

# AMCoR

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

小児耳鼻咽喉科 (2010.12) 31巻3号:233～237.

扁桃の免疫機能と病態 扁桃を中心としたIgA腎症の病態解明

高原 幹

## 第5回 日本小児耳鼻咽喉科学会

## ワークショップ

## 扁桃の免疫機能と病態

## 扁桃を中心とした IgA 腎症の病態解明

高原 幹

(旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

小児 IgA 腎症における扁桃摘出術（+ステロイドパルス療法）の有効性は成人と同様に高いと考えられるが、残念ながらあまり浸透していない。その一つの理由として、扁桃と IgA 腎症の関係を証明する基礎的な背景が十分に理解されていないことが挙げられる。我々の研究結果から、IgA 腎症の扁桃では常在菌の菌体や DNA に対する過剰免疫応答が存在し、その結果、IFN- $\gamma$  や BAFF (B cell activating factor) を介した扁桃 B 細胞による IgA の過剰産生とケモカイン・ケモカインレセプターを介した TCR V $\beta$ 6, CXCR3 陽性扁桃 T 細胞の腎へのホーミングが病因に関与している可能性が示唆された。これらの知見がさらに発展し、その全貌が明らかになることで、新たな治療法の開発、他科医師へのより説得力のある啓蒙の一助に繋がれば幸いである。

キーワード：小児 IgA 腎症，扁桃摘出術，BAFF (B cell activating factor)，TCR V $\beta$ 6，CXCR3

## 小児 IgA 腎症に対する扁桃摘出の有効性

IgA 腎症は、20年の経過にて約30%が末期腎不全に陥る予後不良な疾患である<sup>1)</sup>。小児においても、241人の検討において、15年間で11%が慢性腎不全を呈したと報告され<sup>2)</sup>、成人と同様に予後不良な疾患と考えられる。成人の IgA 腎症においては、近年本疾患に対する扁桃摘（+ステロイドパルス療法）の高い効果が数多く報告されており<sup>3-5)</sup>、根治・寛解を目指した治療法の一つとして全国的に普及しつつある。一方小児 IgA 腎症への扁桃摘（+ステロイドパルス療法）は残念ながら成人ほど浸透してはいない。その一つに2001年までの小児 IgA 腎症の論文をレビューした Wyatt ら<sup>6)</sup>の総説があ

る。彼らは、扁桃摘の効果判定基準がどれも尿所見を指標としているため、最終的なエンドポイントである腎保存に効果があるかどうかは不明であり、小児への扁桃摘は奨励しないとした。しかし、すでに堀田らは、尿所見寛解例のほとんどは将来的に腎機能が保存されていることを証明している<sup>3)</sup>。また、同様に堀田らは小児 IgA 腎症201例に扁桃摘（うち181例はステロイドパルス併用）を施行し、192例（95%）の症例に尿所見の持続寛解を認め、成人へのキャリアオーバー率が50-70%であったものが本治療法によって5%に減少したと報告した<sup>7)</sup>。本治療の成人での寛解率は329例中157例（48%）と報告されており<sup>3)</sup>、実に約2倍の寛解率である。よって、本治療法は、成人はもとより小児

IgA 腎症においても非常に有用であると考えられる。

### 扁桃を病巣とした IgA 腎症の発症機序

IgA 腎症に対する扁桃の有効性を示す数多くの臨床報告に比べて、扁桃と IgA 腎症の関連性を証明する基礎的研究報告は少なかった<sup>8)</sup>。最近の免疫学的アプローチによって扁桃を病巣とした IgA 腎症の発症機序が解明されつつある。以下に当科での検討結果を中心として扁桃を病巣とした IgA 腎症の発症機序に関して考察したい。

#### 1) 病巣扁桃における常在菌に対する過剰免疫応答

扁桃が IgA 腎症における血清 IgA の供給源であることを支持する所見はいくつか報告されている。Egido ら<sup>9)</sup>は IgA 腎症の扁桃リンパ球では IgA 陽性 B 細胞が増加しており、マイトージェン刺激下で培養すると多量体 IgA の産生亢進がみられたと報告している。また、免疫組織学的にも IgA 陽性 B 細胞や IgA 陽性形質細胞の増加が報告されている<sup>10)</sup>。

IgA 腎症の扁桃では、遺伝的素因を含む何らかの素因によって常在菌に対して免疫寛容が破綻しており、これらの菌体成分や細菌 DNA に対して過剰な免疫応答していると考えられる。IgA 腎症ではパラインフルエンザ菌 (*Haemophilus parainfluenzae*: HP) が注目されてきた。Suzuki ら<sup>11)</sup>は IgA 腎症患者血清に HP 特異的 IgA 抗体が有意に上昇していること、その腎組織において HP 抗原が存在していることを報告した。Fujieda ら<sup>12)</sup>は扁桃リンパ球を HP 外膜抗原で刺激すると IgA 腎症では IgA の過剰産生が認められることを報告した。常在菌が死活することによって生じる細菌由来 DNA も免疫応答の標的として候補になる。筆者ら<sup>13)</sup>は T 細胞依存性経路以外に、T 細胞非依存性経路で主役を成す分子 BAFF (B cell activating factor) に注目した。IgA 腎症の扁桃細胞を CpG-ODN で刺激したところ、BAFF, IFN- $\gamma$ , さらに IgA が過剰産生することを確認した (図

1ab)。また IgA 腎症扁桃単核球では IFN- $\gamma$  の刺激により BAFF が過剰に産生され、中和抗体を用いた検討にて CpG-ODN での IgA 過剰産生が IFN- $\gamma$  や BAFF を介している事が明らかになった (図 1c)。したがって、IgA 過剰産生のメカニズムのひとつとして、細菌由来 DNA の刺激による IFN- $\gamma$  を含んだサイトカインを介した BAFF の過剰発現が関与している可能性がある

#### 2) 病巣扁桃における T 細胞の腎へのホーミング

自己免疫疾患の標的臓器では 20 種の T 細胞受容体 (T cell receptor: 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。筆者ら<sup>14)</sup>は IgA 腎症における扁桃 T 細胞のレパートリーについて解析した。その結果、IgA 腎症の扁桃 T 細胞では TCR V $\beta$ 6 の発現が mRNA レベル、蛋白レベルともに増加していることが判明した。さらに、HP 菌体抗原で刺激したところ、TCR V $\beta$ 6 陽性 T 細胞の頻度が増加した (図 2a)。さらに末梢血 T 細胞の TCR V $\beta$ 6 発現を検討したところ、IgA 腎症群は習慣性扁桃炎群に比較して増加しており、扁桃によって発現が低下した (図 2b)。IgA 腎症での腎浸潤 T 細胞は TCR V $\beta$ 6, 8 の発現が高い事が知られており<sup>15)</sup>、HP によって選択増殖した TCR V $\beta$ 6 陽性扁桃 T 細胞が、体循環を経て腎臓にて腎炎発症に関わる可能性が示唆される。

最近、糸球体あるいは間質におけるケモカインの産生と各種炎症細胞の腎組織へのホーミングに関する報告が散見される。Ou ら<sup>16)</sup>はケモカインであるリンフォタクチンと MCP-1 が IgA 腎症腎組織において有意に増加していたと報告した。筆者ら<sup>17)</sup>は病巣扁桃におけるケモカインレセプターの発現を解析した結果、扁桃 T 細胞では CXCR3 発現が増強していることを見出した。一方、IgA 腎症の腎尿細管間質では CXCR3 に対応するケモカインである IP-10, Mig の発現がそれぞれ亢進し、CXCR3 陽性細胞の浸潤の程度と腎機能の低下とが相関があっ

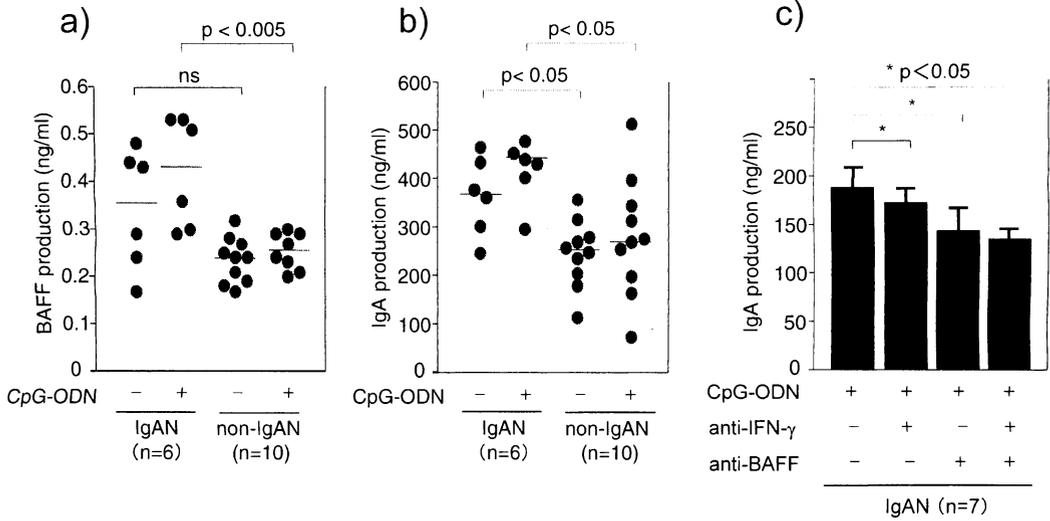
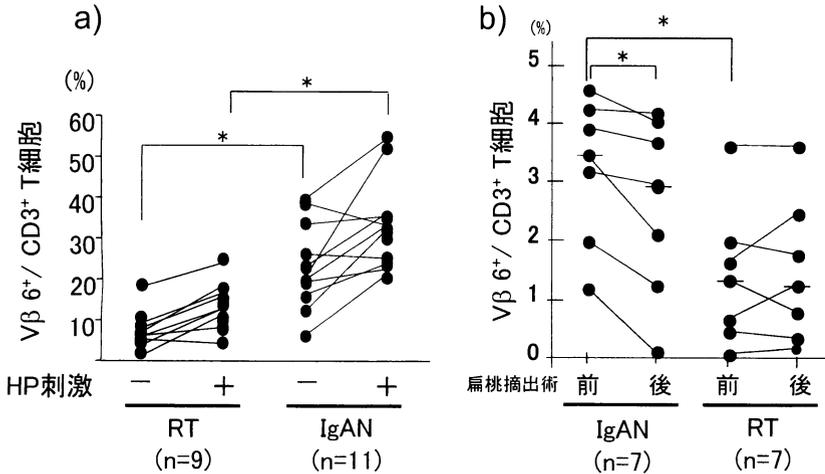


図1 細菌 DNA (CpG-ODN) 刺激による扁桃単核球の BAFF (a), IgA (b) の産生と抗 INF- $\gamma$  抗体, 抗 BAFF 抗体存在下での細菌 DNA (CpG-ODN) 刺激による扁桃単核球の IgA 産生の推移 (c) (文献<sup>13</sup>) より一部改変)。a, b) 扁桃単核球を CpG-ODN 存在下に 3 日間培養し, 培養上清中の BAFF, IgA の濃度を ELISA にて測定した。IgA 腎症 (IgAN) では非 IgA 腎症 (non-IgAN) より, CpG-ODN 刺激時の BAFF, IgA の産生が有意に高かった。c) CpG-ODN 刺激, 抗 INF- $\gamma$  抗体, 抗 BAFF 抗体存在下にて 3 日間培養し, 培養上清中の IgA の濃度を ELISA にて測定した。細菌 DNA (CpG-ODN) 刺激での IgA 腎症由来扁桃単核球からの IgA 産生亢進は抗 INF- $\gamma$  抗体, 抗 BAFF 抗体により抑制された。



\*  $p < 0.05$

図2 扁桃 T 細胞におけるパラインフルエンザ菌菌体抗原刺激による TCR V $\beta 6$  陽性細胞の変化 (a) と末梢血 TCR V $\beta 6$  陽性 T 細胞の扁桃摘出前後の推移 (b) (文献<sup>14</sup>) より一部改変)。a : 反復性扁桃炎群 (RT), IgA 腎症群 (IgAN) とともにパラインフルエンザ菌菌体抗原刺激によって TCR V $\beta 6$  陽性細胞が有意に増加したが, その割合は刺激前, 刺激後ともに IgA 腎症が有意に高かった。b : 末梢血 TCR V $\beta 6$  陽性 T 細胞数は IgA 腎症にて多く, 扁桃摘出後有意に低下した。

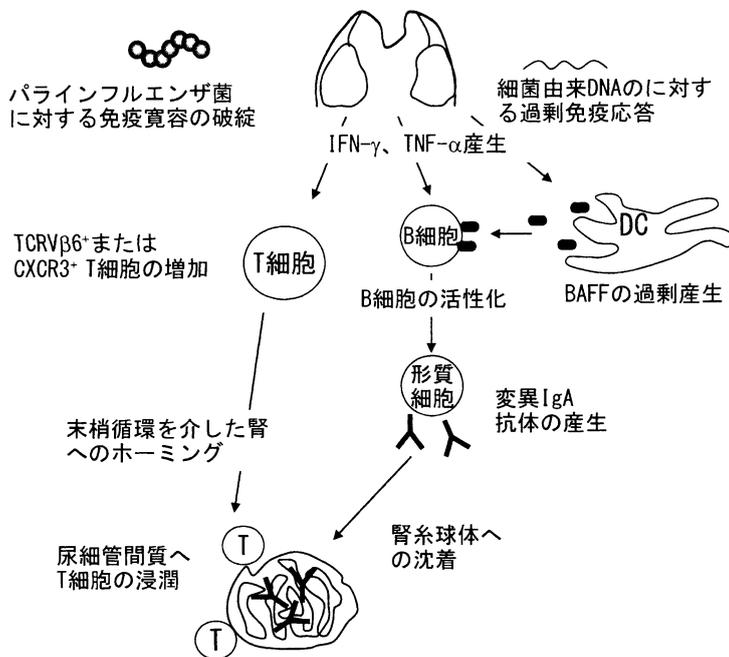


図3 扁桃を病巣としたIgA腎症の発症機序

たと報告されている<sup>18)</sup>。したがって、IgA腎症の扁桃における常在菌に対する過剰免疫応答(免疫寛容の破綻)がケモカインレセプターの発現を亢進させ、扁桃T細胞が末梢血を介してケモカインの高発現している腎組織にホーミングしている可能性が考えられる。

おわりに

上記の結果から扁桃を病巣としたIgA腎症の発症機序を考察すると、扁桃常在菌の菌体やDNAに対して過剰免疫応答をした扁桃リンパ球が活性化し、B細胞からは変異IgAが過剰産生され腎糸球体に沈着する一方、T細胞はTCRVβ6やCXCR3を発現し、体循環を経て腎へホーミングし、腎炎発症に関与していると考えられる(図3)。これらの知見がさらに発展し、その全貌が明らかになることで、新たな治療法の開発、他科医師へのより説得力のある啓蒙の一助に繋がれば幸いである。

文 献

1) Chauveau D and Droz D: Follow-up evaluation of

the first patients with IgA nephropathy described at Necker Hospital. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 1-5  
 2) Yoshikawa N, Tanaka R and Iijima K: Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(5): 446-457  
 3) Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al: Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4): 736-743  
 4) Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al: Multivariate analysis of prognostic factors and effect of treatment in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail* 2005; 27(1): 45-52  
 5) Akagi H, Kosaka M, Hattori K, et al: Long-term results of tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; 555: 38-42  
 6) Wyatt R J and Hogg R J: Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(2): 156-167  
 7) 堀田 修, 菊田芳克: 根治・寛解を目指したIgA腎症の治療 扁桃摘とステロイドパルス併用療法. *小児科* 2005; 46(9): 1454-1460  
 8) Xie Y, Chen X, Nishi S, et al: Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1135-1144  
 9) Egado J, Blasco R, Lozano L, et al: Immunological abnormalities in the tonsils of patients with IgA nephropathy: inversion in the ratio of IgA: IgG bearing lymphocytes and increased polymeric IgA synthesis. *Clin Exp Immunol* 1984; 57(1): 101-106

- 10) Nagy J and Brandtzaeg P: Tonsillar distribution of IgA and IgG immunocytes and production of IgA subclasses and J chain in tonsillitis vary with the presence or absence of IgA nephropathy. *Scand J Immunol* 1988; 27(4): 393-399
- 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* 1994; 343(8888): 12-16
- 12) Fujieda S, Suzuki S, Sunaga H, et al: Production of interferon-gamma by tonsillar mononuclear cells in IgA nephropathy patients. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(5): 649-654
- 13) Goto T, Bandoh N, Yoshizaki T, et al: Increase in B-cell-activation factor (BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyl-deoxyguanosine oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2008; 126(3): 260-269
- 14) Nozawa H, Takahara M, Yoshizaki T, et al: Selective expansion of T cell receptor (TCR) V beta 6 in tonsillar and peripheral blood T cells and its induction by in vitro stimulation with Haemophilus parainfluenzae in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 2008; 151(1): 25-33
- 15) Wu H, Zhang G Y, Clarkson A R, et al: Conserved T-cell receptor beta chain CDR3 sequences in IgA nephropathy biopsies. *Kidney Int* 1999; 55(1): 109-119
- 16) Ou Z L, Hotta O, Natori Y, et al: Enhanced expression of C chemokine lymphotactin in IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 91(2): 262-269
- 17) 坂東伸幸, 後藤 孝, 吉崎智貴, 他: 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. *口腔・咽頭科* 2006; 18(2): 231-236
- 18) Segerer S, Banas B, Wornle M, et al: CXCR3 is involved in tubulointerstitial injury in human glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2004; 164(2): 635-649

---

別刷請求先:

〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座  
高原 幹

---

Immunological function and pathophysiology of tonsils

## Relationship between tonsil and pathogenesis of IgA nephropathy

Miki Takahara

*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Asahikawa Medical University*

**Key words:** IgA, nephropathy in children, tonsillectomy, BAFF (B cell-activating factor), TCR V $\beta$ 6, CXCR3

---