



天疱瘡の治療に有用な治療薬の開発

慶應義塾大学 医学部 皮膚科 高橋勇人

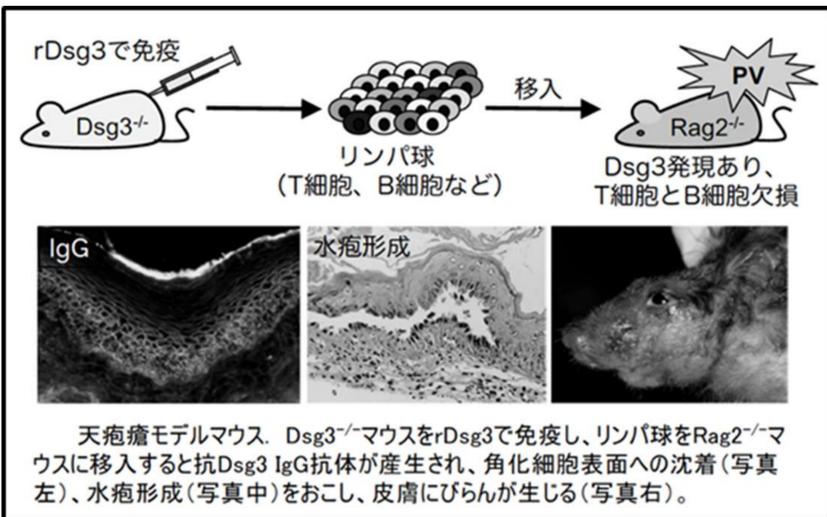
天疱瘡は、皮膚・粘膜の水疱・びらんを主徴とする自己免疫性水疱症であり、表皮細胞接着分子であるデスモグレイン3 (Dsg3) に対する自己抗体 (抗Dsg3抗体) が産生することにより、細胞間接着が阻害されて、表皮内に水疱を生じる難病指定されている疾患である。

治療薬としてステロイドや免疫抑制剤等があるが、ステロイドの効果が見られない難治例が存在し、感染症などの副作用の問題点があり、新しい治療薬が求められている。

今回、天疱瘡モデルマウス並びにIL-Xノックアウト天疱瘡モデルマウスを用いて検討した結果、IL-Xの作用を阻害することによって自己抗体 (抗Dsg3抗体) の産生が抑制され、治療効果を発揮することを明らかにした。

天疱瘡モデルマウスは慶應大学の独自のもの (Amagai et al. Cell 1991, Amagai et al J Clin Invest. 2000)

今回、天疱瘡におけるIL-Xの関与を明らかにし、IL-Xの作用を阻害することによって自己抗体の産生が抑制され、治療効果を発揮することを明らかにした。



(1) IL-Xノックアウト天疱瘡モデルマウスは、ノックアウトしないマウスと比較して、びらんやただれが少ない。

Day28



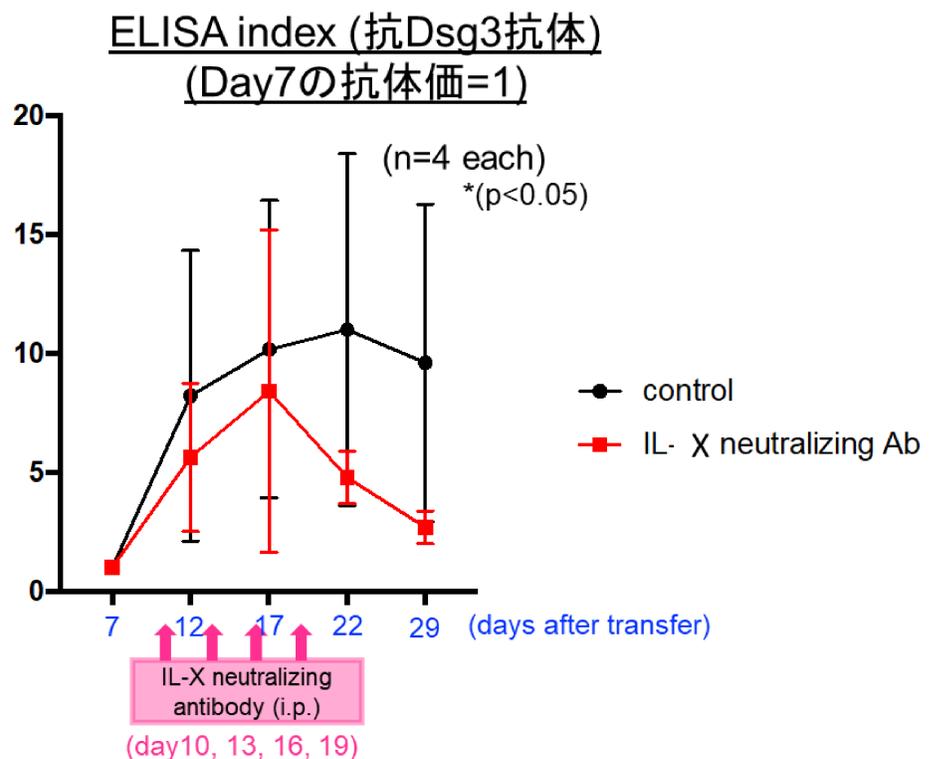
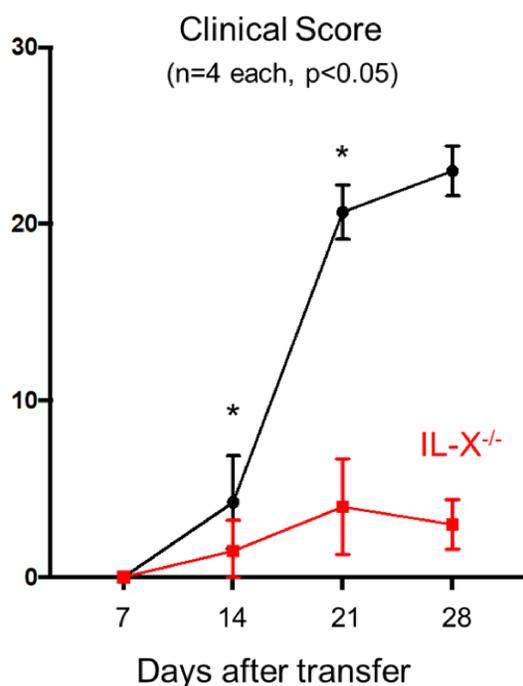
天疱瘡モデルマウス



IL-X^{-/-}天疱瘡モデルマウス

(2) IL-Xノックアウト天疱瘡モデルマウスのClinical Scoreは、ノックアウトしないマウスと比較して、著しく低い。

(3) 天疱瘡モデルマウスに、抗IL-X抗体を投与し、IL-Xの作用を阻害すると、自己抗体抗Dsg3抗体の産生が有意に低下した。



特許出願番号：2019-214253 未公開

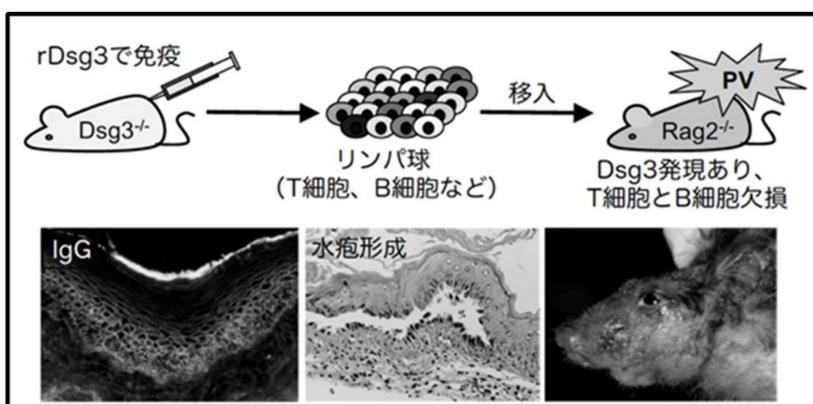
Development of therapeutic agents useful for the treatment of pemphigus

Hayato Takahashi, Departmento of Dermatology, Keio University School of Medicine

Pemphigus is an autoimmune bullous disease whose main symptom is blisters and erosions of the skin and mucous membranes. The production of autoantibodies (anti-Dsg3 antibodies) against the epidermal cell adhesion molecule desmoglein 3 (Dsg3) inhibits cell-cell adhesion and causes blisters in the epidermis.

There are steroids, immunosuppressants, etc. as therapeutic agents, but there are intractable cases in which the effects of steroids are not seen, and there are problems of side effects such as infectious diseases, and new therapeutic agents are required.

This time, as a result of examining using a pemphigus model mouse and an IL-X knockout pemphigus model mouse, the production of autoantibodies (anti-Dsg3 antibody) is suppressed by inhibiting the action of IL-X, and it has a therapeutic effect.



The pemphigus model mouse is unique to Keio University (Amagai et al. Cell 1991, Amagai et al J Clin Invest. 2000)

(1) IL-X knockout pemphigus model mice have less erosion and sores than mice without knockout.

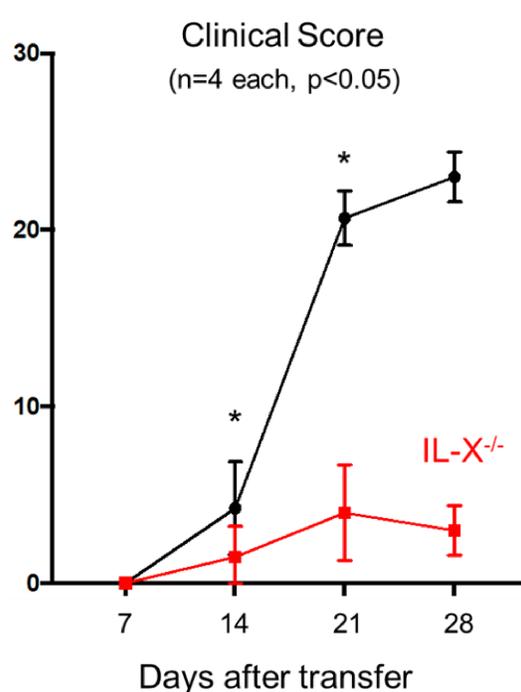
Day28



Pemphigus model mouse

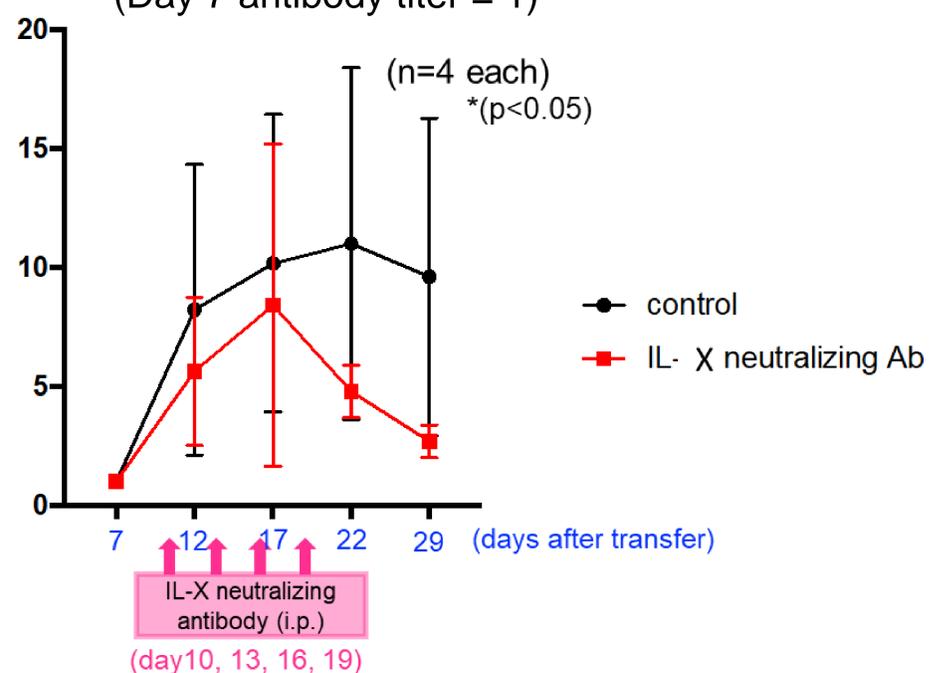
IL-X-/-Pemphigus model mouse

(2) The Clinical Score of IL-X knockout pemphigus model mice is significantly lower than that of non-knockout mice.



(3) When anti-IL-X antibody was administered to pemphigus model mice and the action of IL-X was inhibited, the production of autoantibody anti-Dsg3 antibody was significantly reduced.

ELISA index (anti-Dsg3 antibody)
(Day 7 antibody titer = 1)



Patent application number: JP2019-214253 Unpublished