

2021年8月13日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

新生児線状 IgA 水疱性皮膚症は母乳に含まれる IgA 抗体により起こる —新生児自己免疫疾患の発生メカニズムの解明—

慶應義塾大学医学部皮膚科学教室の天谷雅行教授、江上将平共同研究員、東京女子医科大学の山上淳准教授（研究当時：慶應義塾大学医学部皮膚科学教室専任講師）らのグループは、新生児線状 IgA 水疱性皮膚症において、病気を起こす原因である IgA 抗体（注 1）が母親の母乳内に存在することを発見しました。

新生児線状 IgA 水疱性皮膚症は、表皮と真皮の間の境界部（表皮真皮境界部）に結合する IgA 抗体を介して水疱・びらんを引き起こす稀な疾患で、皮膚のみならず粘膜気道にも病変がよくみられ、致命的な病態を引き起こします。新生児の自己免疫性皮膚疾患では母体の血液中にある病原性抗体（自己抗体）が胎盤を介して胎児に移行し病気を引き起こす例が多い中、線状 IgA 水疱性皮膚症では過去の報告でも母体の血液中に病原性抗体が存在せず、その由来は不明でした。

本研究では、病気にかかった新生児（患児）の母親の母乳の中に表皮真皮境界部に結合する IgA 抗体が存在することを証明しました。また、患児皮膚に沈着している IgA 抗体が、血液中にある血清型ではなく、母乳内に存在する分泌型であることを見出し、母乳を介して患児に IgA 抗体が移行していることを証明しました。

新生児 IgA 水疱性皮膚症においては、速やかに母乳栄養を中止することで患児の重症化を防ぎ、救命に繋がりがうることが示唆されました。

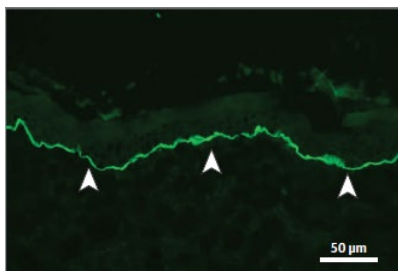
本研究成果は、2021年7月14日（米国中部標準時）に米国科学誌『JAMA Dermatology』のオンライン速報版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

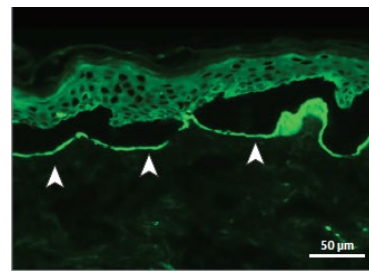
線状 IgA 水疱性皮膚症は表皮真皮境界部に対する自己反応性の IgA 抗体を介して、びらん・水疱を引き起こします。小児または 40 歳以上の成人によく起こる病気ですが、新生児でもこれまでに世界で 11 例の報告があり、気道閉塞など致命的な病態を引き起こします。新生児では抗体産生が未熟なため、新生児自己免疫性皮膚疾患では母体の血液中に存在する自己抗体が胎盤を移行して病気を引き起こす例が多い中、新生児線状 IgA 水疱性皮膚症では母体の血血液中に病原性 IgA 抗体は見つからず、その由来が不明でした。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

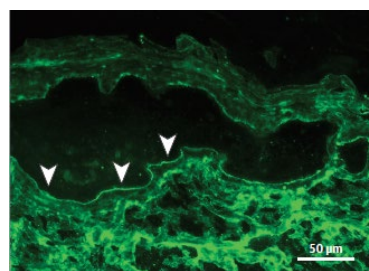
線状 IgA 水疱性皮膚症では病変皮膚に IgA 抗体が沈着していることを証明することで診断が確定します。患児皮膚では直接蛍光抗体法（注 2）で皮膚の表皮真皮境界部に IgA 抗体の沈着が認められ（図 1A）、1M 食塩水で剥離したヒト皮膚切片を用いた患児血清の間接蛍光抗体法（注 3）では、病原性 IgA 抗体が真皮側の抗原に結合していることがわかりました（図 1B）。患児母の血液内には皮膚抗原に結合する IgA 抗体は認められなかったことから、本研究グループでは、皮膚に存在する IgA 抗体が、患児母の血液からの移行でなく母乳を介した移行によるものと考えました。そこで、母乳内の IgA 抗体を精製し、ヒト皮膚検体を用いて間接蛍光抗体法を行い、真皮側の抗原に結合する IgA 抗体が母乳中に存在することを明らかにしました（図 1C）。また、患児皮膚を用いて IgA 抗体の J 鎖（注 4）に対する免疫染色を行うことで、患児皮膚に結合している IgA 抗体が成人線状 IgA 水疱性皮膚症で見られる血液中の血清型 IgA 抗体ではなく、母乳などの体液内に存在する分泌型 IgA 抗体であることを証明し、母乳由来の IgA 抗体が患児皮膚に結合し病気を引き起こしていることを証明しました（図 2A、B）。病原性 IgA 抗体が母乳由来であることがわかったことで、新生児線状 IgA 水疱性皮膚症では速やかに母乳栄養を中止することで患児の重症化を防げることが期待されます。また、新生児自己免疫疾患の発症メカニズムとして母乳による受動免疫（注 5）があることが新たに明らかにされました。



A：患児皮膚の直接蛍光抗体法（IgA）



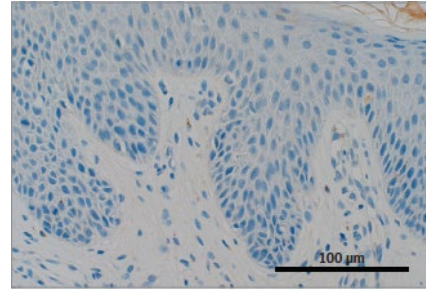
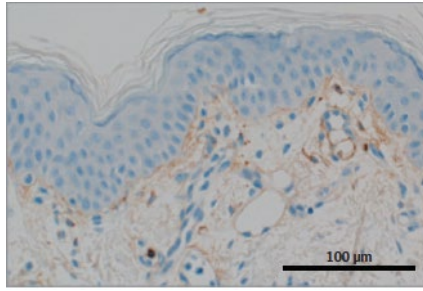
B：ヒト皮膚検体を用いた患児血清の間接蛍光抗体法（IgA）



C：ヒト皮膚検体を用いた患児母の母乳の間接蛍光抗体法（IgA）

【図 1】 蛍光抗体法を用いた病原性 IgA 抗体の証明（矢印箇所）

- A：患児の病変皮膚で表皮真皮境界部に線状に IgA 抗体が結合している。
- B：患児血清内にヒト表皮真皮境界部（真皮側）に結合する IgA 抗体が存在している。
- C：患児母の母乳内にもヒト表皮真皮境界部（真皮側）に結合する IgA 抗体が存在している。



A : 患児水疱周囲皮膚の J 鎖に対する免疫染色 B : 成人線状 IgA 水疱性皮膚症患者の水疱周囲皮膚の J 鎖に対する免疫染色

【図 2】 J 鎖に対する免疫染色による分泌型 IgA 抗体の証明

A : 患児皮膚では J 鎖陽性（分泌型）の IgA 抗体が皮膚基底層に結合している。

B : 成人の線状 IgA 水疱性皮膚症の症例では結合している IgA は J 鎖陰性（血清型）である。

3. 特記事項

本研究は厚生労働科学研究費補助金「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」（課題番号 20F C1052）の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル : Neonatal Linear IgA Bullous Dermatitis Mediated by Breast Milk-Borne Maternal IgA

タイトル和訳 : 母乳由来 IgA を介した新生児線状 IgA 水疱性皮膚症

著者名 : 江上将平、鈴木千尋、栗原祐一、山上淳、久保亮治、船越 建、西江 渉、松村和哉、松島崇浩、川井田みほ、坂元亨宇、天谷雅行

掲載誌 : JAMA Dermatology (オンライン速報版)

DOI : 10.1001/jamadermatol.2021.2392

【用語解説】

(注 1) IgA 抗体 : 抗体の 1 種で体内では IgG に次いで 2 番目に多い抗体。血液中に存在する血清型と唾液や母乳などの分泌液内に存在する分泌型が存在する。

(注 2) 直接蛍光抗体法 : 病変部の組織に沈着した免疫グロブリンや補体に結合する蛍光標識された抗体を用いて直接検出する方法。

(注 3) 間接蛍光抗体法 : 血液中の自己抗体に結合する蛍光標識された抗体で検出する方法。

(注 4) J 鎖 : 粘膜に分泌されるのに必要な抗体の構成蛋白質。IgA 抗体では分泌型に結合している。

(注 5) 受動免疫 : 自分以外の個体から生成された抗体によって得られる免疫。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室

教授 天谷 雅行（あまがい まさゆき）

TEL : 03-5363-3823 FAX : 03-3352-6880

問い合わせフォーム : <https://www.derma.med.keio.ac.jp/derma/education/contact/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。