

# IgA 腎症における IgA 産生の家族異常について

堺 秀人

IgA腎症は、その発生頻度が国によって異なり、遺伝性の因子の存在が疑われている。本研究においては、本症患者とその家族においてIgAの産生亢進がどのような様式で認められるかを検討し、併せてそのようなIgAの産生亢進を生じさせる機序について検討した。その結果、本症患者とその家族では液性および細胞性のIgA産生亢進と平行してIgA特異的スイッチT細胞が増加していることが示され、このような家族性のT細胞異常が本症の成因の1つであると考えられた。

IgA腎症、家族性免疫異常、IgA産生亢進、スイッチT細胞

【目的】IgA腎症は我が国における慢性腎炎中最大頻度を占めており、腎不全に至る症例も少なくないところから、効果的な治療法開発のために成因の解明が急がれている。本疾患は、その発生頻度が国によって大差があり、アジア・太平洋地域と南ヨーロッパに多発し、その他の国々でもこれらの地域の出身者に多発するところから、遺伝性の因子の関与が疑われている。われわれは以前から本疾患に各種の家族性免疫異常が認められることを報告してきた<sup>(1)</sup>。特に本疾患の最大の特徴であるIgA主体の免疫複合体の腎糸球体への沈着の素因をなすと思われるIgAの産生亢進については、本症患者とその家族において種々の様式で家族性の異常が認められることを観察した<sup>(2)</sup>。本研究の目的は、従来個別に判定されてきた種々のIgA産生様式を患者とその家族において総合的に同時に判定すると共に、最近われわれが同定し報告したIgA特異的スイッチT細胞である $T\alpha_4$ 細胞<sup>(3)</sup>について家族性の増加が認められるか否かについて検討することであった。

【研究方法】対象は腎生検により診断した未治療のIgA腎症患者8例とその家族19名、および健常成人15名であった。患者はいずれも血清クレアチニン 1.5mg/dl以下で、患者および家族は検査前1カ月以内になんらかの感染症に罹患したものは対象に含めていない。また家族には全員検尿を行ったが、尿蛋白および尿潜血はいずれも陰性であった。

末梢血中のリンパ球サブセットの測定は二重蛍光抗体標識によるFlow Cytometryを用いてTリンパ球のうちIgAのFc部分に対するレセプターとCD3、CD4またはCD8抗原を持つ $T\alpha_3$ 、 $T\alpha_4$ および $T\alpha_8$ を算定した。リンパ球培養上清中の各クラス別免疫グロブリン濃度の定量はELISA法によった。血清中の各クラス別免疫グロブリン濃度の定量はLaser Nephelometryを使用した。血清中の各クラス別免疫複合体濃度は、抗Facb ELISAによって定量した。統計学的な有意差検定は、Mann-Whitney U testおよびSpearman-Kendall testを使用した。

東海大学医学部内科学第七教室

Hideto Sakai, School of Medicine, Tokai University

【成績】in vitroにおけるIgA産生亢進の検索はpokeweed mitogen(PWM)添加および非添加の条件下での末梢血リンパ球培養上清中の各クラス別免疫グロブリン濃度によって示された。すなわち、図1に示すようにPWM非添加の培養では、患者群と家族群はいずれも健常成人群と比べてIgAの産生は有意に亢進していた。しかし図2に示すようにPWM添加の培養では、患者群でのIgA産生はむしろ減少傾向にあり、結局PWM添加によるIgA産生の変化は、表1に示すように患者群では全例が減少、家族群では約半数が増加し半数が減少、健常成人群では増加例が多かった。このようなPWM添加による産生抑制効果は、表2に示すようにIgA以外のクラスの免疫グロブリンでは認められていない。

in vivoにおけるIgA産生亢進の検索は、血清中の免疫グロブリン各クラス別の免疫複合体濃度および血清中のIgA濃度によって示された。すなわち、図3に示すように免疫複合体についてはIgG主体のものは患者群および家族群に有意差が認められないが、IgA主体のものは患者群と家族群でそれぞれ有意な増加が認められた。血清中のIgA濃度については、図4に示すように患者群と家族群とでそれぞれ有意な増加が認められた。

IgA特異的スイッチT細胞である $T\alpha_4$ 細胞については、その近縁細胞である $T\alpha_3$ および $T\alpha_8$ 細胞と共に血中における増加の有無を検討したところ、図5に示すように患者群および家族群において $T\alpha_4$ 細胞が最も著明に増加していた。

【考察】IgA腎症は国別の発生頻度に大差があり、同一の国の中ではアジア系あるいは南ヨーロッパ系の人種に多発し、一部では本疾患の多発家系も報告されているところから遺伝性因子の存在が想定されている。特に本疾患の特徴であるIgA主体の免疫複合体の形成については家族性にIgAの産生亢進があり<sup>(1)</sup>、しかもその際のIgA産生は多クローンにわたる<sup>(2)</sup>ところから、IgA産生を非特異的に亢進させる因子の存在が

考えられた。われわれは昨年度の本研究班会議において、本疾患患者の末梢血中にIgA特異的スイッチT細胞である $T\alpha_4$ 細胞が増加していることを報告した<sup>(3)</sup>。今年度はこの $T\alpha_4$ 細胞が患者の家族でも増加しているか否かについて、各種のIgA産生異常の有無と平行して総合的に検討し、その結果患者群とその家族群において本細胞の増加が各種IgA産生異常と平行して生じていることを確認し、本疾患にはIgA特異的スイッチT細胞の増加を中心とする家族的異常が存在することを明らかにした。

in vitroにおける本症患者末梢血リンパ球のIgA産生能異常については、PWMへの反応性の有無について研究者間で若干の不一致があるが、これは培養条件の相違に基づくものと見なされている<sup>(1)</sup>。今回の観察において患者群ではPWMの添加によってかえってIgAの産生が低下したのは、生体内においてすでにIgA産生が刺激された状態にあるため、非特異的なマイトゲンによる刺激の重複によってかえって産生抑制が生じたものと解釈される。このことはIgA以外の免疫グロブリン産生はPWM添加によって抑制されなかったところからも裏付けられる。

in vivoにおけるIgA産生亢進については、末梢血中のIgAおよびIgA主体の免疫複合体濃度が患者群と家族群とでいずれも増加しておりin vitroでの結果と良く一致した。

$T\alpha_4$ 細胞は他の類似細胞と比較して患者群および家族群で有意に著明な増加を示し、上記の各種IgA産生異常の所見と併せて、本疾患における家族性のIgA産生亢進の機序として本細胞の増加があることが示された。すなわち本疾患は、家族的な本細胞の増加による多クローン性のIgA産生亢進傾向を有する個体になんらかの特異抗原刺激が加わって、腎障害性の免疫複合体が形成されるものと考えられる。

**IgA Production in Cultures PWM(-)**

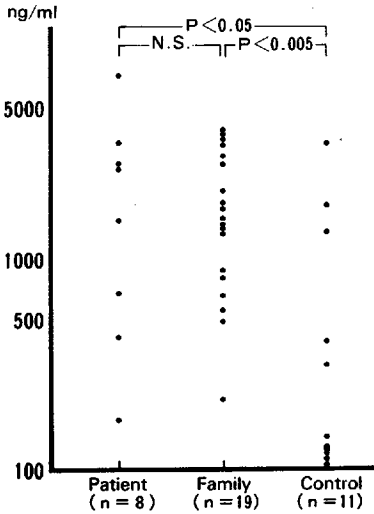


図1. PWM非添加培養

	増加	減少
Patient	0	8
Family	11	8
Control	9	2

表1. PWMによるIgA産生の変化

**Immunoglobulin production by PBL**

	PWM (-)			PWM (+)		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
IgAN Patient	1749 ± 1365	1534 ± 1091	902 ± 306	1670 ± 1335	835 ± 956	1420 ± 1489
Family	1331 ± 923	1709 ± 1083	1408 ± 1387	4214 ± 3232	2892 ± 3443	3231 ± 2228
Control	383 ± 353	689 ± 964	338 ± 335	1767 ± 1108	758 ± 668	4587 ± 3672

\*P 0.05

表2. クラス別免疫グロブリン産生

**IgA production in Cultures PWM(+)**

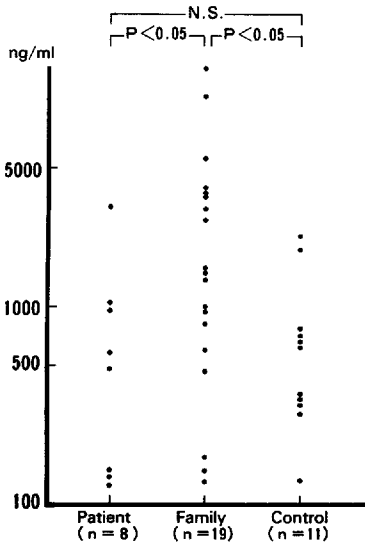
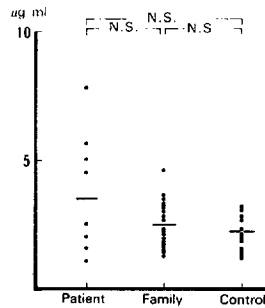


図2. PWM添加培養

**IgG Immune Complex in Sera**



**IgA Immune Complex in Sera**

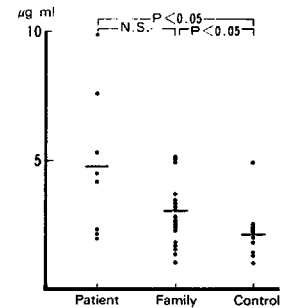


図3. 血中免疫複合体濃度

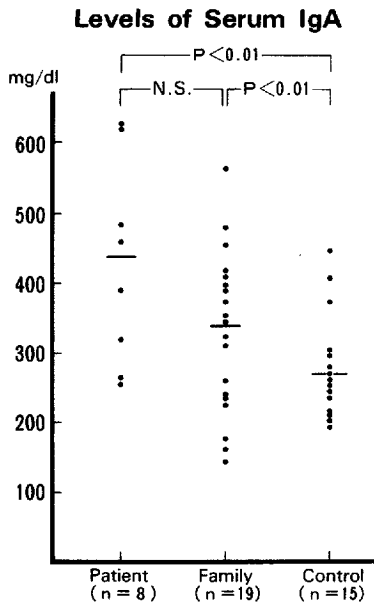


図4. 血清中IgA濃度

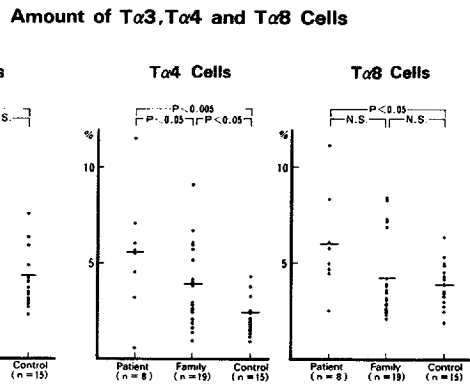


図5. 血中T細胞分画

【文献】

1. Sakai, H.: IgA nephropathy: current views on pathogenesis and treatment. in: Andreucci, V. E., ed., International Yearbook of Nephrology 1989, pp.23-46, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1989.
2. Sakai, H., Nomoto, Y., Tomino, Y., et al.: Increase of in vivo and in vitro production of polyclonal IgA in patients and their family members with IgA nephropathy. in: McGhee, J.R., et al., eds., Recent Advances in Mucosal Immunology, pp. 1507-1514, Plenum Press, New York and London, 1987.
3. 堺 秀人: IgA腎症におけるIgA産生昂進の機序について。厚生省心身障害研究・昭和62年度「小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究」班会議報告。

【 Abstract 】 Polyclonal activation of IgA-producing B cells has been observed in patients with IgA nephropathy and some of their relatives. The aim of this study was to elucidate the mechanism of such IgA-associated polyclonal activation.

Eight patients with IgA nephropathy and 19 relatives were examined. Fifteen healthy adults were served as controls. In vitro production of immunoglobulins from peripheral blood lymphocytes were examined by ELISA. Serum levels of IgA and IgA-associated immune complexes were measured by laser nephelometry and anti C3 Facb ELISA, respectively. Blood levels of  $T\alpha_3$ ,  $T\alpha_4$  and  $T\alpha_8$  cells were counted by flow cytometry.

There was a significant increase of in vitro and in vivo production of IgA, as well as  $T\alpha_4$  cells in patients with IgA nephropathy and their relatives.

It is concluded that familial increase of IgA-specific switch T cells might be responsible for the polyclonal activation of IgA-producing B cells in patients with IgA nephropathy.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



IgA 腎症は、その発生頻度が国によって異なり、遺伝性の因子の存在が疑われている。本研究においては、本症患者とその家族において IgA の産生亢進がどのような様式で認められるかを検討し、併せてそのような IgA の産生亢進を生じさせる機序について検討した。その結果、本症患者とその家族では液性および細胞性の IgA 産生亢進と平行して IgA 特異的スイッチ T 細胞が増加していることが示され、このような家族性の T 細胞異常が本症の成因の 1 つであると考えられた。