

## VIII. 免疫・アレルギー疾患-5

## IgG サブクラス欠損症と IgA 欠損症

IgG subclass deficiency and IgA deficiency

深尾敏幸\*

FUKAO Toshiyuki

## ① 基本病因, 発症機序

IgG には IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 の 4 つのサブクラスがあり, そのうちの 1 つないしはいくつかのサブクラスの欠乏するものを IgG サブクラス欠損症という。IgG2 のみの欠損の場合は選択的 IgG2 欠損症のようにいう。一方, IgA 欠損症は, 血清 IgA 値が 5 mg/dl 未満と定義され, IgG(サブクラス)や IgM の異常を示さないものを選択的 IgA 欠損症という。欧米では IgA 欠損症は 400~3,000 人に 1 人ともっとも頻度の高い免疫不全症であるが, 日本人では 18,500 人に 1 人と頻度に人種差がみられる。IgA 欠損症に IgG2 などの IgG サブクラス欠損症を伴うことも多い。厚生労働省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班の登録症例では 2007 年 1 月現在 110 人の IgA 欠損症(全免疫不全症候群登録症例の 8.5%), 27 人の IgG サブクラス欠損症(2.1%)が登録されている。

紙面の関係もあり, ここでは IgG サブクラス欠損症のうち小児において問題となる選択的 IgG2 欠損症, 選択的 IgA 欠損症について主に記載する。

免疫グロブリンは最初 IgM が産生され, その後 IgG や IgA(そのサブクラス), IgE など他のアイソタイプに変化するわけであるが, 14 番染色体に存在する免疫グロブリン重鎖群における各重鎖定常部遺伝子(CH)の並び順と遺伝子再構成について理解する必要がある。図 1 に示すように CH 遺伝子は 5' 末から C $\mu$ -C $\delta$ -C $\gamma$ 3-C $\gamma$ 1-C $\phi$  $\epsilon$ -C $\alpha$ 1-C $\gamma$ 2-C $\gamma$ 4-C $\epsilon$ -C $\alpha$ 2 の順で並んでおり, 最初可変部の VDJ の再構成が生じ, これが直接 C $\mu$  につながっているため IgM 重鎖が産生される(こ

で  $\mu$  は IgM,  $\delta$  は IgD,  $\gamma$ 3 は IgG3,  $\gamma$ 1 は IgG1,  $\alpha$ 1 は IgA1...に相当する重鎖定常領域である)。C $\mu$  自体も 4 つのエクソンと 2 つの膜エクソン(M1, M2)から構成されている。エクソン 4 上の太矢印は膜エクソンへの alternative splice 部位である。よって, この部位が用いられて M1, M2 につながると IgM 膜型重鎖が産生される。この部位でのスプライシングが生じなければ, エクソン 4 で終止コドンとなり, 分泌型が産生される。

IgA1 を産生するのであれば C $\mu$ -C $\delta$ -C $\gamma$ 3-C $\gamma$ 1-C $\phi$  $\epsilon$ -までが切りだされ VDJ と C $\alpha$ 1 が直接結合しなければいけない。同様に IgG2 を産生するためには VDJ と直接 C $\gamma$ 2 が結合するというクラススイッチを経なくてはならない。このクラススイッチが生じるためには, germ-line transcript という蛋白に翻訳されない RNA が重鎖遺伝子の I 領域から産生されることが必要であるとされている。それによって, この遺伝子領域が R-loop 構造を形成し, オープンとなる。IgG2 産生の場合は, その下流の反復配列である S 領域において S $\mu$  と S $\gamma$ 2 での組み換えによってクラススイッチが起きる。IgM の重鎖と同様に膜エクソンへの alternative splice 部位が C $\gamma$ 2 のエクソン 4 にあり(太矢印), ここでスプライシングが生じるかどうかで膜型, 分泌型の重鎖が産生されることになる。

クラススイッチというイベントはナイーブ B 細胞がリンパ組織の胚中心で抗原刺激を受けながら, より親和性の高い抗体となるための somatic hypermutation などと同時に起こると考えられ, それぞれのアイソタイプの抗体産生メモリー B 細胞や形質細胞が産生される。したがって, ある免疫グロブリンのアイソタイプの選択的な欠損は上記のどこかのステップにそのアイソタイプ特異的な問題が生じることによる。

## 1. IgG2 欠損症の病因

筆者らは 1998 年に世界ではじめて選択的 IgG2

\* 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科ゲノム創薬医療学/岐阜大学大学院医学部研究科小児病態学

[〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1]

TEL 058-230-6386 FAX 058-230-6387

E-mail: toshi-gif@umin.net

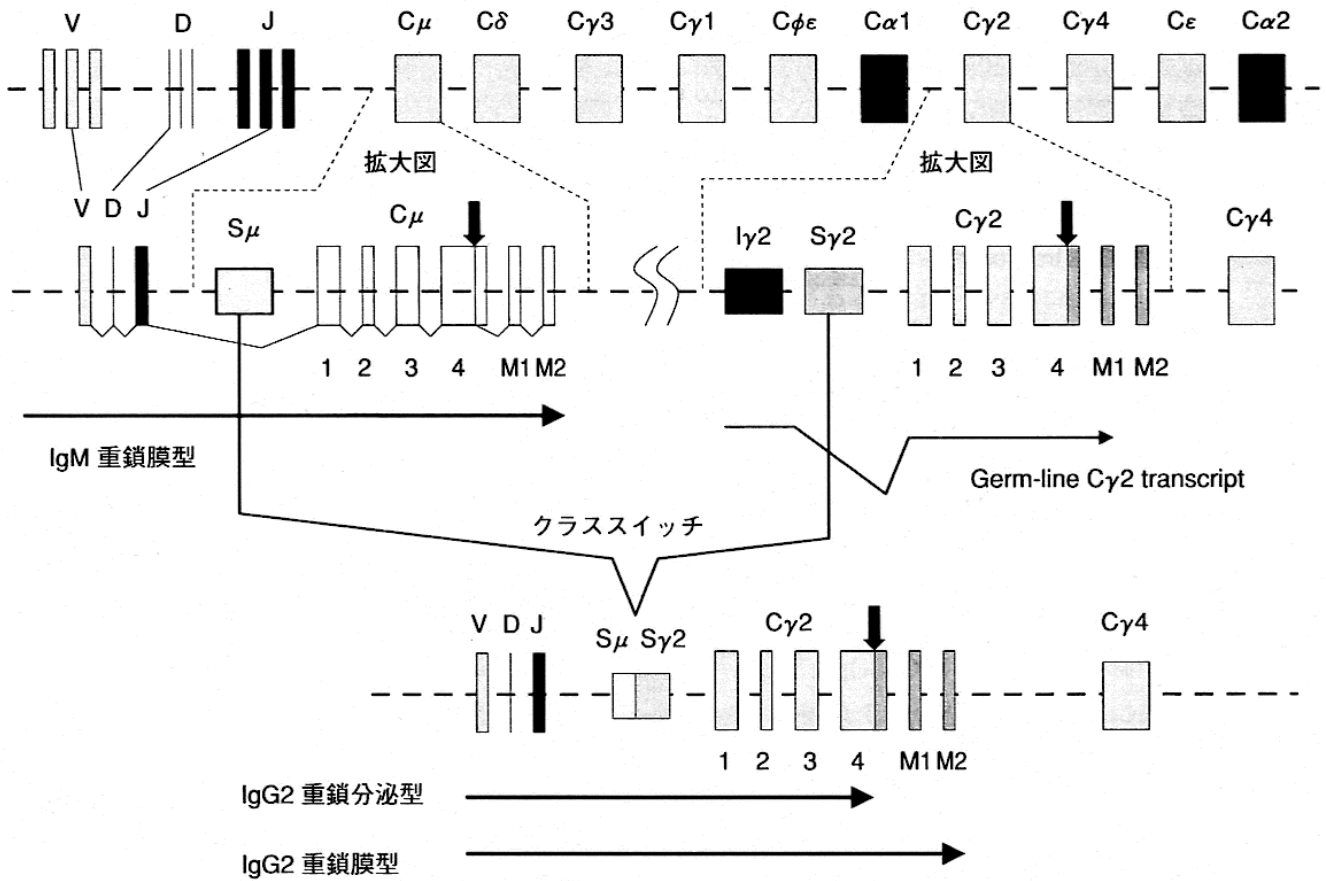


図1 免疫グロブリン重鎖遺伝子の配列および IgM から IgG2 へのクラススイッチ(説明は本文参照)

表1 IgG サブクラス欠損症, IgA 欠損症 自験例

患者(性別)(年齢)	血清				IgG サブクラス			
	IgG	IgA	IgM	IgE	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
選択的 IgG2 欠損症(M)(4Y)	900	142	199	0.06	804.9	<2.7	59.4	21.2
選択的 IgG2 欠損症(M)(9Y)	1,186	172	126		1,003	<2.7	61.0	16.5
選択的 IgA 欠損症 1(M)(10Y)	1,363	<5	146		619	255	57.3	33.9
選択的 IgA 欠損症 2(F)(11Y)	1,640	<5	117		949	400	47.7	90.2
選択的 IgA 欠損症 3(F)(17Y)	1,261	<5	137		630	625	35.1	18.4
ゲノム欠失例(F)(1Y11mo)	1,062	<6	185		996	<2.4	10.4	<0.45

選択的 IgG2 欠損症例(Tashita ら<sup>1)</sup>, 1998), 選択的 IgA 欠損症例(Suzuki ら<sup>9)</sup>, 2008), ゲノム欠失例は Cα1~Cε までの欠失(Terada ら<sup>4)</sup>, 2001)。

欠損症の病因となる変異を同定した<sup>1)</sup>。当科でフォローしていた IgG2 欠損症の兄弟例は経時的に観察してもほとんど IgG2 が検出されなかった(表1の選択的 IgG2 欠損症の2例)。この2例について解析を行ったところ、

- ① Cγ2 germ-line transcript は正常者と同程度に産生されていた。
  - ② Cγ2 の mature transcript (IgG2 重鎖 mRNA) は正常者に比べ明らかに低下していた。
- このことから Cγ2 へのクラススイッチもしくは

Cγ2 遺伝子に問題がある可能性が示唆された。そこで Cγ2 遺伝子を解析したところ exon 4 の分泌型 Cγ2 の終止コドンの 6~7 塩基上流に G の 1 塩基置換(c. 1783ins G)がホモで検出された(図2)。この 1 塩基挿入によるフレームシフトで分泌型の蛋白に与える影響は最後のリジンの欠失のみであるが、当時まだ決定されていなかった膜型エクソン M1, M2 を同定し、膜型 mRNA と配列を比較して exon 4 内の選択的スプライシング部位を決定してみると、この 1 塩基挿入は膜型へのスプライ

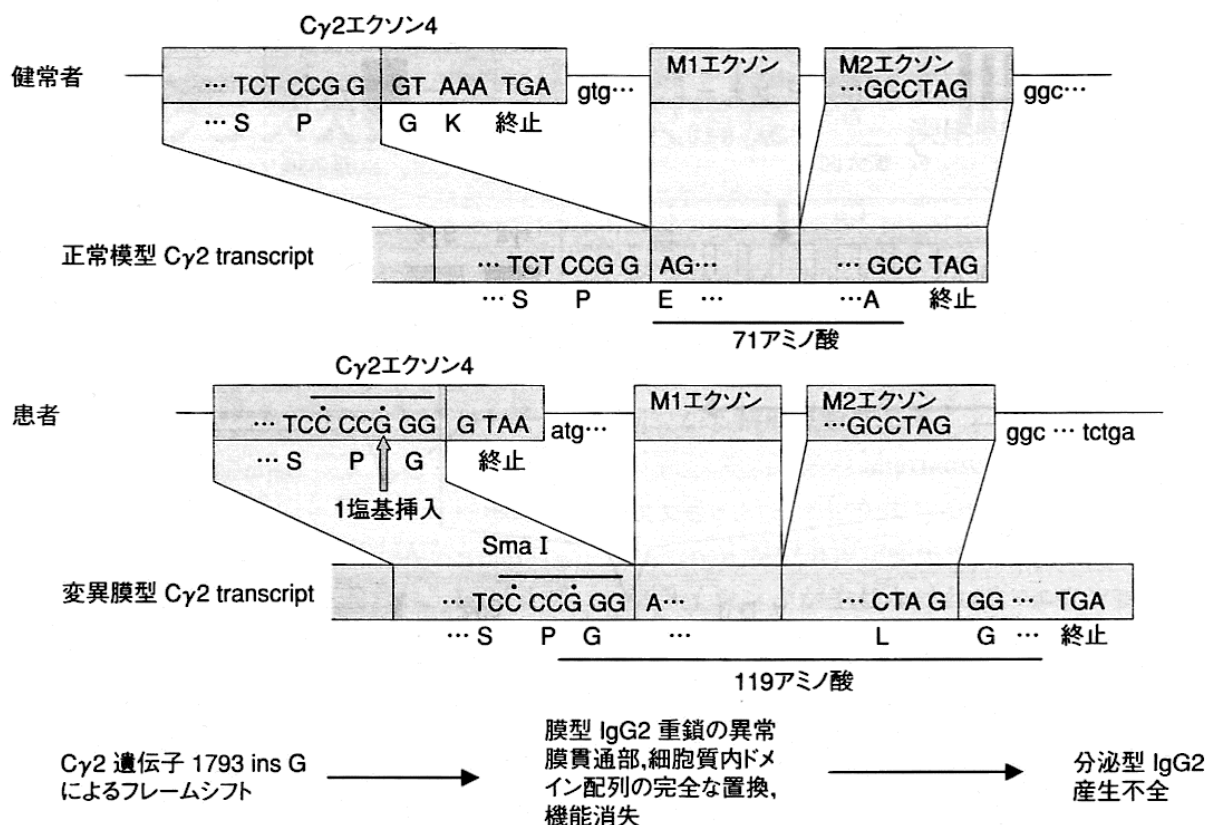


図2 選択的IgG2欠損症自験例の分子異常(説明は本文参照)

シング部位のすぐ上流で、膜型 mRNA はフレームシフトにより、重要な膜貫通ドメイン、シグナル伝達に重要な細胞質内ドメインが完全に異なった配列に置換されてしまうことが明らかになった。このような異常な膜型 IgG2 重鎖は細胞内で分解された<sup>2)</sup>。当時免疫グロブリン重鎖の膜型の重要性が M exon や細胞質ドメインのノックアウトマウスの知見から明らかになりつつあったので、ヒトにおいても膜型の機能喪失がその分泌型の欠損になることを明らかにできた。

われわれの報告後にも選択的 IgG2 欠損症において C $\gamma$ 2 遺伝子の intron 1 の第 4 番目に a→g の 1 塩基置換が認められ、それによって exon 1 内の内在性スプライスドナー部位が活性化され、mRNA では 16 塩基が欠失するという変異が報告されている<sup>3)</sup>。

## 2. IgA 欠損症の病因

IgA 欠損症はその欠損機構に異質性が存在しており、多くの IgA 欠損症の場合、機序は明らかではない。IgG サブクラス欠乏症や分類不能型免疫不全症としばしば関連しており、自己免疫疾患の合

併が多く認められ、また抗てんかん薬による二次性のものも報告されている。

IgA にはさらに IgA1, IgA2 が存在し、この 2 つはさきほどの CH 遺伝子の並びでみても Ca1 と Ca2 はかなり離れて存在し、この両者が欠損する病態は遺伝子上の Ca1 と Ca2 の両者が欠損する大きな遺伝子欠失(この場合、間にある IgG2, IgG4, IgE も欠失することになる)か、両者に共通するステップの障害となる。血中では IgA1 が多く(約 9 割は IgA1)、分泌液中ではその部位により IgA1, IgA2 の量比が異なり(表 2)、また年齢が 4~6 歳まで血中 IgA は増加して、成人レベルに達することが知られている。選択的 IgA 欠損症といっても、このようなことを考慮すると複雑であることがわかる。

IgG2, IgG4, IgA が感度以下の免疫グロブリンサブクラス欠損症の 23 か月の子において Ca1 - C $\phi$  $\gamma$  - C $\gamma$ 2 - C $\gamma$ 4 - C $\epsilon$  までの欠失を認めている(表 1 のゲノム欠失例)。このように Ca1 が欠失しているが、Ca2 は残存している症例においても年齢によっては IgA が感度以下の症例もみられるので

表2 血清中、分泌液中の IgA とそのサブクラス比

	IgA (mg/dl)	多量体 IgA (%)	IgA1/IgA2 比
血清	328	13	89 : 11
初乳	1,234	96	65 : 35
唾液	30.4	96	63 : 37
空腸液	27.6	95	70 : 30
結腸液	82.7	n. d	35 : 65
胆汁	10.5	65	74 : 26
鼻汁	25.7	n. d	95 : 5
気管支液	n. d	82	67 : 33

n. d : not determined (Kerr<sup>11)</sup> 1990 より引用改変)

注意が必要である<sup>4)</sup>。

IgA 欠損症と CVID (分類不能型免疫不全症) はもっとも多い原発性免疫不全症であり、同一家系内にその2つの疾患の患者が存在すること、また経過中に一方の病態からもう一方へと変化するということあることから、共通の遺伝的病因が考えられており、むしろ CVID とともに病態を論ずる必要があるともいわれている<sup>5,6)</sup>。一般にこの両者に共通してみられる表現型は多様な免疫グロブリンアイソタイプを産生する形質細胞への分化障害であると考えられている。

リンパ球の成熟化や生存に必要な TNF-like receptor の1つで、BAFF, APRIL のレセプターである TACI (transmembrane activator and CAML interactor) のノックアウトマウスでは IgA 産生へのスイッチがうまく行かなくなり、ヒトにおいても上記 CVID の一部においてこの遺伝子のバリエーションとの関連が示唆されている。CVID と同一家系に存在する IgA 欠損症も関連していると考えられている。しかしこれは一部の IgA 欠損症においてであり、日本の症例について筆者らが、TACI とそのリガンドである BAFF, APRIL について解析したが異常は認められなかった<sup>7)</sup>。

筆者らは選択的 IgA 欠損症の患者において、IgG2 欠損症と同様に germ-line transcript の発現やクラススイッチのときに生じる環状転写物の産生について検討し、これらは明らかに低下しているが、TGF- $\beta_1$  と PMA で刺激をすれば産生されるようになることを示し、IgA 産生細胞への分化に問題がある可能性を示唆した<sup>8)</sup>。

筆者らは選択的 IgA 欠損症の症例 (表1の3例) において、さらに IgA1, IgA2 に分けてその遺伝子発現をみたところ、症例1, 3では無刺激ではほとんど発現はないものの TGF- $\beta_1$  と PMA での刺激にて IgA1 が IgA2 よりもより強く発現した。一方、症例2では刺激でも発現誘導はみられず、病態に異質性があることが示された<sup>9)</sup>。

## ② 基本病態

### 1. IgG2 欠損症

IgG 各サブクラスの特徴としては、一般に総 IgG のうち、IgG1 : 65~70%, IgG2 : 20~30%, IgG3 : ~8%, IgG4 : ~2% であり、総 IgG と同様に生後6か月ごろに低値となりその後徐々に増加してくるが、IgG1, IgG3 のほうが早く成人値に近づき、IgG2, IgG4 は後れて増加してくる傾向にある (年齢による正常値の値は成書参照)。IgG サブクラスはそれぞれその定常領域の構造に特徴があるが、IgG1, IgG3 は蛋白抗原に対する主な IgG であり、IgG2, IgG4 は多糖体抗原に対する主抗体といわれている。IgG2 は肺炎球菌やインフルエンザ桿菌、ナイスリア菌などの膜多糖体抗原に対する主要抗体であり、その欠損はこれらの菌による反復性中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎をきたす。

### 2. IgA 欠損症

IgA は血中では IgG について多い免疫グロブリンであるが、IgA が粘膜での局所免疫を司っており、その粘膜面の広さから IgA はもっとも産生量が多い免疫グロブリンである<sup>10)</sup>。すなわち、血液でなく粘膜面での IgA の機能欠損が基本病態と考えられる。IgA には IgA1, IgA2 の2つのアイソタイプが存在し、ヒンジ部分が IgA2 のほうが短い。ともに J 鎖と共有結合することで2量体を形成することができる。分泌型 (SIgA) は粘膜組織下にある形質細胞で産生され、管腔表面で分泌される。表2<sup>11)</sup> に示すように、血清中では多くは単量体の IgA1 であるのに対し、SIgA は通常2量体などの多量体であり、上部消化管では IgA1 が多く、下部では IgA2 が多くなっている。下部消化管で IgA2 が主の構成になっているのは、IgA2 がバクテリアの IgA 分解酵素に抵抗性を示し、細菌の膜成分に対する抗体も IgA2 サブクラスにあるからといわれている。

表3 126名のブラジル人IgA欠損症の臨床像

臨床像	患者(%)
感染症	80(63.5%)
上気道感染症	72
肺炎	44
下痢	30
皮膚感染症	4
尿路感染症	3
耳乳突洞感染症	2
アレルギー	61(48%)
鼻炎	67
喘息	61
アトピー性皮膚炎	3
自己免疫疾患	24(19%)
甲状腺疾患	9
慢性関節炎	5
セリアック病	5
溶血性貧血	3
SLE	1
その他	2

ほとんどの症例は小児か青年。多くの患者が複数の臨床像をもつ。(Jacobら<sup>12)</sup> 2008から引用改変)

SIgAは多価抗体であり、凝集活性が高く、クリアランスを促進することによって微生物に対する防御第一線となる。ヒトの初乳や母乳には非常に高濃度のSIgAが含まれ、新生児の免疫防御に重要と考えられている。選択的IgA欠損症では通常IgA1, IgA2ともに低下している病態と考えられている。今後、遺伝子欠失などでIgA1のみの欠損でIgA2が保たれている症例(この場合、血中IgAは低下することが期待される)や、反対にIgA2のみの欠損でIgA1が保たれている場合(この場合は血中IgAは正常域)などについての詳細な検討がIgA欠損症の病態解明に必要である。

### ③ 病態生理からみた臨床徴候

#### 1. IgG2欠損症

反復性の発熱、細菌感染を繰り返す症例ではサブクラス測定に適応となる。インフルエンザ菌、肺炎球菌の被膜多糖体に対する抗体を含むIgG2の欠乏は、小児期に多く、生後6か月頃からインフルエンザ菌、肺炎球菌による中耳炎、気道感染を繰り返す可能性があるが、易感染性は必ずしも全例でみられるわけではない。筆者らが経験した選択的IgG2欠損症患者は、幼少期には反復性中耳炎がみられたが、その後は易感染性も目立たず、

免疫グロブリン補充療法も行わなかった。

#### 2. IgA欠損症

完全なIgA欠損症でもまったく無症状である人から、反復性の感染を示すものや、アレルギー疾患、自己免疫疾患を合併しているものまで、臨床的な多様性がある。表3に最近報告されたブラジル人126名のIgA欠損症患者の臨床像を示した<sup>12)</sup>。IgA欠損症では病因が不明なものが多く、随伴疾患は以下の3つのどれに相当するのか明確にできないものが多い。

- a) IgA欠損の結果としての症状と考えられるもの。
- b) IgA欠損をきたす原因と考えるべきもの(続発性IgA欠損)。
- c) 同じ病因からIgA欠損とその他の疾患をきたすと考えるべきもの。

ここではこれらを区別なしで記載する。

- ① 気道感染：反復性の副鼻腔や肺炎はもっとも頻度の高い症状である。IgG2欠損を合併することが多く、IgG2欠損の合併は気道感染症を増悪させる。
- ② 消化器疾患：感染性慢性下痢(ランブル鞭毛虫が海外では有名)、Crohn病などの炎症性腸疾患が知られている。海外ではセリアック病の合併が有名である。
- ③ 自己免疫疾患：種々の自己免疫疾患の合併がみられるが、疾患はなくともIgA欠損症患者ではしばしば自己抗体が検出される。
- ④ アレルギー疾患：血清IgEの高い症例が多く、アレルギー性鼻炎、気管支喘息の合併が多く認められる。
- ⑤ 中枢神経疾患：てんかんで抗てんかん薬を服用中にIgA欠損があきらかになることは多く、続発性IgA欠損と考えられる。
- ⑥ 悪性腫瘍：胃がんや悪性リンパ腫の報告がある。

### ④ 病態生理からみた診断のための臨床検査

IgGサブクラス欠損症の診断は血清IgGサブクラスの測定による。血清IgGサブクラスは多くのコマーシャルラボに依頼可能である。健康人のIgGサブクラスの値もかなりの幅があり、年齢によっ

でも変化するので、異常の判定は、経過を追って複数回検査するなど慎重に行うべきである。

IgG2 欠損症の場合、80 mg/dl 未満は低いとするが、30~80 mg/dl では経過を追うと加齢とともに正常域にはいつてくる“Slow starter”が多い。肺炎球菌に対する特異 IgG2 抗体の測定も有用である（苫小牧臨床検査センター，0144-72-5401，血清 0.5 ml，平成 20 年 2 月現在）。

IgA 欠損症の診断においては、CVID との鑑別のために血清 IgA を含む免疫グロブリンの検査について 1 回でなく経過をみることも重要である。Ataxia-telangiectasia の否定のために  $\alpha$ -fetoprotein を含む検査（「Ataxia-telangiectasia」の項目を参照），また自己免疫疾患の合併の有無についての検索が必要である。IgA サブクラス（IgA1，IgA2）についてはコマーシャルラボに検査依頼可能である。

IgG サブクラス欠損症，IgA 欠損症の診断などについての相談があれば，岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学の筆者らに連絡いただきたい。

## 5 治療目標とその手順および症状検査所見からみた効果判定指標

### 1. IgG2 欠損症

IgG2 サブクラス欠損症であっても，重症な感染を繰り返すわけではないので，全例に  $\gamma$  グロブリン補充療法が必要なわけではない。肺炎球菌やインフルエンザ桿菌を考慮した抗生剤の投与が感染時には必要である。

重症反復感染の症例では保険適応に注意して，100~200 mg/kg/回の静注用免疫グロブリンを 2~4 週間隔で投与することも考慮する。

### 2. IgA 欠損症

反復感染に対しては，適切な抗生剤療法や理学療法などが必要である。

IgA 欠損症患者では高頻度に抗 IgA 抗体をもっており， $\gamma$  グロブリン製剤の補充は，製剤に含まれている IgA によりアナフィラキシーショックをきたす可能性があり避ける。同様に新鮮凍結血漿の使用も禁忌である。どうしても輸血が必要な場合は，十分に洗浄された洗浄赤血球を用いる。抗

IgA 抗体はコマーシャルラボに検査依頼可能である。

## 文献

- 1) Tashita H, Fukao T, Kaneko H, et al : Molecular basis of selective IgG2 deficiency : the mutated membrane-bound form of gamma2 heavy chain caused complete IgG2 deficiency in two Japanese siblings. *J Clin Invest* **101** : 677-681, 1998
- 2) Terada T, Kaneko H, Fukao T, et al : Fate of the mutated IgG2 heavy chain : lack of expression of mutated membrane-bound IgG2 on the B cell surface in selective IgG2 deficiency. *Int Immunol* **13** : 249-256, 2001
- 3) Zhao Y, Pan-Hammarström Q, Zhao Z, et al : Selective IgG2 deficiency due to a point mutation causing abnormal splicing of the C gamma 2 gene. *Int Immunol* **17** : 95-101, 2005
- 4) Terada T, Kaneko H, Li AL, et al : Analysis of Ig subclass deficiency : first reported case of IgG2, IgG4, and IgA deficiency caused by deletion of C alpha 1, psi C gamma, C gamma 2, C gamma 4, and C epsilon in a Mongoloid patient. *J Allergy Clin Immunol* **108** : 602-606, 2001
- 5) Conley ME, Cooper MD : Genetic basis of abnormal B cell development. *Curr Opin Immunol* **10** : 399-406, 1998
- 6) Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D : Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* **120** : 225-231, 2000
- 7) Jin R, Kaneko H, Suzuki H, et al : Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency. *Int J Mol Med* **21** : 233-238, 2008
- 8) Asano T, Kaneko H, Fukao T, et al : Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. *Clin Exp Immunol* **136** : 284-290, 2004
- 9) Suzuki H, Kaneko H, Rong J, et al : Induction of  $\alpha$ 1 and  $\alpha$ 2 gene expression in selective IgA deficiency. *Molecular Medicine Report* **1** : 395-399, 2008
- 10) Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* **21** : 303-309, 2001
- 11) Kerr MA : The structure and function of human IgA. *Biochem J* **271** : 285-296, 1990
- 12) Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al : Autoimmunity in IgA deficiency : revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*, 2008 (Epub ahead of print)