



TITLE:

Anti-integrin $\alpha\beta6$ antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Muramoto, Yuya

CITATION:

Muramoto, Yuya. Anti-integrin $\alpha\beta6$ antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24476>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏名	村本 雄 哉
論文題目	Anti-integrin $\alpha\beta6$ antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis (小児潰瘍性大腸炎の診断マーカーとしての抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体)		
(論文内容の要旨)			
【目的】 潰瘍性大腸炎(UC) は高い有病率を示す慢性疾患で、全年齢層で発症するが、小児発症例は重症化しやすいとされる。成長障害などの観点から早期かつ適切な診断が小児 UC では特に必要とされ、内視鏡検査は診断における標準検査である。しかし小児では侵襲的で、時に全身麻酔が必要となる。そのため小児 UC の診断には非侵襲的で特異的なマーカーが強く求められている。成人 UC 患者が抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体を有し、同抗体測定による UC 診断における感度と特異度が高く、診断マーカーとして有用であることが示されている。本研究では、UC を含む炎症性腸疾患(IBD) の小児患者での同抗体の診断的価値について検討を行った。			
【方法・結果】			
(1) 小児 UC における抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体の有無 小児 IBD 患者 261 名 [UC131 名、クローン病 (CD) 95 名、IBD-unclassified (IBD-U) 10 名、IBD を伴う原発性免疫不全(PID) 25 名]、非 IBD 患者 40 名 (IBD を伴わない PID 13 名、非 IBD 腸炎 27 名) と非腸炎対照 28 名の計 329 名に対して ELISA 法を用いて抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体の有無の評価を行った。UC 患者では 94.7%(124/131)、非 UC 患者では 18.7% (37/198) で同抗体を認め、UC 診断において高い感度を示した。			
(2) 抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体陽性患者 IgG によるインテグリン $\alpha\beta6$ -フィブロネクチン結合の阻害効果 インテグリン $\alpha\beta6$ はフィブロネクチンなどのリガンド内の RGD 配列を認識することで結合する。成人では抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体がインテグリン $\alpha\beta6$ の RGD 結合部位を認識し、インテグリン $\alpha\beta6$ とフィブロネクチンとの結合を阻害することが示されている。小児 UC 患者においても同様の機能の検討を行い、抗体陽性 47 例中 45 名の IgG で同結合の阻害作用を認めた。また、RGDS ペプチドにより UC 患者 IgG とインテグリン $\alpha\beta6$ の結合は用量依存的に阻害されたが、RGES ペプチド(コントロール)では阻害作用は認めず、成人同様に RGDS ペプチドと抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体がインテグリン $\alpha\beta6$ の RGD 結合部位に競合していると示唆された。また、非 UC の IBD 患者でも検討を行い、抗体陽性の患者 IgG で同様の性質・機能があることを示した。一方、抗体陽性の非 IBD 患者 2 名の IgG では阻害作用を認めなかった。			
(3) 抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体陽性の CD 患者の特徴 成人では抗体陽性の CD 患者は 7.0%であったが、本研究では 32.6%(31/95) であった。これら CD 患者の抗体は前述の如く UC 患者の抗体と類似の特徴を有していた。そこで抗体陽性の小児 CD 患者の臨床的特徴を明らかにするため、内視鏡・病理学的所見を典型的な UC 所見と CD 所見に分類し、それぞれの項目数を評価した。抗体陽性 CD 患者は陰性 CD 患者より有意に UC 様の所見の数が多く (3.23 vs. 0.61, $P < 0.001$)、CD 様の所見は有意に少なかった (2.00 vs. 3.02, $P < 0.001$)。この結果は抗体陽性の小児 CD 患者が UC 様の腸所見を有することを示唆する。			
(4) 抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体陽性の PID 患者の特徴 抗体陽性の PID 患者は IBD を伴う PID の 2 名であった。1 名は CTLA4 ハプロ不全症であり、大腸内視鏡では UC 同様の直腸から連続する全周性びまん性炎症が認められた。生検で陰窩膿瘍を認め、UC に類似した所見であった。 もう 1 名は活性化 PI3K δ 症候群で、大腸内視鏡で直腸から連続する紅斑を伴ったリンパ濾胞過形成を認め、この所見は UC の初期症状としての報告がある。これらの疾患は T 細胞の機能障害と様々な自己抗体の存在が特徴であり、T 細胞の機能異常が抗インテグリン			

ン $\alpha\beta6$ 抗体の産生とともに UC 様大腸炎の発症を誘導した可能性がある。

【考察】

小児の UC 患者にも高感度で抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体が存在し、成人 UC 患者の抗体と類似した特徴を持つことがわかった。また、同抗体陽性の CD、PID 患者には UC 様の大腸炎が認められた。これらは、本抗体が小児 UC の適切な診断のためだけでなく、小児 IBD の新しい分類を確立するために有用であることを示唆するものである。

(論文審査の結果の要旨)

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) は高い有病率を示す慢性疾患で、小児発症例は重症化しやすい。成長障害などの観点から早期かつ適切な診断が小児 UC では特に必要とされる。内視鏡検査は診断における標準検査であるが、小児では侵襲的で、時に全身麻酔が必要となる。そのため小児 UC の診断には非侵襲的で特異的なマーカーが強く求められている。

本研究では成人 UC で認められた抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体が小児 UC においても高い感度で認められることを示した。また、小児 UC 患者 IgG がインテグリン $\alpha\beta6$ とそのリガンドであるフィブロネクチンとの結合を阻害すること、その阻害作用が抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体価と相関していることを示した。

インテグリン $\alpha\beta6$ はフィブロネクチンなどのリガンドに含まれる RGD 配列を認識することで結合する。RGDS ペプチドにより小児 UC 患者 IgG とインテグリン $\alpha\beta6$ の結合は用量依存的に阻害され、抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体がインテグリン $\alpha\beta6$ の RGD 結合部位を標的にして、その阻害活性を発揮している可能性が示唆された。

また、抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体陽性のクローン病や原発性免疫不全に伴う炎症性腸疾患患者の IgG においても UC 患者の IgG と同等の機能を示すことを明らかにし、またこれらの患者では UC 様の腸炎を持つことを明らかにした。

本研究により抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体は小児 UC の適切な診断のためだけでなく、小児炎症性腸疾患の新しい分類を確立するために有用である可能性が示唆された。

以上の研究は小児潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患における抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体の役割解明に貢献し、その診断のバイオマーカーの開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 11 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。