

Galactose-deficient IgA1 specific antibody recognizes GalNAc modified unique epitope on hinge region of IgA1

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-05-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山崎, 康平 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002513

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2448 号

Galactose-deficient IgA1 specific antibody recognizes GalNAc modified unique epitope on hinge region of IgA1

(ガラクトース欠損 IgA1 に対する特異的抗体は IgA1 ヒンジ領域の GalNAc 修飾された特有のエピトープを認識する)

山崎 康平 (やまさき こうへい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

ヒトの IgA1 ヒンジ領域には複数の O-結合型糖鎖修飾部位が存在している。O-結合型糖鎖のガラクトースが欠損し、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) またはシアル酸付加型 GalNAc が露出したガラクトース欠損 IgA1 (Galactose-deficient IgA1:Gd-IgA1) は、IgA 腎症の発症や進展に関与していることが示されている。我々はこれまでに、Gd-IgA1 特異的抗体である KM55 を用いた ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) により、IgA 腎症患者の血中 Gd-IgA1 濃度は、健康成人及び IgA 腎症以外の腎症患者の血中 Gd-IgA1 濃度より高いことを示した。また、KM55 は IgA 腎症及び紫斑病性腎炎患者の糸球体に沈着した Gd-IgA1 を特異的に認識できることを示した。このように、KM55 の臨床応用への有用性が示されたが、KM55 の Gd-IgA1 上の認識部位は不明であった。そこで、本研究では KM55 のエピトープを明らかにすることを目的とした。

O-結合型糖鎖が修飾されると推定されるセリン、スレオニン残基 (Thr225, Thr228, Ser230, Ser232, Thr236) に GalNAc が修飾された種々の IgA1 ヒンジ領域ペプチドに対する KM55 の結合を検証した。GalNAc が一カ所のセリン、スレオニン残基に修飾されたペプチドに対する結合解析より、KM55 の認識には GalNAc 修飾された Thr225 を含む、周辺の領域が必要であることが示された。次に、欠損ペプチドを用いた解析より、KM55 は GalNAc 修飾された Thr225 を含む ${}_{223}\text{PST}(\text{GalNAc})\text{P}_{227}\text{P}$ モチーフを認識していることが示された。さらに、Thr233 に GalNAc が修飾されることで IgA1 ヒンジ領域の異なる位置に $\text{PST}(\text{GalNAc})\text{PP}$ モチーフを有するペプチドに対しても KM55 は結合した。以上より、KM55 のエピトープは $\text{PST}(\text{GalNAc})\text{PP}$ モチーフであると結論付けた。

KM55 は IgA 腎症の診断ツールとして使用されることが期待される。本結果は KM55 を使用した診断または研究結果を解釈するのに有用であるだけでなく、Gd-IgA1 の病態進展寄与メカニズムの解明に関する新たな研究へと発展する可能性がある。