

AMCoR

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

口腔・咽頭科 (2011.03) 24巻1号:87～90.

扁桃病巣感染症研究の最前線
IgA腎症扁桃におけるIgA過剰産生とT細胞の関与

高原 幹

シンポジウム依頼総説

IgA腎症扁桃におけるIgA過剰産生とT細胞
の関与（略題：IgA腎症扁桃の特徴）

高原 幹

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁

目1番1号

Phone: 0166-68-2554, Fax: 0166-68-2559

E-mail: miki@asahikawa-med.ac.jp

* 別刷請求先、著者連絡先も上記

Relationship between tonsil and
pathogenesis of IgA nephropathy

Miki Takahara

Department of Otolaryngology-Head and
Neck Surgery

Asahikawa Medical University

Midorigaoka Higashi 2-1-1-1, Asahikawa,
Hokkaido, Japan.

Postal code: 078-8510,

Phone: +81-166-68-2554,

Fax: +81-166-68-2559

E-mail: miki@asahikawa-med.ac.jp

キーワード

IgA 腎症、扁桃摘出術、BAFF(B cell activating factor)、TCR V β 6、CXCR3

希望別刷り：30部

要旨

IgA 腎症における扁桃摘出術（＋ステロイドパルス療法）の有効性は全国的に浸透しているが、扁桃とIgA腎症の関係を証明する基礎的な背景は十分に理解されていない。これまでの検討結果から、IgA腎症扁桃がIgAを過剰産生し、病因となる血中IgAの供給源となっていることは間違いない。我々の研究結果から、細菌由来DNAへの過剰応答による

IFN- γ や BAFF (B cell activating factor) の産生上昇が扁桃 B 細胞からの IgA 過剰産生の要因となっている可能性が示唆された。さらに、ケモカイン・ケモカインレセプターを介した TCR V β 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。

IgA 腎症扁桃の特徴

IgA 腎症患者の扁桃が病因とされる血清 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¹ 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²。

さらに、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口腔内常在菌で

あるパラインフルエンザ菌 (*Haemophilus parainfluenzae*: HP) に対する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が行われている。Suzuki³ 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。Fujieda⁴ 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。

IgA 腎症扁桃における IgA 過剰産生の機序

近年の免疫学、特に自然免疫学の進歩により、ウイルスや細菌の普遍的構造物が標的として認識され得ることが明らかになってきた。CpG-ODN (Oligodeoxynucleotides) は生物に広く浸透したシトシンとグアニン比が高い塩基配列であるが、メチル化されていない細菌やウイルス CpG-ODN は自然免疫の標的となる。注目すべきはその機能であり、CpG-ODN

の刺激により $INF-\gamma$ や $IL-6$ を介して B 細胞が活性化され、IgA の過剰産生を示すことが報告されている⁵。このことから我々は IgA 腎症扁桃における IgA 過剰産生の要因として CpG-DNA に着目した⁶。まず、IgA 腎症扁桃リンパ球を CpG-ODN にて刺激したところ、IgA の過剰産生が認められた (図 1 a)。さらに IgA 産生に関わる分子を検討した結果、BAFF (B cell activating factor) や $INF-\gamma$ が同様に過剰産生されていることが判明した (図 1 b)。BAFF は T 細胞非依存性に直接 B 細胞を刺激し免疫グロブリンの産生を促す分子である。さらに、扁桃リンパ球を $INF-\gamma$ にて刺激すると BAFF が過剰に産生され、CpG-ODN 刺激時に $INF-\gamma$ や BAFF 中和抗体を添加すると IgA 過剰産生が抑制された (図 1 c)。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 の刺激により $INF-\gamma$ などのサイトカイン産生が亢進し、BAFF の過剰発現を促している可能性がある

と考えられた⁶。

IgA腎症における扁桃T細胞の関与

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 β ファミリーのうち、特定のTCR V β 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⁷はIgA腎症における扁桃T細胞のレポータ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 β 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 β 6陽性T細胞の頻度が増加した(図2 a)。さらに末梢血T細胞のTCR V β 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、扁桃摘によって発現が低下した(図2 b)。IgA腎症での腎浸潤T細胞はTCR V β 6、8の発現が高い事が知られており⁸、HPによって選択増殖したTCR V β 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。筆者ら⁹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たと報告されている¹⁰。したがって、CXCR3陽性扁桃T細胞が末梢血を介して腎組織にホーミングしている可能性が考えられる。

扁桃を病巣としたIgA腎症の発症機序

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IgAが過剰

産生され腎糸球体に沈着する一方、T細胞はTCRV β 6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)。今後もIgA腎症における扁桃の関与について基礎的な検討を進めていく予定である。

引用論文

- 1) Egido 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: 101-106.
- 2) 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 : 393-399.

3) 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 : 12-16.

4) Fujieda S, Suzuki S, Sunaga H, et al. Production of interferon-gamma by tonsillar mononuclear cells in IgA nephropathy patients. Acta Otolaryngol 2000 ; 120 : 649-654.

5) Krieg AM, Yi AK, Matson S, et al. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. Nature 1995 ; 374 : 546-549.

6) Goto T, Bando N, Harabuchi Y, 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 : 260-269.

7) Nozawa H, Takahara M, Harabuchi Y, 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 :
25-33.

8) Wu H, Zhang GY, Clarkson AR, et al.
Conserved T-cell receptor beta chain CDR3
sequences in IgA nephropathy biopsies.
Kidney Int 1999 ; 55 : 109-119.

9) 坂東伸幸、後藤孝、原渕保明、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 : 231-236.

10) Segerer S, Banas B, Wornle M, et al.
CXCR3 is involved in tubulointerstitial
injury in human glomerulonephritis. Am J
Pathol 2004; 164 : 635-649.

図説

図 1 . 細菌 DNA (CpG-ODN) 刺激による扁桃
単核球の IgA (a)、BAFF (b) の産生と抗 INF- γ
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⁶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 IgA、BAFF 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 IgA、
BAFF の産生が有意に高かった。 c) CpG-ODN
刺激、抗 INF- γ 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 $\text{INF-}\gamma$ 抗体、抗 BAFF 抗体により抑制された。

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 $\text{TCR V}\beta 6$ 陽性細胞の変化 (a) と末梢血 $\text{TCR V}\beta 6$ 陽性 T 細胞の扁桃摘出前後の推移 (b) (文献 7 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 $\text{TCR V}\beta 6$ 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 $\text{TCR V}\beta 6$ 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

図 1

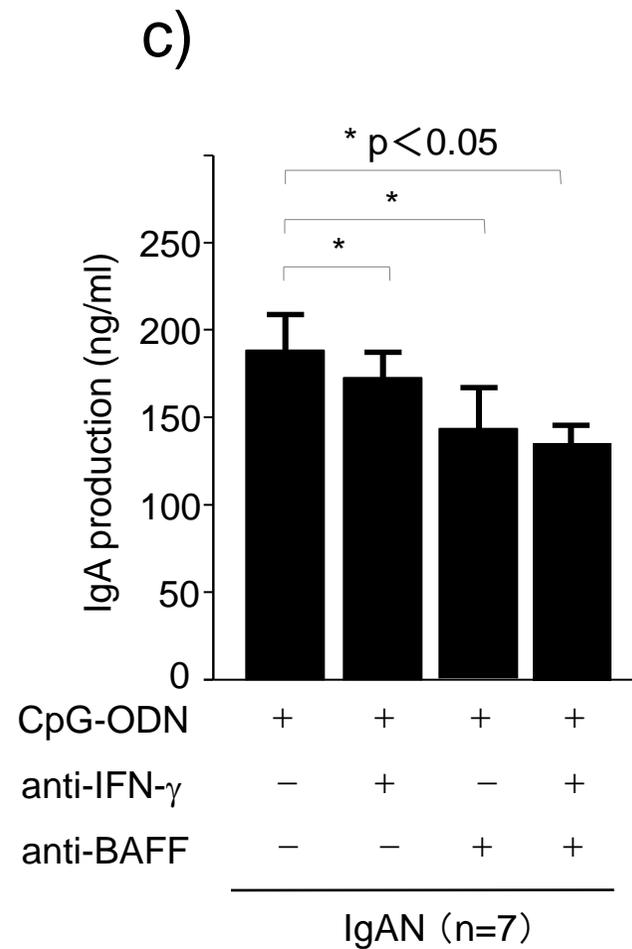
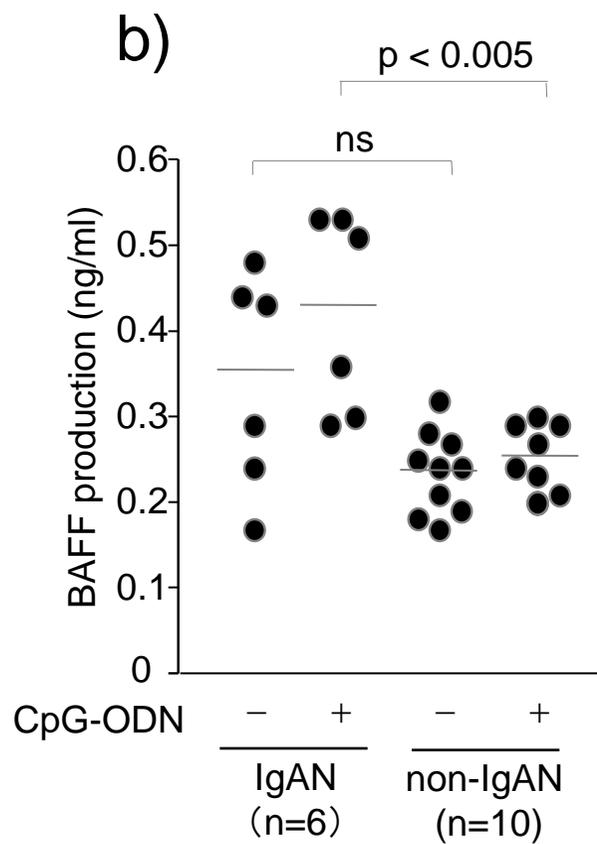
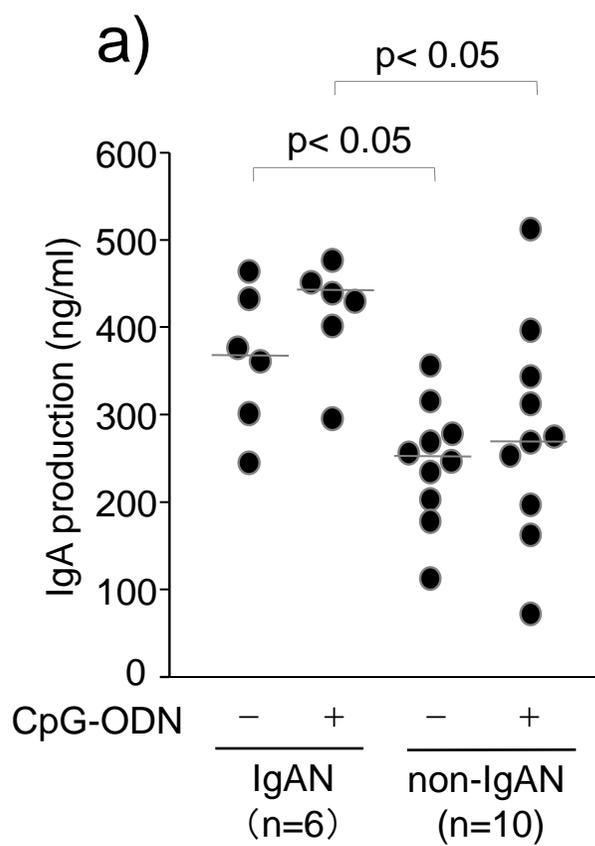
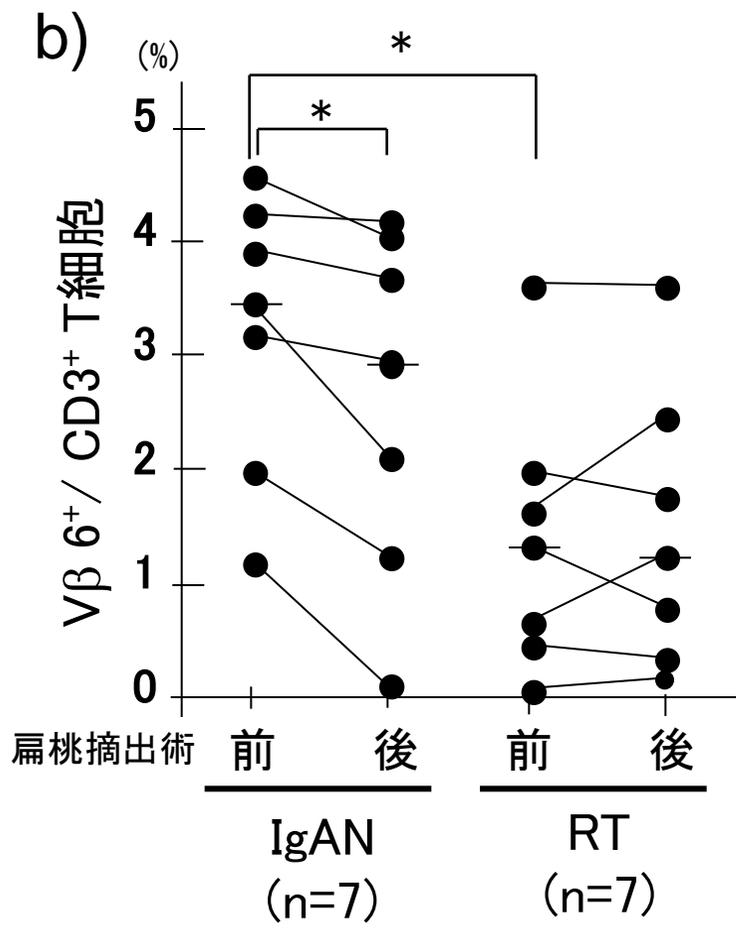
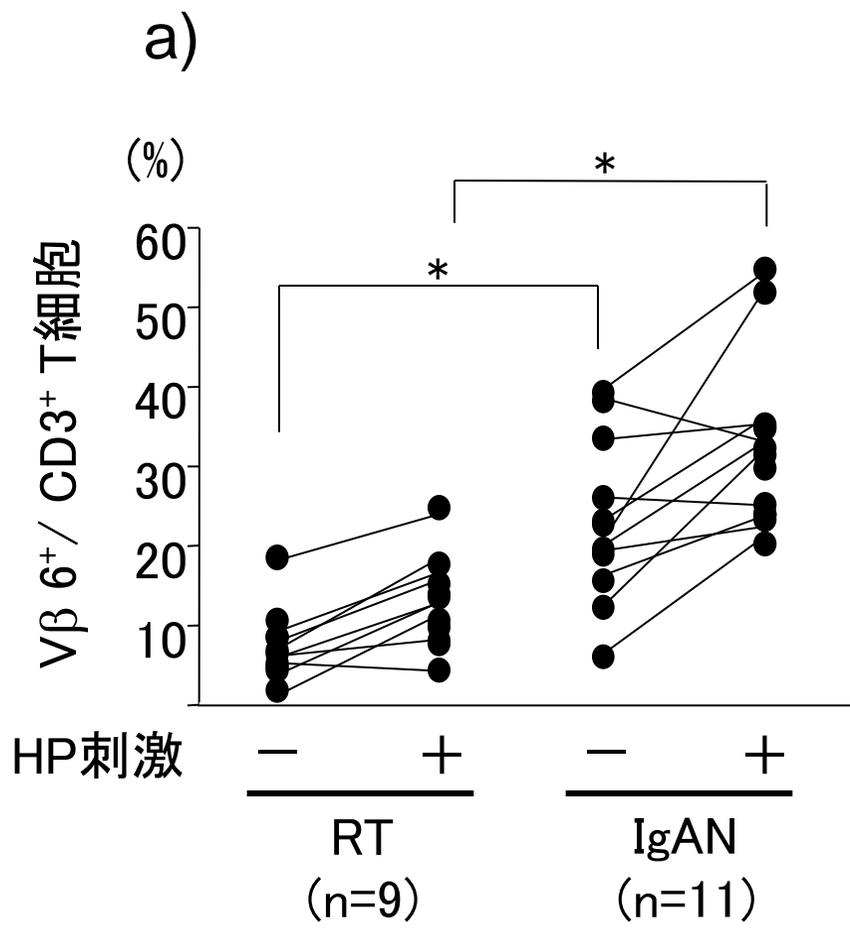


図2



* p < 0.05

図3

