

綜 説

分泌型免疫グロブリン

望 月 一 郎

信州大学医学部第一内科学教室 (主任: 草間昌三教授)

SECRETORY IMMUNOGLOBULIN

Ichiro MOCHIZUKI

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. S. KUSAMA)Key words: 分泌型 IgA (secretory IgA), S成分 (secretory component or secretory piece),
分泌型 IgA 系 (secretory IgA system)

I. 序

1959年ベルギーの Heremans¹⁾によって新しく分離された免疫グロブリン A (IgA) は血清にみられるほかに分泌型免疫グロブリンとして生体組織の局所免疫にも重要であることが知られ、種々の知見が発表されるようになった。また即時型アレルギーのさいのレアギンに属する IgE は1966年石坂公成により発見されたが、これも粘膜への分泌がみられることがほぼ確実になった²⁾。粘膜への分泌の主なものとは気道と消化管であり、臨床的に反復する呼吸器感染症、遷延性の下痢または malabsorption syndrome などの症例でこれら分泌型免疫グロブリンの一次的な欠損がありうるわけであり、二次的な欠損例も含めて本邦でもこれら免疫不全症例の発表がみられるようになったので、分泌型 IgA および IgE の分泌についての最近の知見を概説するとともに当科における気道壁における免疫グロブリンの局在についての所見もつけ加えたいと思う。

II. 分泌型 IgA について

粘膜表面の保護に局所的な防禦機構があるかもしれないということは以前より考えられてきたが、これを実際に証明したのは Tomasi 一派であり、現在は母乳、唾液、涙液、鼻汁、気管支分泌物、腸管の分泌物、

その他泌尿生殖器の分泌液に IgA が多く含まれていることが知られている。彼等はこれら各種の分泌液中の IgA が血清抗体の滲出したものでなく、局所で産生されることを証明した。蛍光抗体法による IgA を含む形質球の局所抗体産生の証明³⁾、¹³¹I labeled 7S IgA の静注で耳下腺唾液に移行のみられないこと⁴⁾、乳腺、唾液腺の組織培養で同じくアイソトープをラベルしたアミノ酸を加えることにより IgA 中にそれがとりこまれること⁵⁾、耳下腺炎の小児で耳下腺唾液に高濃度の IgA を証明し、血清 IgA の上昇のないことなどがその根拠とされている。しかし人においては厳密には分泌液について血清中の IgA がわづかになることが免疫電気泳動によるアルブミンの証明から推定される⁶⁾。

分泌型 IgA の構造は血清 IgA (α_2L_2) とことなり2分子の7S IgA の重合体(dimer)にJ鎖(joinの意味)1分子、糖蛋白であるS成分(secretory component, transport piece⁶⁾)1分子が結合したもので(α_2L_2)₂J₁・SPの基本構造をもち、沈降恒数は11S、分子量は血清の7S IgA が170,000であるのに対し390,000である。S成分はFc部分と結合しているが、これにより分泌型 IgA は蛋白分解酵素の影響をうけにくくされていると考えられる。その他分泌液中には血清 IgA の2~3分子重合体、7S IgA も少量含まれる。血清 IgA に対する抗血清を用いれば分泌型 IgA と血清型

IgA は完全に identity であるが分泌型 IgA に対する抗血清では分泌型 IgA は血清型 IgA に対して Ouchterlony 法で spur を形成する。

血清 IgA は脾臓、リンパ節の形質細胞によって生産され、分泌型 IgA は前述のごとく気管支粘膜、消化管粘膜、乳腺、唾液腺、鼻粘膜、泌尿生殖器の分泌腺間質または粘膜固有層の形質細胞で生産される。人の気道および消化管の粘膜組織では IgA 産生細胞と IgG 産生細胞の比は20~30:1であり、一方脾、リンパ節では1:4である。

この分泌形式については Tourville⁷⁾ はS成分の螢光抗体法による局在の所見から、各分泌腺および粘膜下の形質細胞から IgA monomer がつくられ基底膜から上皮細胞へ、またはその間隙を通して出ていく途中で上皮細胞からつくられるS成分と結合して分泌型 IgA となり内腔に出るという仮説を発表した。現在では粘膜固有層の形質細胞中であつた IgA monomer が分泌直前に IgA dimer となりこれがJ鎖と結合した形で分泌され、さらに上皮細胞であつら

れたS成分と上皮細胞内で結合して分泌型 IgA となって分泌されると考えられている(図1)。S成分は生下時すでに唾液中にみられるが IgA は血清および唾液中にみられず、生後1年の間に現われ、幼時に急速に上昇して思春期に成人の値に達する⁸⁾。

分泌型 IgA は細菌、ウイルスに対する最初の防禦機構として働くわけであるが、細菌に対しては補体結合能はないので溶菌作用はないが、リゾチームと共同して補体結合性を獲得し抗菌作用を発揮するといわれる。ウイルスに対しては同種血球凝集素⁹⁾、増殖を抑制する中和抗体¹⁰⁾などが IgA 分画に証明され、Waldman⁵⁾ はインフルエンザワクチンの吸入免疫で気管支肺洗滌液の中和抗体価の上昇を認めている。たとえば myxovirus, rhinovirus, respiratory syncytial virus, adenovirus の或る型など潜伏期が短く、局所粘膜で増殖し、そこでの感染に終始するような場合つまりウイルス血症を必要としない群では局所免疫の方が生体防衛により意義があるとされている⁸⁾。

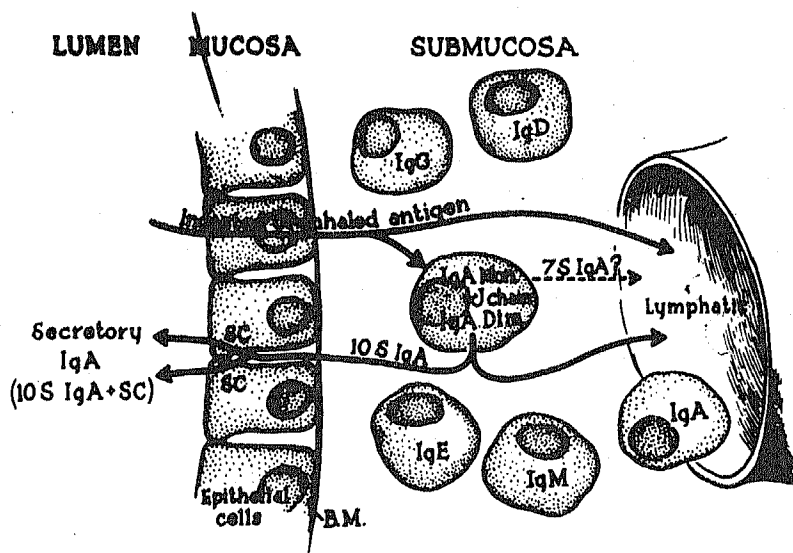


Diagram showing the sites of synthesis and routes of transport of immunoglobulins from the submucosal area of a secretory organ such as the gastrointestinal tract (the serum IgA dimer has a sedimentation coefficient of 10S whereas secretory IgA is 11S because of the presence of SC).

SC represents secretory component, BM basement membrane, IgA Mon IgA monomer, and IgA Dim IgA dimer.

図 1 分泌型 IgA の産生、分泌の模式図 (Tomasi の文献¹⁰⁾より)

血清 IgA の濃度と分泌型 IgA との関連については一般に相関を示さないとされ、著者の協同研究者の藤森⁹⁾の成績でも気管支壁における組織内免疫グロブリン特異蛍光と血清免疫グロブリン値の間に相関関係はみられなかった。しかし気管支鏡所見と IgA 蛍光の強さとの比較では炎症型、萎縮型の内視鏡分類では有意に炎症型に強く、また粘膜固有層における IgA 細胞蛍光の有無についても炎症型69%、萎縮型36%、正常型25%に細胞蛍光を認め、粘膜下組織においてもほぼ同様であり、内視鏡的に炎症所見を示す群に IgA 蛍光を示す細胞が多くみられた。一般に気管支壁生検材料の蛍光抗体法による検索では IgG が基底膜より深部に強く蛍光を示すのに対し、IgA は基底膜より上皮側に明瞭にみられ、肥厚した基底膜内でも外側に線状に蛍光を認めることが多く、この蛍光の局在のパターンの違いからも IgA は分泌型免疫グロブリンであることが了解される。

Ⅲ. 血清 IgA の欠損症と分泌型 IgA

前述のごとく血清 IgA 値と分泌型 IgA の間に相関はみられないが、IgA の単独欠損者に分泌型 IgA がいかなる態度をとるかということは臨床症状との関連において大切である。一般に IgA 欠損者では血清 IgA 値が分泌型 IgA 値を反映する傾向があるとされる¹⁰⁾¹¹⁾。すなわち一般的には血清 IgA 欠如例は分泌型 IgA も欠如しているが、しかし例外もあり後者が証明される例もある¹²⁾。血清 IgA が存在しているながら分泌型 IgA が欠如したという報告はみられない。

臨床的に原発性免疫不全症の中でもっとも多いとされる IgA 単独欠損症 (selective IgA deficiency) は本邦でも2,000~3,000人に1人の割合で見出されるが¹⁴⁾、これは単一な疾患ではなく多彩な病態異常を伴う症候群とされ、一部では外見的に健康な人も含まれ、反復する上気道感染または不明な発熱を主症状とし¹⁴⁾¹⁵⁾、そのほか脂肪便を呈する慢性下痢と吸収不全症候群を呈するもの (IgA deficient sprue)¹⁷⁾または後述の Ataxia teleangiectasia に合併するものなどが含まれる。血清 IgA 値は5mg/100cc以下で他の免疫グロブリンは増加の場合があり、気道分泌物、唾液、消化管分泌物などの分泌型 IgA は欠如しているが secretory piece は正常にみられる。Crabbé¹⁷⁾の報告した脂肪性下痢をともなった IgA 単独欠損症の例では血清 IgA は殆どみられず IgG, IgM は正常値

であり、小腸、直腸の粘膜下に IgA 産生の形質細胞の分布は著しく少なく、食事に gluten を加えることにより悪化し、無 gluten 食にて低蛋白血症が改善しても IgA 欠損は持続することから sprue による二次的欠損ではないとした。IgA 単独欠損症にはその他自己免疫疾患、悪性腫瘍、てんかん、知能障害など中枢神経障害の合併の報告がある。しかしてんかんの症例では原因の一つに抗てんかん薬が考えられる症例がみられる¹⁸⁾。IgA 単独欠損症がすべて先天性であるとする意見もあるが、加納¹⁹⁾は血管炎、脳圧亢進症、気道感染、喘息発作の経過中に IgA が血清中、外分泌液中に欠如した例、または SLE の経過中に IgA の著減した例を経験している。

IgA の欠損でよくあげられるのは Ataxia teleangiectasia (Louis Bar's syndrome) である。これは常染色体劣性の遺伝性疾患で2才頃から始まる小脳性失調、眼球運動障害、5~6才または思春期からみられる眼球結膜、耳および頸部などの毛細血管拡張のほか肺、気管支、副鼻腔の反復する感染の合併が特徴的であるが、South⁶⁾はこの疾患について血清値のほか唾液 IgA 値をしらべ、後者が0に近いものに気道感染の強いことを強調した。その後血清値のみの観察による報告では血清 IgE 値が IgA 値とともに低値のものに上気道、肺の炎症の合併がみられるとするもの²⁰⁾、両者の欠損が直接感染傾向に関連はないとするもの¹⁶⁾²⁰⁾などがみられるが、これらの研究は、South とことなり血清値のみの観察で分泌型についての検索がなされておらずまた後述するように他の免疫グロブリンとの関連も問題となる。

臨床的に malabsorption syndrome を呈し小腸壁に骨髄腫様細胞のびまん性浸潤と腹部 (腸間膜) にリンパ腫のみられる α 鎖病 (α -chain disease) は1968年 Seligmann¹⁸⁾によって報告されたが、これは IgA の免疫学的特性をもった α 鎖の一部のみ (Fc) が腫瘍細胞によって産生されその異常蛋白が血中、尿中に出現し、増加する疾患である。小腸壁の浸潤細胞は Seligmann によれば lymphoplasmacytic cell であり上記吸収不全症候群、体重減少、慢性脂肪性下痢、脱水、低蛋白血症、低カルシウム血症があり腹痛がしばしばみられるが、肝、脾、表在リンパ節の腫大はみられない。本邦の報告例¹⁹⁾では末梢血に骨髄腫様異型細胞がみられ、この細胞から α 鎖病蛋白が産生されることが確認された。この蛋白は唾液、腸液にもみられ、

血清蛋白電気泳動像では α_1 領域から slow γ までの極めて広い領域にわたってみられるのでそのパターンから monoclonal gammanopathy を予測しがたく、ことに異常蛋白の量が少ない症例ではほとんど正常の泳動パターンを示すことがあるという。したがって抗 α 鎖血清による泳動が必要である。小腸の生検も参考になる。以上は α 鎖病の腸管型であるがこれとは臨床像を全く異なる気道型の症例も報告されている。びまん性に肺の陰影を呈し縦隔のリンパ節の腫大を示す症例であり腸管の変化はみられない。 α 鎖病は IgG の heavy chain 病に相当するものでその本態は原発性に腸管または気道の secretory IgA system をおかす疾患であるということが出来る。予後については腫瘍と考えられながらも寛解する症例もみられる。10~30才台での罹患が大部分であり現在までに40数例が確認されているが北アフリカ、アラブ人に多く発生している。

その他 IgA 系の異常として α 鎖と L 鎖の結合欠損により分泌型 IgA に抗体活性がみられず上気道感染をくり返す家族性 α 鎖・L 鎖結合欠損症の一家系が報告されている²⁰⁾。

蛍光抗体法により Tomasi⁹⁾は耳下腺で、Rossen²¹⁾は顎下腺、耳下腺、鼻粘膜下組織の混合腺の中の漿液腺腺房細胞に IgA (heavy chain), Hs secretory IgA の蛍光をみとめているが、疾患についての研究では Martinez-Tello²²⁾は cystic fibrosis of the pancreas の剖検例で慢性的気管支肺疾患をもっていたものは対照例にくらべ気道の間質に IgA, IgG cell が著しく増加していたと報告している。Lewis¹¹⁾は免疫電気泳動法にて慢性呼吸器疾患例の唾液と血清の IgA を測定し両者とも対照にくらべ高値を示し、喫煙者の唾液に IgA の低値を報告した。慢性気管支炎はよく知られたごとく粘液腺の増生が著明な疾患であるが、蛍光抗体法による各呼吸器疾患例における著者の観察では気管支腺の粘液化をおこした部分は蛍光はみられず、漿液腺腺房の増生が伴わない限り分泌型 IgA の増加は期待出来ず、清水²³⁾の気道疾患例の計測的研究の示すごとく、漿液腺腺房の直径、数の増加もみられることは事実であるがそれを上まわり粘液腺の肥大、増生が著しい場合には分泌型 IgA の低下がおこり、これが感染を遷延させる一因ではないかとも考えられる。慢性気管支炎の原因についてはまだ不明な点が多いが粘膜の局所免疫の立場からの考察も必要と考え、目下

検索中である。

IV. IgE の分泌

アトピー性疾患、寄生虫疾患および免疫不全で血清 IgE 値が著しい変動を示すことが知られているが、組織レベルの検索で IgE 産生細胞が消化器、呼吸器系の粘膜下および局所リンパ節により多く存在し、また気管支混合腺のまわりにもみられることが知られた²⁴⁾。Ishizaka²⁴⁾は鼻汁、喀痰で Waldman²⁵⁾は種々の外分泌液中の IgE をしらべ、唾液、鼻汁、喀痰などの IgE 値と IgG 値の比をとり、血清のそれと比較し、前者が高いことを示し、IgE は局所で産生されそこから分泌されることが確実となった。分泌型 IgA と同様に secretory piece が含まれるかどうかははっきりせず、むしろ否定的である²⁴⁾²⁵⁾。教室の蛍光抗体法による研究では気道壁の IgE の局在は IgA にくらべ蛍光の程度は弱いがよく似たパターンを示すことがわかっている。

V. IgE をめぐる気道感染の問題

アレルゲンの判明しているいわゆる外因型気管支喘息では、喀痰の IgE/IgG が大きいという報告²⁾²⁴⁾がみられ、生検または剖検気管支壁について蛍光抗体法でしらべた報告²⁶⁾では IgE 細胞は喘息症例ではむしろ少なく(ステロイドが大多数の例に使用されている)、炎症を示す非喘息例に多くみられた。これは IgE が局所では炎症反応によって動員されることを示している。多田²⁷⁾は sprue または喘息、下痢を伴う4例の血清 IgA 欠損と IgG, IgM の低値の例で鼻腔、各消化管粘膜の IgA, IgE 産生細胞を蛍光抗体法でしらべた。IgA 産生細胞は全くみられず、IgE 産生細胞は4例中2例にみとめられ、その数は正常例よりむしろ有意に多くみられたという。IgE が果して感染に対して抵抗を示すかについてはむしろ否定的である。Polmar²⁷⁾は血清値で 15ng/ml 以下を IgE deficiency とし成人73例の正常者をしらべ、7例に欠損をみとめたが気道感染をもっていなかったことより IgE 単独欠損と気道感染傾向の関連はないとした。彼は IgA 単独欠損症で IgE が 15ng/ml 以上の値を示すものに有意の気道感染がみられたとしているが前述のごとく現在の所は統一的な見解はなく IgE が気道の保護に直接関係するかどうかは疑問視されている。しかし最近の Stites²⁸⁾の論文で興味のあることは成人の acquired hypogammaglobulinemia で血清 IgA, IgE

が著しい低値を示す群を感染傾向の有無で二つに分けてみると血清 IgG, IgM も低値を示す群に感染傾向をみると、IgG, IgM が正常値またはそれに近い値の群では感染傾向がみられないことである。この所見より感染傾向は IgA, IgE の欠損のみでみられるとはいえず、IgG, IgM の値の影響をうけることを示し、血清中の免疫グロブリンの相互作用が問題となる。実際に気管支壁で各免疫グロブリンの局在をしらべてみても IgG の場合は粘膜下組織に広範にみとめられることが多く、場合によっては上皮側にまでみられ、これは粘膜への滲出のつよいことを示している。

IgE に関してはレアギンとしてアトピー疾患に関係する以外に免疫不全における変動が最近あいついで報告されるようになり、たとえば全免疫不全症候群では IgE はみられないが、吉川⁸⁰⁾は Wiskott-Aldrich 症候群を含む 4 例の severe combined immunodeficiency の症例中 3 例が血清 IgE の高値を示したと報告した。これは多田のいう胸腺由来のリンパ球による IgE 産生調節の異常が考えられるが、前述の sprue の症例の組織で IgE 産生細胞の増加がみられるのと符合して興味ある知見と考えられる。免疫不全症と易感染性の問題に関しては細胞性免疫の障害が重要な意義をもっているというものもある¹⁴⁾。IgE には補体は結合しないとされてきたが最近では Fc 部分で alternate pathway により C₃ からの結合がみられると訂正されるなど基礎的な分野での知見も次々と発表されている。

VI. 結 語

分泌型 IgA は外分泌液中に高濃度に含まれ種々のウイルスおよび病原菌の侵入に対し、粘膜局所の感染防禦に重要な働きをしている。一方反復する気道感染、慢性下痢さらには malabsorption syndrome の症例で原発性の免疫グロブリンの欠損症がありうることを述べ、IgA 単独欠損症、 α 鎖病について概説した。とくに α 鎖病は分泌型 IgA 系を侵す疾患と考えられる。IgE の分泌の生物学的意義に関しては現在のところ不明であり、感染防禦との関係は現在のところ否定的である。その他気管支壁における免疫グロブリンの局在について著者の若干の成績を述べた。

文 献

1) Heremans, J. F., Heremans, M.-Th and Schultze, H. E. : Isolation and description of

few properties of β_2A . Clin. chim. Acta, 4 : 96-102, 1959

2) Waldman, R. H., Virchow, C. and Rowe, D. S. : IgE levels in external secretions. Int. Arch. Allergy, 44 : 242-248, 1973

3) Tada, T. and Ishizaka, K. : Distribution of γ E-forming cells in lymphoid tissues of the human and monkey. J. Immunol., 104 : 377-387, 1970

4) Tomasi, T. B., Tan, E. M., Solomon, A. and Prendercast, R. A. : Characteristics of an immune system common to certain external secretions. J. exp. Med., 121 : 101-125, 1965

5) Waldman, R. H., Jurgensen, P. F., Olsen, G. N., Ganguly, R. and Johnson, J. E. : Immune response of the human respiratory tract I. Immunoglobulin levels and influenza virus vaccine antibody response. J. Immunol., 111 : 38-41, 1973

6) South, M. A. : The IgA system II. The clinical significance of IgA deficiency : Studies in patients with agammaglobulinemia and ataxia teleangiectasia. Amer. J. Med., 44 : 168-178, 1968

7) Tourville, D. R., Adler, R. H., Bienenstock, J. and Tomasi, T. B. : The human secretory immunoglobulin system : Immunohistological localization of γA , secretory "piece", and lactoferrin in normal human tissues. J. exp. Med., 129 : 411-429, 1969

8) 北山 徹 : 局所免疫グロブリン (分泌型 IgA) とその臨床的意義. 医学のあゆみ, 69 : 657-666, 1969

9) 藤森 勲 : 呼吸器疾患と免疫グロブリン—血清および気管支粘膜内免疫グロブリンと気管支鏡所見との関連について—, 信州医誌, 21 : 277-299, 1973

10) Tomasi, T. B. : Human immunoglobulin A. New Eng. J. Med., 279 : 1327-1330, 1968

11) Lewis, D. M., Lapp, N. L. and Burrell, R. : Quantitation of secretory immunoglobulin A in chronic pulmonary disease. Amer. Rev. resp. Dis., 101 : 55-60, 1970

12) Ammann, A. J. and Hong, R. : Selective IgA

- deficiency: Presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine*, 50: 223-236, 1971
- 13) 加納 正: IgA 単独欠損症. *臨床免疫*, 4: 149-152, 1972
- 14) 加納 正: 免疫グロブリンの一面: IgA 系. *臨床免疫*, 5: 1231-1242, 1973
- 15) 福本 攻, 南隅 毅, 加納 正, 大林 明: 肺炎を反復した25才女性の IgA 単独欠損症の1例. *日内会誌*, 62: 258-266, 1973
- 16) Schwartz, D. P. and Buckley, R. H.: Serum IgE concentrations and skin reactivity to anti-IgE antibody in IgA-deficient patients. *New Eng. J. Med.*, 284: 513-517, 1971
- 17) Crabbé, P. F. and Heremans, J. F.: Selective IgA deficiency with steatorrhea: A new syndrome. *Amer. J. Med.*, 42: 319-326, 1967
- 18) Seligmann, M., Danon, F., Mihaesco, E., Hurez, D. and Preud'Homme, J. L.: Alpha-chain disease: A new immunoglobulin abnormality. *Science*, 162: 1396-1397, 1968
- 19) 木谷照夫, 田遠正昭, 米沢 毅, 立石 功, 那須輝史, 中村正作, 西川光夫: α Chain 病. *綜合臨床*, 22: 1644-1650, 1973
- 20) Moroz, C., Amir, J. and De Vries, A.: A hereditary immunoglobulin A abnormality: Absence of light-heavy-chain assembly, study of immunoglobulin synthesis in tonsillar cells. *J. clin. Invest.*, 50: 2726-2733, 1971
- 21) Rossen, R. D., Morgan, C., Hsu, K. C., Butler, W. T. and Rose, H. M.: Localization of 11 S external secretory IgA by immunofluorescence in tissues lining the oral and respiratory passages in man. *J. Immunol.*, 100: 706-717, 1968
- 22) Martinez-Tello, F. J., Braun, D. G. and Blanc, W. A.: Immunoglobulin production in bronchial mucosa and bronchial lymph nodes, particularly in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Immunol.*, 101: 989-1003, 1968
- 23) 清水浩安: 気管支腺に関する神経支配および形態学的観察. *信州医誌*, 21: 469-480, 1973
- 24) Ishizaka K. and Newcomb, R. W.: Presence of γ E in nasal washings and sputum from asthmatic patients. *J. Allergy*, 46: 197-204, 1970
- 25) Newcomb, R. W. and Ishizaka, K.: Physicochemical and antigenic studies on human γ E in respiratory fluid. *J. Immunol.*, 105: 85-89, 1970
- 26) Callerame, M. L., Condemni, J. J., Ishizaka, K., Johansson, S. G. O. and Vaughan, J. H.: Immunoglobulins in bronchial tissues from patients with asthma, with special reference to immunoglobulin E. *J. Allergy*, 47: 187-197, 1971
- 27) Polmer, S. H., Waldmann, T. A., Balestra, S. T., Jost, M. C. and Terry, W. D.: Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases I. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency, and ataxia teleangiectasia. *J. clin. Invest.*, 51: 326-330, 1972
- 28) Ammann, A. J., Cain, W. A., Ishizaka, K., Hong, R. and Good, R. A.: Immunoglobulin E deficiency in ataxia-teleangiectasia. *New Eng. J. Med.* 281: 469-472, 1969
- 29) Stites, D. P., Ishizaka, K. and Fudenberg, H. H.: Serum IgE concentrations in hypogammaglobulinaemia and selective IgA deficiency studies on patients and family members. *Clin. exp. Immunol.*, 10: 391-397, 1972
- 30) 吉川弓夫: Immunologic deficiency disease における血清 IgE -特に Severe combined immunodeficiency と Wiskott-Aldrich 症候群における高 IgE 血症について-. *臨床免疫*, 5: 1285-1291, 1973

(1974. 8. 9 受稿)