



Title	Difference in IgA1 O-glycosylation between IgA deposition donors and IgA nephropathy recipients
Author(s)	中澤, 成晃
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72551
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)				中澤 成晃	
論文審査担当者	(職)		氏 名		
	主 査	大阪大学教授	野々村 祝夫		
	副 査	大阪大学教授	石井 英一		
	副 査	大阪大学教授	猪阪 善隆		
論文審査の結果の要旨					
IgA腎症は原発性糸球体腎炎の中で最多疾患であり、約20年で20～40%が末期腎不全に至る予後不良疾患である。我が国では、平成27年より難病疾患指定を受けており、その病態解明は未だ不十分である。最近の研究により、血清IgA1のヒンジ領域に結合しているO型糖鎖の異常がIgA腎症に関与している可能性が報告されている。一方で、生体腎移植の際に、ドナーから摘出された腎臓に針生検(0時間生検)を行い、移植前腎臓の病理学的評価を行うが、この0時間生検において腎にIgA沈着を認めることがある(IgA沈着症)。IgA沈着症は、その後腎炎に進展していないとされているが、その理由は不明である。そこで、IgA腎症病態解明のために、IgA腎症患者とIgA沈着症患者のIgA1 O型糖鎖構造を比較検討した。まず、コホート研究からIgA沈着症はIgA腎症患者と血縁関係にないドナーと比較して、IgA腎症患者の血縁関係にあるドナーに有意に多く認めることがわかった。また質量分析を使用したIgA1O型糖鎖構造解析からIgA腎症では、IgA沈着症や健常者と比較してIgA1ヒンジ領域に結合している糖鎖数そのものが減少していることがわかった。本研究はIgA腎症病態解明に資するものであり、博士(医学)の学位授与に値する。					

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	中澤 成晃
論文題名 Title	Difference in IgA1 O-glycosylation between IgA deposition donors and IgA nephropathy recipients (IgA沈着症とIgA腎症レシピエントにおけるIgA1O型糖鎖構造の違い)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
IgA腎症は原発性糸球体腎炎の中で最多疾患であり、約20年で20～40%が末期腎不全に至る予後不良疾患である。IgA腎症は腎移植後も高率に再発し移植腎機能廃絶に至る。IgA腎症の病理学的特徴は、腎のメサンギウム領域にIgAが沈着し、メサンギウム基質の増加と細胞増殖を認めることである。IgAにはIgA1とIgA2の2つのサブクラスが存在し、IgA1がIgA腎症発症に関与する。IgA1にはFab領域とFc領域の間にセリン(Ser)、スレオニン(Thr)、プロリン(Pro)からなるヒンジ領域が存在する。正常IgA1のヒンジ領域には、9つのSer、Thr残基があり、このうち最大6箇所に6種類のO型結合糖鎖がランダムに付加する。O型糖鎖は、Nアセチルガラクトサミン(GalNAc)、ガラクトース(Gal)、シアル酸から構成されており、必ずGalNAcの結合から開始される。これまでの研究によりIgA腎症患者の血清IgA1では、Galが欠損したGal欠損GalNAcが増加していることが報告されている。このGal欠損IgA1がIgA腎症病因の1つと考えられているが、その病態は完全には解明されていない。一方、生体腎移植においてドナー摘出腎の移植前生検(0 hour biopsy)において、メサンギウム領域にIgA沈着を認めることがある。これは、IgA沈着症と呼ばれ、生体腎移植ドナーの16.2%に認めることが報告されている。しかし、IgA沈着症は腎機能異常を認めず、IgA腎症に進展しないとされているがその理由は明らかではない。そこで、IgA腎症病態のさらなる解明のためにIgA腎症と、IgA沈着症のIgA1 O型構造の相違点を明らかにすることを本研究の目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
2011年から2017年までに兵庫県立西宮病院で、2015年から2017年までに大阪大学医学部附属病院で生体腎移植を施行した計169例を対象とした。このうち0 hour biopsyで糸球体を認めなかった8例のドナーを除外した。161例のドナーのうち21例(13.0%)にIgA沈着症を認めた。またIgA腎症レシピエントと血縁関係にあるドナーの28.6%にIgA沈着を認めたのに対し、非血縁関係ドナーには9.8%にしかIgA沈着症を認めなかった($p=0.0073$)。次にIgA腎症レシピエント26例、IgA沈着症ドナー17例、健常ドナー27例の移植前保存血清を用いて血清IgA濃度を測定した。ELISA法による血清IgA濃度はIgA腎症レシピエントで266.3 ± 104.0 mg/dL、IgA沈着症ドナーで273.9 ± 82.6 mg/dL、健常ドナーで241.4 ± 95.2 mg/dLと3群間で有意差を認めなかった。さらに保存血清よりIgA1のヒンジ領域のみを抽出し、シアル酸を除去したのち、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析装置(MALDI-TOF-MS)により糖鎖構造解析を行った。得られた質量分析結果から、各ピークのGalNAc-Gal結合数を同定し、総イオン化数に対する相対比率を計算した。1ヒンジ領域に結合しているGalNAc-Galの組み合わせは14種類が検出された。これをGalNAcの結合数ごとに分類すると、IgA腎症レシピエントではGalNAc3(糖鎖結合数が3ヶ所)の割合が有意に増加し、GalNAc5(糖鎖結合数が5ヶ所)の割合が有意に減少していた。GalNAc4,6(糖鎖結合数が4ヶ所,6ヶ所)の割合は3群間で有意差は認めなかった。1ヒンジ領域に結合している平均糖鎖結合数は、IgA腎症レシピエントで4.525 ± 0.057、IgA沈着症ドナーで4.601 ± 0.067、健常ドナーで4.605 ± 0.067とIgA腎症レシピエントで有意に減少していた。また1ヒンジ領域あたりの平均Gal結合数もそれぞれ、3.429 ± 0.135、3.581 ± 0.115、3.568 ± 0.108とIgA腎症レシピエントで有意に減少していた。Gal欠損GalNAcの割合は、それぞれ24.2%、22.2%、22.5%とIgA腎症レシピエントで有意に増加していた。どの糖鎖パターンにおいても、IgA沈着症ドナーと健常ドナーでは有意差を認めなかった。	
〔総 括(Conclusion)〕	
IgA沈着症はIgA腎症レシピエントの血縁ドナーに有意に多く認めた。またIgA1 O型糖鎖構造解析では、IgA腎症ではこれまでに報告されていたGal欠損GalNAcの増加だけではなく、結合糖鎖数そのものの減少を認めた。この糖鎖結合数の減少と、Gal欠損GalNAcの増加がIgA腎症発症に関連している可能性が示唆された。	