

## 腸管粘膜免疫異常と腸腎連関

The possibility of a kidney-gut axis based on dysregulation of the mucosal immune response

狩野俊樹 鈴木 仁 鈴木祐介

Toshiki KANO, Hitoshi SUZUKI, and Yusuke SUZUKI

### はじめに

近年、腸管は食物の消化吸收のみならず、免疫担当臓器としても注目されている。腸管粘膜は多種多様な外来抗原に曝されており、その排除には腸管免疫系が重要である。腸内細菌が腸管免疫系の形成・維持に重要な役割を担っていることは、さまざまな動物実験や次世代シーケンサーの普及により腸内細菌が同定可能になったことで明らかになってきた。さらには、腸内細菌叢の構成異常、いわゆる“dysbiosis”と腎疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチや糖尿病などさまざまな疾患の発症との関係性も示唆されている<sup>1)</sup>。本稿では、腸内細菌叢の腸管免疫の発達や制御における相互作用、腸内細菌叢と全身疾患、腎疾患の関与について概説する。

### 腸内細菌叢と免疫系

ヒトの腸管には約 1,000 種、100 兆個の細菌が存在し、その重量は成人では 1.5 kg に上るとされているが、無菌環境で飼育され、体内および体表に微生物が存在しない Germ free 動物の作製や、Germ free 動物に特定の菌のみを植菌する“ノトバイオートシステム”の進歩により、ある特定の細菌が免疫系の発達に重要な役割を担っていることがわかってきた。Germ free マウスでは specific pathogen free (SPF) 環境下で飼育されたマウス (SPF マウス) に比較して、腸管での獲得免疫系の応答の場として重要な消化管関連リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue : GALT) である腸間膜リンパ節、Peyer 板、孤立性リンパ濾胞 (ILF) などのリンパ組織のサイズが小さく未熟である。また、細菌の排除に

働く杯細胞や Paneth 細胞の数も少なくなっており、小腸の上皮細胞層に入り込んでいるリンパ球である上皮内リンパ球 (intestinal intraepithelial lymphocytes : IELs) や、粘膜固有層に存在するエフェクター T 細胞である Th1, Th17 細胞、免疫抑制に働く制御性 T 細胞 (Treg) なども減少している。さらに、通常、Peyer 板などの胚中心や粘膜固有層で IgA クラススイッチが行われるが、このクラススイッチを引き起こす形質細胞数や管腔内の IgA 量はともに減少している。これらのことから、GALT の形成には腸内細菌からの刺激が必要であることが明らかとなっている<sup>2,3)</sup>。

### 腸内細菌と免疫細胞との相互作用

#### 1. Th17 細胞

小腸粘膜固有層ではヘルパー T 細胞が恒常的に存在し、特に Th17 細胞が産生する IL-17A, IL-17F, IL-22 は好中球の遊走、上皮細胞からの抗菌ペプチドの分泌など、病原細菌や真菌に対する感染防御において重要な役割を果たしている。その一方で、Th17 細胞の過剰な活性化は、関節リウマチ、多発性硬化症や炎症性腸疾患など自己免疫性疾患にかかわることが報告されている<sup>4,5)</sup>。Th17 細胞は Th0 細胞から TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) および IL-6 の刺激により分化・誘導され、それらの刺激により誘導されたマスター転写因子である ROR $\gamma$ t (RAR-related orphan receptor  $\gamma$ t) および ROR $\alpha$  の活性化が、Th17 細胞特異的エフェクターサイトカインである IL-17 の転写を直接制御する。さらに IL-21 刺激により Th17 細胞分化は増強し、樹状細胞などから産生される IL-23 刺激により Th17 細胞は最終分化すると考えられている<sup>6)</sup>。

SPF マウスでは、Th17 細胞は恒常的に小腸粘膜固有層に非常に多く存在するが、Germ free マウスあるいは抗生物質

を投与したマウスにおいては、その数が激減している<sup>7)</sup>。Germ free マウスに SPF マウスの腸内細菌を定着させると小腸 Th17 細胞も SPF マウスと同等レベルまで増加する<sup>8)</sup>ことから、Th17 細胞の分化誘導には腸内細菌の存在が重要であると考えられる。腸内細菌による Th17 細胞の誘導機構はいまだ十分には明らかになっていないが、細菌由来のフラジェリンあるいは非メチル化 DNA による Toll-like receptor (TLR) 5, TLR9 を介したシグナル伝達の関与などが報告されている<sup>9)</sup>。また、哺乳類、鳥類、爬虫類、魚類、昆虫など広範囲の生物種の腸に強く接着して存在し、分節構造を有した繊維状の形態を持つ segmented filamentous bacteria (SFB) と呼ばれる細菌が存在し、特に腸管における Th17 細胞は、少なくとも SFB により強く誘導される。実際に、SFB のみを Germ free マウスに定着させると腸管 Th17 細胞の強い増加が確認された<sup>10)</sup>。SFB による Th17 細胞の誘導機構はまだ十分には明らかになっていないが、SFB が上皮細胞に沈着すると急性期蛋白質の一種である血清アミロイド A (SAA) などの発現上昇が惹起されることが報告されている<sup>10)</sup>。その結果、粘膜固有層に存在する樹状細胞やマクロファージから IL-6 や IL-23 の産生が促進され、Th17 細胞の分化や増殖が促進される<sup>10)</sup>。また SFB 以外にも、出血性大腸炎を惹起する *Enterohemorrhagic Escherichia coli* や、マウスの腸管病原細菌で腸管の粘膜に接着、増殖し大腸炎を引き起こす *Citrobacter rodentium* といった菌も Th17 細胞を分化誘導することがわかってきている<sup>11,12)</sup>。

## 2. 制御性 T 細胞

腸管における免疫応答を抑制する細胞の代表として、Foxp3 陽性の制御性 T 細胞 (Treg 細胞) があげられる。Treg 細胞は、自己抗原に対する免疫不応答性の維持や、宿主にとって有害な過剰免疫応答に対して抑制的に働く。Germ free マウスにおいて大腸 Treg 細胞数が顕著に減少していることから、腸内細菌の存在が Treg 細胞の分化や増殖に大きく貢献していると考えられる。腸管粘膜固有層においてはその割合が非常に高く、CD4 陽性 T 細胞の 30% 以上に達する。Honda らのグループは、特定の細菌株を定着させたさまざまなノトバイオームマウスを比較し、*Clostridiales cluster IV* および *XIVa* に属する菌種を定着させたノトバイオームマウスにおいて、大腸 Treg の細胞数が通常飼育マウスのレベルまで増加することを見出している<sup>13,14)</sup>。さらに、この Treg 分化誘導活性は、*Clostridiales cluster IV* および *XIVa* などの微生物発酵によって産生される代謝産物である酪酸が関与していることが複数の研究グループによって明らかになった<sup>15)</sup>。酪酸は短鎖脂肪酸の一つであり、腸管上

皮細胞のエネルギー源としての利用や腸管バリアを高めるだけでなく、TGF- $\beta$  を産生し、また T 細胞に直接働くことで Treg を誘導する。また、腸内細菌マウスだけでなく、ヒトの消化管にも Treg 細胞誘導能を持つ細菌が確認されており、炎症性腸疾患患者やアトピー性皮膚炎患者においてこの酪酸産生菌が減少していること<sup>16)</sup>は非常に興味深い。さらに、腸管に *Clostridium* に属する細菌が豊富に存在するマウスは大腸 Treg 細胞が多いことがわかっており、腸炎に対して抵抗性を持つだけでなく、全身性の IgE 応答、アレルギー応答も抑制された状態にある。このことは、腸管において誘導された Treg が腸管にとどまらず、全身の病態にかかわっている可能性も示唆している。

## 3. IgA 抗体

腸管管腔からは 1 日 4~5 g もの IgA 抗体が分泌されており、ヒトにおいては IgG に次いで 2 番目に産生量が多い。分泌型 IgA は粘膜固有層に存在する IgA 産生細胞により二量体として産生されるが、SFB, *Clostridium* 属などでその分泌誘導が促進されることが判明している<sup>17)</sup>。腸内細菌叢と宿主の間には密接な相互関係があり、このような腸管細菌叢から腸管免疫システムへの影響もあるが、その一方、腸内免疫システムによる腸内細菌の制御も重要である。実際に、IgA 抗体が欠損した activation-induced cytidine deaminase (AID) 欠損マウスでは、嫌気性細菌、特に SFB の数が増加することが報告されている<sup>18)</sup>。腸管で産生される IgA は、主に Peyer 板や腸間膜リンパ節の胚中心で産生され、末梢の成熟 B 細胞がある特定抗原に対して体細胞突然変異を経た高親和性 IgA 抗体と、腸管粘膜下に存在する B 細胞によって産生される低親和性 IgA 抗体の 2 種類があると考えられているが、この高親和性の IgA 抗体が腸内細菌叢のバランスを維持するうえで重要であるとされる<sup>19,20)</sup>。最近の報告では、これらの腸管 IgA 抗体が認識し結合する菌はいわゆる dysbiosis の原因菌であり、IgA 抗体が積極的にこれらの細菌を抑制するという考えが提唱されている<sup>21)</sup>。

## 腸管免疫と腎臓

近年、偽膜性腸炎を引き起こす *Clostridium difficile* 感染症に対して、健常人の腸内細菌を移植する便移植治療が一定の効果を示している。腸内細菌叢が潰瘍性大腸炎や Crohn 病など腸を主病変とする疾患に影響を及ぼすだけでなく、全身のさまざまな疾患の発症・増悪に寄与していることが明らかになってきた。例えば、多発性硬化症の動物実験モデルである experimental autoimmune encephalomyeli-

tis(EAE)マウスは、Germ free マウスにすると発症しないが、さらに Germ free マウスに SPF マウスの腸内細菌を定着させると EAE を発症する<sup>22)</sup>。さらに、関節リウマチの動物実験モデルである KB×N マウスでは、無菌状態で飼育すると関節炎を発症せず、SFB のみを定着させると関節炎を発症することから、SFB によって Th17 細胞が誘導され関節炎を発症すると考えられている<sup>23)</sup>。そのほか、気管支喘息や糖尿病においても腸内細菌と疾患活動性との密接な関連が指摘されている<sup>24)</sup>。

腎臓においては、慢性腎臓病(CKD)と腸内細菌叢の構成異常による悪循環である「腸腎連関」の病態が近年提唱されている<sup>25)</sup>。CKD 患者においては、乳酸や短鎖脂肪酸を産生し、宿主に有益な *Bifidobacteria* や *Lactobacillaceae* が減少し、通常では大腸に 0.1% 程度しかいない *Enterobacteriaceae* などの菌が増加することが報告されている。このような腸内細菌叢の変化はその代謝産物にも影響を及ぼし、インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸、トリメチルアミン N-オキシドといった尿毒素が、腎不全の増悪、心血管イベントや死亡率と関連すると考えられている。また CKD 患者では、尿毒素により細胞接着因子である claudin-1, occludin, zonaoccludens が低下し、腸管壁の透過性が亢進(leaky gut)しているといわれている<sup>25)</sup>。Wang らは尿毒症のラットにおいて、腸管内の細菌が腸間膜リンパ節、肝臓、脾臓にトランスロケートし、IL-6, CRP 上昇をきたすと報告し<sup>26)</sup>、McIntyre らも、CKD の増悪に伴い血中 endotoxin や lipopolysaccharide(LPS)が高値になることを報告している<sup>27)</sup>。これらのことから、腸内免疫細胞が種々のサイトカインや LPS/TLR4 などを介して CKD を増悪させることが示唆される。

さらに Christian らは、Th17 細胞を発現する *Il17a* fate reporter mice に腎毒性のヒツジ血清を腹腔内注射し、crescentic glomerulonephritis(cGN)を発症させたモデルを用いて、腸管由来の Th17 細胞が腎臓に移動して cGN を惹起することや、この移動には SIP Receptor 1 や CCR6/CCL20 などのケモカインを介することを示した。また、腸管における Th17 細胞を惹起する *Citrobacter rodentium* を感染させることで、腎臓における半月体形成や尿細管間質障害を増悪させることも明らかとなった。さらに、Germ free 環境では SPF 環境に比較して、腎臓内の Th17 細胞が有意に減少しており、4 種の抗生物質を用いたカクテル療法で腸内細菌を死滅させることで Th17 細胞を減少させ、半月体形成や尿細管間質障害を軽減させることも明らかにした<sup>28)</sup>。

IgA 腎症発症における腸管免疫との関連が注目されており、腸管選択的ステロイド薬(Nefecon, Pahrmlink 社)が IgA

腎症に対して有効であることが 2015 年の米国腎臓学会で報告された。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。ヨーロッパにおいては、グルテンに対する不耐性により腸炎を発症するセリアック病と IgA 腎症との合併症例が多く報告されている<sup>29)</sup>。セリアック病では、グルテンに含まれる  $\alpha 2$ -gliadin peptide p31 ~ 43 を抗原として、TLR4 などを介した自然免疫の活性化により腎症が増悪する可能性が指摘されている<sup>30)</sup>。また、ヒト IgA1-CD89 表現型 IgA 腎症モデルマウスにおいて、グルテンフリー食により糸球体 IgA 沈着が抑制されたという報告<sup>31)</sup>や、ヒトにおいてもグルテンフリー食により gliadin に対する特異的 IgA や IgA 免疫複合体の低下を認めたという報告<sup>32)</sup>もあり、消化管において gliadin などの外来抗原が、IgA 腎症の発症・進展にかかわっている可能性が示された。しかし、本邦や米国からは否定的な報告もあり、一定の見解は得られていない<sup>33)</sup>。

これまでに Th1 や Th2 の極性偏位のどちらが IgA 腎症の発症・進展にかかわっているかが論じられてきた。われわれは、Th2 の極性偏位に深くかか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 マウスを用いて検討したところ、アジュバンドとともに OVA を経口粘膜投与することで IgA 腎症が誘導可能であった。これは、GALT の免疫誘導組織の一つである Peyer 板において、粘膜抗原感作により IL-5 などのサイトカインが放出されることで、粘膜免疫寛容の破綻が生じ、IgA 沈着を誘導するものと考えられた。そして、粘膜免疫寛容の破綻には Th2 への極性偏位が重要であることが示唆された<sup>34)</sup>。

近年、genome-wide association study(GWAS)などの結果から、IgA 腎症の発症・増悪に B 細胞の分化誘導因子で TNF super family ligand である a proliferation-inducing ligand (APRIL)や B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family(BAFF)の関与が示唆されている。BAFF トランスジェニックマウスは IgA 腎症を発症するが、Germ free 環境で飼育すると発症しないことがわかった<sup>35)</sup>。しかし、全身のリンパ組織には GALT だけでなく、鼻咽頭関連リンパ組織(NALT)もあるため、どの粘膜関連リンパ組織において IgA 腎症を惹起するかは議論がある。われわれの検討によると、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、その発現量が疾患重症度と相関することが明らかになったことや、また扁桃 B 細胞の APRIL の発現誘導には、自然免疫系を介した外来抗原刺激が必要であることなどから

も、GALTよりもNALTの関与の重要性が指摘される<sup>36)</sup>。

## おわりに

腸内細菌叢と宿主とは、たった1層の上皮細胞により隔てられ、共生により恒常性を維持している。近年、腸内細菌叢の構成異常がさまざまな自己免疫疾患や代謝疾患の発症・増悪に関与していることがわかってきているが、特に腎疾患における研究はまだ少ない。今後、腸内細菌叢・腸管免疫と腎疾患との病態を明らかにすることで、腸管をターゲットとした新たな治療薬の開発が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文献

- Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014 ; 16 : 1024-1033.
- Gordon HA, Bruckner-Kardoss E, Wostmann BS. Aging in germ-free mice : life tables and lesions observed at natural death. *J Gerontol* 1966 ; 21 : 380-387.
- Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008 ; 456 : 507-510.
- Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer EG, Abramson SB, Huttenhower C, Littman DR. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013 ; 2 : e01202.
- Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wiekowski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003 ; 744-748.
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009 ; 27 : 485-517.
- Horai R, Zárate-Bladés CR, Dillenburger-Pilla P, Chen J, Kielcewski JL, Silver PB, Jittayasothorn Y, Chan CC, Yamane H, Honda K, Caspi RR. Microbiota-dependent activation of an autoreactive T cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site. *Immunity* 2015 ; 43 : 343-353.
- Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008 ; 4 : 337-349.
- Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, Yang BG, Jung YJ, et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 769-776.
- Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009 ; 139 : 485-498.
- Sano T, Huang W, Hall JA, Yang Y, Chen A, Gavzy SJ, Lee JY, Ziel JW, Miraldi ER, Domingos AI, Bonneau R, Littman DR. An IL-23R/IL-22 circuit regulates epithelial serum amyloid A to promote local effector Th17 responses. *Cell* 2015 ; 163 : 381-393.
- Atarashi K, Tanoue T, Ando M, Kamada N, Nagano Y, Narushima S, Suda W, Imaoka A, Setoyama H, Nagamori T, Ishikawa E, Shima T, Hara T, Kado S, Jinnohara T, Ohno H, Kondo T, Toyooka K, Watanabe E, Yokoyama S, Tokoro S, Mori H, Noguchi Y, Morita H, Ivanov II, Sugiyama T, Nuñez G, Camp JG, Hattori M, Umesaki Y, Honda K. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell* 2015 ; 163 : 367-380.
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011 ; 331 : 337-341.
- Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature* 2013 ; 500 : 232-236.
- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013 ; 504 : 446-450.
- Daniel N, Frank, Allison L, St. Amand, Robert A, Feldman, Edgar C, Boedeker, Noam Harpaz, and Norman R. Pace : Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 13780-13785.
- Umesaki Y, Setoyama H, Matsumoto S, Imaoka A, Itoh K. Differential roles of segmented filamentous bacteria and *Clostridia* in development of the intestinal immune system. *Infect Immun* 1999 ; 67 : 3504-3511.
- Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, Fagarasan S. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 1981-1986.

19. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol* 2012 ; 12 : 821–832.
20. Wei M, Shinkura R, Doi Y, Maruya M, Fagarasan S, Honjo T. Mice carrying a knock-in mutation of Aicda resulting in a defect in somatic hypermutation have impaired gut homeostasis and compromised mucosal defense. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 264–270.
21. Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW, Barry NA, Stefanowski J, Hao L, Degnan PH, Hu J, Peter I, Zhang W, Ruggiero E, Cho JH, Goodman AL, Flavell RA. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell* 2014 ; 158 : 1000–1010.
22. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C, Wekerle H, Krishnamoorthy G. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011 ; 479 : 538–541.
23. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, Littman DR, Benoist C, Mathis D. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity* 2010 ; 32 : 815–827.
24. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JI, Chervonsky AV. Innate immunity and intestinal microbaioa in the development of type 1 diabetes. *Nature* 2008 ; 455 : 1109–1113.
25. Anders HJ1, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1010–1016.
26. Wang F, Zhang P, Jiang H, Cheng S. Gut bacterial translocation contributes to microinflammation in experimental uremia. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 2856–2862.
27. McIntyre CW1, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG, Sigrist MK, Burton JO, Hothi D, Korsheed S, Owen PJ, Lai KB, Li PK. Circulating endotoxemia : a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 133–141.
28. Krebs CF, Paust HJ, Krohn S, Koyro T, Brix SR, Riedel JH, Bartsch P, Wiech T, Meyer-Schwesinger C, Huang J, Fischer N, Busch P, Mittrücker HW, Steinhoff U, Stockinger B, Perez LG, Wenzel UO, Janneck M, Steinmetz OM, Gagliani N, Stahl RA, Huber S, Turner JE, Panzer U. Autoimmune renal disease is exacerbated by S1P-receptor-1-dependent intestinal Th17 cell migration to the kidney. *Immunity* 2016 ; 45 : 1078–1092.
29. Cheung CK, Barratt J. Gluten and IgA nephropathy : you are what you eat? *Kidney Int* 2015 ; 88 : 215–218.
30. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease : from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1912–1933.
31. Papista C, Lechner S, Ben Mkaddem S, LeStang MB, Abbad L, Bex-Coudrat J, Pillebout E, Chemouny JM, Jablonski M, Flammant M, Daugas E, Vrtovsnik F, Yiangou M, Berthelot L, Monteiro RC. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 276–285.
32. Coppo R, Roccatello D, Amore A, Quattrocchio G, Molino A, Gianoglio B, Amoroso A, Bajardi P, Piccoli G. Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1990 ; 33 : 72–86.
33. 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 ; 14 ; 9 : e94677.
34. 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.
35. 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.
36. Muto M, Manfroi B, Suzuki H, Joh K, Nagai M, Wakai S, Righini C, Maiguma M, Izui S, Tomino Y, Huard B, Suzuki Y. Toll-like receptor 9 stimulation induces aberrant expression of a proliferation-inducing ligand by tonsillar germinal center B cells in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016, in press.