



Title	Deficiency of N-acetylgalactosamine in O-linked Oligosaccharides of IgA Is a Novel Biologic Marker for Crohn's Disease
Author(s)	井上, 隆弘
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59072
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、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

〔 目 的 〕

炎症性腸疾患 (IBD) はクローン病 (CD) と潰瘍性大腸炎 (UC) からなる原因不明の難治性疾患である。診断、治療に有用な新たなバイオマーカーが求められており、我々はガラクトース欠損 IgG が有用であることを報告してきた。一方、IBD の炎症部位において IgA 産生や IgA 産生を誘導するサイトカインである IL-21 が亢進していると報告されているが、IBD の IgA 糖鎖構造は検討されていない。本研究では IBD 患者の IgA 糖鎖構造を解析し、バイオマーカーとしての有用性を検討した。

〔 方 法 〕

CD32 例、UC30 例、感染性腸炎 (DC)17 例、健常者 (HV)30 例を対象とし、血清より affinity chromatography にて IgA を精製し、*N*-結合型糖鎖構造を高速液体クロマトグラフィー、*O*-結合型糖鎖構造を質量分析器にて解析した。抗 TNF- α 抗体製剤である infliximab による治療を行った CD 患者 10 例において、治療前後の糖鎖変化を検討した。また、小腸粘膜 IgA 陽性細胞における糖鎖異常を免疫組織染色により、糖鎖異常に関連する糖転移酵素をリアルタイム定量 RT-PCR により検討した。

〔 成 績 〕

血清 IgA の *N*-結合型糖鎖構造は IBD と HV で差はなかった。一方、血清 IgA の *O*-結合型糖鎖を解析すると CD 患者の IgA ヒンジ部あたりの *N*-アセチルガラクトサミン付加数 (GalNAc/HP) は、UC、DC、HV に比して有意に低値であり、*O*-結合型糖鎖における *N*-アセチルガラクトサミン (GalNAc) の欠損が認められた。UC においても HV に比して GalNAc の有意な欠損が認められたが、DC との間に差はなかった。CD の患者背景との関連を検討すると、クローン病活動指数 (CDAI) が高く、狭窄や穿孔の腸管合併症を有する症例において有意に GalNAc の欠損が認められた。次に GalNAc 欠損の疾患鑑別のバイオマーカーとしての有用性を ROC 解析にて検討すると、従来の代表的なマーカーである抗 *Saccharomyces cerevisiae* 抗体 (ASCA) より感度、特異度が優れていた (AUC of GalNAc/HP vs. ASCA; 0.94 vs. 0.75)。また、Infliximab 治療により GalNAc/HP は有意に上昇したが、上昇を認めなかった症例の長期経過は不良であり、infliximab 治療の予後予測に有用であることが示唆された。次に、GalNAc 欠損 IgA の産生機序について検討した。GalNAc と結合するレクチンである jacalin による免疫染色では、CD 患者の炎症部小腸粘膜において jacalin 陰性 IgA 産生細胞が増加していた。また、GalNAc を IgA に付加する酵素である polypeptide *N*-acetyl galactosaminyltransferase 2 (GALNT2) の発現は、末梢血 B 細胞では IBD 患者と HV に差はなかったが、*in vitro* において未熟 B 細胞から IgA 産生細胞を誘導する系において、IL-21 添加にて有意に GALNT2 の発現が低下し、GalNAc 欠損が認められた。これらのことから、CD における GalNAc の欠損は、粘膜炎症部位における IL-21 が原因となっていることが示唆された。

〔 総 括 〕

CD において IgA *O*-結合型糖鎖の GalNAc 付加数が有意に低下しており、疾患活動度と強く関連していた。IgA の GalNAc 欠損は、CD の疾患鑑別や予後予測の有用なバイオマーカーとなりうると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究において、クローン病患者における血清 IgA *O*-結合型糖鎖の構造を初めて解析し、その結果、健常者に比して *N*-アセチルガラクトサミン (GalNAc) 欠損 IgA が増加しており、クローン病の活動性と高い関連性があることを示した。また、GalNAc 欠損 IgA をバイオマーカーとして用いると、従来最も有用であるとされていた抗 *Saccharomyces Cerevisiae* 抗体 (ASCA) よりも感度・特異度に優れており、抗 TNF α 抗体製剤の治療効果を予測する可能性があることも示した。また、このような糖鎖異常の機序についても解析し、GalNAc 欠損 IgA がクローン病患者の小腸炎症部において産生されており、*in vitro* において IL-21 が糖転移酵素の発現や糖鎖付加を抑制することも明らかにした。これらの研究成果は、今後の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。

【46】

氏 名	いの うえ たか ひろ 井 上 隆 弘
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 25092 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Deficiency of N-acetylgalactosamine in O-linked Oligosaccharides of IgA Is a Novel Biologic Marker for Crohn's Disease (IgA O-結合型糖鎖における N-アセチルガラクトサミンの欠損はクローン病の有用なバイオマーカーである)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 竹原 徹郎 (副査) 教 授 熊ノ郷 淳 教 授 竹田 潔