

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

口腔・咽頭科 (2006.03) 18巻2号:231～236.

扁桃病巣疾患のエビデンス IgA腎症 IgA腎症と扁桃との関連性 基礎的エビデンス

坂東伸幸, 後藤孝, 吉崎智貴, 野澤はやぶさ, 高原幹, 原湊保明

## IgA 腎症と扁桃との関連性

### —基礎的エビデンス—

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

坂東伸幸 後藤孝 吉崎智貴 野澤はやぶさ 高原幹 原渕保明

### 別刷り請求先

078-8510

北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

坂東伸幸

### キーワード

IgA 腎症、扁桃、T 細胞受容体、ケモカインレセプター、CpG-ODN

IgA 腎症患者において扁桃炎や上気道炎のあとに尿所見の悪化することが知られている。また扁桃摘出術（扁桃摘）により IgA 腎症の多くが寛解することも報告されている。しかし、扁桃がどのように IgA 腎症の発症や病態に関わっているかを示す基礎的なエビデンスは少ない。十分な基礎的エビデンスが得られれば、IgA 腎症における扁桃摘が治療の 1 つとして有用であることを示す重要な情報になりえる。また術前に術後の IgA 腎症の寛解を予測できる検査法や新たな治療法の開発につながる可能性もある。本稿では IgA 腎症と扁桃との関連性を示すこれまでの報告を紹介し、われわれが行った扁桃 T 細胞に関連した研究成果の一部を紹介する。

## はじめに

IgA 腎症患者において扁桃炎を含む上気道炎のあとに尿潜血、尿蛋白などの尿所見の悪化がみられることが知られている。また扁桃摘出術（扁桃摘）により IgA 腎症の多くが寛解することも報告されている<sup>1,2)</sup>。よって、扁桃の何らかの免疫学的異常や特定の抗原に対する過剰な免疫応答が IgA 腎症の発症から病態形成に大きく関与していることは明らかと考えられる。しかし、扁桃が IgA 腎症の病態にどのように関わっているかを示す基礎的なエビデンスは十分ではない。本稿では IgA 腎症と扁桃との関連性を示すこれまでの報告を紹介し、次にわれわれが行った扁桃 T 細胞に関連した研究成果の一部を紹介する。

## これまでの報告

IgA 腎症と扁桃との関連は 1980 年代から報告されている。Egido ら<sup>3)</sup>は IgA 腎症扁桃に IgA1 細胞や polymeric IgA 細胞が多く存在し、in vitro での IgA 産生が亢進していると報告し、Kusakari ら<sup>4)</sup>は胚中心に IgA1 免疫複合体の沈着を認めると報告している。Kodama ら<sup>5)</sup>は IgA1 を産生する胚中心 CD5 陽性 B1 細胞の増加を示した。また血清 IgA1 のヒンジ部位ムチン型糖鎖に不全が認められ、扁桃において糖鎖不全 IgA1 の過剰産生と腎糸球体への沈着がみられると報告されている<sup>6)</sup>。さらに Tamura ら<sup>7)</sup>は扁桃摘術後 1 年で平均 70mg/dl の血清 IgA 値の低下を報告している。以上の報告より扁桃が IgA の過剰産生に関与していることは明らかであると考えられる。

本症は、流血中の IgA 抗体と何らかの抗原、補体の複合体が腎糸球体に沈着して発症する免疫複合体疾患とされているが、抗原の同定は十分にはなされていない。これまで病因抗原としては 1) 自己抗原<sup>8)</sup>、2) 食物抗原<sup>9)</sup>、3) ウイルス抗原<sup>10)</sup>、4) 細菌抗原<sup>11)</sup>などが報告されてきた。近年、口腔内細菌抗原に対する過剰な免疫応答が IgA 腎症の発症、病態の形成に関与するとの考えが有力になり、特にパラインフルエンザ菌が注目された。Suzuki ら<sup>12)</sup>は IgA 腎症扁桃においてパラインフルエンザ菌外膜抗原特異的 IgA の産生と腎組織におけるパラインフルエンザ菌特異的抗原の存在を証明した。さらに IgA 過剰産生における TGF- $\beta$ や IL-10 の関与が報告された<sup>13)</sup>。これまで IgA 過剰産生に関連した扁桃 B 細胞に注目した報告は多くみられるが、扁桃 T 細胞を検討した報告は少ない。

## T 細胞領域の拡大

IgA 腎症扁桃において T 細胞領域の拡大が指摘されてきた<sup>14)</sup>。われわれは IgA 腎症扁桃組織を T 細胞のマーカーである CD3 と B 細胞のマーカーである CD20 に対する抗体を用いて免疫染色を行い、更に画像解析ソフト (NIH image) を用いて T 細胞領域と B 細胞領域の面積を測定した (図

1)。IgA 腎症扁桃では反復性扁桃炎と比較し、有意に T 細胞領域が拡大していることが確認された (図 2)。この結果は T 細胞の活性化を示している可能性がある。次に扁桃 T 細胞に焦点を当て、研究結果の一部を示す。

### T 細胞受容体

T 細胞受容体は主要組織適合抗原とそれに提示された抗原を認識し、T 細胞の特異性を決定する。T cell receptor (TCR)は $\alpha$ 、 $\beta$ 鎖から構成され $\beta$ 鎖は V、D、J、C 領域の遺伝子再構成により多様性を獲得している。自己免疫疾患の標的臓器では 20 種の TCR V $\beta$ ファミリーのうち、特定の TCR V $\beta$ を有する T 細胞が増加していることが報告されている<sup>15)</sup>。Takahara ら<sup>16)</sup>は扁桃 T 細胞における TCR V $\beta$ レパートリー解析を RT-PCR 法で行った。その結果、IgA 腎症扁桃 T 細胞では TCR V $\beta$ 6 の mRNA の発現レベルが増加していることを報告した。さらに扁桃リンパ球を用いたフローサイトメトリーによる解析においても IgA 腎症では TCR V $\beta$ 6 陽性 T 細胞の発現頻度が高く、パラインフルエンザ菌で刺激によって IgA 腎症では反復性扁桃炎に比較して有意に TCR V $\beta$ 6 陽性 T 細胞の頻度が増加していることが示された (図 3)。よってパラインフルエンザ菌が、これまで報告された抗原特異的 IgA 過剰産生に関与するだけでなく、扁桃 T 細胞に TCR V $\beta$ 6 を過剰発現させ、扁桃を特定の抗原に対する過剰な免疫応答を起こす状態にしている可能性がある。

### ケモカインとケモカインレセプター

近年、ケモカインとケモカインレセプターが次々に同定されている。炎症局所でのケモカインの産生によってそれに対応したケモカインレセプターを持つ炎症性細胞が局所へ遊走、浸潤し、炎症反応の成立に関与していることが明らかになってきた<sup>17)</sup>。ケモカインについては IgA 腎症腎生検組織の Monocyte chemoattachment protein (MCP)-1 の発現が炎症細胞浸潤や病変の進行に関連していることが報告されている<sup>18)</sup>。

われわれは扁桃における T 細胞上に発現する代表的なケモカインレセプターである CXCR3、CCR4、CCR5、CCR6 に着目した。これらのケモカインレセプターと対応するケモカイン、さらに報告されている疾患との関連を表 1 に示す。次にフローサイトメトリーを用いて扁桃リンパ球におけるケモカインレセプターの発現を検討した。IgA 腎症扁桃では Th1 細胞に選択的に発現している CXCR3 陽性 T 細胞の出現頻度が高いことを見出した (図 4)。さらに扁桃リンパ球における Interferon- $\gamma$  inducible protein (IP)-10、Interferon-inducible T cell- $\alpha$  chemoattachment (I-TAC)、Monokine induced by interferon- $\gamma$  (Mig)などの CXCR3 に対応したケモカインの発現を RT-PCR 法で検討した所、IgA 腎症において 5 例中 4 例で IP-10 の高発現がみとめられた (図 5)。

Segeerer ら<sup>19)</sup>は IgA 腎症において腎糸球体周辺の尿細管間質へ CXCR3 陽性 T 細胞が浸潤しており、その浸潤の程度と血清 BUN 値、クレアチニン値、蛋白尿などの腎機能低下に相関があったと報告した。われわれは扁桃組織と IgA 腎症腎生検組織を抗 CXCR3 モノクローナル抗体 (IC6) で免疫染色した (図 6)。扁桃における CXCR 陽性細胞は T 細胞領域に多く、胚中心にはほとんどみられないこと、また IgA 腎症の尿細管間質に CXCR 陽性細胞が浸潤しているが糸球体への浸潤は見られないことなどの特徴が判明した。われわれは IgA 腎症扁桃に集積し、活性化した CXCR3 陽性 T 細胞の一部が血流によって尿細管間質へ移動し、尿細管間質の障害を惹起している可能性があるかと推測している。さらに CXCR3 をブロックする CXCR3 アンタゴニストが開発されており、乾癬や関節リウマチを対象とした臨床試験が進行している。IgA 腎症への臨床応用も期待される。

### 細菌由来 DNA

CpG-oligodeoxynucleotide (ODN) は非メチル化された CpG モチーフ (シトシン (C)、グアニン (G) の回文配列) を含む合成オリゴ DNA であり、Toll-like receptor (TLR) 9 を介して様々な免疫応答を惹起し、細菌由来 DNA と同様の免疫活性を示すことが知られている<sup>20)</sup>。扁桃に存在する B 細胞は CpG-ODN のレセプターである TLR9 が発現しており、CpG-ODN の刺激によって IP-10 を産生することが知られている<sup>21)</sup>。われわれは扁桃リンパ球を CpG-ODN で刺激し、培養上清中の IP-10 濃度を ELISA 法で測定した所、IgA 腎症では反復性扁桃炎と比較し、有意に IP-10 の濃度が高いことを見出した (図 7)。また CpG-ODN の刺激により、IP-10 のみならず、扁桃 B 細胞や形質細胞様樹状細胞において IL-6、IL-12、IFN- $\alpha$ 、 $\beta$  が誘導されることが報告されている<sup>22)</sup>。さらに大腸菌、レンサ球菌、ブドウ球菌など菌種の違いで細菌 DNA の塩基配列が異なっており、細菌 DNA の種類や DNA 量の違いが多様な免疫応答を誘導していることが推測されている<sup>23)</sup>。口腔内には多くの細菌が常在しているが、IgA 腎症では細菌由来 DNA に対し、過剰な免疫応答を起こしていることが発症や病態の形成に関与している可能性がある。

### まとめ

本稿ではこれまでの扁桃と IgA 腎症に関する報告をふまえて、扁桃 T 細胞に着目し、研究成果の一部を紹介した。われわれの研究結果よりパラインフルエンザ菌が TCR  $\nu\beta 6$  陽性 T 細胞の出現頻度が増加させ、特定の抗原に対する過剰免疫応答を惹起していることが推測される。細菌由来 DNA の刺激によって IP-10 などのケモカインが過剰発現し、扁桃に CXCR3 陽性 T 細胞の集積、活性化が起きる。それらの細胞の一部が尿細管間質へ浸潤し、尿細管間質障害を惹起している可能性がある。またパラインフルエンザ菌だけではなく、種々の口腔内細菌由来 DNA が重要な役割を果たしている可能性がある。よってこれらの研究結果は細菌に対する過剰な免

疫応答の場を取り去る扁桃摘が IgA 腎症の治療の 1 つとして重要であることの裏付けとなる可能性がある。

しかし、IgA 腎症扁桃で特定の抗原や DNA に対する過剰な免疫応答がどうして起きるのかは依然として不明である。IgA 腎症の発症、病態の形成は多くの因子が複合していると考えられ、扁桃と IgA 腎症に関する基礎的エビデンスはいまだ不十分であり、今後さらなる検討が必要である。

## 参考文献

- 1) Hotta O: Use of corticosteroids, other immunosuppressive therapies, and tonsillectomy in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 24: 244-255, 2004.
- 2) Xie Y, Nishi S, Ueno M et al: The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 63: 1861-1867, 2003.
- 3) Egido J, Garcia-Hoyo R, Lozano L et al: Immunological studies in familial and sporadic IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 7: 311-314, 1987.
- 4) Kusakari C, Nose M, Takasaka T et al: Immunopathological features of palatine tonsil characteristic of IgA nephropathy: IgA1 localization in follicular dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 95: 42-48, 1994.
- 5) Kodama S, Suzuki M, Arita M et al: Increase in tonsillar germinal centre B-1 cell numbers in IgA nephropathy (IgAN) patients and reduced susceptibility to Fas-mediated apoptosis. *Clin Exp Immunol* 123: 301-308, 2001.
- 6) Horie A, Hiki Y, Odani H et al: IgA1 molecules produced by tonsillar lymphocytes are under-O-glycosylated in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 42: 486-496, 2003.
- 7) Tamura S, Masuda Y, Inokuchi I et al: Effect of and indication for tonsillectomy in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 508: 23-28, 1993.
- 8) Shinkai Y, Karai M, Osawa G et al: Antimouse laminin antibodies in IgA nephropathy and various glomerular diseases. *Nephron* 56: 285-296, 1990.
- 9) Sato M, Kojima H, Takayama K et al: Glomerular deposition of food antigens in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 73: 295-299, 1988.
- 10) Tomino Y, Yagame M, Omata F et al: A case of IgA nephropathy associated with adeno- and herpes simplex viruses. *Nephron* 47: 258-261, 1987.
- 11) Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H et al: Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet* 343: 12-16, 1994.
- 12) Suzuki S, Gejyo F, Nakatomi Y et al: Role of IgA, IgG, and IgM antibodies against Haemophilus parainfluenzae antigens in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 46: 287-295, 1996.
- 13) Fujieda S, Suzuki S, Sunaga H et al: Induction of IgA against Haemophilus parainfluenzae antigens in tonsillar mononuclear cells from patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol* 95: 235-243, 2000.
- 14) Kawaguchi M, Sakai T, Sakamaki A et al: Expanded primary T nodules in the palatine tonsils from patients with IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 508: 36-42, 1993.

- 15) Alam A, Lule J, Coppin H et al: T-cell receptor variable region of the beta-chain gene use in peripheral blood and multiple synovial membranes during rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 42: 331-339, 1995.
- 16) Takahara M, Kishibe K, Nozawa H et al: T-cell repertoire in the tonsils of patients with IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl*: 25-27, 2004.
- 17) Johnston B, Butcher EC: Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration. *Semin Immunol* 14: 83-92, 2002.
- 18) Ou ZL, Hotta O, Natori Y et al: Enhanced expression of C chemokine lymphotactin in IgA nephropathy. *Nephron* 91: 262-269, 2002.
- 19) Segerer S, Banas B, Wornle M et al: CXCR3 is involved in tubulointerstitial injury in human glomerulonephritis. *Am J Pathol* 164: 635-649, 2004.
- 20) Krieg AM: CpG motifs: the active ingredient in bacterial extracts? *Nat Med* 9: 831-835, 2003.
- 21) Kato A, Ogasawara T, Homma T et al: CpG oligodeoxynucleotides directly induce CXCR3 chemokines in human B cells. *Biochem Biophys Res Commun* 320: 1139-1147, 2004.
- 22) 児玉悟、鈴木正志：扁桃 plasmacytoid dendritic cell (PDC) の表面抗原と CpG 刺激によるサイトカイン産生能の検討、*口咽科* 17、385-392、2005.
- 23) Krieg AM: CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annu Rev Immunol* 20: 709-760, 2002.



## 図説

### 図 1 IgA 腎症扁桃組織における T 細胞領域 (×50)

A CD3 染色

B CD20 染色

三角で囲まれた領域(T細胞が多く集まり、B細胞がほとんど見られない領域)がT細胞領域である。

### 図 2 IgA 腎症扁桃組織における T 細胞領域の割合

RT: 反復性扁桃炎      IgAN: IgA 腎症

### 図 3 IgA 腎症扁桃 T 細胞における TCR V $\beta$ 6 陽性細胞の割合の変化

刺激-: 未刺激

刺激+: パラインフルエンザ菌で刺激

### 図 4 IgA 腎症扁桃 T 細胞におけるケモカインレセプターの発現

### 図 5 扁桃リンパ球における CXCR3 ケモカインの発現

扁桃リンパ球から RNA を抽出し、RT-PCR 法で mRNA の発現を観察した。

IP-10: interferon- $\gamma$  inducible protein-10

I-TAC: interferon-inducible T cell- $\alpha$  chemoattractant

Mig: monokine induced by interferon- $\gamma$

### 図 6 CXCR3 陽性細胞の浸潤

パラフィン包埋切片を抗 CXCR3 モノクローナル抗体(IC6)で免疫染色した。

A IgA 腎症扁桃 (×100)

B IgA 腎症腎組織 (×200)

### 図 7 CpG-ODN 刺激による培養上清中の IP-10 濃度の変化

刺激-: 未刺激

刺激+: CpG-ODN 2395 (C-type)で刺激

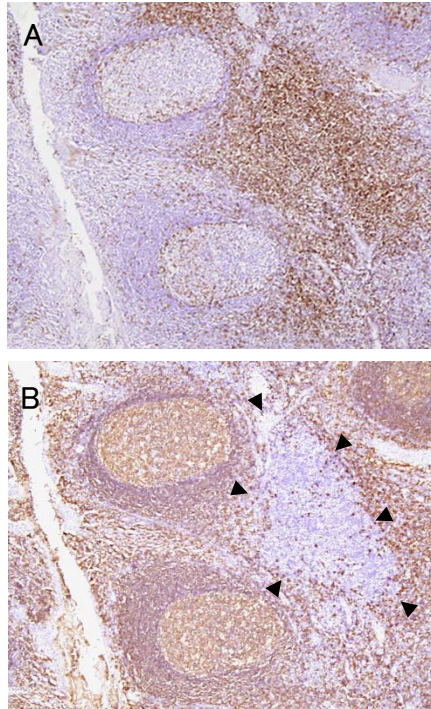


図2

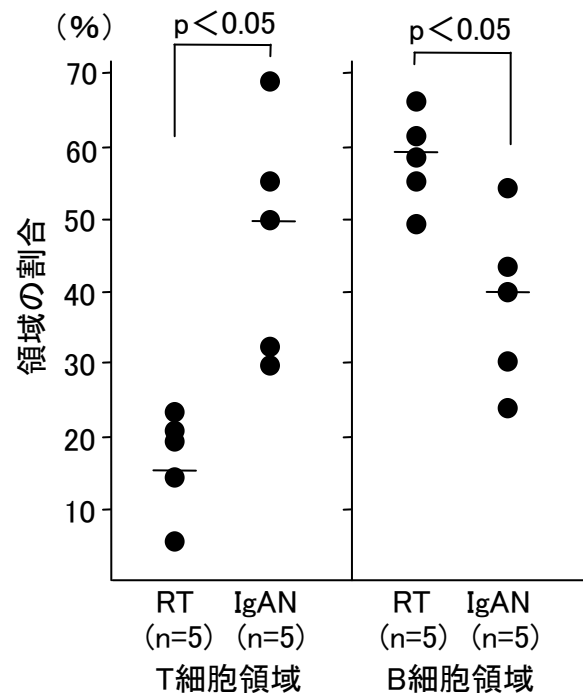


図3

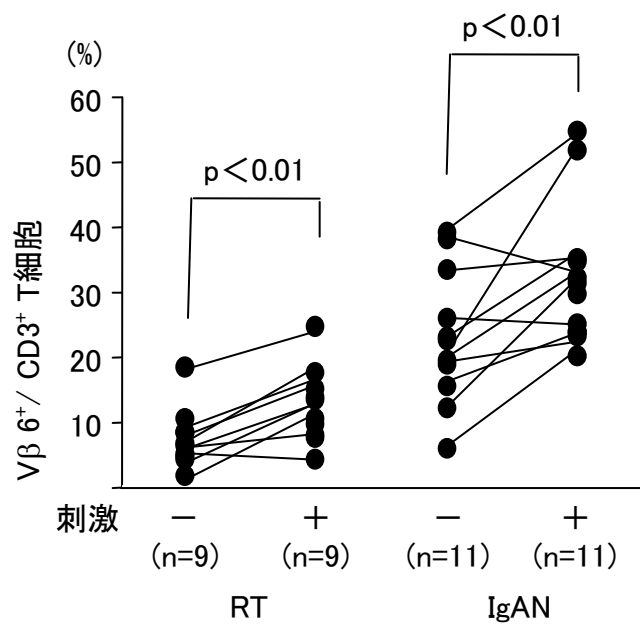


图4

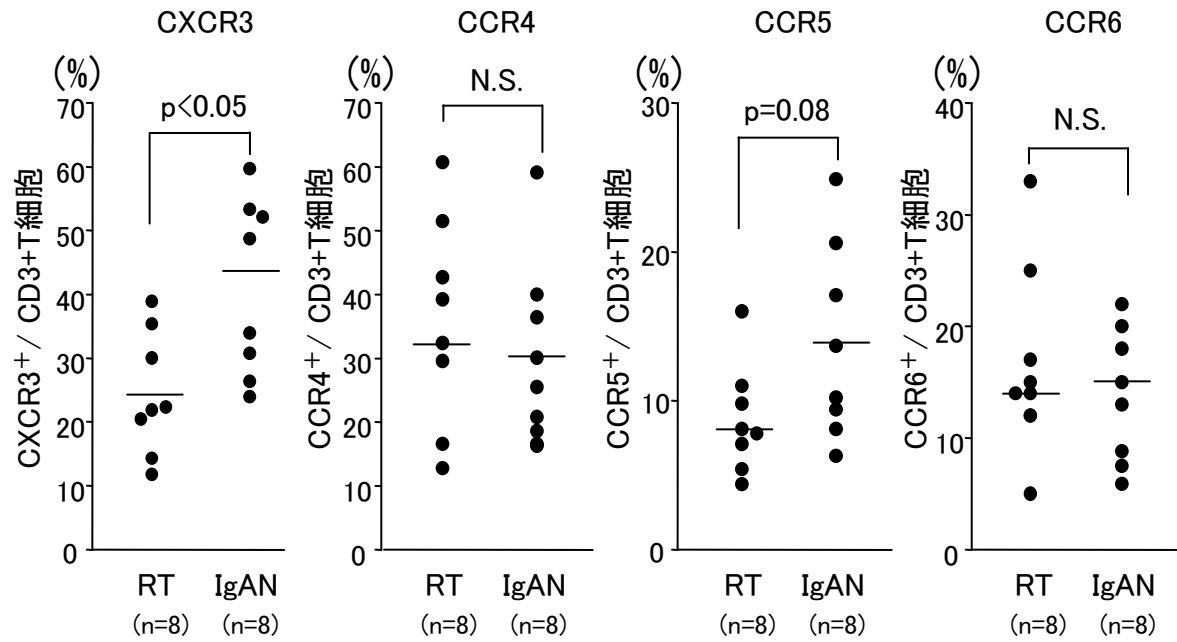


图5

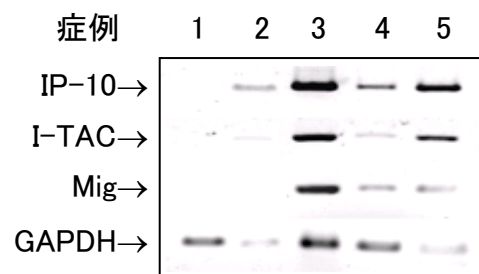


图6

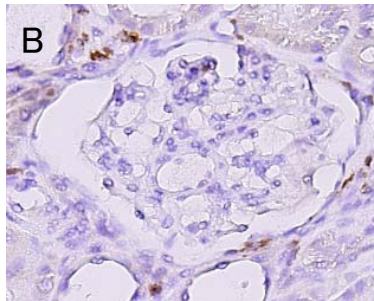
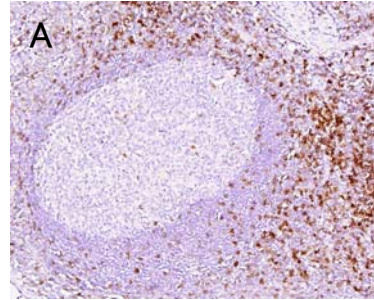


图7

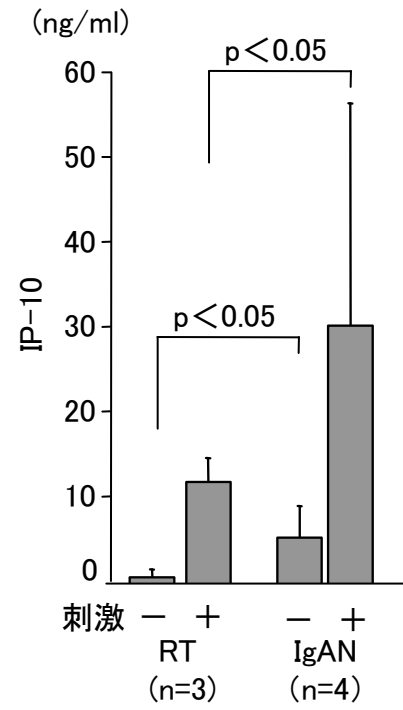




表1 T細胞に発現する主なケモカインレセプターとケモカイン

ケモカイン	ケモカイン レセプター	発現細胞	疾患
TARC MDC	CCR4	Th2	アレルギー性炎症に関与
MIP-1 $\alpha$ , $\beta$ RANTES	CCR5	Th1	腎疾患、関節リウマチ、クローン病
LARC	CCR6	T細胞	疾患との関連は不明
IP-10 I-TAC Mig	CXCR3	Th1	IgA腎症、乾癬、関節リウマチ