原であることに着目しました (表 1)。その中でトランスグルタミナーゼ 1

(TGM1) は、特に皮膚に大量に存在します (図 1)。その TGM1 の発現パターンは、各種の天疱瘡群の血清中の自己抗体が反応する表皮細胞膜部への反応パターンと同一です (図 1)。

TGM1 は、これまでに遺伝性皮膚疾患との関連が示されてきましたが、後天性の自己免疫性皮膚疾患の自己抗原としては検討されていませんでした (表 1)。本研究グループは、さまざまな自己免疫性水疱症や他の自己免疫疾患や他の皮膚疾患患者と健康人の合計 700 人以上の血清を用いて、TGM1 がいずれかの疾患の自己抗体である可能性を調査しました。

その結果、癌に伴う重症の自己免疫性水疱症である「腫瘍随伴性天疱瘡」の患者の血清が TGM1 に特異的に反応することを示すことを発見しました (図 2)。他の病型の自己免疫性水疱症患者の血清はすべて陰性でした (図 2)。また、他の種類の TGM タンパク質と他の自己免疫疾患血清を用いた検討でも、腫瘍随伴性天疱瘡が特異的に TGM1 に反応することが示されました (図 2)。

抗 TGM1 抗体は、腫瘍随伴性天疱瘡の診断マーカーとして重要と考えます。抗 TGM1 抗体が検出されたときは、腫瘍随伴性天疱瘡を考え、未知の癌の全身的な検査を行うとともに、高度な治療と厳重な経過観察が必要になります。

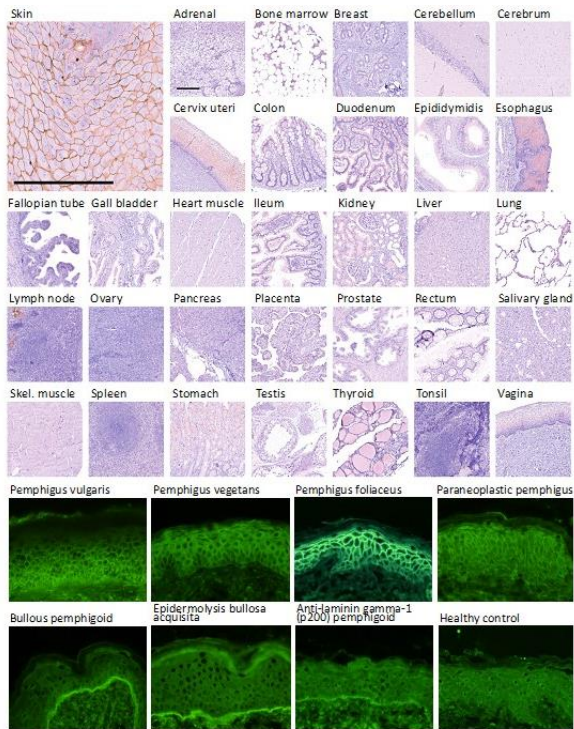


図1:各種組織のTGM1の発現と各種自己免疫性水疱症の蛍光抗体法所見

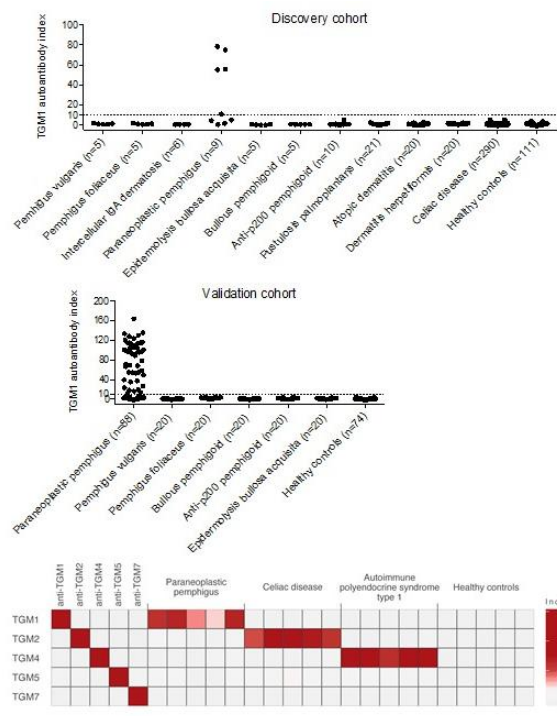


図2:各種自己免疫性水疱症のTGM1への反応と各種疾患の各種TGMへの反応

Gene	Main functions	Main sites of expression/activity	Monogenic disorders (MIM#)	Autoimmune disorders
TGM1	Epithelial barrier integrity Cornified envelope	Stratified squamous epithelia	Ichthyosis, congenital, autosomal recessive 1 (242300)	-
TGM2	Apoptosis signaling	Widespread	-	Celiac disease
TGM3	Extracellular matrix stabilization Epithelial barrier integrity Cornified envelope	Stratified squamous epithelia	Uncombable hair syndrome 2 (617251)	Dermatitis herpetiformis
TGM4	Hair shaft stabilization Sperm capacitation Semen coagulation	Prostate epithelium/semen	-	Autoimmune polyendocrine syndrome type 1
TGM5	Epithelial barrier integrity Cornified envelope	Stratified squamous epithelia	Peeling skin syndrome 2 (609796)	-
TGM6	Unknown	Not well-defined	Spinocerebellar ataxia 35 (613908)	Gluten associated neuropathy and ataxia
TGM7	Unknown	Not well-defined	-	-
F13A1	Blood clotting	Blood plasma	Factor XIII A deficiency (613225)	Autoimmune FIIII deficient hemophilia
EPB42	Wound healing Erythrocyte cell membrane integrity	Widespread Erythrocytes	Spherocytosis, type 5 (612690)	-

表1:各種TGMと自己抗体を示す疾患群の説明

<資金情報>

本研究は、ウプサラ大学、カロリンスカ研究所、大阪市立大学の共同研究として行われました。なお、この研究で開発された抗トランスグルタミナーゼ1自己抗体検出キットに関する技術は特許出願されています（特願 nr 2130180-9 (Ref: TGM1)）。

【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院医学系研究科 皮膚病態学
担当：橋本 隆
TEL：06-6646-6630
E-mail：hashyt@gmail.com

【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課
担当：^{かみしま}上嶋 健太
TEL：06-6605-3411
E-mail：t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp