

平成 28 年 4 月 6 日

関節炎惹起性 IgG のシアル酸修飾は、コラーゲン誘発性関節炎の抑制機能を付与する

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）分子細胞化学・機能分子制御学分野の大海雄介（おおみゆうすけ）特任助教は、名古屋大学医学部附属病院整形外科の高橋伸典（たかはしのぶのり）病院講師、国立感染症研究所免疫部の高橋宜聖（たかはしよしまさ）室長、大阪大学免疫学フロンティア研究センターの黒崎知博（くろさきともひろ）教授、横浜市立大学生命医科学研究科の川崎ナナ（かわさきなな）教授、東京大学大学院医学系研究科医学教育国際研究センターの山本一彦（やまもとかずひこ）教授・センター長、大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科熊ノ郷淳（くまのごうあつし）教授、中部大学生命健康学部の古川鋼一（ふるかわこういち）教授等の共同研究により、関節リウマチに認められる自己抗体（IgG）上の糖鎖を改変する事により、リウマチ症状を抑制できることを明らかにしました。

関節リウマチ（RA）は罹患率が 1% に及ぶ自己免疫疾患であり、慢性的な破壊性関節炎を起します。一方、IgG は Fc 領域に N 型糖鎖結合部位を一箇所有し、多様な糖鎖構造を形成します。特に RA 患者の血清 IgG 上のシアル酸及びガラクトースが減少する事が以前から報告されてきましたが、その役割は不明のままでした。

本研究では、活性化 B 細胞特異的に ST6Gal1 遺伝子を欠損することにより、IgG 上のシアル酸を欠損したマウスを作成し、そのマウスに関節炎を誘発した結果、IgG 上のシアル酸を欠損したマウスは正常なマウスに比べ、リウマチ症状がより重篤となることが判明しました。つまり、IgG 上の糖鎖（シアル酸）の減少がリウマチ症状の増悪に働くことが示唆され、さらに、*in vitro* でシアル酸を付加した自己抗体 IgG を、RA の発症モデルマウスに投与することにより、リウマチ症状がむしろ抑制されることが明らかになりました。

この発見は RA の病態解明に資するのみならず、自己抗体の糖鎖構造を任意に修飾することにより、RA の病態の制御が可能であることを示すものです。

この研究成果により、今後、様々な自己免疫疾患の解明や抗体治療薬のあるべき性状の検討や使用法の向上に寄与する事ができ、超高齢化社会を迎えている現代の健康問題の解決に資することが期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」（2016 年 4 月 5 日付けの電子版）に掲載されました。

関節炎惹起性 IgG のシアル酸修飾は、コラーゲン誘発性関節炎の抑制機能を付与する。

ポイント

- 関節リウマチで認められる自己抗体(IgG)上の糖鎖構造が、リウマチの病態制御に関わることが明らかになった。
- 自己抗体(IgG)上の糖鎖にシアル酸を付加すると、リウマチ症状を緩和出来る事が示された。
- 本研究成果は、関節リウマチに限らず様々な自己免疫疾患に対する新規治療戦略の構築に有用な手掛かりになる。

1. 背景

関節リウマチは罹患率が1%に及ぶ自己免疫疾患であり、慢性的な破壊性関節炎を惹起する。また、RA患者の血清には自己抗体が認められるが、中でもシトルリン化タンパク質に対する抗体価が病態と最も相関することから、診断用のマーカーとして使用されている。しかし、この抗シトルリン化タンパク質抗体(ACPA)の性状や発症への関与についての詳細は不明な点が多い。一方、IgGはFc領域にN型糖鎖結合部位を一箇所(二量体で二箇所)持ち、多様な糖鎖構造が形成されている。また近年、Fc-N glycanが抗体機能の調節に関与するという報告が散見される。中でも、免疫グロブリン大量静注療法(intravenous immunoglobulin, IVIG)の抗炎症効果において、投与するIgGのFc-N glycanにシアル酸を過剰に付加することによって、IVIGの効果を高めることができることが分かっている(Anthony RM et al: *Science*. 2008)。また、T細胞非依存的な活性化B細胞によって産生されたIgGはFc-N glycanの末端シアル酸(Fc-Sia)が増加し、その後の同一抗原に対する免疫反応を抑制するとの報告がある(Hess C et al: *J Clin Invest*. 2013)。これらの報告は、IgGはFc-N glycanにシアル酸が付加すると抗炎症反応を、また、シアル酸が欠失すると炎症反応を亢進させることが推定されるが、自己抗体上の糖鎖における機能などのメカニズムは不明であった。本研究はRAにおける抗原特異的IgG抗体上のシアル酸の炎症制御メカニズムをin vitroとin vivoの両面により正確に理解し、RAにおけるより具体的な新たな抗体治療の可能性を検討した。

2. 研究成果

RA患者のACPAや、RAを発症させたRAモデルマウスにおいて産生される抗原特異的IgGの糖鎖上のシアル酸が、健常人血清IgGやRA未発症マウスの血清IgGと比べ減少していることを明らかにした。またACPA産生ハイブリドーマを用いて人工的にシアル酸を付加したAPCAを事前投与したマウスはCIAを抑制し、さらに活性化B細胞特異的にシアル酸転移酵素(ST6Gal1)を欠損させたST6Gal1^{flox/flox} x AID-Creマウスを作製しCIAを誘導すると、AID-Creマウス(コントロール)群と比較してST6Gal1^{flox/flox} x AID-Creマウス群でRAの発症率が亢進することを明らかにしてきた。これは、IgG上のシアル酸を欠損させることにより、RA症状が増悪することを示唆している。

3. 今後の展開

このように、自己抗体の糖鎖構造を修飾することにより、病態を制御する事が可能であり、この発見は RA の病態解明に加えて、抗原特異的な新規の治療法開発の可能性を示している(図)。さらに、RA 以外の様々な自己免疫疾患の病態解明や抗体治療薬の性状の改善にインパクトを与えることによって、超高齢化社会を迎えている現代の健康問題の解決に資することが期待される。

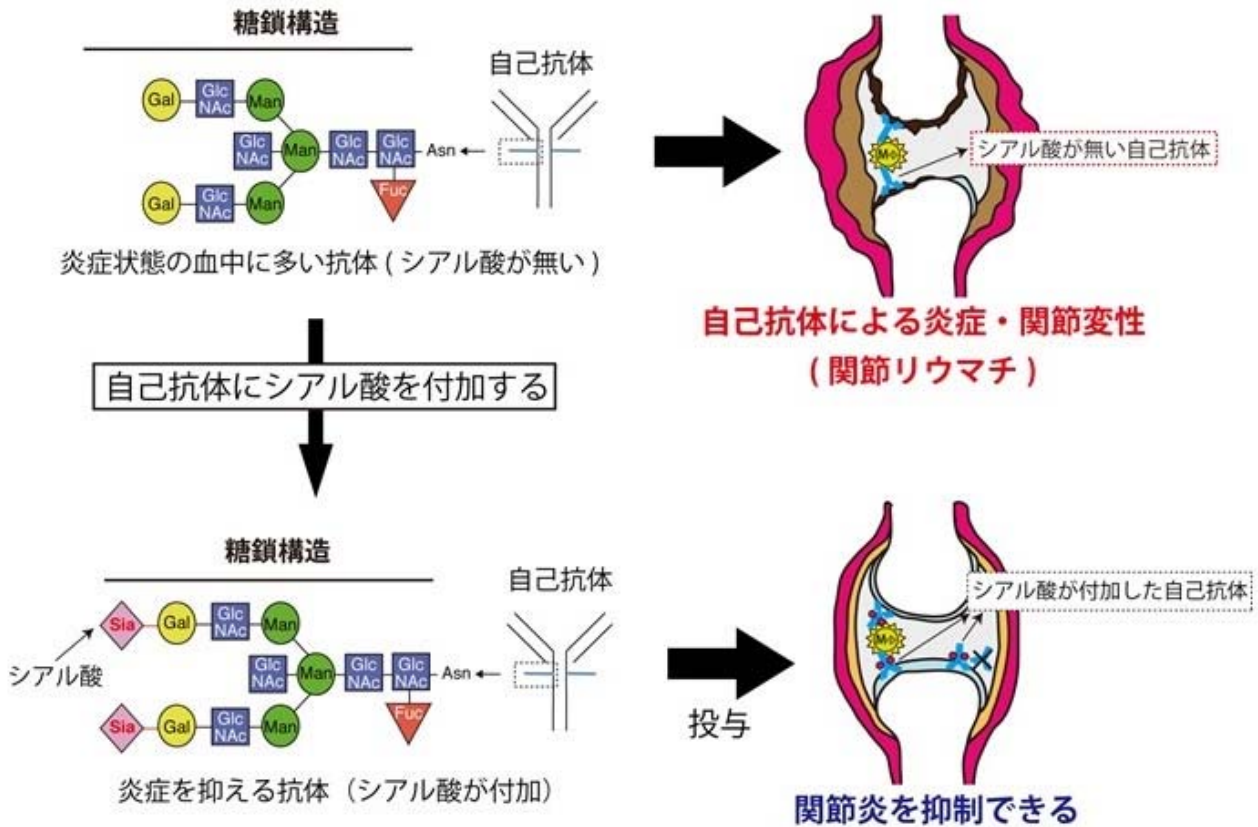


図. 本研究の概要。関節リウマチを惹起する自己抗体上にシアル酸を付加させると、抗炎症薬として作用する。

4. 用語説明

CIA, collagen-induced arthritis; CAIA, collagen antibody-induced arthritis; RA, rheumatoid arthritis の略で、いわゆる関節リウマチ; 自己抗体, 自分の体の成分に反応する抗体で、時に自己の細胞や組織を攻撃して自己免疫病の原因となる; Fc 部位, 抗体タンパク質の一部分で抗原には結合しない。抗体のグループに共通の構造を持つ; Fc 受容体, 抗体の Fc 部位と結合して様々な効果を発揮する。主に白血球の膜表面に発現する; ACPA, anti-citrullinated protein antibody の略。RA の診断マーカーとして利用されるとともに、RA の病因と考えられる; シアル酸, 単糖の一種で負の電荷を有する。脳神経系やがん化した細胞に多く、糖鎖の先端に結合する。

5. 発表雑誌

Ohmi Y, Ise W, Harazono A, Takakura D, Fukuyama H, Baba Y, Narazaki M, Shoda H, Takahashi N, Ohkawa Y, Ji S, Sugiyama F, Fujio K, Kumanogoh A, Yamamoto K, Kawasaki N, Kurosaki T, Takahashi Y, Furukawa K. Sialylation converts arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis. *Nature Communications*. 2016; DOI 10.1038/NCOMMS11205 (To be published on Apr. 5, 2016).

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/igg_20160405en.pdf