

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、 〈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

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-acetylgalactosaminyltransferase 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、疾患活動度と強く相関していた。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位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	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