

総 説

皮膚疾患，特に自己免疫性水疱症と自己抗体

橋 本 隆

久留米大学医学部皮膚科

Autoimmune Blistering Skin Diseases and Their Autoantigens

Takashi Hashimoto

Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine

Summary Several different types of autoimmune blistering skin diseases show IgG/IgA autoantibodies against either epidermal cell surface or epidermal basement membrane zone. The desmosomes and hemidesmosomes play a critical role in maintaining the strong architectures of the epidermis. The previous extensive studies have shown that the anticell surface and basement membrane zone autoantibodies react with various distinct structural components in the desmosomes and hemidesmosomes, respectively. Recent biochemical and molecular biological studies have unraveled the role of these autoantibodies in the pathogenesis of various autoimmune blistering diseases. Particularly in some diseases, including classic pemphigus (pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus), paraneoplastic pemphigus, bullous pemphigoid, and a type of cicatricial pemphigoid (anti-epiligrin cicatricial pemphigoid), their autoantibodies have been shown to be pathogenic by animal model studies in which newborn mice passively transferred with the patients' autoantibodies or rabbit antisera raised against autoantigens reproduced blistering phenotype. Thus among several autoimmune diseases, the autoimmune blistering diseases are the only disease in which the autoantibodies have been shown to really play a role in the pathogenesis. In this term, apheresis, which can remove the pathogenic antibodies, should be a very effective treatment in various autoimmune blistering diseases.

Key words: apheresis, autoantigen, desmosome, hemidesmosome, pemphigus

1. は じ め に

血中に自己抗体を示す皮膚疾患の代表は，各種の膠原病と自己免疫性水疱症である。これらの疾患では，アフェレシスが有効であることが示されている。しかしながら，SLE・皮膚筋炎・強皮症などの膠原病の治療としてアフェレシスが用いられているが，これらの膠原病の病因における自己抗体の役割はまだ不明と言わざるを得ない。

これに対して，さまざまな自己免疫性水疱症では，その自己抗体のみを移入することにより新生マウスに水疱性病変を再現できることが証明されており，自己抗体の病原性が明らかに証明された唯一の自己免疫性疾患である。以上のことから，本稿では自己免疫性水疱症に焦点を絞って解説する。

自己免疫性水疱症には現在多数の疾患が知られているが，いずれもその患者血清中に種々の表皮構成蛋白に対する自己抗体を認める。これらの自己抗体はいろいろな自己免疫学的機序を介して表皮細胞間接着を

し表皮基底膜部接着の障害を生じる。現在，表皮細胞間接着にはデスモソームが，表皮基底膜部接着にはヘミデスモソームが最も重要な役割を果たしていることが明らかとなっており，すべての自己免疫性水疱症の抗原物質はこれらの部位に局在していることが判明した¹⁻⁴⁾。本稿では，はじめにデスモソームとヘミデスモソームの構成蛋白の概略を述べ，ついで，自己免疫性水疱症の種類，それぞれの疾患に特異的な自己抗体の性質，そしてその自己抗体の病原性について説明する。

2. デスモソームの構成蛋白 (図1)

デスモソームは表皮細胞間の接着部に見られる構造であり，となりあうふたつの細胞の細胞膜のすぐ内側に電子密度の高い接着板がミラーイメージ様にみられ，同部に内側からケラチン中間線維が結合する。細胞膜通過蛋白としてはデスモグレイン (desmoglein: Dsg) とデスモコリン (desmocollin: Dsc) の2種のデスモソームカドヘリンがある^{1,4)}。いずれも

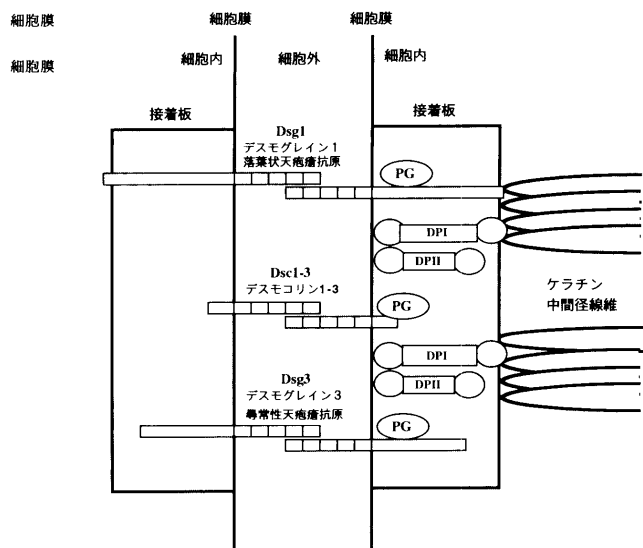


図1 デスモソームにおける表皮細胞間接着とその構成蛋白の模式図

DPI/II: デスモブラキン I/II, PG: プラコグロビン。

Dsg 1-3, Dsc 1-3 と呼ばれる 3 種の isoform が存在する。デスモソームの代表的な細胞質内蛋白はデスモブラキン I/II (DPI/II) とプラコグロビン (PG) である。

3. 抗表皮細胞膜自己抗体を伴う自己免疫性水疱症 (表 1)

IgG 抗表皮細胞膜抗体を示す代表疾患は古典的天疱瘡である。尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris: PV) と増殖性天疱瘡の自己抗原は PV 抗原 (Dsg 3) であり, 落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus: PF) と紅斑性天疱瘡は PF 抗原 (Dsg 1) と反応する^{1,4,5)}。

最近明らかとなった腫瘍随伴性天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus: PNP) は, リンパ球系の悪性腫瘍を伴い, 重篤な粘膜・皮膚病変を呈する予後不良な疾患である⁶⁾。この血清中の IgG 抗表皮細胞膜抗体は免疫沈降法により特徴的な 250 kD, 230 kD, 210 kD, 190 kD および 170 kD の蛋白群と反応する⁶⁾。このうち 250 kD 蛋白はデスモブラキン I, 230 kD 蛋白は 230 kD 水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid: BP) 抗原 (BP 230), 210 kD 蛋白はデスモブラキン II とエンボブラキン, 190 kD 蛋白はペリブラキンであることが証明されたが, 170 kD 蛋白の性状はまだ不明である⁶⁻⁸⁾。デスモブラキン, BP 230, プレクチン, エンボブラキン, ペリブラキンは類似の構造を有し, プラキンファミリーと呼ばれ, デスモソームないしヘミデスモソームとケラチン中間径線維との結合を担っ

表 1 抗表皮細胞膜抗体を示す自己免疫性水疱症

病名	免疫グロブリン	抗原蛋白
尋常性天疱瘡 (PV)	IgG	デスモグレイン 3 (Dsg 3)
増殖性天疱瘡	IgG	デスモグレイン 3 (Dsg 3)
落葉状天疱瘡 (PF)	IgG	デスモグレイン 1 (Dsg 1)
紅斑性天疱瘡	IgG	デスモグレイン 1 (Dsg 1)
腫瘍随伴性天疱瘡 (PNP)	IgG	250 kD デスモブラキン I BP 230 210 kD デスモブラキン II 210 kD エンボブラキン 190 kD ペリブラキン 170 kD 蛋白 Dsg 3/(Dsg 1)
IgA 天疱瘡		
SPD 型	IgA	デスモコリン 1 (Dsc 1)
IEN 型	IgA	不明

ている。PNP の自己抗原が, いずれもプラキンファミリーに属する蛋白であることは興味深い。

以上の IgG 抗体を有する天疱瘡の他に, IgA 抗表皮細胞膜抗体を有する IgA 天疱瘡も報告され, subcorneal pustular dermatosis (SPD) 型と intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis (IEN) 型の 2 種類ある⁹⁾。私共は, Dsc 1, Dsc 2, Dsc 3 の全長 cDNA を有核細胞発現ベクターに組み込み, COS-7 細胞にトランスフェクトし, 発現した蛋白に対する反応を蛍光抗体を用いて検討した¹⁰⁾。この結果, SPD 型の IgA 天疱瘡の抗原が Dsc 1 であることを証明したが, IEN 型の抗原は現在不明である。また, この研究は Dsc が自己免疫性水疱症の抗原となりうることを初めて証明したものである。

4. ヘミデスモソームの構成蛋白 (図 2)^{2,4)}

ヘミデスモソームの接着板にもケラチン中間径線維が結合している。代表的な接着板蛋白は BP 230 とプレクチンであり, 何れもプラキンファミリーの細胞内蛋白で, その C 末端部でケラチン中間径線維と結合している。

ヘミデスモソームに存在する膜通過蛋白として, 180 kD BP 抗原 (BP 180) と $\alpha 6 \beta 4$ インテグリンがある。BP 180 は, その細胞外部位が透明層に存在し, 同部にコラーゲン様部位が 15 カ所存在する。その C 末端部が, 直接基底板に結合していると考えられている。また, $\alpha 6 \beta 4$ インテグリンは, 表皮基底膜部特異的細胞外マトリックスであるラミニン 5 (エピグリンとも呼ばれる) と結合し, ラミニン 5 はさらに基底板に結合していると考えられている。

表2 抗表皮基底膜部抗体を示す自己免疫性水疱症

病名	免疫グロブリン	抗原蛋白
水疱性類天疱瘡 (BP)	IgG	230 kD BP 抗原 (BP 230) 180 kD BP 抗原 (BP 180)
妊娠性疱疹	IgG	180 kD BP 抗原 (BP 180)
瘢痕性類天疱瘡 (CP)	IgG/IgA	180 kD BP 抗原 (BP 180)
抗エビリグリン CP	IgG	ラミニン 5
眼瘢痕性類天疱瘡	IgA	45 kD 未知蛋白
Duhring 疱疹状皮膚炎	IgA	なし
線状 IgA 水疱性皮膚症	IgA	97 kD LAD 1 (lamina lucida 型) Ⅶ型コラーゲン (sublamina densa 型)
乾癬+類天疱瘡様皮疹	IgG	200 kD 未知蛋白
後天性表皮水疱症	IgG	Ⅶ型コラーゲン
水疱性 SLE	IgG	Ⅶ型コラーゲン

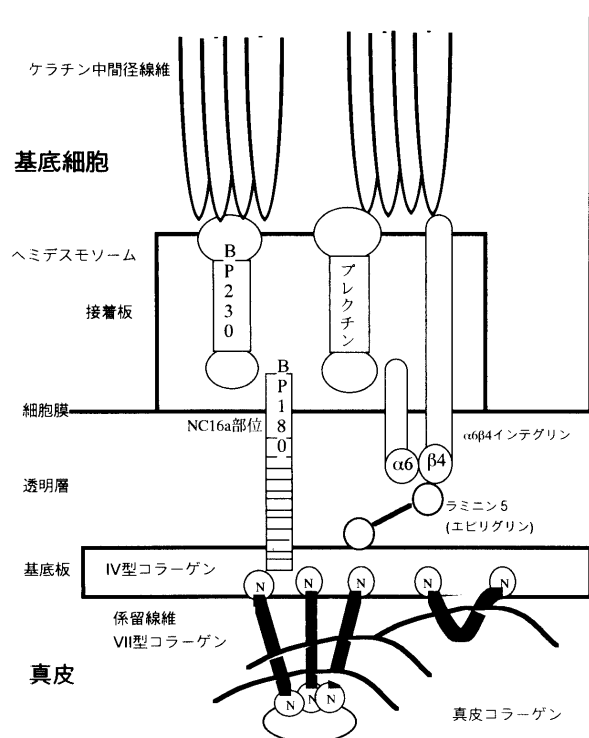


図2 ヘミデスモソームにおける表皮基底膜部接着とその構成蛋白の模式図

基底板の主成分はⅣ型コラーゲンである。また、係留線維の主成分はⅦ型コラーゲンであり、基底板と真皮型コラーゲンを連結することにより表皮・真皮結合に寄与している。

5. 抗表皮基底膜部自己抗体を伴う自己免疫性水疱症 (表2)

IgG 抗表皮基底膜部抗体を示す代表的な疾患であるBPの自己抗体は主としてBP 230とBP 180に反応する^{11,12)}。BPの主要なエピトープはBP 180の細胞外部位のNC 16 aと呼ばれる最も細胞膜に近い部位

に存在する¹³⁾。

妊娠性疱疹は妊婦に出現するBPと考えられる。妊娠後期ないし産褥期に、突然全身に浮腫性紅斑と緊満性水疱を生じるが、BPに比べて水疱は数も少なく小型である。生検皮膚を用いた蛍光抗体直接法で病変皮膚表皮基底膜部に補体C3の線状沈着を認め、蛍光抗体補体法で血中にHG因子が検出されるが、これは実際には補体結合能の非常に高いIgG抗基底膜部抗体である。免疫ブロット法による検索で、この抗体は主としてBP 180と反応し、BP同様にBP 180のNC 16 aに主要なエピトープが存在する¹³⁾。

瘢痕性類天疱瘡 (cicatricial pemphigoid: CP) は主として眼、口腔内、口唇、外陰部などの粘膜に水疱・びらんを形成し、皮疹は少ないか全く認められない。瘢痕を残して治癒するため、眼球癒着を生じ失明に至ることもある。大多数のCP患者は血清中にBP 180に反応するIgGおよびIgA抗体が存在する^{14,15)}。同様の臨床的症状を示し、免疫沈降法にてラミニン5 (エビリグリン) と反応する症例もあり抗エビリグリンCPと呼ばれる¹⁶⁾。また、眼粘膜にのみ病変を生ずるCPは、血清中には未知の45 kD蛋白と反応するIgA抗体が存在する。このようにCPには多様性がある。

Duhring 疱疹状皮膚炎は臨床的に紅斑の周辺に環状に配列する小水疱を特徴とする。本邦では非常に稀であり、これは欧米の患者に特異的に検出されるHLA-B 8が本邦にはないという免疫遺伝学的な相違による。本邦にも稀ながら報告があるが、いずれもHLA-B 8およびグルテン過敏症腸炎を合併しないことなど、欧米の疾患と多少異なっている。組織学的に真皮乳頭部の好中球性微小膿瘍を示し、蛍光抗体直接法で真皮乳頭部へのIgAの顆粒状の沈着を呈する。

線状 IgA 水疱性皮膚症 (linear IgA bullous dermatosis: LABD) は IgA 抗表皮基底膜部抗体を有する疾患の代表であり、疱疹状皮膚炎が本邦では非常に稀であるのに対して LABD の症例は比較的多い。組織学的には疱疹状皮膚炎と同様の真皮乳頭部の好中球性微小膿瘍を示す。蛍光抗体直接法では病変皮膚の表皮基底膜部への線状の IgA の沈着を示し、血中に IgA 抗表皮基底膜部抗体を検出することがある。小児の症例と成人に見られる症例があり、本質的には同様な疾患と考えられている。

LABD には、その IgA 抗基底膜部抗体が 1 M 食塩水剥離皮膚の表皮側と真皮側に反応するものが知られており、それぞれ lamina lucida 型および sublamina densa 型と呼ばれる。この 2 種の異なった抗原の存在は、免疫電顕学的にも確認されている。前者の抗原として 97 kD 蛋白 (LAD 1) が判明していたが¹⁷⁾、最近、この 97 kD 蛋白は BP 180 の細胞外部位が蛋白分解酵素によって切りはなされてできることが判明した¹⁸⁾。また、一部の sublamina densa 型の血清には、後天性表皮水疱症 (epidermolysis bullosa acquisita: EBA) と同じ VII 型コラーゲンに対する IgA 抗体が存在する。

EBA は主として外力の当る部位に水疱を形成し、治癒後に瘢痕と稗粒腫の形成をみる。組織学的には表皮下水疱であり、血中に IgG 抗表皮基底膜部抗体を認め BP との鑑別が問題となるが、1 M 食塩水剥離皮膚を基質とした蛍光抗体間接法で BP 血清が表皮側に反応するのに対して EBA 血清は真皮側に反応することにより鑑別できる。免疫電顕学的検討によりこの抗体は係留細線維と反応する。また、免疫プロット法ないし免疫沈降法を用いた検索により、この血清は係留

線維の主成分である VII 型コラーゲンと反応する¹⁹⁾。著明な水疱形成を伴う水疱性 SLE の患者血清も EBA と同じ VII 型コラーゲンと反応する。

このほかに、尋常性乾癬の患者に BP 様水疱を生じる時には、未知の 200 kD 蛋白に対する抗体が検出されることも報告されている²⁰⁾。このように今後も新しい抗原を認識する新たな自己免疫性水疱症が発見されると思われる。

6. 種々の自己免疫性水疱症の発症機序の検討

種々の自己免疫性水疱症の発症機序の研究は天疱瘡患者血清中 IgG を用いた *in vitro* の組織培養を用いた研究から始まった。これらの研究から、天疱瘡病変の形成には蛋白分解酵素の関与が示唆された。

しかし、より確実な証明は、Anhalt らにより、PV ないし PF の血清より精製した IgG を新生マウスに投与することにより、PV、PF に特徴的な病変を誘発することができることが示されてからである²¹⁾。この動物実験系は病原性抗体の証明に非常に有用であり、後述するように種々の自己免疫性水疱症の研究に応用された (表 3)。

現在、天疱瘡病変の発症機序としては 2 種の説が有力である。ひとつは抗原そのものが自己抗原であることが明らかとなったため、自己抗体の結合による細胞接着の直接障害が考えられる。最近になり、Dsg 3 のノックアウトマウスが作成され、その口腔内上皮に棘融解性水疱形成が見られたこともこの説を支持する。しかし、多くの実験で天疱瘡抗体の抗原との結合に引き続いて、細胞内情報伝達系が活性化され、その結果プラズミノージェンアクチベーターが産生され、活性化されたプラスミノージェンによる細胞接着障害が生じ

表 3 種々の抗皮膚自己抗体による新生マウス動物実験モデル

病 型	受動的投与に用いる血清	誘発病変
尋常性天疱瘡 (PV)	患者血清 IgG	表皮下層棘融解性水疱
落葉状天疱瘡 (PF)	患者血清 IgG	表皮上層棘融解性水疱
腫瘍随伴性天疱瘡 (PNP)	患者血清 IgG	表皮下層棘融解性水疱
重症型多形滲出性紅斑	患者血清 IgG	表皮内病変形成なし 表皮細胞間 IgG 沈着 (+)
水疱性類天疱瘡 (BP)	マウス BP 180・NC 16 a 部位の合成ペプチドを用いて免疫した家兔血清	表皮下水疱
抗エビリグリン 瘢痕性類天疱瘡 (CP)	精製エビリグリンを用いて免疫した家兔血清	表皮下水疱
抗エビリグリン 瘢痕性類天疱瘡 (CP)	患者血清 IgG	表皮下水疱 (ヌードマウス 移植ヒト皮膚内)

ている可能性が示されている。

さらに、天谷らはバキュロウィルス発現系を用いて Dsg 3 と Dsg 1 のリコンビナント蛋白を作成した。この蛋白は患者血清中のすべての病原性 IgG を吸収することができたことより患者血清中の Dsg 3・Dsg 1 に対する抗体が病変形成に直接関与していることを証明し得た²²⁾。この研究はリコンビナント蛋白による抗原特異的アフェレシスの可能性を示した。

PNP 血清中の IgG を新生マウスに投与することにより病変形成を誘導させうることが示された⁶⁾。しかし、前述のように、免疫沈降法で PNP 血清が反応する抗原はすべてプラキンファミリー蛋白であり、プラキンファミリー蛋白は細胞内蛋白であるため、これらの抗原に対する自己抗体が細胞膜を通過して直接抗原に反応して病変形成を生じたとは考えにくい。

Amagai らは、新しく開発した Dsg 1/Dsg 3 のリコンビナント蛋白を用いた ELISA により、すべての PNP 血清が PV 抗原である Dsg 3 に反応し、過半数が Dsg 1 に反応することを示した²³⁾。この事実は PNP においても PV 抗原が病初期には重要な意味を有する可能性を示唆する。今後、未知の 170 kD 蛋白を含めて病因的抗原の検索が進むことが期待される。

重症型多形滲出性紅斑患者血清中 IgG を用いたマウス動物実験でも、病変は再現されなかったが、マウス皮膚の表皮細胞間にヒト IgG の沈着を認めることが示された。この研究者は、この事実より、この患者血清中に存在する抗デスモブラキン抗体が病原性を有する可能性を指摘している²⁴⁾。しかし、上述のように、IgG が細胞膜を通過してデスモブラキンのような細胞内蛋白と反応することは考えにくく、抗デスモブラキン自己抗体の病因的意義はまだ不明といわざるを得ない。

天疱瘡とは異なり、BP 患者血清中 IgG を新生マウスに投与しても BP の皮膚病変を再現することは出来ない。これはヒトとマウスの BP 180 の cDNA の NC 16 a 部位の相同性が非常に低く、ヒト BP 患者血清中 IgG がマウスの NC 16 a 部に結合しないためである。しかしマウス NC 16 a 部位の合成ペプチドを免疫した家兎抗血清を新生マウスに投与すると BP 病変を再現することができる²⁵⁾。この実験系を用いた検討で、現在 BP の病変発生の機序はつぎのように考えられている。すなわち、BP 患者血清中 IgG が BP 180 kD の NC 16 a 部位に結合し、補体が活性化され、多核白血球が病変部に遊走し、neutrophil

elastase を中心としたタンパク分解酵素が産生され、最終的に表皮基底膜部の損傷が惹起されると考えられる。このいずれの要素を除去してもマウスに病変が生じないことが証明されている。また、この機序には interleukin 1 および 6 も関与していることが示唆されている。

現在 BP 230 の病因的な意義は不明であるが、単に二次的に産生された抗体かもしれない。しかし、BP 180 に対する一次的な反応に引き続いて細胞膜の損傷が生じ、その後細胞内に入った IgG が病因に関与している可能性もある。

多くの CP は BP 180 と反応する。しかし、なぜ通常の BP と異なった病変を形成するかは未だ不明である。最近、多くの CP 血清が BP 180 の C 末端のリコンビナント蛋白と反応することが示され、このエピソードの相違が異なった臨床症状の原因である可能性が示唆された^{14,15)}。

一般に、CP 患者の血清中 IgG をマウスに投与しても病変は形成されない。これは、患者血清中の自己抗体の抗体価は非常に低いためか、血清中 IgG がマウスの抗原に反応しないためと考えられる。

Yancey らのグループは、単離精製したエビリグリンを家兎に免疫し高抗体価の抗エビリグリン抗体を作成し、その抗体を新生マウスに投与すると表皮下水疱を生じることを示した²⁶⁾。この結果は抗エビリグリン CP 患者血清中の抗エビリグリン自己抗体が直接病変形成に関与していることを示す。最近、Yancey らは、ヒト皮膚をヌードマウスに移植し、抗エビリグリン CP 患者血中 IgG を投与したところ、ヒト皮膚部には病変が生じたが、マウス皮膚には生じなかった²⁷⁾。このことから、BP と同様に、抗エビリグリン CP 患者血中 IgG もマウスの抗原に反応しないと考えられる。

7. Dsg 3 ノックアウトマウスを用いた自己抗体産生機序の検討

最近、Amagai らは、天疱瘡をモデルに、自己抗体の産生機序にせまるエレガントな研究を発表した²⁸⁾。すなわち、通常、正常マウスに PV 抗原である Dsg 3 のリコンビナント蛋白を免疫しても、病的な抗体は産生されない。これは、免疫系の発生の段階で自己抗原である Dsg 3 に会うことにより、Dsg 3 に対する T 細胞、B 細胞が除去され、免疫寛容が成立しているためと考えられる。そのため、Dsg 3 ノックアウトマウスを Dsg 3 のリコンビナント蛋白で免疫したところ

自己抗原結合性の抗体産生が見られた。Dsg 3 で免疫した Dsg 3 ノックアウトマウスの脾臓細胞を、Dsg 3 を発現する免疫不全マウス (Rag-2 ノックアウトマウス) に移植したところ、ドナー T 細胞、B 細胞がレシピエントマウスの Dsg 3 で刺激され、抗 Dsg 3 抗体が 6 カ月以上にわたって多量に産生され、口腔内びらんなどの PV の病変が再現された。この天疱瘡動物モデルは、他の全ての自己免疫性疾患の研究にも応用でき、今後、自己抗体産生機序の研究の発展に有用となると思われる。さらに、Tsunoda らは、Dsg 3 で免疫した Dsg 3 ノックアウトマウスの脾臓細胞と細胞融合することにより、病原性をもつ抗 Dsg 3 モノクローナル抗体の作製の可能性も示唆している²⁹⁾。

8. 結 べ り に

以上のように、近年の生化学的・分子生物学的手技の発展は、さまざまな自己免疫性水疱症の自己抗原の解析に非常な進歩をもたらした。その後、これらの知識・技術を駆使して、種々の自己免疫性水疱症の病変発症機序の検討が進み、各疾患において、その自己抗体が病変の形成に中心的役割をはたしていることが判明した。そのため、その病因性抗体を血中から除去するアフェレシスは、各種自己免疫性水疱症の治療として、今後非常に重要な治療法となることが示された。特に、Amagai らの新生マウスモデルによって示されたように²²⁾、Dsg 3 と Dsg 1 のバキュロウィルスリコンビナント蛋白は患者血清中のすべての病原性 IgG を吸収することができる。この研究が患者の治療に応用され、リコンビナント蛋白を用いたカラムによる抗原特異的アフェレシスが可能となる日が待たれる。

文 献

- Amagai M: Adhesion molecules. I: Keratinocyte-keratinocyte interactions; Cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* **104**: 145-152, 1995
- Yancey KB: Adhesion molecules. II: Interactions of keratinocytes with epidermal basement membrane. *J Invest Dermatol* **104**: 1008-1014, 1995
- Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS: Continuing Medical Education: The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* **40**: 649-671, 1999
- Hashimoto T: Skin diseases related to abnormality in desmosomes and hemidesmosomes—editorial review—; Special issue of review articles in *Journal of Dermatological Science*. *J Dermatol Sci* **20**: 81-84, 1999
- Hashimoto T, Ogawa MM, Konohana A, et al: Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens by immunoblot analysis using different antigen sources. *J Invest Dermatol* **94**: 327-331, 1990
- Anhalt GJ, Kim S-C, Stanley JR, et al: An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* **323**: 1729-1735, 1990
- Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K, et al: Characterization of paraneoplastic pemphigus autoantigen by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* **104**: 829-834, 1995
- Kiyokawa C, Ruhrberg C, Karashima T, et al: Envoplakin and periplakin are components of the paraneoplastic pemphigus antigen complex. *J Invest Dermatol* **111**: 1236-1238, 1998
- Ebihara T, Hashimoto T, Iwatsuki K, et al: Autoantigens for IgA anti-intercellular antibodies of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis. *J Invest Dermatol* **97**: 742-745, 1991
- Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, et al: Human desmocollin 1 (Dsc 1) is an autoantigen for subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Invest Dermatol* **109**: 127-131, 1997
- Sugi T, Hashimoto T, Hibi T, et al: Production of human monoclonal anti-basement membrane zone (BMZ) antibodies from a patient with bullous pemphigoid (BP) by Epstein-Barr virus transformation. Analyses of the heterogeneity of anti-BMZ antibodies in BP sera using them. *J Clin Invest* **84**: 1050-1055, 1989
- Tanaka M, Hashimoto T, Amagai M, et al: Characterization of bullous pemphigoid antibodies by use of recombinant bullous pemphigoid antigen protein. *J Invest Dermatol* **97**: 725-728, 1991
- Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, et al: Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP 180 ectodomain. *J Immunol* **151**: 5742-5750, 1993
- Balding SD, Prost C, Diaz LA, et al: Cicatricial pemphigoid autoantibodies react with multiple sites on the BP extracellular domain. *J Invest Dermatol* **106**: 141-146, 1996
- Nie Z, Hashimoto T: IgA antibodies of cicatricial pemphigoid sera specifically react with C-terminus of BP 180. *J Invest Dermatol* **112**: 254-255, 1999
- Domloge-Hultsch N, Gammon WR, Briggaman RA, et al: Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease. *J Clin Invest* **90**: 1628-1633, 1992
- Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP, et al: Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest* **85**: 812-820, 1990
- Hirako Y, Usukura J, Uematsu J, et al: Cleavage of BP 180 (Type XVII collagen) yields a 120 kDa collagenous extracellular peptide. *J Biol Chem* **273**(16): 9711-9717, 1998
- Woodley T, Briggaman RA, O'Keefe EJ, et al: Identification of the skin basement membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med* **310**: 1007-1013, 1984
- Kawahara Y, Zillikens D, Yancey KB, et al: Analysis of 9 cases of subepidermal blistering disease with autoantibodies against a novel dermal 200 kD antigen. *J*

- Dermatol Sci **23**: 93-102, 2000
- 21) Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, et al: Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. N Engl J Med **306**: 1189-1196, 1982
 - 22) Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, et al: Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg 3) produced by baculovirus. J Clin Invest **94**: 59-67, 1984
 - 23) Amagai M, Nishikawa T, Anhalt GJ, Hashimoto T: Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis *in vivo* in neonatal mice. J Clin Invest **102**: 775-782, 1998
 - 24) Foedinger D, Anhalt GJ, Boeckxner B, et al: Autoantibodies to desmoplakin I and II in patients with erythema multiforme. J Exp Med **181**: 169-179, 1995
 - 25) Liu Z, Diaz LA, Troy JL, et al: A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP 180. J Clin Invest **92**: 2480-2488, 1993
 - 26) Lazarova Z, Yee C, Darling T, et al: Passive transfer of anti-laminin 5 antibodies induces subepidermal blisters in neonatal mice. J Clin Invest **98**: 1509-1518, 1996
 - 27) Lazarova Z, Hsu R, Yee C, Yancey KB: Human anti-laminin 5 autoantibodies induce subepidermal blisters in an experimental human skin graft model. J Invest Dermatol **114**: 178-184, 2000
 - 28) Amagai M, Tsunoda K, Suzuki H, et al: Use of autoantigen knockout mice to develop an active autoimmune disease model of pemphigus. J Clin Invest **105**: 625-631, 2000
 - 29) Tsunoda K, Ota T, Nagai T, et al: Production of anti-desmoglein 3 mouse monoclonal antibodies using active disease mouse model for pemphigus. J Invest Dermatol **114**: 846, 2000 (abstr)