



Title	Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility
Author(s)	金, 暉
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34277
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	金 暉
論文題名 Title	Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility (IgG/HLAクラスII複合体に対する自己抗体は関節リウマチの発症リスクと関連する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>Rheumatoid factor (RF) is an IgM autoantibody that binds to denatured IgG or Fc fragments of IgG, and is detected in about 80% of RA patients, but also in 5-10% of healthy individuals as well as in other autoimmune diseases. However, the natural antigens that are recognized by RF are unknown, partly because such denatured IgG does not exist in physiological situations. Specific HLA class II alleles are strongly associated with susceptibility to many autoimmune diseases. A recent report of a large-scale genetic study indicates that several amino acid residues within the HLA-DR peptide-binding groove determine susceptibility to rheumatoid arthritis (RA). However, it has remained enigmatic for decades how specific HLA class II molecules control the immune response in autoimmune diseases.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>1. IgG heavy chain alone is expressed on the cell surface in association with MHC class II molecules.</p> <p>The secreted forms of IgG heavy chain (IgGH) cloned from human PBMC that have different V regions were co-transfected with HLA-DRα, DRB1*04:04 (HLA-DR4), and GFP. Cell surface IgG on GFP-expressing cells was detected with anti-human IgG Fc-specific Ab.</p> <p>2. Autoantibodies from RA patients bind to IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules.</p> <p>The IgGH, GFP were co-transfected with or without HLA-DR4. Cell surface expression of HLA-DR or IgG, and binding of autoantibodies in the RF standard serum and RF61 monoclonal Ab by GFP-positive cells were detected.</p> <p>3. A strong correlation between autoantibody binding to IgG complexed with each HLA-DR allele and the odds ratio for that allele's association with RA.</p> <p>The IgGH was co-transfected with Ig light chain, Ii, and HLA-DRα in combination with each HLA-DRB1 allele, and the mean fluorescence intensities (MFI) of binding of autoantibodies in the RF standard serum to IgG complexed with HLA-DR were plotted against the odds ratios for RA susceptibility for each HLA-DRB1 allele.</p> <p>4. <i>In situ</i> association of IgGH with HLA-DR in synovial membrane from RA patients.</p> <p><i>In situ</i> association of IgGH with HLA-DR in tissue sections from synovial membranes of RA patients and osteoarthritis patients were analyzed by proximity ligation assay.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>Our findings suggest that IgGH complexed with certain HLA class II alleles is a target for autoantibodies in RA, which might explain why these HLA class II alleles confer susceptibility to RA.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 金 暉				
論文審査担当者		(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	荒瀬	高
	副 査	大阪大学教授	竹田	潔
	副 査	大阪大学教授	熊	淳

論文審査の結果の要旨

自己免疫疾患は、自己分子に対する抗体（自己抗体）等が自己組織を誤って攻撃してしまうことで生じる疾患です。しかし、なぜ自己免疫疾患で自己抗体が産生されるかは、依然として明らかではありません。また、主要組織適合抗原は自己免疫疾患に最も関連のある原因遺伝子として知られていますが、主要組織適合抗原がどのように自己免疫疾患を引き起こすかも明らかではありません。今回の論文では、通常は速やかに分解されてしまう細胞内の変性蛋白質が、主要組織適合抗原によって細胞外へ誤って輸送されてしまい、その変性蛋白質が自己抗体の標的分子であることを初めて明らかにしました。実際、関節リウマチ患者の血液を解析すると、主要組織適合抗原によって細胞外へ運ばれた変性蛋白質に対する特異的な自己抗体が認められることが判明しました。さらに、変性蛋白質と結合しやすい主要組織適合抗原を持っているヒトは持っていないヒトに比べて10倍以上も関節リウマチになりやすいことを発見しました。これらの結果から、主要組織適合抗原によって細胞外へ輸送されてしまった細胞内の変性蛋白質が、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられます。以上のように、本論文は、新たな自己免疫疾患の発症機序として重要であると思われる、金暉は博士（医学）の学位授与に値すると考えられます。