

免疫グロブリンIgA

先日の症例検討会では慢性腎臓病の一つ I g A腎症を取り上げたのですが、I g Aは免疫グロブリンの一つで体の防御因子にも関わらず腎臓の特に糸球体に炎症を起こす腎炎の原因になるというのです。そこで免疫グロブリン全体の大まかな復習から I g Aの腎症への関与を振り返ります。

1) 免疫グロブリンとは

生体の防御機能に関わるタンパク質で、ウイルスや細菌などがもつ異種タンパク質に対して特異的に結合した後に補体などと協力してウイルスや細菌などを分解してしまうキッカケとなるタンパク質と言えるでしょう。

おおまかな流れは、まず組織内にあるマクロファージがウイルスなどを細胞内に取り込み(貪食)、細胞内で分解しウイルス等が持っていた一部のペプチド(抗原)を細胞表面に提示します。10万種ほどあるリンパ球の一つの**B細胞**が自分に合致する提示されたペプチドを認識すると巨大化(形質細胞化)し増殖し、抗原に対応する免疫グロブリン(I g)を合成し分泌します。その免疫グロブリンはY字状の形をしていますがそのV字状部分に自分が対応できるウイルス等の抗原(膜タンパク質が多い)と結合します。その結合した部分を中心に補体と呼ばれる一連のタンパク質が作用してウイルスや細菌を分解したり好中球やマクロファージが異物を貪食しやすいうように作用します。

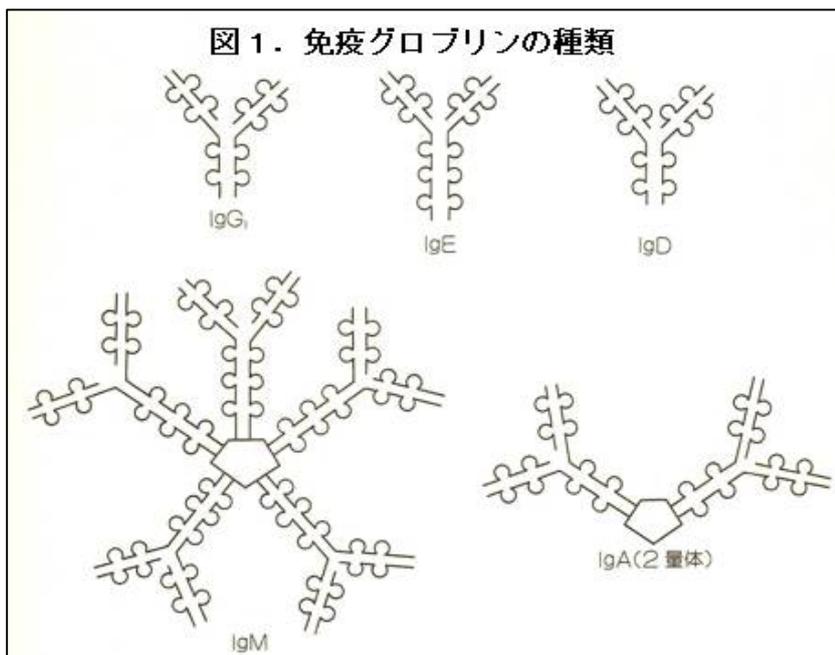
2) 免疫グロブリンの種類

高次構造は似ていますが免疫グロブリンにはアミノ酸の違いにより5種類に分類され、種類によってさらに小分画が存在します。以下に種類と特徴を示します(構造模式は次ページの図1)。

抗体名	血中存在比	小分画(比率)	t 1/2	特徴
I g G	70～75%	I g G 1 (65%)	21日	多くの抗原抗体反応に関与する。 補体活性化は G3>G1>G2(但し IgG4 及び IgA、IgM、IgD、IgE は無し)。
		I g G 2 (25%)	20日	
		I g G 3 (7%)	7日	
		I g G 4 (3%)	21日	
I g A	10～15%	I g A 1 (86%)	6日	分泌型。鼻汁、唾液、母乳に多い。2量体。
		I g A 2 (14%)	6日	分泌型。腸液に多い。2量体。
I g M	10%	—	10日	初期免疫に重要。5量体。
I g D	1%以下	—	3日	B細胞の表面抗原。
I g E	0.001%以下	—	2日	アレルギーに関与。アナフィラキシー。

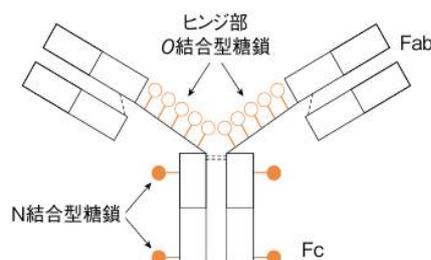
- ① **I g G** : 免疫グロブリンでは最も多い。体外異物を排除する生体の防御反応に関わる重要な免疫グロブリンではあるが、膠原病などの自己免疫疾患では自己組織も攻撃対象とする。
- ② **I g A** : 血液中のみならず母乳や小腸などに分泌され、胎児の初期感染予防、腸内細菌の少ない小腸での感染予防に関与する。唯一分泌型の免疫グロブリンで主に2量体として存在する。
- ③ **I g M** : ウイルス等の感染初期に増加する免疫グロブリンだが量的には多くなく免疫の記憶に重要でウイルス等の2度目の感染で I g Gの大量産生(ブースター効果)に寄与する。

- ④ **I g D** : 抗体産生に重要な抗体とされるが他の免疫グロブリンと比較すると存在感が薄いのか？
- ⑤ **I g E** : 肥満細胞に作用し各種アレルギー反応を引き起こす。人にとってはリスクの大きな免疫グロブリンでアナフィラキシーという重篤なアレルギー反応をも引き起こす。



←垣内史堂著「免疫学の知識」2006年より

図2. I g A 1 単量体の構造



↑ I g A 腎症治療ガイドライン 2020 より

3) I g A 腎症を引き起こす I g A とは

前項までに示したように I g A は分泌型免疫グロブリンとして母乳、口腔内さらに気管支、小腸内へ分泌され生体防御に役立っていると思われていますが、なぜ腎臓に悪影響を与えてしまうのでしょうか？

「I g A 腎症治療ガイドライン 2020」等によると I g A 腎症では腎臓固有のメサンギウム細胞への I g A の沈着が認められ、そこから炎症が起こるとされています。

①メサンギウム細胞とは

腎臓の糸球体の構造を支える働きと共に、その中には貪食性を有する細胞もあり体内の異物を排除する働きがあるとされています。

②メサンギウム細胞に沈着する I g A とは

糖鎖異常 I g A 1 が関与すると言われています。一般に免疫グロブリンには糖鎖が結合しています(図2)。I g A 2 のヒンジ部には糖鎖が結合しておらず I g A 1 ではヒンジ部が長めになっており糖鎖が結合しているのですが、その糖鎖に異常が生じたものが糖鎖異常 I g A 1 と呼ばれます。糖鎖異常 I g A 1 は 2 量体より大きな多量体を形成し血流にのって腎糸球体のメサンギウム細胞に沈着するのですが、それを生体異物と認識した I g G と複合体を形成して沈着するとも言われています。またその複合体には補体 C 3 の存在も確認されています。糖鎖異常 I g A 1 を生体異物と感知したメサンギウム細胞が貪食するのをキッカケに沈着が始まるのではないかと推測されます。そのような免疫複合体の反応がメサンギウム細胞を中心とした炎症(糸球体腎炎)へと導くようです。

③糖鎖異常 I g A 1 はどこで合成されるのか

I g A 腎症の効果的な治療法の一つに口蓋扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用があります。扁桃腺の除去手術になるのですが、扁桃はリンパ組織の一つであるためウイルスや細菌が口腔内に侵入した際の防衛機能を発揮します。その際に B 細胞から I g A 1 が合成・分泌されますが一部で糖鎖異常 I g A 1 ができ血中に分泌され腎糸球体で腎炎を起こす患者さんがいる訳です。以上の前知識を得た上で I g A 腎症の症例検討を行うと治療法も理解しやすいという話でした。(終わり)