

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 157 号 氏名 伊藤 清亮

論文審査担当者 主査 山岸 正和

副査 華山 力成

中尾 眞二

### 学位請求論文

題名 Lack of galactosylation enhances the pathogenic activity of IgG1 but Not IgG2a anti-erythrocyte autoantibodies.

掲載雑誌名 The Journal of Immunology 第 192 巻第 2 号 581 頁～588 頁  
平成 26 年 1 月掲載

(背景) 自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され、それにより赤血球の障害、破壊が生じ貧血を来す疾患である。IgG の Fc 部分には N 結合型糖鎖が結合しており、IgG のエフェクター機能の上で、重要な役割をはたしている。しかしながら、AIHA において IgG 自己抗体の N 型糖鎖のうちどの糖鎖が重要なのか不明である。そこで我々は、AIHA において IgG 自己抗体の N 型糖鎖が病原性に与える影響を明らかにすることを本研究の目的とした。

(方法) 今回用いた AIHA モデルは、NZB マウスより樹立されたハイブリドーマが分泌する抗体(34-3CIgG2a)をマウスに静注することで貧血が起きる。また抗体の定常領域を病原性が弱い IgG1 サブクラスに組み替えた 34-3CIgG1 抗体を使用した。糖鎖改変のために、ガラクトシダーゼ、ノイラミニダーゼによる酵素処理を行った。また、シアル酸を増やすために、定常領域のアミノ酸変異抗体(34-3CIgG2a F243A)を更に、レクチンカラムを用いてシアル酸を増やした抗体を抽出した。また貧血の機序への Fc $\gamma$  受容体および補体への関与を調べるため、Fc $\gamma$  受容体欠損マウス、C3 欠損マウスにおける貧血の程度を比較し、また赤血球への補体沈着をフローサイトメトリーにて解析した。

(結果) WT 34-3CIgG1 と、ガラクトース減少バリエーションの病原性を比較すると、ガラクトース減少バリエーションは day4 において有意に貧血が強かった。すなわち、IgG1 サブクラスにおいては、ガラクトースが減少することで病原性が強くなった。フローサイトメトリーではガラクトース減少 IgG1 抗体を投与後の赤血球には補体は沈着していなかった。ガラクトース減少 IgG1 抗体による貧血は Fc $\gamma$  受容体欠損マウスにおいて貧血が軽くなったが、C3 欠損マウスにおいては WT マウスと同等な貧血を認めた。すなわち、ガラクトース減少 IgG1 抗体による貧血には、Fc $\gamma$  受容体を介した経路の関与が示唆された。次に IgG2a サブクラスにおいて、WT とガラクトース減少バリエーションの病原性を比較したが、貧血の程度に有意差を認めなかった。次にシアル酸の影響を解析するため、IgG2a サブクラスにおいてシアル酸を増加させた分画、シアル酸を減少させたバリエーションの病原性を比較した。しかしながら、これらのシアル酸改変 IgG2a 抗体の貧血の程度は、改変前と変わらなかった。

(結論) 今回の溶血性貧血モデルにおいて、IgG1 抗体ではガラクトースが欠損することは病原性が強くなり、IgG2a 抗体はガラクトースの増減やシアル酸の増減は病原性に関与しなかった。つまり、ガラクトースの程度が抗赤血球抗体の病原性に関与するが、それは IgG サブクラス依存性であった。

本研究は AIHA モデルにおける自己抗体の病原性における糖鎖の影響とそのサブクラスにおける違いを明らかにした初めての研究であることから、学位に値すると判断された。