

Annual Review

腎 臟

編 集 | 富野康日己 順天堂大学教授
| 柏原 直樹 川崎医科大学教授
| 成田 一衛 新潟大学教授

Ann Intern Med
New Engl J Med
Circulation JAMA
Lancet Endocr Rev Science
Ann Neurol
Ann Rev Biochem
Ann Surg Gastroenterology
Nature Cell J Natl Cancer I
Annu Rev Neurosci
Annu Rev Immunol

中外医学社

2012

1. 糖鎖不全IgAに対する新規受容体とIgA腎症発症機序

新潟大学医歯学総合病院第2内科 金子佳賢
同 教授 成田一衛

key words IgA nephropathy, galactose, O-glycan, transferrin receptor, integrin, mesangium

動 向

IgA腎症は、腎糸球体メサンギウム領域のIgAの沈着を特徴とする疾患であり、メサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の増加を伴うメサンギウム増殖性糸球体腎炎である。原発性糸球体腎炎の中では最も多く、また約20年の経過で30～40%が腎不全に進行する¹⁾。1995年の厚生省進行性腎障害調査研究班による疫学研究によれば、本邦におけるIgA腎症患者の男女比は1.03、腎生検時の年齢は10～20歳と35～45歳にピークがある。またIgA腎症の発見の理由として、約70%が学校や職場での尿所見異常によるものであり、肉眼的血尿が11.5%と続く。本症は孤発例が大半を占めるが、家族性発症も存在する。また、本症は日本を含むアジア諸国やフランス、イタリア、スペインに高頻度にみられる一方、アフリカ系人種では発症頻度が少ないなど、明らかな人種差が認められる²⁾。前述のように、IgA腎症は腎糸球体メサンギウム領域へのIgAの沈着を特徴とするメサンギウム増殖性糸球体腎炎であり、この病態発症にはIgA1のヒンジ部分に結合するO型糖鎖が深く関与しているといわれている³⁾(図1)。すなわちIgA1分子のO型糖鎖の合成が途中で止まったために、ガラクトースを欠損し、

N-アセチルガラクトサミンが露出したO型糖鎖をもったIgA1がIgA腎症患者の血清ならびに糸球体に優位に存在することが報告されており^{4,5)}、露出したN-アセチルガラクトサミン側鎖に対してIgGタイプの抗体が産生されて免疫複合体を形成したり^{6,7)}、あるいはIgA1同士で多量体を形成したりして⁸⁾メサンギウム領域に沈着するメカニズムが提唱されている。このIgAがメサンギウム領域に沈着する機序としては、IgAに対する受容体の存在や、pinocytosis、荷電などが考えられている。また、筆者らの調査では、家族性IgA腎症の発症は、全IgA腎症患者の約1割を占めており、さらに検尿異常を認めないIgA腎症患者血縁者の血清においても、健常対照者と比較してガラクトース欠損IgA1がIgA腎症発症者と同等に有意に増加しており、ガラクトース欠損IgA1の生成に遺伝的背景があるとともに、腎炎の発症には糖鎖異常だけではなく、メサンギウム細胞側の要因も必須であることを示唆している(図2)。

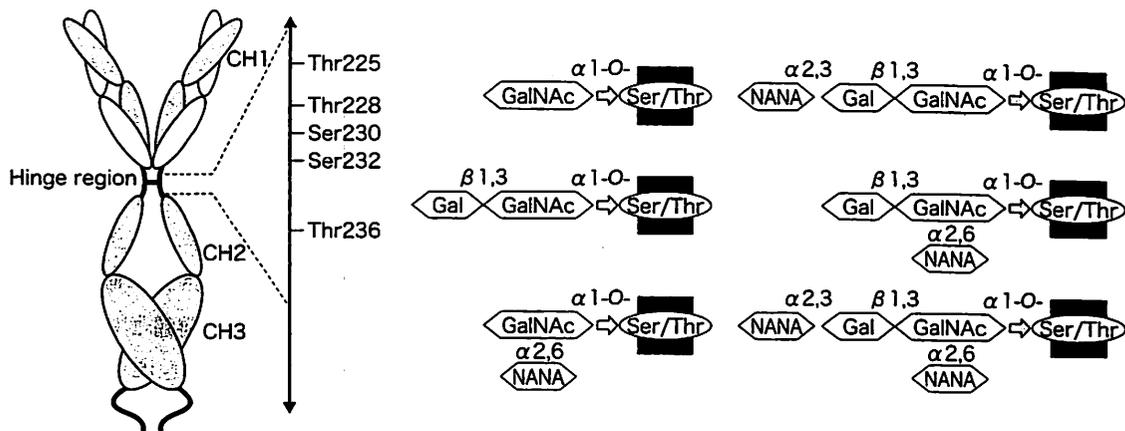


図1 ヒトIgA1ヒンジ領域O型糖鎖の構造

ヒトIgA1ヒンジ領域には、O型糖鎖が結合可能なセリン・スレオニン残基が5つ存在し、上記6種類のO型糖鎖が存在する。ガラクトース欠損IgA1では、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) が露出した糖鎖構造となる。

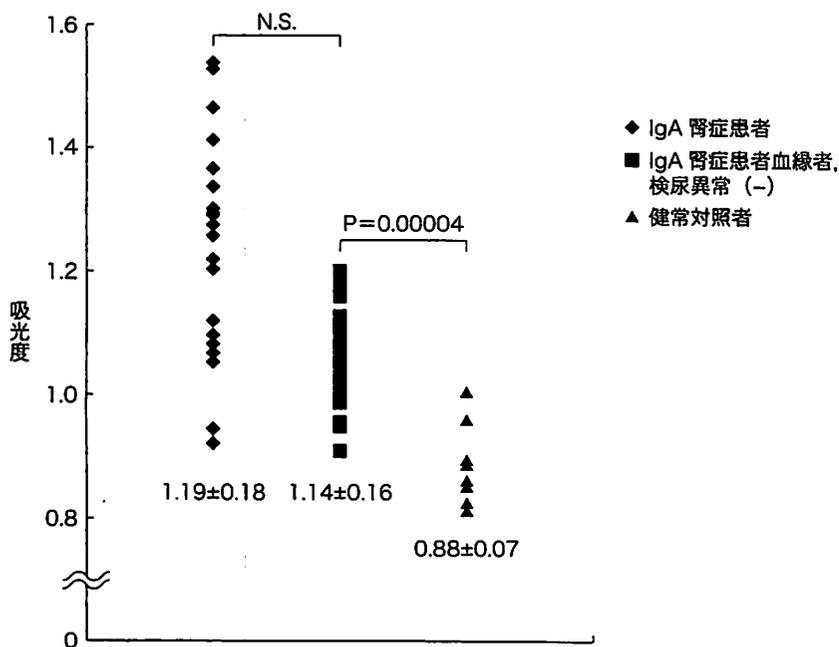


図2 血清中ガラクトース欠損IgA1値

IgA腎症患者、検尿異常を認めないIgA腎症患者血縁者、健常対照者群の血清中に含まれるガラクトース欠損IgA1を、IgA特異抗体ならびに露出したN-アセチルガラクトサミンに特異的に結合する*Helix aspersa agglutinin*を用いてELISA法で定量。IgA腎症患者および検尿異常を認めないIgA腎症患者血縁者で、血清ガラクトース欠損IgA1値が有意に増加していた。

A. IgAに対する受容体

1. 多価免疫グロブリン受容体

多価免疫グロブリン受容体 polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) は本来分泌上皮に発現し、IgAとの結合能を有するため⁹⁾、IgAに対する受容体と期待されたが、ヒトメサンギウム細胞上ではその発現は確認されていない¹⁰⁾。

2. アシアロ糖蛋白受容体

アシアロ糖蛋白受容体 asialoglycoprotein receptor (ASGP-R) は主に肝臓に豊富に発現するC型レクチンであり、シアル酸を欠損し最外端にガラクトースをもつ糖蛋白に結合し、そのクリアランスに関与している。肝臓に発現するASGP-RがIgAと結合する¹¹⁾ことから、腎メサンギウム細胞においてもIgAの受容体として期待されたが、ASGP-Rがメサンギウム細胞に発現するという報告¹²⁾とともに、発現を認めないとする報告¹⁰⁾もあり、さらにガラクトース欠損IgA1ではASGP-Rに必要な糖鎖最外端のガラクトースをもたないことから、議論の余地が残る。

3. CD89

CD89はFc α 受容体ともよばれ、主として血液細胞に発現し、単量体ならびに多量体IgAのFc部分に結合する。CD89もASGP-Rと同様、メサンギウム細胞に発現するという報告^{13,14)}とともに、発現を認めないとする報告^{10,15)}もあり、一定の見解が定まっていない。

4. Fc α / μ 受容体

ヒト初代培養メサンギウム細胞にFc α / μ 受容体のmRNAが発現し、COS-7細胞に発現させたFc α / μ 受容体がIgAと結合することが報告されている¹⁶⁾が、実際の腎組織にFc α / μ が発現してい

るかはまだ未解明である。

5. トランスフェリン受容体

トランスフェリン受容体は当初単球系培養細胞であるU937に存在するIgA結合蛋白として同定され¹⁷⁾、さらに抗トランスフェリン受容体特異抗体を用いて、培養ヒトメサンギウム細胞ならびに腎組織上の糸球体メサンギウム細胞にトランスフェリン受容体の発現が同定された¹⁷⁾。トランスフェリン受容体はO型糖鎖をもたないIgA2とは結合せず、またO型糖鎖を除いたIgA1もその結合能を失うことや、シアル酸分解酵素ならびにガラクトース分解酵素によりシアル酸ならびにガラクトースを欠損したIgA1でメサンギウム細胞との結合能が増加することから¹⁸⁾、ガラクトース欠損IgA1の受容体として考えられている。多量体IgAがメサンギウム細胞の増殖やトランスフェリン受容体の発現増強を引き起こすことが実験的に証明されており¹⁹⁾、多量体IgAや免疫複合体を形成したIgAがメサンギウム細胞上のトランスフェリン受容体に結合することにより、メサンギウム細胞を活性化させ、慢性的な炎症反応を引き起こしている可能性が示唆されている。ただし、抗トランスフェリン受容体特異抗体を用いても、メサンギウム細胞とIgAの結合を100%阻害することはできず^{18,19)}、トランスフェリン受容体以外の受容体はその結合に関与している可能性も残されている。

6. インテグリン α 2/ β 1複合体

筆者らは、培養ヒトメサンギウム細胞を用いた実験において、TNF- α およびTGF- β 1で刺激を加えることによりIgAとの結合能が増加し、さらにデキサメタゾンを添加することによりこの結合能の増強効果が失われることを発見した。そこでDNAアレイを用いた発現遺伝子解析により、IgAに対する受容体の候補としてインテグリン α 2/ β 1

複合体を同定した²⁰⁾。

インテグリンは α 鎖および β 鎖からなるヘテロ二量体細胞膜受容体を形成し、主なりガンドは細胞外基質中または細胞表面上の接着分子であり、各々 α 鎖および β 鎖のサブタイプにより特異的なりガンドと結合する²¹⁾。これらインテグリン複合体はマンガンイオンの存在下で立体構造を変化させることで活性化され、りガンドに対する親和性が増強されるといった特徴をもつ²²⁾。インテグリンは双方向性シグナル受容体とよばれており、Outside-Inシグナルではりガンドと結合することでインテグリンの構造変化またはクラスター形成を生じ、細胞内シグナル伝達の引き金となる一方、Inside-Outシグナルでは、細胞内シグナルがインテグリン細胞質領域に伝わり、細胞外領域の構造変化を伴うりガンド親和性の増加やクラスター形成が起こる。このようにして、りガンドまたは細胞内シグナルの存在下にて構造変化が平衡状態から活性型に傾くという性質をもつ²³⁾。

筆者らの研究では、糖鎖不全IgA1はマンガンイオンの存在下またはコラーゲンの共存下で培養ヒトメサンギウム細胞と強い親和性を発揮することが観察され、さらに同じく糖鎖不全IgA1と結合能を有するPC14細胞にsiRNAを用いて特異的インテグリン受容体の遺伝子発現をノックダウンさせ糖鎖不全IgA1との結合に対する影響を調べた実験から、インテグリン $\alpha 2/\beta 1$ 複合体が新たなIgAの受容体候補として同定された²⁰⁾。インテグリン $\beta 1$ はメサンギウム細胞、内皮細胞、上皮細胞のいずれにも発現している^{24,25)}が、糸球体内のインテグリン $\alpha 2$ の発現はメサンギウム細胞に限局している²⁵⁾。インテグリン $\alpha 2/\beta 1$ 複合体はコラーゲン受容体としての役割²¹⁾が知られているが、IgA腎症においてはメサンギウム細胞上のIgA1自体に対する受容体として働くと同時に、IgA1-コラーゲン複合体に対する受容体としても働いている可能性が示唆される。

B. IgA腎症の発症機序

IgA腎症の発症には、IgAがメサンギウム領域に沈着し、メサンギウム細胞に細胞増殖シグナルを伝えるメカニズムの存在が必須であると思われる。IgAの沈着メカニズムとして、これまでいくつかの報告があり、ウイルス抗原(EB, アデノ, 単純ヘルペスなど)、細菌抗原(ヘモフィルスパラインフルエンザなど)、食物抗原(グルテン, グリアジン, 大豆など)、自己抗原などさまざまな候補物質を抗原とする抗原抗体複合体が循環血液中中に形成され、糸球体内に沈着するという説もあるが、実際に抗原が糸球体に検出された例は乏しく、抗原抗体複合体非依存的に、IgA-IgG複合体、IgA-可溶性Fc α 受容体複合体や、IgA自体が多量体を形成して沈着するというメカニズムが提唱されている。

1. ガラクトース欠損IgA1-IgG複合体

ガラクトース欠損IgA1とIgGの複合体がIgA患者血清に存在することは以前から報告されており⁶⁾、さらにSuzukiらによれば、IgA腎症の患者血清中にはガラクトース欠損IgA1に対する特異的IgG抗体が、他の腎疾患患者や健常人と比較して有意に増加し、その分子生物学的なメカニズムとしてIgG重鎖可変領域の相補性決定領域3における特異的なアミノ酸変異が報告されている²⁶⁾。ただし実際のIgA腎症患者の腎生検標本では、メサンギウム領域にIgGの沈着を認めるのは全IgA腎症症例の約6割であり²⁷⁾、ガラクトース欠損IgA1-IgG複合体を形成する以外にもIgA1が沈着するメカニズムが存在すると考えられる。

2. IgA-可溶性Fc α 受容体複合体

IgA腎症患者血清において、IgAとFc α 受容体の細胞外領域に相当する可溶性Fc α 受容体との複合体が検出されたとする報告があり、さらにヒト

Fc α 受容体トランスジェニックマウスを使った解析では、同マウス血清中に可溶性Fc α 受容体が生成され、メサンギウム領域へのIgA沈着を生じ、腎炎を自然発症することが報告されている²⁸⁾。ただしマウスIgAはヒトIgA1と異なり、ヒンジ領域にO型糖鎖をもたないことから、この疾患モデルにおいてはIgA1ヒンジ領域の糖鎖異常の関与はないと推察される。

3. ガラクトース欠損IgA1多量体

IgA腎症患者の糸球体に沈着するIgAは、ガラクトースを欠損したIgA1が多量体として存在することが報告されている⁵⁾。このガラクトース欠損IgA1はその糖鎖構造により、外来抗原なしに多量体を形成しやすく、かつ細胞外基質蛋白への沈着が促進されているという性質をもち、メサンギウム領域へ沈着するメカニズムを説明しようと考えられている。特に細胞外基質蛋白への親和性に関しては、シアル酸欠損IgA1ならびにN-アセチルガラクトサミン欠損IgA1と比較し、ガラクトース欠損IgA1が最も高い親和性を示すことから⁸⁾、シアル酸のもつ陰性荷電の消失による親和性の増加だけではなく、N-アセチルガラクトサミンという特異的分子が最外端に存在することが必要であることが推察される。

4. IgA-フィブロネクチン複合体

IgA腎症患者血清中にIgA-フィブロネクチン複合体が認められ²⁹⁾、さらにフィブロネクチンに結合してIgA-フィブロネクチン複合体生成を阻害する作用のあるウテログロビンを遺伝子的に欠損したマウスでは、IgA腎症の自然発症がみられることから、IgAがフィブロネクチンと複合体を形成してメサンギウム領域に沈着する機序が提唱されている³⁰⁾。しかし実際には、IgA腎症患者の血清中にはウテログロビンがむしろ増加しており、またIgA-フィブロネクチン複合体が血清中に存

在してもメサンギウム領域に沈着しない例も多く存在し³¹⁾、また筆者らの自験例でも、IgA腎症患者の腎生検組織上では糸球体内に沈着したIgAの分布とフィブロネクチンの分布は必ずしも一致せず²⁰⁾、ウテログロビンならびにIgA-フィブロネクチン複合体の関与はいまだ議論が分れるところである。

むすび

IgA腎症におけるメサンギウム細胞上のIgA受容体ならびにIgA沈着のメカニズムにつき概説した。IgA1分子の糖鎖異常がIgA腎症発症のカギを握っていることはこれまでの研究で明らかにされてきたが、その下流に位置するメサンギウムへの沈着機構についてはいまだ未解明な部分が多く、今後の研究がさらに期待される分野である。

文献

- 1) Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2002; 347: 738-47.
- 2) 遠藤正之. IgA腎症の疫学・症候・予後. *日腎会誌.* 2008; 50: 442-7.
- 3) Narita I, Gejyo F. Pathogenetic significance of aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2008; 12: 332-8.
- 4) Iwase H, Tanaka A, Hiki Y, et al. Estimation of the number of O-linked oligosaccharides per heavy chain of human serum IgA1 by matrix-associated laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOFMS) analysis of the hinge glycopeptide. *J Biochem.* 1996; 120: 393-7.
- 5) Hiki Y, Odani H, Takahashi M, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2001; 59: 1077-85.
- 6) Tomana M, Matousov K, Julian BA, et al. Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int.* 1997; 52: 509-16.
- 7) 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.
- 8) Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, et al. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 2048-54.
 - 9) Krajci P, Solberg R, Sandberg M, et al. Molecular cloning of the human transmembrane secretory component (poly-Ig receptor) and its mRNA expression in human tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 158: 783-9.
 - 10) Leung JCK, Tsang AWL, Chan DTM, et al. Absence of CD89, polymeric immunoglobulin receptor, and asialoglycoprotein receptor on human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 241-9.
 - 11) Pacifico F, Laviola L, Ulianichi L, et al. Differential expression of the asialoglycoprotein receptor in discrete brain areas, in kidney and thyroid. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 210: 138-44.
 - 12) Gómez-Guerrero C, Duque N, Egido J. Mesangial cells possess an asialoglycoprotein receptor with affinity for human immunoglobulin A. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 568-76.
 - 13) Gómez-Guerrero C, González E, Egido J. Evidence for a specific IgA receptor in rat and human mesangial cells. *J Immunol.* 1993; 151: 7172-81.
 - 14) Bagheri N, Chintalacheruvu SR, Emancipator SN. Proinflammatory cytokines regulate FcαR expression by human mesangial cells *in vitro*. *Clin Exp Immunol.* 1997; 107: 404-9.
 - 15) Diven SC, Cafilisch CR, Hammond DK, et al. IgA induced activation of human mesangial cells: independent of FcαR1 (CD89). *Kidney Int.* 1998; 54: 837-47.
 - 16) McDonald KJ, Cameron AJM, Allen JM, et al. Expression of Fc α/μ receptor by human mesangial cells: a candidate receptor for immune complex deposition in IgA nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 290: 438-42.
 - 17) Moura, IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig) A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med.* 2001; 194: 417-25.
 - 18) Moura IC, Arcos-Fajardo M, Sadaka C, et al. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 622-34.
 - 19) Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A, et al. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2667-76.
 - 20) Kaneko Y, Tsuchida Y, Otsuka T, et al. Integrin α2/β1 as a receptor for galactose-deficient IgA1 in human glomerular mesangial cells of IgA nephropathy patients. (submitted).
 - 21) Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell.* 2002; 110: 673-87.
 - 22) Takagi J, Springer TA. Integrin activation and structural rearrangement. *Immunol Rev.* 2002; 186: 141-63.
 - 23) Luo BH, Carmen CV, Springer TA. Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25: 619-47.
 - 24) Kerjaschki D, Ojha PP, Susani M, et al. A β1-integrin receptor for fibronectin in human kidney glomeruli. *Am J Pathol.* 1989; 134: 481-9.
 - 25) Simon EE, McDonald JA. Extracellular matrix receptors in the kidney cortex. *Am J Physiol.* 1990; 259: F783-91.
 - 26) Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009; 119: 1668-77.
 - 27) Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Brenner BM. editor. *The Kidney.* 8th ed. Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2008. p. 1024-32.
 - 28) Launay P, Grossetete B, Arcos-Fajardo, M, et al. Fcα receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease): evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med.* 2000; 191: 1999-2009.
 - 29) Baldree LA, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Immunoglobulin A-fibronectin aggregate levels in children and adults with immunoglobulin A ne-

phropathy. *Am J Kidney Dis.* 1993; 22: 1-4.

30) Zheng F, Kundu GC, Zhang Z, et al. Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice. *Nat Med.* 1999; 5: 1018-25.

31) Coppo R, Chiesa M, Cirina P, et al. In human IgA nephropathy uteroglobin does not play the role inferred from transgenic mice. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 495-503.

Annual Review ^{じんぞう}腎臓 2012 ©

 発行 2012年 1月25日 初版 1刷

 編集者 富野康日己
 柏原直樹
 成田一衛

 発行者 株式会社 中外医学社
 代表取締役 青木 滋

 〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62
 電話 03-3268-2701 (代)
 振替口座 00190-1-98814 番

 印刷 / 東京リスマチック (株) < MS・YT >
 製本 / 田中製本 (株) Printed in Japan
 ISBN978-4-498-12482-0

JCOPY < (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
 複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.
 or.jp) の許諾を得てください。