

特集 : IgA 腎症の基礎と臨床

IgA 腎症の発症機序—動物モデルの解析から

鈴木 祐介 鈴木 仁 富野康日己

はじめに

IgA 腎症は予後不良の疾患であり、発症から約 20 年の経過中に 30~40 % の症例が末期腎不全 (ESRD) に至る。しかし、この疾患の病因はいまだ不明なため、確立された治療法は存在していない。

IgA 腎症は、糸球体メサンギウム領域に IgA が優位に沈着するメサンギウム増殖性糸球体腎炎である。病理組織学的定義は単純であるが、その臨床および組織像は多彩であることから、この疾患が果たして「単一の疾患であるのか」ということが、長年議論されてきた。この“heterogeneity”が、この疾患の病因をより複雑にしている一因と考えられる。これまでの膨大な研究から、糸球体に沈着する IgA あるいは IgA 免疫複合体 (IgAIC) は、腎炎を惹起する直接的な“effector”であると考えられている。この臨床病理学的な“heterogeneity”は、おそらくメサンギウム領域に沈着する IgA/IgAIC の性状、その産生部位や関連する細胞の活性化を含めた IgA 免疫系の異常のバリエーションに依存していると思われる¹⁾。したがって、この多彩な臨床病理像を呈する疾患の理解には、“nephritogenic IgA”の産生機序の解明が最も重要と考えられる。それに基づいた IgA 分子の理解が、その先の糸球体固有細胞上に発現する IgA receptor を含む“after IgA deposition”の機序を解明する手がかりになるであろう。

本稿では、IgA 腎症の発症機序、特に「腎症惹起性 IgA : nephritogenic IgA」の産生される背景として注目される“Mucosa-Bone Marrow Axis”の異常^{1,2)}に関連したこれまでの知見と、われわれの臨床および動物実験から得られたデータを中心に紹介し、IgA 腎症の発症機序について概説する。

Pathogenesis of IgA nephropathy : Current understanding of mucosa-bone marrow axis in IgA nephropathy

順天堂大学医学部腎臓内科

IgA 腎症の病因に関わる Mucosa-Bone Marrow Axis の異常

IgA 腎症により ESRD に至り、腎移植を受けた患者の約半数に IgA 腎症が再発すること³⁾、逆に IgA 腎症以外の疾患で ESRD に至った患者に IgA 腎症患者の腎臓をドナーとして移植した場合 IgA 腎症が消失することなどから^{4,5)}、IgA 腎症の病因の本体は腎固有細胞ではなく、むしろ全身の IgA 免疫系にあることが示唆される。また、IgA 腎症患者の血清、扁桃、あるいは糸球体に沈着する IgA は多量体が多く、特に糸球体 IgA には糖鎖異常 IgA が多く含まれていることが報告されている⁶⁾。IgA 腎症患者の粘膜にワクチンによる免疫感作をすると異常な IgA 応答があることや、全身への抗原感作で粘膜 IgA 産生は正常にも関わらず、血清には多量体 IgA が増加することなどが知られている。また、IgA 腎症患者の骨髄には多量体 IgA1 陽性の形質細胞が増加していることも知られ、IgA 腎症患者では全身、特に骨髄での多量体 IgA の過剰産生が示唆されている^{1,2,6)}。一方で、主に上気道の粘膜感染で IgA 腎症が増悪することや、扁桃摘出で腎症が改善することなどから、粘膜の関与も指摘されてきた。このような臨床知見は、IgA 腎症患者の粘膜と骨髄における免疫応答の異常を強く示唆している。

約 20 年前に van Es らは、一連の仕事から IgA 腎症には“Mucosa-Bone Marrow Axis”の異常が存在していることを仮説として提唱した^{7~10)}。しかし、この時点では粘膜と骨髄を繋ぐ具体的機序は不明であった。免疫学などの過去 20 年の進歩により、抗原特異的リンパ球や抗原提示細胞が、実は粘膜や骨髄間を頻回に行き来していることや、それに関する機序も明らかになりつつある^{1,2)}。IgA 陽性の形質細胞は、粘膜で感作を受けた後、骨髄や再度抗原に曝露された粘膜にホーミングすることなどがわかってきたことから、この axis がより具体化してきた。では、IgA 腎症で

はどのような異常が存在するのであろうか。これまでの粘膜や全身に対する抗原感作(ワクチンを含む)などの臨床研究から、IgA 腎症患者では新規の粘膜抗原に対しては“hyposponder”である一方で、過去に感作を受けた粘膜抗原に対しては“hyperresponder”であることが推測されている^{1,2,6)}。つまり、粘膜面での neoantigen の処理に問題がある反面、異常に誘導された IgA 腎症に関わる何らかの免疫記憶細胞が、粘膜を離れ骨髄などの他の組織で過剰に reserve され、recall antigen に対して過度の反応をしている可能性が考えられる^{2,6)}

骨髄は IgA 腎症に関わる異常細胞の reservoir か

IgA 腎症患者が白血病に罹り、骨髄移植治療を受けた際に、白血病ばかりではなく IgA 腎症も改善したとする報告がある^{11,12)}。IgA 腎症患者の骨髄細胞の構成に異常があるとする報告と考え併せると、IgA 腎症患者の骨髄には病態に関わる異常細胞が存在することが示唆される。ヒトでの検証には限界があるため、Imasawa ら¹³⁾は、IgA 腎症自然発症マウスである ddY マウスの血清 IgA 濃度が高いマウスのみを掛け合わせて得られた HIGA マウス¹⁴⁾の骨髄を用い、正常マウスに対して移植することで IgA 腎症が再現されることを証明した¹³⁾。われわれは、400 匹を超える ddY マウスに経時的に腎生検を行ったところ、ddY マウスは早期に発症するもの、晩期に発症するものと未発症のものが約 1/3 ずつ存在することを見出した¹⁵⁾。その発症の有無で association study をしたところ、発症に関わる責任遺伝子座の一部がヒト家族性 IgA 腎症の責任遺伝子部位(IGAN1 など)¹⁶⁾に一部相同することが判明した。つまり、このマウス IgA 腎症の少なくとも一部はヒトと同じ遺伝子に制御されている可能性が示され、モデルの有用性が確認された。われわれはさらに、早期に発症したマウス同士を掛け合わせ、ほぼ 100%発症する“Grouped ddY マウスモデル”系を確立した。通常の ddY マウスでは上述のように発症にばらつきがあることや、必ずしも血清 IgA 濃度と腎症の発症障害度が相関しないことから、この“Grouped ddY マウス”を用いてこの骨髄の問題を詳細に再検証した。正常コントロールマウスに発症マウスの骨髄を移植することで、やはり IgA 腎症が再現されること、逆に正常マウスの骨髄を発症マウスに移植することで糸球体 IgA 沈着の消失とともに IgA 腎症が改善することが確認された¹⁷⁾。このことから、マウス IgA 腎症の発症に関わる責任細胞は、骨髄に存在することが考えられた。また、正常マウスの骨髄の移植で糸球体

IgA が消失したことから、発症に関わる nephritogenic IgA は糸球体に持続的に供給され、腎固有細胞などの活性化を惹起している一方で、常にクリアランスされている可能性が示された。

次いで骨髄中の責任細胞が、nephritogenic IgA を産生するには、骨髄外へのホーミングが必要か否かをさらに解析した。パイエル板(PP)を含む 2 次リンパ節および血清 IgA が先天的に欠損している alymphoplasia マウス(aly/aly マウス)を用いて検討したところ、このマウスに発症した ddY マウスの骨髄を移植すると、同様な糸球体の IgA 沈着が確認された¹⁸⁾。つまり、骨髄より持ち込まれた責任細胞は腸管の粘膜(lamina propria)や 2 次リンパ節(PP)への追加的なホーミングを介さずに、nephritogenic IgA を産生(誘導)していることが確認された。これは、骨髄で nephritogenic IgA が産生されている可能性を示唆している。しかし、移植された aly/aly マウスでは、糸球体 IgA の沈着を認めるものの、十分な糸球体障害が起きないことから、IgA 沈着後の腎炎の進展における 2 次リンパ節の重要性も示唆され興味深い。

次に、責任細胞の骨髄以外のリンパ組織への播種の有無を検討するために、発症マウスより脾臓細胞を抽出し、細胞移入実験を行った(論文準備中)。脾臓細胞の移入でも IgA 腎症を再構成できたことから、責任細胞は全身のリンパ組織に播種している可能性が示された。この点は、治療の側面から非常に重要と考えられる。さらに、脾臓細胞より T 細胞を除去しても腎症を再構成できることから、B 細胞系の免疫記憶細胞か、T 細胞非依存性の抗体産生機序の関与が想定される。

Th2 への極性偏倚は IgA 腎症の疾患感受性に関与するか

少なくともマウスの脾臓細胞による腎症の再構成には、T 細胞を必要としないことが確認されたが、では細胞性免疫はどのように IgA 腎症の病態に関与しているのか。以前から、IgA 腎症の発症には地域差が存在することが指摘されてきた。日本をはじめとする香港、韓国、シンガポールといったアジア諸国やヨーロッパに多い一方で、アフリカや中南米に少ないことが知られている。遺伝的背景も指摘される一方で、発症の分布が国民総生産(GNP)とよく相関し、アレルギー性疾患と類似することから、環境因子との関連も指摘されている²⁾。その点で、Johnson らは IgA 腎症にもいわゆる「衛生仮説(hygiene hypothesis)」が成り立つ可

能性を指摘している^{19,20}。つまり、衛生環境の大幅な改善に伴い、乳幼児期の粘膜の外来抗原(細菌, ウイルス, 寄生虫)に曝露される頻度が低下し、その結果 Th2 に偏倚した免疫異常が、アレルギー疾患を発症しやすいのと同時に、IgA 腎症や微小変化型ネフローゼ症候群にも罹患しやすい背景になっていると指摘している。IgA 腎症における Th1 や 2 の極性に関する報告は多く、Th2 への極性偏倚を示唆する報告が主体である^{1,2}。しかし、Th1 への極性を示唆する報告も少ないが存在するため、IgA 腎症が Th2-bias disease とする結論は慎重に考えるべきである。

Th2 の極性偏倚と発症の関連性を検討する目的で、Th2 の極性に深く関わる転写因子である GATA3 と、卵白アルブミン(OVA)特異的 T 細胞受容体(TCR)を強発現させた GATA3/TCR-OVA double transgenic(GATA/OVA Tg)を用いて検討してみた²¹。アジュバンドとともに OVA を経口粘膜投与すると、GATA3/OVA Tg マウスでは糸球体に IgA 沈着を伴い腎症が惹起される。つまり、Th2 に偏倚させたマウスに、粘膜を介して抗原感作すると IgA 腎症様の変化が誘導されることが確認された。ちなみに、非粘膜的に OVA を投与してもこの現象は誘導されない。cytokine profile などから、粘膜抗原感作による粘膜免疫寛容の破綻には Th2 の極性偏倚が重要で、その環境が nephritogenic IgA 産生に深く関与していることが示唆された。1983 年に Emancipator らは、Th2 prone である Balb/c マウスにおいて(Th1 prone の C57/BL6 では否)、OVA, gamma globulin や ferritin などを経口投与することで抗原特異的 IgA 産生 plasma cell の気道や小腸粘膜での増加と、糸球体への多量体 IgA 沈着の増加を確認している²²。また、Koyama らが示した *S. aureus* 抗原によって惹起される IgA 腎症モデルが、Th2 prone においてのみ誘導される²³ ことなどからも、nephritogenic IgA 産生や疾患感受性を規定する要素として、Th2 に偏倚した細胞性免疫の背景が重要であると思われる。しかし、Th2 bias や Th2 prone というものの何が問題なのかは不明であるため、今後、更なる検討を要する。

IgA 腎症における粘膜面での外来抗原への曝露と自然免疫の関与

IgA 腎症患者の粘膜面では、発症に関わる何が起きているのであろうか。上気道感染後に増悪する点などから、外来微生物の関与が指摘されてきた^{1,2}。*H. parainfluenzae* など特定の外来微生物の感染により、粘膜面や腎局所でこの特異的抗原と IgA との間で immune complex (IC) が形成さ

れ、その IgAIC の沈着による腎炎惹起の可能性が長年議論されてきた^{1,2,24}。つまり、“外来微生物”は“外来抗原”として病態に関与することが想定されてきた。IgA 腎症患者血清中には特異的外来抗原による IgAIC 増加が認められるか否かを確認するため、血清より IgA/IgAIC 分画を抽出し、IgA 結合蛋白(IgA-BP)中の特異的抗原の有無を mass spectrometry を用いて検討してみた(論文投稿中)。しかし、少なくともこの方法において特異的外来抗原は確認されなかった。さらに、扁桃摘出+ステロイドパルス治療前後で IgA-BP 中で変化する蛋白は、内因性蛋白(特に IgG)のみであることが確認された。この結果と、動物実験では細菌ばかりではなく、ウイルスや真菌抗原などさまざまな外来微生物により IgA 腎症(様の病態)が惹起可能であることなども考慮すると、粘膜での外来微生物抗原への曝露は、IC の形成とは別に、粘膜での自然免疫の活性化を介した病態への関与を想定させる。そこで、近年自然免疫の主要機能分子として注目される toll-like receptor (TLR) に着目し検証した。

TLR は、外来微生物のさまざまなコンポーネントを認識し自然免疫の活性化に寄与するが、ヒト IgA 腎症患者の扁桃の解析から、特に細菌やウイルスの非メチル化 DNA (CpG DNA) を ligand として認識する TLR9 の関与が疑われるため(論文投稿中)、TLR9 について前述の“Grouped ddY マウス”を用いて検討した²⁵。合成 CpG DNA を、発症した ddY マウスに鼻腔粘膜より投与したところ、血清 IgA 値の上昇と、糸球体沈着 IgA と尿蛋白の増加を伴う腎症の増悪を認めた。このことは、外来抗原の粘膜への曝露は、必ずしも「感染→抗原抗体反応→IgAIC 形成→腎症」という過程ではなく、TLR9 陽性細胞の活性化を介して IgA 腎症の進展・増悪機転に関与する可能性を示唆している。誌面の都合上ここでは割愛するが、われわれは粘膜内の TLR9 陽性細胞の重要な候補として樹状細胞を考え、現在解析を進めている(論文準備中)。では、外来抗原を介さない IgAIC の形成があるとするれば、IgA 腎症患者やマウス IgA 腎症で確認される血清、糸球体に多く存在する IgA 多量体について疑問が残るが、IgA 腎症患者で認めるヒンジ部の糖鎖異常を有する IgA が内因性抗原化あるいは自己凝集して IgAIC・IgA 多量体を形成しているとする Mestecky や Novak らの説は、この部分の説明として興味深い^{26,27}。ヒト Bcl 2 を過剰発現させたマウス²⁸や、Nishie ら²⁹が最近 β 1,4-galactosyltransferase Tg マウスを用いて示したように、ヒトだけではなくマウスでも IgA の糖鎖異常により多量体 IgA の増加を伴う IgA 腎症が誘導される。発症した

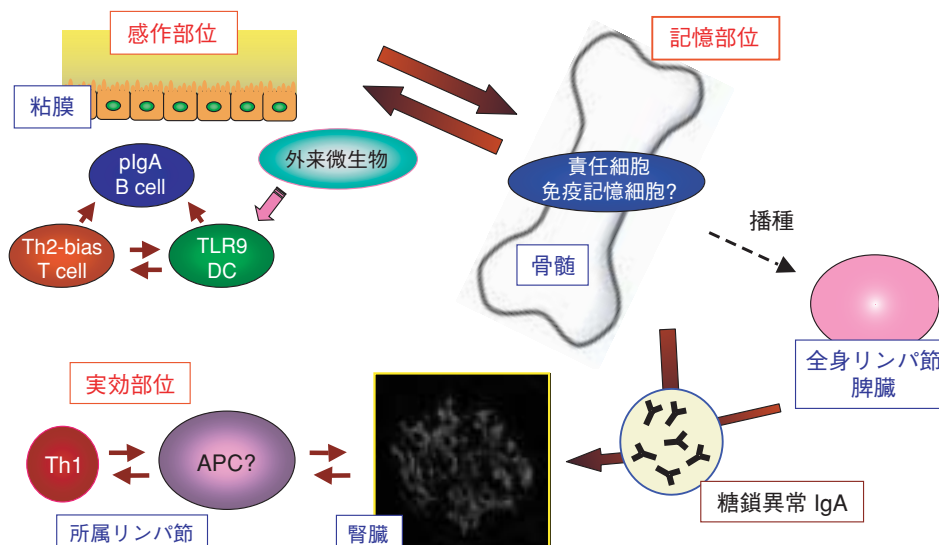


図 IgA 腎症における“Mucosa-Bone Marrow Axis”の異常
DC：樹状細胞, pIgA：多量体 IgA, APC：抗原提示細胞

(文献 1 より引用, 改変)

ddY マウスの脾臓細胞を, CpG DNA により *in vitro* で刺激すると多量体 IgA の産生が増加すること(論文投稿中)や, 前述の 2 次リンパ節を欠く *aly/aly* マウスに発症 ddY マウスの骨髄を移植後, IgA の沈着と腎症の進展が解離する状況では, 糸球体 IgA と IgG の co-deposition と血清 IgA-IgG の増加が起きないことから¹⁸⁾, ddY マウス IgA 腎症でも, 糖鎖異常 IgA が抗原化している可能性が考えられる。

おわりに

数多くの臨床研究が, IgA 腎症における粘膜・骨髄間に存在するダイナミックかつ複雑な免疫軸の異常にアプローチし, 多くの知見を得てきたことは疑いない。しかし, 一方でヒト臨床検体による解析では, この疾患の病因解明には限界も示された。種の違いによる問題点もあるが, この複雑系を読み解くにはいまだ動物モデルは強力な手段であると言える。これからもヒトでの知見を踏まえ妥当性を有する動物モデルより得られた知見を, ヒトへフィードバックしながら丁寧に解析することで, “nephritogenic IgA” の産生の背景にある“Mucosa-Bone Marrow Axis”の異常(図)を解明し, 1 日でも早い根治治療の開発につなげていく必要がある。

文献

1. Suzuki Y, Tomino Y. The mucosa-bone marrow axis in IgA

nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 70-79.

- Suzuki Y, Tomino Y. Potential immunopathogenic role of the mucosa-bone marrow axis in IgA nephropathy: Insights from animal models. *Seminars Nephrol* 2008; 28: 66-77.
- Floege J, Burg M, Kliem V. Recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation: not a benign condition. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1933-1935.
- Cuevas X, Lloveras J, Mir M, et al. Disappearance of mesangial IgA deposits from the kidneys of two donors after transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 2208-2209.
- Sanfilippo F, Croker BP, Bollinger RR. Fate of four cadaveric donor renal allografts with mesangial IgA deposits. *Transplantation* 1982; 33: 370-376.
- Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24: 197-217.
- van den Wall Bake AW, Beyer WE, Evers-Schouten JH, et al. Humoral immune response to influenza vaccination in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. An analysis of isotype distribution and size of the influenza-specific antibodies. *J Clin Invest* 1989; 84: 1070-1075.
- van den Wall Bake AW, Daha MR, Evers-Schouten J, et al. Serum IgA and the production of IgA by peripheral blood and bone marrow lymphocytes in patients with primary IgA nephropathy: evidence for the bone marrow as the source of mesangial IgA. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 410-414.
- van den Wall Bake AW, Daha MR, van Es LA. Immunopathogenic aspects of IgA nephropathy. *Nephrologie* 1989; 10: 141-145.
- van Es LA, van den Wall Bake AW, Stad RK, et al. Enigmas in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol*

- 1995 ; 111 : 169-175 ; discussion 175-176.
11. Sakai O. IgA nephropathy : current concepts and feature trends. *Nephrology* 1997 ; 3 : 2-3.
 12. Iwata Y, Wada T, Uchiyama A, et al. Remission of IgA nephropathy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation followed by immunosuppression for acute lymphocytic leukemia. *Intern Med* 2006 ; 45 : 1291-1295.
 13. Imasawa T, Nagasawa R, Utsunomiya Y, et al. Bone marrow transplantation attenuates murine IgA nephropathy : role of a stem cell disorder. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 1809-1817.
 14. Muso E, Yoshida H, Takeuchi E, et al. Enhanced production of glomerular extracellular matrix in a new mouse strain of high serum IgA ddY mice. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 1946-1957.
 15. Suzuki H, Suzuki Y, Yamanaka T, et al. Genome-wide scan in a novel IgA nephropathy model identifies a susceptibility locus on murine chromosome 10, in a region syntenic to human IGAN1 on chromosome 6q22-23. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1289-1299.
 16. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 354-357.
 17. Suzuki H, Suzuki Y, Aizawa M, et al. Th1 polarization in murine IgA nephropathy directed by bone marrow-derived cells. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 319-327.
 18. Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, et al. Bone marrow cells from IgA nephropathy model mice reconstitute glomerular IgA deposition, but not the disease progression, in alymphoplasia mutant mice. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 352A (abstract).
 19. Johnson RJ, Hurtado A, Merszei J, et al. Hypothesis : dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 575-581.
 20. Hurtado A, Johnson RJ. Hygiene hypothesis and prevalence of glomerulonephritis. *Kidney Int (Suppl)* 2005 : S62-67.
 21. Yamanaka T, Tamauchi H, Suzuki Y, et al. Glomerular IgA deposition through Th2-dominant mucosal immune responses. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 210A (abstract).
 22. Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME. Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. *J Exp Med* 1983 ; 157 : 572-582.
 23. Sharmin S, Shimizu Y, Hagiwara M, et al. *Staphylococcus aureus* antigens induce IgA-type glomerulonephritis in Balb/c mice. *J Nephrol* 2004 ; 17 : 504-511.
 24. 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.
 25. Suzuki H, Suzuki Y, Kano T, et al. Toll-like receptor 9 activation accelerates the progression of murine IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 207A (abstract).
 26. Tomana M, Novak J, Julian BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 73-81.
 27. Mestecky J, Suzuki H, Yanagihara T, et al. IgA nephropathy : current views of immune complex formation. *Contrib Nephrol* 2007 ; 157 : 56-63.
 28. Marquina R, Díez MA, López-Hoyos M, et al. Inhibition of B cell death causes the development of an IgA nephropathy in (New Zealand white x C57BL/6)F(1)-bcl-2 transgenic mice. *J Immunol* 2004 ; 172 : 7177-7185.
 29. Nishie T, Miyaiishi O, Azuma H, et al. Development of immunoglobulin A nephropathy-like disease in beta-1,4-galactosyltransferase-I-deficient mice. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 447-456.