

学位授与番号	甲第 1833 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	西江 敏和
学位論文題目	Development of Immunoglobulin A Nephropathy-Like Disease in β -1,4-Galactosyltransferase-I Deficient Mice (β -1,4-ガラクトース転移酵素-I 遺伝子欠損マウスにおける IgA 腎症様病態の発症)
論文審査委員	主 査 教 授 大島 正伸 副 査 教 授 金子 周一 山岸 正和

内容の要旨及び審査の結果の要旨

翻訳後修飾の一種である糖鎖付加は、糖タンパク質自体の安定性や立体構造に対する影響のみならず、糖鎖認識タンパク質であるレクチンを介する分子間及び細胞間相互作用に関与することが知られている。また近年では、糖鎖の異常とヒト疾患との関連性が指摘されてきた。例えば筋ジストロフィーの一種である MEB (Muscle-Eye-Brain) 病が糖鎖異常により発症することが証明されている。

そこで本研究では、糖鎖末端の *N*-アセチルグルコサミンにガラクトースを β -1,4 結合で転移する酵素活性を持つ β -1,4-galactosyltransferase-I (β 4GalT-I) の遺伝子欠損マウス(β 4GalT-I^{-/-}マウス)を用い、生体内での β 4-ガラクトース糖鎖の機能を検討した。その結果、 β 4GalT-I^{-/-}マウスは IgA の糸球体への沈着、メサンギウム基質の増加等といったヒト IgA 腎症に類似した病態を呈していることが示された。約 10 週齢からすでに糸球体への IgA 沈着や糸球体硬化、糸球体の分節性病変が認められ、加齢とともに悪化する傾向が認められた。次に、IgA 腎症発症への関与が予想された血清 IgA を解析し、 β 4GalT-I^{-/-}マウスの血清 IgA 濃度はコントロールマウスと比べて約 10 倍高い値を示すことを明らかにした。また、通常ではほとんど認められない多量体 IgA が、 β 4GalT-I^{-/-}マウスの血中で著しく増加していることが示された。

IgA 腎症は、慢性糸球体腎炎の約半数を占め、発症 20-30 年で約 2-3 割が末期腎不全に移行する予後不良の疾患である。原因は不明であるが、糖鎖異常との関連性、すなわち糖鎖異常 IgA1 が IgA 腎症の発症原因である可能性が示唆されている。ヒト IgA1 には、アスパラギン結合型糖鎖 (*N*型糖鎖) とセリン/スレオニン結合型糖鎖 (*O*型糖鎖) が結合しており、*O*型糖鎖のガラクトース糖鎖及びシアル酸欠損がヒト IgA 腎症で報告されている。一方、マウス血清 IgA には、ヒト血清 IgA1 に存在する *O*型糖鎖は結合しないが、*N*型糖鎖は結合していることが知られている。そこで、 β 4GalT-I^{-/-}マウスの血清 IgA の *N*型糖鎖を解析したところ、 β 4-ガラクトース糖鎖及びその先のシアル酸が完全に欠損していることが明らかとなった。

以上より、 β 4GalT-I^{-/-}マウスは IgA 腎症の新規病態モデル動物であることが示された。さらに、近年ヒト IgA 腎症において糖鎖異常 IgA1 が観察されていることを基に考察すると、IgA 分子の糖鎖異常が β 4GalT-I^{-/-}マウスにおける IgA 腎症の発症原因であると推測される。

本論文は、IgA 腎症発症モデル動物を新規に作成した点、並びに糖鎖異常による IgA 腎症発症の可能性を示した点において、糖鎖生物学と腎臓学の進歩に寄与し、学位に値する研究と評価された。