

## 粘膜免疫異常と IgA 腎症

Abnormal mucosal immune responses in IgA nephropathy

鈴木 祐介

Yusuke SUZUKI

### はじめに

IgA 腎症は上気道感染後に腎症の増悪を認めることから、粘膜免疫の病態への関与が想定されてきた。IgA は、粘膜での働きが主である免疫グロブリンであること、腎糸球体 IgA が secretory component を含む粘膜型の多量体 IgA1 であること<sup>1~4)</sup>や、血清中にも多量体型 IgA1 が増加していること<sup>5,6)</sup>も、こういった仮説を支持してきた。一方で、IgA 腎症に対する扁桃摘出(扁桃)やステロイドをはじめとした免疫抑制治療は、腎局所の炎症抑制ばかりではなく粘膜免疫異常の是正を意識して行われてきた。しかしながら、こういった治療が必ずしも受け入れられていない背景には、粘膜免疫の異常の詳細が未解明であることが考えられる。

粘膜関連リンパ組織(mucosal-associated lymphoid organ : MALT)のなかの、どの粘膜組織が主たる責任部位かも不明である。上気道炎後に増悪することから鼻咽頭関連リンパ組織(nasopharynx-associated lymphoid tissue : NALT)の関与が想定される一方で、消化管関連リンパ組織(gut-associated lymphoid tissue : GALT)は、膨大な粘膜面積を有し、粘膜 IgA の主たる産生部位であるが、その病態への関与は議論が分かれている。また、IgA 腎症の粘膜感染後の増悪は外来抗原の関与を示唆するものであるが、感染がどのように関与しているかも不明な点が多い。昨今、感染を引き金にした自然免疫系の活性化がさまざまな腎炎の発症・進展にかかわっていることが、分子模倣(molecular mimicry)、抗体識別部位拡大(epitope spreading)などの機序とともに明らかになりつつあるが<sup>7)</sup>、IgA 腎症に関する具体的機序は解明されていない。

本稿では、これまで得られている基礎および臨床研究の

知見より、IgA 腎症における粘膜免疫の関与と感染にかかわる機序、治療ターゲットとしての可能性などを議論したい。

### mucosa-bone marrow axis 仮説

IgA 腎症により末期腎不全(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、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、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ている<sup>1)</sup>。粘膜免疫の関与を示唆する事実は先述の通りであるが、一方で、IgA 腎症の患者では骨髄の異常も指摘されている。van den Wall Bake AW らは、IgA 腎症患者の骨髄では IgA 産生形質細胞(IgA<sup>+</sup>PC)の比率が増加し、IgA1 産生が亢進しており、糸球体 IgA1 が骨髄由来である可能性を報告した<sup>8,9)</sup>。同時に、IgA 腎症患者では末血の単核球の産生 IgA は、IgA1 が有意に多いことを示した<sup>8)</sup>一方、Harper らは、IgA 腎症患者の骨髄では J 鎖 mRNA 陽性の粘膜型 IgA<sup>+</sup>PC が増えていることを報告した<sup>10)</sup>。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 腎症も改善する報告もある<sup>11)</sup>。つまり、IgA 腎症患者では病態に関与する粘膜型 IgA<sup>+</sup>PC が、粘膜外(骨髄)において増加し、粘膜型の多量体 IgA1 を過剰に産生していることが示唆された<sup>1)</sup>。約 30 年前に van Es らのグループはこれら一連の仕事から、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ていた<sup>1,12)</sup>。その後免疫担当細胞の実効組織への帰巢(homing)機序が明らかになり(後述)、粘膜由来 effector B 細胞が、粘膜を出て粘膜実効組織に homing すると同時に、粘膜由来 memory B 細胞が

骨髄や粘膜外のリンパ組織に移動・保存されていることがわかり、この仮説はより現実味を帯びた。IgA 腎症自然発症モデルマウスを用いた検討でも、腎発症にかかわる異常 IgA 産生に関与する責任細胞は骨髄や脾臓中に存在していることがわかり、責任細胞は粘膜にとどまらず全身のリンパ組織に播種していることが示されている<sup>13~15)</sup>。

粘膜組織と骨髄間で活発な細胞移動と免疫情報の交換が行われているが、IgA 腎症にかかわる責任細胞は、すべての MALT と骨髄間を移動しているのか、比較的限局した粘膜組織のみが関与しているのかは不明である。

次に、GALT および NALT、それぞれの病態への関与の可能性を議論する。

### GALT の病態への関与

血清 IgA の主たる産生場所は骨髄とされ、腸管粘膜由来の IgA は少ないと考えられている。一方、GALT では大量の IgA が粘膜で産生・分泌され、腸管免疫に寄与している。粘膜 IgA と異なり、血清 IgA の生理的役割は不明な点が多い。ヒトでは IgA1 と IgA2 のサブクラスが存在するが、血清 IgA の 80~85% は IgA1 である<sup>16)</sup>。粘膜実行相における IgA<sup>+</sup>PC の IgA1 と IgA2 比率をみると、腸管粘膜では IgA2<sup>+</sup>PC が 30~65% と多いのに比較して、末梢のリンパ節や気道粘膜では 7~25% と少ない<sup>16)</sup>。特に回腸や大腸では IgA2<sup>+</sup>PC が優位である<sup>17~20)</sup>。ヒト IgA2 が腸内細菌由来のヒンジ部特異的プロテアーゼの認識部位であるアミノ酸が欠失しプロテアーゼ耐性であることは<sup>20)</sup>、腸管免疫において有利に働くと考えられる。

パイエル板(Payer's patch: PP)と NALT の器官形成機序は大きく異なることが知られている。胎生期から PP では CD3<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> の inducer cells が増加し生後 3 週にかけて減少するのに対して、NALT では生後外来抗原刺激によりこの inducer cells が増加し生後 3 週間でピークを迎える<sup>21,22)</sup>。また、両者の器官形成にかかわる分子機序も異なっている<sup>22)</sup>。これらの事実は、粘膜における両者の基本的な役割や必要性が異なることを示唆する。

多量体免疫グロブリン受容体(polymeric immunoglobulin receptor: pIgR)は、粘膜で産生された IgA や IgM を粘膜面に運ぶ、粘膜分泌上皮細胞の basolateral 側に発現する蛋白である。この約 100kDa の transmembrane glycoprotein の切断された ectodomain 部分が secretory component(SC)である。GALT では lamina propria(LP)の PC から産生される IgA や IgM が、同時に産生される J 鎖によって dimeric IgA や

pentameric IgM を形成する。pIgR はこの J 鎖を含む多量体 IgA や IgM と容易に結合し、効率的にこれらを粘膜面に移送する。移送された多量体 IgA や IgM は粘膜面の粘液内で抗原をトラップし、非炎症的に粘膜免疫防御機構として働いている<sup>23,24)</sup>。

炎症性腸疾患では、LP において IgA が盛んに産生される一方で、炎症性に pIgR の発現・機能異常が起こるため、粘膜面への分泌が阻害される。そのため、LP で増加した粘膜型 IgA が血中に増加することが考えられている<sup>25)</sup>。事実、潰瘍性大腸炎や Crohn 病の炎症性腸疾患患者では血中の粘膜型 IgA の増加が指摘されている<sup>26)</sup>。Lymphotoxin  $\beta$  receptor(LT $\beta$ R)は粘膜リンパ組織の形成に必須とされる<sup>27)</sup>と同時に、小腸における IgA 産生に重要な働きをする<sup>28)</sup>。LIGHT は LT $\beta$ R のリガンドとして知られ、活性型 T 細胞上に発現する<sup>29)</sup>。LIGHT トランスジェニックマウス(LIGHT Tg)では、T 細胞上の LT $\beta$ R を介した LIGHT の持続刺激により、LP における IgA<sup>+</sup>PC の過剰誘導が起こると同時に、LT $\beta$ R からの刺激による MAdCAM-1 の発現増強によって炎症細胞の過剰流入が起こり、重篤な腸炎が惹起される<sup>26)</sup>。この腸管炎症に起因した pIgR の発現障害と過剰 IgA 産生により、粘膜に輸送されない粘膜型の多量体 IgA が循環血液中に移行・増加する。これら多量体 IgA は、腎臓に高い親和性を有することから、沈着し IgA 腎症が惹起される<sup>26)</sup>。一方で、Th2 サイトカインの偏倚は腸管における IgA の糖鎖修飾に関与している可能性があり、極端な炎症が起きなくとも転写活性異常など免疫の偏りが起こると、腎臓に対してより高い親和性を有する IgA は、腸管由来に血中に放出されると少量でも腎症を惹起する可能性がある<sup>30~32)</sup>。

このように、炎症に伴う pIgR の機能不全など、条件が整えば、腸管由来 IgA の糸球体沈着と腎症の誘導は理論的には可能である。しかしながら、臨床的に大部分の IgA 腎症患者には炎症性腸疾患や消化器症状などは認められず、腸管異常に伴ういわゆる二次性 IgA 腎症患者が全体に占める比率は低い。1970 年から 1980 年にかけて、小麦、ライ麦などの穀物の胚乳から生成されるたんぱく質の一種である gluten の不耐性と IgA 腎症発症に関する報告がなされ<sup>33,34)</sup>、セリアック病と IgA 腎症との関係が議論されてきた。セリアック病は、この gluten に対する不耐性により腸炎を発症する自己免疫疾患である。Coppo らのグループは、IgA 腎症患者では gluten に対する特異抗原が上昇していることを報告し<sup>35~37)</sup>、小麦などの穀物中に存在し、gluten を形成する糖たんぱく質の一つの gliadin を用い、IgA 腎症が実験的に誘導されることも報告した<sup>38,39)</sup>。最近では、Monteiro ら

のグループも同様に gliadin による実験的 IgA 腎症を報告している<sup>40)</sup>。このマウス IgA 腎症の誘導も基本的には LIGHT Tg と同様で、腸炎に基づく IgA の粘膜面への移送異常が考えられている。しかし、セリアック病では、腸管粘膜の apical 側に IgA の受容体の一つであるトランスフェリン受容体 (CD71) の発現が上昇し、粘膜面でこの CD71 に粘膜型 IgA-gliadin 免疫複合体が結合し、粘膜内に逆移送 (retrotranscytosis) され、それにより障害性の gliadin に再曝露され腸炎が増悪していることが示唆されている<sup>41)</sup>。セリアック病は、北欧における頻度が高く、アフリカ系黒人やヒスパニックに比べて白人に多いとされる。中国には少なく、これは HLA の違いによることが指摘されている<sup>42)</sup>。最近、スウェーデン Pharmalink 社が開発した腸管選択的ステロイド薬 (Nefecon) を IgA 腎症患者に対して用いた「NEFIGAN TRIAL」がヨーロッパ中心に行われ、良好な成績が米国腎臓病学会で報告された。この作用機序として、腸管の炎症抑制や腸内細菌叢の変化による免疫応答の変化などが議論されている。gliadin 感作によるセリアック病モデルマウスでは、probiotics の種類によって CD71 の発現や腸炎が抑制されることは、興味深い<sup>43)</sup>。しかし、最近の米国からの報告では、セリアック病と IgA 腎症の関連性に関して否定的な結果が示されていることや<sup>45)</sup>、そもそも本邦でセリアック病による IgA 腎症がきわめて稀である点などを考慮すると、セリアック病や炎症性腸疾患の IgA 腎症への関与は、少なくとも本邦の IgA 腎症に関していえば、限定的であると考えられる。

### NALT の病態への関与

ヒト NALT は、ワルダイエル咽頭輪を主体とする免疫誘導組織で、上気道と消化管の入り口に位置し、外来抗原に対する“1st barrier”として機能している。このワルダイエル咽頭輪は咽頭扁桃 (アデノイド)、耳管扁桃、口蓋扁桃、舌扁桃によって構成される。ヒトとマウスでは、NALT の部位や形態など解剖学的特徴が異なる<sup>22)</sup>。マウス NALT にはアデノイドや口蓋扁桃などはないが、鼻腔底に粘膜誘導リンパ組織が発達している。ヒト NALT における IgA<sup>+</sup>PC の 95% 以上は IgA1 産生型であり、GALT と大きく異なる<sup>23)</sup>。しかし、GALT 同様に NALT でも J 鎖により二量体化した IgA は、pIgR を介して粘膜面に分泌される<sup>16,20,23)</sup>。pIgR ノックアウトマウスに経鼻的にワクチン抗原感作を行うと、抗原特異的な IgA が血中に増加するため<sup>45)</sup>、NALT でも相対的な pIgR 機能不全が起こると、GALT 同様に血中に粘膜型

IgA が増加すると考えられる。その点で、ヒト慢性扁桃炎では、IgA<sup>+</sup>PC の J 鎖発現率が濾胞中心 (germinal center : GC)、濾胞外ともに低下する<sup>23,46)</sup>ことは、IgA 腎症に慢性扁桃炎の合併例が多い事実を考えると重要である。

ワルダイエル咽頭輪のなかでも口蓋扁桃は、深くかつ分枝した陰窩 (crypt) により、表面積を増加させ、積極的に外来抗原のサンプリングを行い、発達したリンパ濾胞にて B 細胞を抗原特異的免疫誘導する重要な働きを担っている。口蓋扁桃 GC にある Dark zone では、B 細胞の体細胞突然変異 (somatic hypermutation) とクローン増殖 (clonal expansion) が起こる。一方、Light zone では抗原選択と細胞増殖が起こり effector B 細胞や memory B 細胞が誘導され、抗原特異的な抗体産生が準備される。誘導された effector B 細胞は粘膜実効組織へ homing 後 PC に分化し、粘膜局所でさまざまなタイプの免疫グロブリンの産生を介して、粘膜防御機能を発揮する。

NALT と GALT で誘導された B 細胞では、その homing の傾向が大きく異なることが知られている<sup>24,47)</sup>。GALT で免疫誘導を受けた B 細胞は GALT に homing する傾向が強いのにに対して、NALT で誘導を受けた B 細胞は NALT や気管支関連粘膜組織 (bronchus-associated lymphoid tissue : BALT) に homing するばかりではなく、全身の粘膜・リンパ組織に homing し、免疫応答に広くかかわる傾向にある<sup>22,23)</sup>。こういった B 細胞の homing に関する“dichotomy (二分律)”は、それぞれで誘導される effector B 細胞の発現するインテグリンやケモカイン受容体パターンと、粘膜実効組織に発現する接着分子のパターンの組み合わせで規定されている<sup>24,47)</sup>。つまり、NALT を標的とした免疫感作は、上気道のみならず全身の抗原特異的免疫誘導を効率的に起こす一方で、PP を標的とした免疫感作は主に消化管粘膜の免疫防御に働くと考えられ<sup>22,23)</sup>、粘膜感作ワクチンなどに応用されている<sup>22,23,48)</sup>。

現在、糖鎖異常 IgA (GdIgA1) と内因性の抗 GdIgA1 抗体による GdIgA1 免疫複合体が、IgA 腎症を惹起する effector 分子であると考えられている<sup>49)</sup>。また、その診断、活動性評価などのバイオマーカーとしての臨床応用も進んでいる<sup>50~54)</sup>。われわれは、IgA 腎症患者では扁桃のみで血清 IgA 値は平均 9% 程度低下し、扁桃による低下の程度が大きい患者ほど扁桃治療の反応性が良いことを報告した<sup>55)</sup>。これは、低下した血清 IgA の一部に GdIgA1 が含まれることを示唆している。さらに検証するため、扁桃前後で GdIgA1 値を測定したところ、扁桃のみで GdIgA1 値が低下した患者では、扁桃後早期から有意に血尿が改善している

ことが確認された<sup>56)</sup>。これらの事実から、口蓋扁桃が GdIgA1 産生の主要部位である可能性が考えられる。このことを裏付けるように、IgA 腎症患者の口蓋扁桃では、IgA1 の糖鎖修飾にかかわる酵素発現の異常<sup>57,58)</sup>や、扁桃 B 細胞そのものが GdIgA1 を産生している<sup>59,60)</sup>ことも報告されている。われわれは、動物モデルおよびヒトにおける検討で、IgA 腎症の進展・重症度に自然免疫系が関与していることを示した<sup>61~63)</sup>。さらに外来抗原の共通分子構造 (pathogen-associated molecular patterns: PAMPS) を認識する “パターン認識受容体” の一つである Toll-like receptor (TLR) の、特に細菌やウイルスの非メチル化 DNA を認識する TLR9 が IgA 腎症の病態に深く関与することを報告した<sup>61)</sup>。扁桃のみで IgA および GdIgA1 値が低下する患者の口蓋扁桃では、TLR9 の発現が有意に増加していたことを確認し<sup>55,56)</sup>、NALT における異常 IgA 産生機序に外来抗原による自然免疫系の活性化も関与していることが考えられる。

IgA 腎症患者に対するワクチンによる抗原感作の研究から、IgA 腎症患者は新規の粘膜抗原に対しては “hyporesponder”<sup>64,65)</sup>である一方で、過去に経鼻粘膜感作を受けた粘膜抗原 (recall antigen) に対しては “hyperresponder” であり、この過剰応答は経口感作では誘導されないことや、抗原感作に対する過剰 IgA 産生は IgA1 であることが報告されている<sup>66~69)</sup>。これらの事実と、骨髄に粘膜型 IgA<sup>+</sup>PC 比率が増加していること<sup>8~10)</sup>、口蓋扁桃が GdIgA1 の主要供給源である可能性<sup>55~60)</sup>、粘膜感作 effector/memory B 細胞の “homing dichotomy” があること<sup>22,23)</sup>などを考慮すると、IgA 腎症では NALT 由来の責任 B 細胞が骨髄や全身のリンパ組織に保存されている(されやすい?)ことが考えられる。前述の検討で扁桃のみでは GdIgA1 が低下しなかった患者の大部分では、扁桃後少なくとも 2 週間以上の期間をあけて行った 1 回目のステロイドパルスで血清 GdIgA1 値が低下した<sup>56)</sup>。この事実は、口蓋扁桃外にも GdIgA1 産生部位が存在していることを示唆し、この仮説を裏付けている。

### NALT 活性化にかかわる分子機序

最近行われた IgA 腎症に関する genome-wide association study (GWAS) では、粘膜免疫・自然免疫の関与を示唆する locus が報告されている<sup>70)</sup>。特に、TNFSF13 が注目されている<sup>71)</sup>。TNFSF13 は B 細胞の分化誘導因子の一つで、T 細胞非依存性の IgA 産生や、IgA のクラススイッチなどにかか

わる a proliferation-inducing ligand (APRIL) をコードしている<sup>72)</sup>。IgA 患者では血中の APRIL 濃度が上昇しているとする報告<sup>73)</sup>もあることから、われわれは、表現型も遺伝制御においてもヒト IgA 腎症に類似した自然発症モデルである gddY マウス<sup>74,75)</sup>に対し、抗 APRIL 抗体を投与し、その役割を検討してみた。この中和抗体投与により、糸球体 IgA 沈着が抑制され腎症が改善することが確認され、APRIL が腎炎惹起性 IgA の産生に関与することが示された<sup>76)</sup>。

APRIL のヒト IgA 腎症への関与を検討するため、われわれは口蓋扁桃における APRIL 発現を解析した<sup>76)</sup>。IgA 腎症患者の口蓋扁桃では、慢性扁桃炎患者に比し、APRIL およびその受容体の発現が増加していることがわかった。APRIL 特異抗体を用いて染色したところ、IgA 腎症患者では慢性扁桃炎患者とは異なり、扁桃上皮下ばかりでなく GC 内での染色性が高く、さらに GC の APRIL 陽性率は腎症の重症度や扁桃の治療反応性とよく相関した。これに関連し、その APRIL 陽性率は扁桃後の血清中 GdIgA1 の減少率とも有意に相関していた。通常、APRIL や同じ TNF ファミリーである B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF) は、単球、マクロファージ、樹状細胞によって産生され、B 細胞の生存、分化、抗体産生に寄与する<sup>71)</sup>。しかし、驚くことに IgA 腎症患者の扁桃 GC の APRIL 陽性細胞のほとんどが CD19 陽性 B 細胞そのものであることが確認された<sup>76)</sup>。B 細胞自身が APRIL を産生することは、これまで B 細胞慢性リンパ性白血病の患者や SLE の患者で確認されている<sup>77,78)</sup>。この APRIL 陽性 B 細胞は、IgD 陰性の class switch をした IgA、IgG、IgM 陽性細胞であった。扁桃 GC では、IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>の founder 細胞が J 鎖を有する IgM や IgA 表出 B 細胞や、J 鎖のない IgA や IgG 表出 B 細胞、さらに “nonclassical switching” で J 鎖を有する IgD 表出 B 細胞などに分化する<sup>23)</sup>。J 鎖陽性の IgA<sup>+</sup>plasmablast の大部分は GC を出て、NALT の粘膜実効組織で多量体 IgA 産生 PC としてその分化を終了させるが、J 鎖陽性の IgA<sup>+</sup>plasmablast の一部は、扁桃外で濾胞外 PC に分化することがいわれている<sup>20)</sup>。こういった扁桃 GC の異常 APRIL<sup>+</sup>IgA<sup>+</sup>B 細胞が、扁桃あるいは扁桃外で PC に分化し、GdIgA1 の産生に寄与する可能性も考えられる。Smith らの報告によれば、IgA 腎症患者では IgD レベルの糖鎖修飾に異常がないことは興味深い<sup>79)</sup>。

非 IgA 腎症由来の扁桃 B 細胞を TLR9 のリガンドである unmethylated deoxycytidyl-deoxyguanosine oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) で慢性刺激すると、APRIL を発現誘導することも判明した。つまり、口蓋扁桃における外来抗原に

よる慢性刺激,あるいはTLR9の易活性化はAPRIL発現を強力に誘導している可能性が高い。事実, IgA腎症患者では口蓋扁桃および扁桃由来B細胞のTLR9発現量と, APRIL発現程度は有意に相関していた。TLR9刺激はB細胞のBAFF発現誘導にも関与することが知られている<sup>80)</sup>。BAFFトランスジェニックマウスはIgA腎症を発症する<sup>72)</sup>。しかし, このマウスは無菌状態で飼育すると発症しないことから, このBAFF誘導型腎症の発症のスイッチには外来抗原刺激が必要であることが示唆された<sup>72)</sup>。Gotoらは, IgA腎症患者の扁桃由来単核球をCpG-ODNで刺激すると, BAFFとIFN- $\gamma$ 産生が増強することを報告している<sup>81)</sup>。また, IgA腎症患者ではAPRILばかりではなく, BAFFの血中濃度も上昇している<sup>72)</sup>。BAFFの過剰発現は, 自己免疫疾患の発症にも深くかかわっている<sup>82)</sup>。自己免疫疾患の一部は扁桃の病巣感染症としても知られ, 扁桃摘除の治療効果も報告されていること<sup>83,84)</sup>は興味深い。一方で, APRILの過剰発現では自己免疫症状は誘発されないことから<sup>85)</sup>, 両者はともにB細胞の分化にかかわり, 受容体の多くを共有するなど類似しているが, その詳細な機能的差異は不明な点が多い<sup>82)</sup>。

マラリアワクチンなどの研究から, CpG-ODNをワクチンと同時に投与するとmemory B細胞の誘導が促進されることが知られている<sup>86)</sup>。ヒトのナイーブB細胞にはTLR9の発現はないが, 血中のmemory B細胞にはTLR9の発現がみられ, CpG-ODNに対する応答性を示す<sup>86)</sup>。また, ヒトのmemory B細胞はCpG-ODNの刺激でもPCに分化する<sup>87)</sup>。もし, 外来抗原によりAPRIL/BAFFを発現したGdIgA1産生にかかわるmemory B細胞や長寿命型PC(long-lived PC)が, IgA腎症患者の骨髄や全身のリンパ組織に増加していた場合, 特異抗原ばかりでなくTLR9活性化能を有した別種の感染でも過剰のIgA(GdIgA1)産生が誘導される可能性もある。APRILやBAFFを介した機序が中心的な役割を果たすのであれば, これらの分子標的治療は, 扁桃摘除や扁桃パルス療法に代わる治療として期待できるかもしれない。

## おわりに

IgA腎症の疾患定義はきわめてシンプルである。そのため, おそらくIgA腎症は異質性の高い(heterogenous)疾患であり, 原発性IgA腎症といえども異なる原因によっている可能性が高い。しかし, 本稿で議論した臨床的・基礎的事実は, (少なくとも, 本邦における)IgA腎症の主たる粘膜免疫異常の場合は, GALTよりもNALTであることを示唆する。今後, IgA腎症のNALTにおける異常とその分子機序

がさらに解明され, 分子標的治療薬を用いた, より副作用と侵襲が少ない“disease modifying therapy”が開発されることを期待したい。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

## 文献

1. Tomino Y, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H. Immunoglobulin A1 and IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1981; 305: 1159-1160.
2. Tomino Y, Sakai H, Miura M, Endoh M, Nomoto Y. Detection of polymeric IgA in glomeruli from patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 419-425.
3. Monteiro RC, Halbwachs-Mecarelli L, Roque-Barreira MC, Noel LH, Berger J, Lesavre P. Charge and size of mesangial IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985; 28: 666-671.
4. Bene MC, Faure G, Duheille J. IgA nephropathy: characterization of the polymeric nature of mesangial deposits by *in vitro* binding of free secretory component. *Clin Exp Immunol* 1982; 47: 527-534.
5. Suzuki Y, Tomino Y. The mucosa-bone-marrow axis in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 70-79.
6. Harper SJ, Feehally J. The pathogenic role of immunoglobulin A polymers in immunoglobulin A nephropathy. *Nephron* 1993; 65: 337-345.
7. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int* 2014; 86: 905-914.
8. van den Wall Bake AW, Daha MR, Evers-Schouten J, van Es LA. 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.
9. van den Wall Bake AW, Daha MR, Radl J, Haaijman JJ, Van der Ark A, Valentijn RM, van Es LA. The bone marrow as production site of the IgA deposited in the kidneys of patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1988; 72: 321-325.
10. Harper SJ, Allen AC, Pringle JH, Feehally J. Increased dimeric IgA producing B cells in the bone marrow in IgA nephropathy determined by *in situ* hybridisation for J chain mRNA. *J Clin Pathol* 1996; 49: 38-42.
11. Sakai O. IgA nephropathy: current concepts and feature trends. *Nephrology* 1997; 3: 2-3.
12. van den Wall Bake AW, Daha MR, van Es LA. Immunopathogenetic aspects of IgA nephropathy. *Nephrologie* 1989; 10: 141-145.
13. Suzuki H, Suzuki Y, Aizawa M, Yamanaka T, Kihara M, Pang H, Horikoshi S, Tomino Y. Th1 polarization in murine IgA nephropathy directed by bone marrow-derived cells. *Kidney Int* 2007; 72: 319-327.
14. Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, Pang H, Kihara M, Nakata J,

- Yamaji K, Horikoshi S, Tomino Y. Uncoupling of glomerular IgA deposition and disease progression in alymphoplasia mice with IgA nephropathy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e95365.
15. Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. Experimental evidence of cell dissemination playing a role in pathogenesis of IgA nephropathy in multiple lymphoid organs. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 320–326.
  16. Brandtzaeg P, Johansen FE. Mucosal B cells : phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev* 2005 ; 206 : 32–63.
  17. Crago SS, Kutteh WH, Moro I, Allansmith MR, Radl J, Haaijman JJ, Mestecky J. Distribution of IgA1-, IgA2-, and J chain-containing cells in human tissues. *J Immunol* 1984 ; 132 : 16–18.
  18. Jonard PP, Rambaud JC, Dive C, Vaerman JP, Galian A, Delacroix DL. Secretion of immunoglobulins and plasma proteins from the jejunal mucosa. Transport rate and origin of polymeric immunoglobulin A. *J Clin Invest* 1984 ; 74 : 525–535.
  19. Kett K, Brandtzaeg P, Radl J, Haaijman JJ. Different subclass distribution of IgA-producing cells in human lymphoid organs and various secretory tissues. *J Immunol* 1986 ; 136 : 3631–3635.
  20. Brandtzaeg P, Baekkevold ES, Farstad IN, Jahnsen FL, Johansen FE, Nilsen EM, Yamanaka T. Regional specialization in the mucosal immune system : what happens in the microcompartments? *Immunol Today* 1999 ; 20 : 141–151.
  21. Fukuyama S, Hiroi T, Yokota Y, Rennert PD, Yanagita M, Kinoshita N, Terawaki S, Shikina T, Yamamoto M, Kuroyo Y, Kiyono H. Initiation of NALT organogenesis is independent of the IL-7R, LTbetaR, and NIK signaling pathways but requires the Id2 gene and CD3(-)CD4(+)CD45(+) cells. *Immunity* 2002 ; 17 : 31–40.
  22. Kiyono H, Fukuyama S. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol* 2004 ; 4 : 699–710.
  23. Brandtzaeg P. Potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 1595–604.
  24. Brandtzaeg P. Secretory IgA : designed for anti-microbial defense. *Front Immunol* 2013 ; 4 : 1–17.
  25. Arsenescu R, Bruno ME, Rogier EW, Stefka AT, McMahan AE, Wright TB, Nasser MS, de Villiers WJ, Kaetzel CS. Signature biomarkers in Crohn's disease : toward a molecular classification. *Mucosal Immunol* 2008 ; 1 : 399–411.
  26. Wang J, Anders RA, Wu Q, Peng D, Cho JH, Sun Y, Karaliukas R, Kang HS, Turner JR, Fu YX. Dysregulated LIGHT expression on T cells mediates intestinal inflammation and contributes to IgA nephropathy. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 826–835.
  27. Fütterer A, Mink K, Luz A, Kosco-Vilbois MH, Pfeffer K. The lymphotoxin beta receptor controls organogenesis and affinity maturation in peripheral lymphoid tissues. *Immunity* 1998 ; 9 : 59–70.
  28. Kang HS, Chin RK, Wang Y, Yu P, Wang J, Newell KA, Fu YX. Signaling via LTbetaR on the lamina propria stromal cells of the gut is required for IgA production. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 576–582.
  29. Mauri DN, Ebner R, Montgomery RI, Kochel KD, Cheung TC, Yu GL, Ruben S, Murphy M, Eisenberg RJ, Cohen GH, Spear PG, Ware CF. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator. *Immunity* 1998 ; 8 : 21–30.
  30. Chintalacharuvu SR, Yamashita M, Bagheri N, Blanchard TG, Nedrud JG, Lamm ME, Tomino Y, Emancipator SN. T cell cytokine polarity as a determinant of immunoglobulin A (IgA) glycosylation and the severity of experimental IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 2008 ; 153 : 456–462.
  31. Gesualdo L, Lamm ME, Emancipator SN. Defective oral tolerance promotes nephritogenesis in experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. *J Immunol* 1990 ; 145 : 3684–3691.
  32. Yamanaka T, Tamauchi H, Suzuki Y, Suzuki H, Horikoshi S, Terashima M, Iwabuchi K, Habu S, Okumura K, Tomino Y. Release from Th1-type immune tolerance in spleen and enhanced production of IL-5 in Peyer's patch by cholera toxin B induce the glomerular deposition of IgA. *Immunobiology* 2016 ; 221 : 577–585.
  33. Helin H, Mustonen J, Reunala T, Pasternack A. IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Arch Pathol Lab Med* 1983 ; 107 : 324–327.
  34. Katz A, Dyck RF, Bear RA. Celiac disease associated with immune complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979 ; 11 : 39–44.
  35. Coppo R, Basolo B, Rollino C, Roccatello D, Martina G, Amore A, Piccoli G. Dietary gluten and primary IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1167–1168.
  36. Coppo R, Basolo B, Rollino C, Roccatello D, Martina G, Amore A, Bongiorno G, Piccoli G. Mediterranean diet and primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1986 ; 26 : 72–82.
  37. Coppo R, Amore A, Roccatello D, Gianoglio B, Molino A, Piccoli G, Clarkson AR, Woodroffe AJ, Sakai H, Tomino Y. IgA antibodies to dietary antigens and lectin-binding IgA in sera from Italian, Australian, and Japanese IgA nephropathy patients. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 480–487.
  38. Coppo R, Mazzucco G, Martina G, Roccatello D, Amore A, Novara R, Bargoni A, Piccoli G, Sena LM. Gluten-induced experimental IgA glomerulopathy. *Lab Invest* 1989 ; 60 : 499–506.
  39. Coppo R, Amore A, Roccatello D. Dietary antigens and primary immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 2 : S173–180.
  40. Papista C, Lechner S, Ben Mkaddem S, LeStang MB, Abbad L, Bex-Coudrat J, Pillebout E, Chemouny JM, Jablonski M, Flamant M, Daugas E, Vrtovsnik F, Yianguou M, Berthelot L, Monteiro RC. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 276–285.

41. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, Ben-Khalifa K, Dugave C, Tamouza H, van Niel G, Bouhnik Y, Lamarque D, Chaussade S, Malamut G, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Monteiro RC, Heyman M. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 143–154.
42. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ* 2015 ; 351 : h4347
43. Papista C, Gerakopoulos V, Kourelis A, Sounidaki M, Kontana A, Berthelot L, Moura IC, Monteiro RC, Yiangou M. Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics. *Lab Invest* 2012 ; 92 : 625–635.
44. Moeller S, Canetta PA, Taylor AK, Arguelles-Grande C, Snyder H, Green PH, Kiryluk K, Alaedini A. Lack of serologic evidence to link IgA nephropathy with celiac disease or immune reactivity to gluten. *PLoS One* 2014 ; 9 : e94677
45. Asahi Y, Yoshikawa T, Watanabe I, Iwasaki T, Hasegawa H, Sato Y, Shimada S, Nanno M, Matsuoka Y, Ohwaki M, Iwakura Y, Suzuki Y, Aizawa C, Sata T, Kurata T, Tamura S. Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knock-out mice immunized intranasally with adjuvant-combined vaccines. *J Immunol* 2002 ; 168 : 2930–2938.
46. Korsrud FR, Brandtzaeg P. Immunohistochemical evaluation of J-chain expression by intra- and extra-follicular immunoglobulin-producing human tonsillar cells. *Scand J Immunol* 1981 ; 13 : 271–280.
47. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol* 2008 ; 1 : 11–22.
48. Pabst R. Mucosal vaccination by the intranasal route. Nose-associated lymphoid tissue (NALT) – Structure, function and species differences. *Vaccine* 2015 ; 33 : 4406–4413.
49. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, Wyatt RJ, Scolari F, Mestecky J, Gharavi AG, Julian BA. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1795–1803.
50. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One* 2014 ; 9 : e98081.
51. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 770–777.
52. Yasutake J, Suzuki Y, Suzuki H, Hiura N, Yanagawa H, Makita Y, Kaneko E, Tomino Y. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 1315–1321.
53. Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y. Diagnosis and activity assessment of immunoglobulin A nephropathy : current perspectives on noninvasive testing with aberrantly glycosylated immunoglobulin A-related biomarkers. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014 ; 7 : 409–414.
54. Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy-optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan targeting. *Expert Opin Biol Ther* 2015 ; 15 : 583–593.
55. Sato D, Suzuki Y, Kano T, Suzuki H, Matsuoka J, Yokoi H, Horikoshi S, Ikeda K, Tomino Y. Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1090–1097.
56. Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e89707.
57. Chen X, Liu H, Peng Y, He L, Zhang Y, Xie Y, Peng X, Liu C, Liu F. Expression and correlation analysis of IL-4, IFN- $\gamma$  and Fc $\alpha$ RI in tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy. *Cell Immunol* 2014 ; 289 : 70–75.
58. He L, Peng Y, Liu H, Yin W, Chen X, Peng X, Shao J, Liu Y, Liu F. Activation of the interleukin-4/signal transducer and activator of transcription 6 signaling pathway and homeodomain-interacting protein kinase 2 production by tonsillar mononuclear cells in IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2013 ; 38 : 321–332.
59. Horie A, Hiki Y, Odani H, Yasuda Y, Takahashi M, Kato M, Iwase H, Kobayashi Y, Nakashima I, Maeda K. IgA1 molecules produced by tonsillar lymphocytes are under-O-glycosylated in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 486–496.
60. Inoue T, Sugiyama H, Hiki Y, Takiue K, Morinaga H, Kitagawa M, Maeshima Y, Fukushima K, Nishizaki K, Akagi H, Narimatsu Y, Narimatsu H, Makino H. Differential expression of glyco-genes in tonsillar B lymphocytes in association with proteinuria and renal dysfunction in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2010 ; 136 : 447–455.
61. Suzuki H, Suzuki Y, Narita I, Aizawa M, Kihara M, Yamanaka T, Kanou T, Tsukaguchi H, Novak J, Horikoshi S, Tomino Y. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2384–2395.
62. Kajiyama T, Suzuki Y, Kihara M, Suzuki H, Horikoshi S, Tomino Y. Different pathological roles of toll-like receptor 9 on mucosal B cells and dendritic cells in murine IgA nephropathy. *Clin Dev Immunol* 2011 ; 2011 : 819646.
63. Maiguma M, Suzuki Y, Suzuki H, Okazaki K, Aizawa M, Muto M, Tomino Y. Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e90558.
64. de Fijter JW, Eijgenraam JW, Braam CA, et al. Deficient IgA1 immune response to nasal cholera toxin subunit B in primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 50 : 952–961.

65. Roodnat JI, de Fijter JW, van Kooten C, et al. Decreased IgA1 response after primary oral immunization with live typhoid vaccine in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 353–359.
66. Layward L, Finnemore AM, Allen AC, et al. Systemic and mucosal IgA responses to systemic antigen challenge in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1983 ; 69 : 306–313.
67. 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.
68. Layward L, Allen AC, Hattersley JM, et al. Elevation of IgA in IgA nephropathy is localized in the serum and not saliva and is restricted to the IgA1 subclass. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 25–28.
69. Leinikki PO, Mustonen J, Pasternack A. Immune response to oral polio vaccine in patients with IgA glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1987 ; 68 : 33–38.
70. Yu XQ, Li M, Zhang H, Low HQ, Wei X, Wang JQ, Sun LD, Sim KS, Li Y, Foo JN, Wang W, Li ZJ, Yin XY, Tang XQ, Fan L, Chen J, Li RS, Wan JX, Liu ZS, Lou TQ, Zhu L, Huang XJ, Zhang XJ, Liu ZH, Liu JJ. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 2011 ; 44 : 178–182.
71. Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunol Rev* 2011 ; 244 : 115–133.
72. McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C, Papandile A, Poreci U, Porfilio EA, Ward L, Lawson MA, Macpherson AJ, McCoy KD, Pei Y, Novak L, Lee JY, Julian BA, Novak J, Ranger A, Gommerman JL, Browning JL. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 3991–4002.
73. Suzuki H, Suzuki Y, Yamanaka T, Hirose S, Nishimura H, Toei J, Horikoshi S, Tomino Y. 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.
74. Okazaki K, Suzuki Y, Otsuji M, Suzuki H, Kihara M, Kajiyama T, Hashimoto A, Nishimura H, Brown R, Hall S, Novak J, Izui S, Hirose S, Tomino Y. Development of a model of early-onset IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1364–1374.
75. Kim YG, Alvarez M, Suzuki H, Hirose S, Izui S, Tomino Y, Huard B, Suzuki Y. Pathogenic role of a proliferation-inducing ligand (APRIL) in murine IgA nephropathy. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0137044.
76. Muto ASN abstract Muto M, Suzuki Y, Huard B, Joh K, Suzuki H, Izui S, Tomino Y. Aberrant APRIL expression in tonsillar germinal center B cells in IgA nephropathy. (FP304) 2015 52nd ERA-EDTA (London) (Abstract) (submitted to)
77. Kern C, Cornuel JF, Billard C, Tang R, Rouillard D, Stenou V, Defrance T, Ajchenbaum-Cymbalista F, Simonin PY, Feldblum S, Kolb JP. Involvement of BAFF and APRIL in the resistance to apoptosis of B-CLL through an autocrine pathway. *Blood* 2004 ; 103 : 679–688
78. Chu VT, Enghard P, Schürer S, Steinhauser G, Rudolph B, Riemekasten G, Berek C. Systemic activation of the immune system induces aberrant BAFF and APRIL expression in B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2083–2093.
79. Smith AC, de Wolff JF, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgD in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1192–1199.
80. Abu-Rish EY, Amrani Y, Browning MJ. Toll-like receptor 9 activation induces expression of membrane-bound B-cell activating factor (BAFF) on human B cells and leads to increased proliferation in response to both soluble and membrane-bound BAFF. *Rheumatology (Oxford)* 2013 ; 52 : 1190–1201.
81. Goto T, Bandoh N, Yoshizaki T, Nozawa H, Takahara M, Ueda S, Hayashi T, Harabuchi Y. Increase in B-cell-activation factor (BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyl-deoxyguanosine oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2008 ; 126 : 260–269.
82. Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 491–502.
83. Kimura T, Fujiwara K, Kuki K, Hayashi Y, Tabata T. HLA-DR antigen expression in tonsillar epithelium. With special reference to focal infection. *Acta Otolaryngol* 1990 ; 110 : 459–465.
84. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Gudjonsson JE, Johnston A. Psoriasis--as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol* 2009 ; 30 : 494–501.
85. Dillon SR, Gross JA, Ansell SM, Novak AJ. An APRIL to remember : novel TNF ligands as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 2006 ; 5 : 235–246.
86. Crompton PD, Mircetic M, Weiss G, Baughman A, Huang CY, Topham DJ, Treanor JJ, Sanz I, Lee FE, Durbin AP, Miura K, Narum DL, Ellis RD, Malkin E, Mullen GE, Miller LH, Martin LB, Pierce SK. The TLR9 ligand CpG promotes the acquisition of *Plasmodium falciparum*-specific memory B cells in malaria-naive individuals. *J Immunol* 2009 ; 182 : 3318–3326.
87. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science* 2002 ; 298 : 2199–2202.