

小児腎疾患の進行阻止に関する研究 進行阻止に関する免疫, 遺伝, 病態生化学的研究

IgA 腎症の免疫遺伝学的検索

堺 薫, 林三樹夫, 佐藤敬以子, 鳥谷部真一

IgA腎症の遺伝免疫学的背景を明らかにするために患児のHLAを検討し, あわせて患児リンパ球の免疫応答性の異常の有無との関連について検討した。HLAではB51, DR4が高頻度であった。リンパ球の溶連菌菌体外毒素(SLO), 抗Leu4抗体に対する反応性は低下していた。そこで抗CD3抗体により惹起されるマクロファージ・T細胞系の機能を逐一検討した。抗Leu4抗体に対する低応答性よりマクロファージ側の機能異常が示唆された。また, B51保有者のマクロファージのTNF産生能は亢進しており, これがIgA腎症の進展, 増悪に関与している可能性があると考えられた。

IgA腎症, HLA, TNF, 抗CD3抗体応答性

【はじめに】IgA腎症には, 家族内発症が存在し, 同時に免疫学的異常が患者家族にも観察されることより, 本症の発症あるいは進展の背景に免疫遺伝学的異常が存在すると考えられる。

これを明らかにすべく, IgA腎症のHLAの検討に加え, 免疫担当細胞の外来抗原に対する免疫応答のプロセスの異常と遺伝的背景の相関性について検討した。

【結果】

1) IgA腎症のHLAのタイピングの特徴

IgA腎症37名を対象に, HLAのsero-typingを行い, 以下の結果を得た。

HLA class I抗原の検索では, HLA-B51がコントロールの17.0%に対して, IgA腎症患者の出現頻度は29.7%と, IgA腎症でB51の保有率が高い傾向($X^2 = 2.09$, $R = 1.86$)が得られた。

諸外国で報告されているHLA-B35はIgA腎症では16.1%でコントロール群の頻度17.0%に比べて高頻度ではなかった。また, B16は, コントロールでの出現率4.4%に対して, IgA腎症では13.5%であるが, $X^2 = 4.11$, $R = 3.42$ で有意の増加とはいい難かった(表1)。

HLA class II抗原の検索では, DR4が

高頻度($X^2 = 10.01$, $R = 3.22$, $Pc = 0.045$)であった。また, DRw53抗原もIgA腎症において有意に高頻度($X^2 = 19.7$, $R = 14.0$, $Pc = 0.00024$)であった(表2)。このDRw53の高頻度出現は連鎖不平衡にあるところのDR4, DR9, DR7の増加傾向を反映するものと考えられた。一方, 現在までのところ, DR4と連鎖不平衡にあるDQ特異性は確認していない。

2) IgA腎症におけるHLAと免疫応答の関係について

ある特定のHLAが疾患感受性と相関がある時, 既知の抗原に対する患者リンパ球の免疫応答は, 健常人とは異なる反応動態をとり, さらにこの反応動態はHLAに相関することが知られている。IgA腎症の発症に係わる抗原は, 現在決定されていないが, IgA腎症の免疫応答のプロセスを知るべく, 以下の検討を行なった。

i) 溶連菌菌体外成分(Streptolysin-O: SLO)に対する免疫応答

IgA腎症7名と家族性血尿49名についてSLOによって惹起されるリンパ球の増殖反応を 3H -Thymidineの取り込みをdpm値で評価し, 比較検討した(図1)。IgA腎症リンパ球のSLOによって惹起される増殖反応は, 家族性血尿のそれに比較して低い傾向が認められた。

新潟大学医学部小児科学教室

Kaoru Sakai, Mikio Hayashi, Keiko Satoh, Shinichi Toyaba

Niigata University School of Medicine

SLOに対する免疫応答と、HLA-DR 4あるいはB51との関連は認められなかった。

以上の結果から、IgA腎症と溶連菌菌体外成分との関連は少ないと考えられたが、本症と溶連菌との関係を明確にするには、菌体内成分及び菌体膜成分との免疫応答を検討しなければならない。

しかし、溶連菌抗原に対するIgA腎症の免疫応答性の異常を指摘した諸家の報告を考え合わせると、この細菌に対する応答低下が、外来抗原(例えばウイルス)暴露時の、IgA腎症発症あるいは増悪に関与するのかも知れない。

SLOによるリンパ球の増殖反応は既報のごとく、HLA-DR抗原陽性の抗原呈示細胞(マクロファージ)存在のもと、Tリンパ球が活性化する反応である。

次に、抗原のTリンパ球へのprocessingについて知るために次の検討を行った。

ii) 抗CD3抗体により惹起されるTリンパ球増殖反応

IgA腎症患者における、抗原刺激によるTリンパ球の活性化機序について、抗CD3抗体(QKT3、抗Leu4)によるTリンパ球増殖反応を検討した。

IgA腎症(n=6)の抗OKT3抗体応答性は、健常群と同様、正常値を示した(図2)。

一方、抗Leu4抗体応答性は、cut off indexの1.77をさかいに、IgA腎症の6例中5例(83.3%)が無応答であり、健常人の無応答例(57.4%)に比較して高頻度であった(図3)。

IgA腎症の抗Leu4抗体無応答は、Tリンパ球の抗原刺激伝達経路のひとつPKC(Protein Kinase C)を直接刺激する物質のPMA(Phorbol Myristate Acetate)添加により、4例中1例に反応の回復が認められたが、残りの3例は無応答のままであった(図4)。以上より、抗Leu4抗体に対するIgA腎症患者Tリンパ球の無応答は、抗原呈示細胞であるマクロファージ側の要因によったものと解釈された。

抗Leu4抗体に対する無応答は、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)あるいは慢性特発性血小板減少症(ITP)において認められている。

IgA腎症患者の有する免疫異常については、主にBリンパ球あるいはBリンパ球の免疫グロブリン産生を制御するTリンパ球あるいはリンホカインについて述べられていることが多い。

さらに、抗原呈示細胞であるマクロファージの変異についても検討を要すると考えられた。

iii) HLA-B51とTNF(Tumor Necrotizing Factor)の関連について

IgA腎症に高頻度に認められたB51は、Diffuse connective tissue diseaseであるベーチェット病、クローン病および川崎病(MCLS)においても高頻度に認められる抗原である。

一方、TNFの遺伝子がHLA-B座の近傍に存在しており、HLA-B locusとTNF産生能の個体差との関連が推測され、B51保有患者のマクロファージのTNF産生能は高産生である。

そこで、マクロファージのTNF産生能とHLA-B locusとの相関を検討した(対象はIgA腎症患者に限らない)。

マクロファージ刺激は、腸内細菌産生物質の一つ、LPS(Lipopolysaccharide)で行なった。マクロファージ培養上清中のTNF測定は、ELISA法でTNF α 値を検討した。

図5に示す、B51非保有者では、37例中23例(62.1%)にTNF産生能が測定感度以下であった。

一方、B51保有者では9例中の2例(22.2%)が測定感度以下であっただけで、残り7例ではTNFの産生が認められた。

すなわち、HLA-B51保有者とTNF高産生の相関性が示唆され、IgA腎症の進展、増悪にTNFが関与していることが推測された。

iv) IgA腎症患者リンパ球の β_2 ミクログロブリン産生能について(図6)

リンパ球の β_2 ミクログロブリン産生能を、その産生にIL-2の関与しない γ インターフェロン刺激とレクチンの一つCon-A刺激で検討した。

無刺激の状態におけるIgA腎症(n=7)リンパ球の β_2 ミクログロブリン産生能は、健常人に比較して高かった。このことはIgA腎症リンパ球が、既に活性化された状態にあることを示唆するのかも知れない。

Con-A刺激によるIgA腎症リンパ球の β_2 ミクログロブリン産生能は、対照群と差異はなかったが、IFN刺激では無刺激に比較して産生が高まる例(3例)と、産生が高まらない4例に分けられた。

現在のところ、IFNによる β_2 ミクログロブリン産生能の変化とHLAの相関は得られておらず、この変化はIgA腎症の病勢を反映するものと考えられた。

表1. IgA腎症のHLA (class I)

	IgA nephropathy N=37 p.f.(%)	control N=412 p.f.(%)
A 1	2.7	1.7
A 2	35.1	40.8
A 3	5.4	1.5
A 24	63.2	60.0
A 10	16.2	19.2
A 11	24.3	17.7
A 31	12.5	12.9
Aw33	16.2	14.1
B 7	13.5	6.8
B 12	21.6	14.8
B 44	11.8	14.6
B 13	5.4	5.3
B 15	18.9	16.0
B 16	13.5	4.4
B 35	13.5	17.0
Bw48	5.4	4.1
B 51	29.7	17.0
Bw52	13.5	22.8
Bw54	10.8	14.3
Bw60	16.2	19.4
Bw61	11.8	13.8

表2. IgA腎症のHLA (class II)

	IgA nephropathy p.f.(%)	control p.f.(%)
HLA-DR locus	N=37	N=412
DR 1	13.5	16.3
DR 2	16.2	35.2
DR 3	2.7	3.9
DR 4*	67.6	39.3
DR 5	16.2	25.5
DRw6	8.1	8.3
DR 7	2.7	1.9
DRw8	13.5	14.3
DR 9	24.3	20.9
DRw52	40.5	51.2
DRw53**	94.6	55.6
HLA-DQ system	N=31	N=412
DQw1	77.4	74.8
DQw3	35.5	35.9

【文献】

佐藤 敬子：小児腎疾患における溶連菌成分に対する免疫応答性の免疫遺伝学的解析。新潟医学会雑誌，107：578 - 598，1989

林 三樹夫：細胞性免疫に於けるCD3分子の意義について 第1編 小児期疾患におけるOKT3抗体に対する免疫応答の検討。日本小児科学会雑誌投稿中。

林 三樹夫：細胞性免疫に於けるCD3分子の意義について 第2編 小児慢性特発性血小板減少性紫斑病患者リンパ球の抗Leu4抗体応答性。日本小児科学会雑誌投稿中。

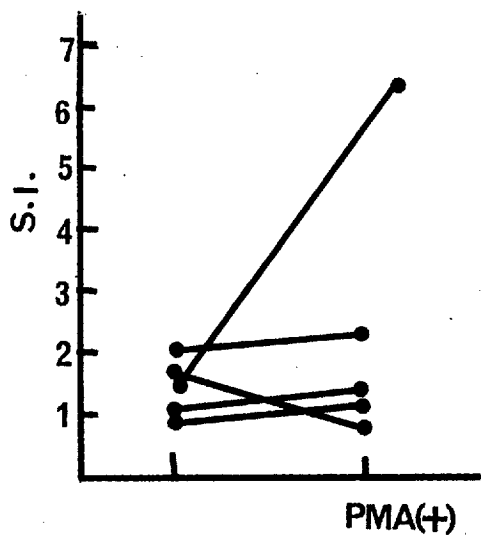


図 4. 抗 L eu 4 抗体応答性におよぼす PMA の添加効果

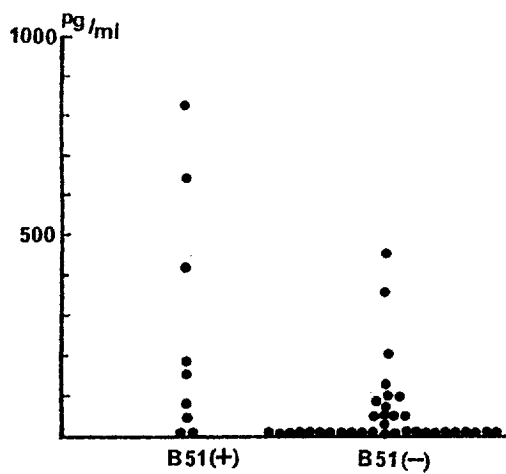


図 5. B 51 保有者の TNF 産生能

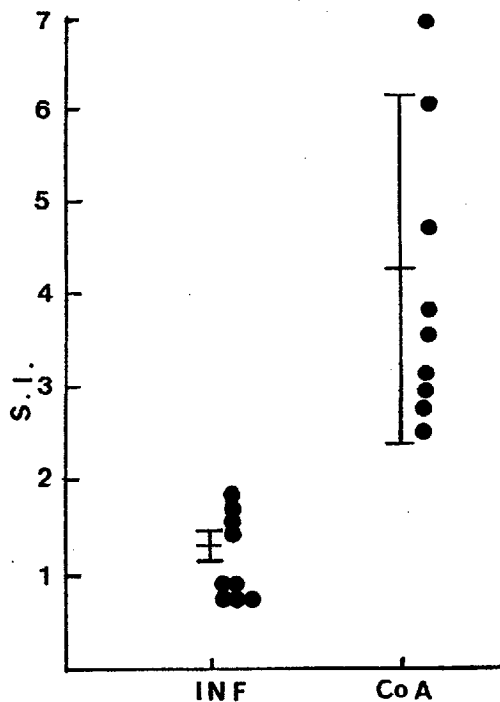


図 6. IgA 腎症の β_2 ミクログロブリン産生能



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 腎症の遺伝免疫学的背景を明らかにするために患児の HLA を検討し、あわせて患児リンパ球の免疫応答性の異常の有無との関連について検討した。HLA では B51, DR4 が高頻度であった。リンパ球の溶連菌菌体外毒素 (SL0), 抗 Leu4 抗体に対する反応性は低下していた。そこで抗 CD3 抗体により惹起されるマクロファージ・T 細胞系の機能を逐一検討した。抗 Leu4 抗体に対する低応答性よりマクロファージ側の機能異常が示唆された。また, B51 保有者のマクロファージの TNF 産生能は亢進しており, これが IgA 腎症の進展, 増悪に關与している可能性があるかと推察された。