

Title	IgG oligosaccharide alterations are a novel diagnostic marker for disease activity and the clinical course of inflammatory bowel disease
Author(s)	新崎, 信一郎
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48995
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	新 崎 信 一 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 1 8 7 0 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	IgG oligosaccharide alterations are a novel diagnostic marker for disease activity and the clinical course of inflammatory bowel disease (IgG 糖鎖変化が炎症性腸疾患の活動性や臨床経過を反映する診断マーカーとなる)
論文審査委員	(主査) 教授 林 紀夫 (副査) 教授 川瀬 一郎 教授 下村伊一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

炎症性腸疾患 (IBD) は、主にクローン病 (CD)、潰瘍性大腸炎 (UC) に大別される。いずれも慢性・再発性の消化管炎症を特徴とする原因不明の難治性疾患であり、近年本邦でも患者数が増加している。IBD には関節リウマチ (RA) と類似する免疫学的異常があるとされ、一部に類似の治療薬が用いられる。

免疫グロブリンのうち IgG の Fc 部位には 1 対の N 型糖鎖が結合している。RA ではこの IgG 糖鎖においてガラクトースが高率に欠損していることが報告されているが、IBD 患者での報告は少なく、詳細な検討はなされていない。また、IBD にはいまだ有用な血清マーカーが開発されておらず、診断や治療方針決定、治療効果判定に苦慮する。そこで我々は、IBD における IgG 糖鎖構造を詳細に解析し、病態との関連を明らかにすることを目的として本研究を行った。

〔 方法および成績 〕

CD 患者 60 例、UC 患者 58 例、健常者 (HV) 27 例および IBD 以外の腸炎患者 (DC) 15 例を対象として、血清 IgG 糖鎖構造を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で解析し、ガラクトース欠損糖鎖とガラクトース結合糖鎖の比を定量した。その結果、糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) にフコースが結合したフコシル化糖鎖において、CD や UC におけるガラクトース欠損糖鎖と結合糖鎖の比 (G0F/G2F) が、HV や DC に比して有意に高値を示した ($P < 0.01$)。このことから、IBD において特にフコシル化糖鎖のガラクトース欠損 IgG が増加していることが明らかとなった。次に、G0F/G2F と IBD における臨床像や背景因子との関連につき検討を行った。その結果、CD および UC のいずれにおいても、罹病範囲が広範囲にわたる群では範囲の限局した群に比して G0F/G2F が有意に高値であり、また活動指数が高い群では低い群に比して G0F/G2F が有意に高値であった。このことより、G0F/G2F は IBD の罹病範囲や疾患活動性と高い関連性を示すことが明らかとなった。

G0F/G2F の IBD 血清マーカーとしての可能性を検討するために、まず HV の平均値 + 2SD をカットオフ値として

G0F/G2F 陽性率を測定したところ、CD で 72%、UC で 33%と、HV や DC の 0%に比べ有意に高い陽性率を示した ($P<0.01$)。さらに、これまでに IBD の血清マーカーとしての可能性が報告されている anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) を測定し、ASCA と G0F/G2F の検査精度を Receiver operated characteristic (ROC) 曲線から ROC 下面積 (Area under the ROC curve, AUC) を算出して比較検討したところ、CD と HV、CD と UC のいずれの鑑別においても、G0F/G2F の AUC は ASCA に比して高値であり、G0F/G2F が ASCA より高い診断精度を持つことが示唆された。さらに、G0F/G2F と臨床経過との関連を検討したところ、G0F/G2F 陽性群において、UC の 1 年観察時の非再燃率は 11%と、陰性群 (77%) より有意に低値であった ($P<0.01$)。このことより、UC 患者において G0F/G2F が疾患予後と関連することが示された。

IBD においてガラクトース欠損 IgG が増加するメカニズムを明らかにするため、ガラクトース結合糖鎖が産生された後にガラクトースが切断される可能性について検討した。CD や HV の新鮮血清を標識されたガラクトース結合糖鎖と反応させたが、糖鎖の構造に変化は見られず、ガラクトースが切断されないことが示された。次に、抗体産生細胞における糖鎖のガラクトース付加過程に異常がある可能性を調べるため、末梢血より B 細胞や形質細胞を分離し、 β -1,4-galactosyltransferase (B4GalT) の mRNA 発現や酵素活性を測定した。その結果、UC において B4GalT の mRNA や酵素活性が CD や HV に比して有意に高値を示し ($P<0.05$)、N 型糖鎖のガラクトース結合を制御する糖転移酵素の発現は、CD と UC で差を認めることが明らかとなった。

[総 括]

我々は、IBD における IgG 糖鎖構造を詳細に検討し、IgG に結合するフコシル化糖鎖にガラクトース欠損がみられることを明らかにした。すなわち、IBD 患者において、フコシル化糖鎖におけるガラクトース欠損の指標である G0F/G2F が高値であった。さらに G0F/G2F は、CD や UC の疾患活動性を反映する有用な診断マーカーとなるばかりでなく、UC においては予後予測マーカーになる可能性が示唆された。また CD と UC の間で糖転移酵素の発現に差を認め、糖鎖構造の変化との関連が考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、炎症性腸疾患 (IBD) 患者の血清 IgG 糖鎖に着目し、その構造を HPLC にて詳細に解析した結果、健康者や IBD 以外の腸炎患者に比して、特にフコシル化糖鎖においてガラクトース欠損糖鎖が増加していることを明らかにした。また、フコシル化糖鎖のガラクトース欠損の指標として、ガラクトース欠損糖鎖と付着糖鎖の比 (G0F/G2F) を定義し、G0F/G2F が IBD の活動性や罹病範囲と高い関連性を認めることを示した。IBD においていまだ有用な血清マーカーが開発されていない現状において、G0F/G2F はこれまでに IBD の血清マーカーとして検討されている Anti-*Saccharomyces Cerevisiae* Antibody (ASCA) より優れた、クローン病の新たな血清マーカーとなることを示すとともに、潰瘍性大腸炎においては G0F/G2F が疾患予後と関連し、活動性の高い患者のマーカーとなることを示した。これらの研究成果は、今後の IBD 診療において高い有用性が期待でき、学位の授与に値すると考えられる。