

特集：膜性腎症

膜性腎症の病因 I

IgG サブクラスおよび細胞性免疫からの考察

黒木 重紀 秋澤 忠男

はじめに

特発性膜性腎症の研究は、責任抗原として phospholipase A2 receptor が同定されるなど、最近大きく進歩している。しかし、自己抗体産生などの発症メカニズムや糸球体障害機序に関してはいまだに不明の部分が多い。本稿では、特発性膜性腎症の糸球体に認める IgG4 を糸口として発症メカニズムを考察し、細胞性免疫の関与についてもその可能性を考える。

体沈着 IgG サブクラスはすべてのサブクラスに分布しており、蛍光強度においても1つのサブクラスが際立っていることはない。蛍光強度は蛍光抗体法に用いた抗体の affinity が関与するため比較が難しいが、沈着頻度のみで考えた場合でも、IgG4 の存在が特発性膜性腎症での特徴であることがわかる。また、膜性病変の形成に IgG4 抗体が関与しているのではなく、IgG4 抗体の産生メカニズムが“特発性”膜性腎症の病因に関与していると考えられる。

糸球体沈着 IgG サブクラス

膜性腎症の糸球体沈着 IgG サブクラスは、特発性と二次性ではその構成が異なっている(表 1)。特発性膜性腎症では IgG4 の沈着はすべての症例で認められ、蛍光強度も強いに対し、他のサブクラスの沈着頻度は少なく、蛍光強度も IgG4 に比べて弱い^{1,2)}。一方、二次性膜性腎症の糸球

IgG4 と Th2 サイトカイン

ヒト IgG は4つのサブクラスに分類される。このうち IgG4 は血中濃度が最も低く、全 IgG に対する割合は、最も高い IgG1 が50%以上であるのに対し IgG4 は5%以下である。抗体産生のクラススイッチは IgG3, IgG1, IgG2, IgG4 の順番で行われ、このうち IgG1 は Th1 サイトカインで、IgG4 は Th2 サイトカインで誘導される。このため、

表 1 膜性腎症の IgG サブクラスの沈着頻度と蛍光強度

| | 頻度(%)* | | | | 蛍光強度(平均±1 SD)** | | | |
|------------------------------|--------|------|------|------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 |
| 特発性膜性腎症 | | | | | | | | |
| 文献 1 | 88 | 25 | 25 | 100 | 0.72±0.36 | 0.16±0.30 | 0.16±0.30 | 1.94±0.85 |
| 文献 2 | 76 | 67 | 33 | 100 | 0.76±0.58 | 0.76±0.68 | 0.21±0.34 | 2.50±1.02 |
| 二次性膜性腎症 | | | | | | | | |
| ループス腎炎 class V ¹⁾ | 90 | 100 | 60 | 60 | 0.85±0.34 | 1.30±0.48 | 0.66±0.73 | 0.50±0.62 |
| 悪性腫瘍合併例 ³⁾ | 80 | 100 | 80 | 90 | 1.50±1.08 | 1.60±0.94 | 0.55±0.37 | 1.20±0.98 |
| ブシラミン使用例 ⁴⁾ | 43 | 57 | 57 | 86 | 0.43±0.53 | 0.57±0.53 | 0.50±0.50 | 1.14±0.69 |

*全検討症例数のうち、沈着を認める症例数をパーセンテージで表わした。

**蛍光強度を 0.5(弱陽性または±)、1.0(1+)、2.0(2+)、3.0(3+)に統一して計算した。

特発性膜性腎症はしばしば Th2 mediated の糸球体疾患とされる。Th2 サイトカインは IgG4 のみではなく、IgE の産生も誘導するが、特発性膜性腎症では IgE の関与は認めない。このように、IgG4 と IgE の両者ではなく、前者のみが産生されるメカニズムには IL-10 や IL-21 が関与するとされている^{5,6)}。われわれが検討した結果では、特発性膜性腎症の患者では血清中の IgG4 の割合は正常コントロールに比べて上昇しており¹⁾、また、末梢血リンパ球において Th2 サイトカインの IL-13 と IL-10 の mRNA の発現は上昇していた。さらに、*in vitro* において、特発性膜性腎症の患者の B 細胞の IgG4 の産生は Th2 サイトカインの存在下で上昇した⁷⁾。以上のことから、特発性膜性腎症の病因には、サイトカインの変化と、その結果として IgG4 産生を引き起こす免疫反応が存在することが考えられる。

IgG4 サブクラスの抗体

IgG4 サブクラスの特徴を表 2⁸⁾にまとめた。IgG4 の生化学的な特徴としては、interchain disulfide bonds が弱いため、1 つの heavy chain と light chain のみの half molecule の形をとることがある、Fc 部分を介して他の immunoglobulin に結合するリウマチ因子様 activity を持つことなどがある。また、IgG4 サブクラスの抗体が産生される病態として、一つは、減感作療法など長期に抗原刺激が存在したときがあげられる。短期間の刺激では主に IgG1 サブクラスの抗体が産生されるが、長期間の場合抗体の IgG1 : IgG4 比が上昇し、抗原に結合する抗体の 50 %以上が IgG4 となることが報告されている⁹⁾。さらに、重症筋無力症における muscle-specific kinase に対する抗体¹⁰⁾、天疱瘡における desmoglein に対する自己抗体^{11,12)}など、臓器特異的自己免疫疾患においては、IgG4 サブクラスの自己抗体が認められる。最近、特発性膜性腎症の患者血清において phospholipase A2 receptor (PLA2R) に対する抗体が存在することが判明し、足突起細胞上の PLA2R がこの疾患の責任抗原であることが明らかにされた¹³⁾。いくつかの臓器特異的自己免疫疾患と同様、抗 PLA2R 自己抗体は、IgG1, IgG4 サブクラスに検出され、後者が多いことが報告されている。ちなみに、数年来注目されている線維化を伴う IgG4 関連疾患は、線維化をもたらすサイトカインが非特異的に IgG4 産生を誘導していると考えられ¹⁴⁾、特発性膜性腎症における IgG4 自己抗体産生とは分けて考えるべき病態であろう。長期刺激と自己免疫という IgG4 の特徴が特発性膜性腎症の自己抗体の産生機序を解明する手がかりとなる可能性がある。

表 2 IgG4 の特徴

| | |
|---|--|
| ・ Half molecule | IgG4 は interchain disulfide bonds を欠いた heavy chain と light chain の half molecule となる性質がある。 |
| ・ Rheumatoid factor like activity | IgG4 は他の immunoglobulin に結合する。これは IgG4 の Fab ではなく、Fc 部分を介している。 |
| ・ Th2 immune response | IL-4/IL-13 により産生が誘導される。 |
| ・ Prolonged immunization | 長期に刺激が持続する結果 IgG4 抗体が産生される。 |
| ・ Non activating characteristics | Fc γ 受容体, C1q との結合能が他のサブクラスよりも弱い。 |
| ・ IgG4-associated non-allergic diseases | 天疱瘡, IgG4 関連自己免疫疾患 |

(文献 8 より引用)

足突起細胞障害と IgG4

特発性膜性腎症の形態学的な動物モデル Heymann 腎炎では、抗体沈着に引き続いて生じる補体活性化が足突起細胞障害に重要であることが証明されている¹⁵⁾。特発性膜性腎症では C3 の沈着を認めるものの、IgG4 には補体活性化能がなく、あってもわずかとされている。このため、レクチン経路による補体活性化の可能性が議論されているが、現在のところ証明されていない。また、母体と胎児間の alloimmunity により新生児に膜性腎症が生じることが報告され、発症メカニズムについても詳細に検討されている¹⁶⁾。この膜性腎症は足突起細胞の neutral endopeptidase (NEP) を抗原とし、母体由来の IgG1, IgG4 サブクラスの抗 NEP 抗体を認めるが、症例を集めて検討した結果、IgG4 に比べて、IgG1 抗 NEP 抗体が高値である症例が重症であることが報告されている¹⁷⁾。特発性膜性腎症においても、IgG4 のみではなく、IgG1 抗 PLA2R 抗体が検出され¹³⁾、約 80 %の症例で IgG1 の沈着も認められることから、IgG4 ではなく IgG1 が補体を活性化し、足突起細胞障害を起こしている可能性も考えられる。また、補体を介さない、抗 PLA2R 抗体による足突起細胞障害の直接障害の可能性も今後検討すべき点であろう。

細胞性免疫の関与

1 型糖尿病や多発性硬化症などの臓器特異的自己免疫疾患では、動物モデルあるいは患者において CD8⁺ T 細胞の関与が明らかにされている¹⁸⁾。また、Heymann 腎炎におい

ては CD8⁺ T 細胞の除去により蛋白尿が減少することが報告されており、この実験モデルの糸球体障害には補体系に加えて CD8⁺ T 細胞が関与していることが考えられる¹⁹⁾。特発性膜性腎症の組織上で CD8⁺ T 細胞の関与を示す所見は乏しいが、末梢血では CD8⁺ T 細胞サブセットに変化が認められる。抗原刺激を受けた naïve T 細胞は memory, あるいは effector T 細胞となり、末梢血 CD4⁺ T 細胞は naïve, central-memory, effector-memory に、CD8⁺ T 細胞はこれらに effector を加えたサブセットに分類される²⁰⁾。われわれが特発性膜性腎症の末梢血リンパ球を検討した結果では、CD4⁺ T 細胞サブセットは、正常コントロールと特発性膜性腎症に違いはなかったが、CD8⁺ T 細胞サブセットは、naïve が最も多い正常コントロールに対し、特発性膜性腎症では naïve が減少し、effector-memory が有意に増加していた。また、臨床症状との関連では、effector-memory CD8⁺ T 細胞が多いほど寛解に要する時間が長い傾向を認めた。CD8⁺ T 細胞サブセットが自己免疫疾患の病態に関与する例としては、全身性血管炎において CD8⁺ memory population が増加している場合は予後不良であることが報告されている²¹⁾。ただし、現時点のわれわれの検討結果からは、特発性膜性腎症の病態に effector-memory CD8⁺ T 細胞の増加がどのように関与しているのか説明は難しく、更なる検討が必要である。

おわりに—遺伝学的バックグラウンドの関与

フランス、ドイツ、イギリスの特発性膜性腎症の白人患者においては、HLA-DQA1, PLA2R1 の single-nucleotide polymorphisms (SNPs) が疾患に関与することが最近明らかにされた²²⁾。日本人と欧米人では、特発性膜性腎症の HLA allele に差異があることが報告されており²³⁾、今後日本人を含めた東洋人においても同様に疾患関連 SNPs の研究を進める必要がある。抗原提示に関与する 2 つの分子の SNPs が明らかにされたことは、自己免疫疾患の遺伝学的バックグラウンドの一部が解明されたという点において大きな進展である。特発性膜性腎症の発症には、このような遺伝学的バックグラウンドに加えて、自己抗体産生のきっかけ、産生持続などにかかわる環境因子、組織障害機序など明らかにすべきメカニズムがあり、更なる研究成果が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Kuroki A, Shibata T, Honda H, Totsuka D, Kobayashi K, Sugisaki T. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Int Med* 2002 ; 41 : 936-942.
2. Imai H, Hamai K, Komatsuda A, Ohtani H, Miura AB. IgG subclasses in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 270-276.
3. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, Kigawa A, Sawada K, Imai H. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 574-579.
4. Nagahama K, Matsushita H, Hara M, Ubara Y, Hara S, Yamada A. Bucillamine induces membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 706-712.
5. Satoguina JS, Weyand E, Larbi J, Hoerauf A. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells : role of IL-10. *J Immunol* 2005 ; 174 : 4718-4726.
6. Ettinger R, Kuchen S, Lipsky PE. The role of IL-21 in regulating B-cell function in health and disease. *Immunol Rev* 2008 ; 223 : 60-86.
7. Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, Sugasaki T. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 302-310.
8. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispen T. Immunoglobulin G4 : an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009 ; 39 : 469-477.
9. Aalberse RC, van der Gaag R, van Leeuwen J. Serologic aspects of IgG4 antibodies I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J Immunol* 1983 ; 130 : 722-726.
10. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Bowen J, Plested P, Tang T, Evoli A, Matthews I, Sims G, Dalton P, Jacobson L, Polizzi A, Blaes F, Lang B, Beeson D, Willcox N, Newsom-Davis J, Hoch W. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Ann NY Acad Sci* 2003 ; 998 : 324-325.
11. Ayatollahi M, Joubeh S, Mortazavi H, Jefferis R, Ghaderi A. IgG4 as the predominant autoantibody in sera from patients with active state of pemphigus vulgaris. *JEADV* 2004 ; 18 : 221-222.
12. Sitaru C, Mihai S, Zillikens D. The relevance of the IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases. *Arch Dermatol Res* 2007 ; 299 : 1-8.
13. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
14. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, Connolly JO. Hyper-IgG4 disease : report and characterisation of a new disease. *BMC Med* 2006 ; 4 : 23-41.
15. Couser WG, Nangaku M. Cellular and molecular biology of

- membranous nephropathy. *J Nephrol* 2006 ; 19 : 699-705.
16. Debiec H, Guignonis V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschenes G, Ronco PM. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 2053-2060.
 17. Debiec H, Nauta J, Coulet F, van der Burg M, Guignonis V, Schurmans T, de Heer E, Soubrier F, Janssen F, Ronco P. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004 ; 364 : 1252-1259.
 18. Liblau RS, Wong FS, Mars LT, Santamaria P. Autoreactive CD8 T cells in organ-specific autoimmunity : emerging targets for therapeutic intervention. *Immunity* 2002 ; 17 : 1-6.
 19. Penny MJ, Boyd RA, Hall BM. Permanent CD8⁺T cell depletion prevents proteinuria in active Heymann nephritis. *J Exp Med* 1998 : 188 ; 1775-1784.
 20. Jameson SC, Masopust D. Diversity in T cell memory : an embarrassment of riches. *Immunity* 2009 ; 31 : 859-871.
 21. McKinney EF, Lyons PA, Carr EJ, Hollis JL, Jayne DRW, Willcocks LC, Koukoulaki M, Brazma A, Javanovic V, Kemeny DM, Pollard AJ, MacAry PA, Chaudhry AN, Smith KGC. A CD8⁺T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nature Med* 2010 ; 16 : 586-591.
 22. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, Patel N, Pearce K, Hubank M, Stephens HAF, Laundry V, Padmanabhan S, Zawadzka A, Hofstra JM, Coenen MJH, den Heijer M, Kiemeneij LALM, Bacq-Daian D, Stengel B, Powis SH, Brechley P, Feehally J, Rees AJ, Debiec H, Wetzels JFM, Ronco P, Mathieson PW, Kleta R. Risk HLA-DQA1 and PLA₂R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 616-626.
 23. Ogahara S, Naito S, Abe K, Michinaga I, Arakawa K. Analysis of HLA class II genes in Japanese patients with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 175-182.