

小児腎疾患における溶連菌成分に対する免疫 応答性の免疫遺伝学的解析 —第2報—

新潟大学小児科学教室（主任：塚 薫教授）
佐 藤 敬以子

Immune Responsiveness to Streptococcal Antigen in Children
with Renal Disease —Second Report—

Keiko SATOH

Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru SAKAI)

The immune response of peripheral blood lymphocytes to streptolysin-O (SLO), one of the streptococcal exoenzymes, involves monocyte-dependent T cell proliferation. This report describes the association between HLA and immune response to SLO studied in both patients with familial hematuria and healthy adults.

The effects of the HLA gene on the immune response to SLO were studied in families with hematuria. A significant association was observed between high responsiveness and possession of HLA-B35 ($p < 0.05$) and HLA-DR2 ($p < 0.01$). Similar significant associations, i.e. high responsiveness vs. DQw1 ($p < 0.01$), and low responsiveness vs. DQw3 ($p < 0.01$) were observed in normal adults. Lymphocyte hyper-reactivity to streptococcal antigens associated with HLA-B35 may play a role in the pathological process in patients with hematuria.

Key words: streptococcal antigen, lymphocyte transformation, HLA.
溶連菌成分, リンパ球芽球化反応, HLA.

I. 結 言

先に筆者は、溶連菌菌体外成分の一つ、streptolysin-O (SLO) に対する末梢血リンパ球の反応は、マクロファージに依存した T cell 増殖であると報告した¹⁾。この反応と HLA 型の関係を家族性血尿の患者と健康な成人

で調べて比較検討し、興味ある結果を得たので報告する。

II. 対 象

昭和61年10月から昭和63年4月の間に新潟大学小児科外来を受診した家族性血尿の患児33名とその家族46名について HLA タイピングを行い、in vitro の SLO に

Reprint requests to: Keiko SATOH,
Department of Pediatrics, Niigata
University School of Medicine
Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部小児科学教室
佐藤敬以子

対するリンパ球の免疫応答性を調べた。対照として各種疾患の家族調査の際に調べ得た健康な成人群115名を、SLOに対する免疫応答性の control とした。

III. 方 法

1) リンパ球の分離および免疫応答性の検査

家族性血尿の患児とその家族および各種腎疾患患児の末梢静脈血から、Ficoll-Conray 比重分離法でリンパ球を分離、使用した。以下、第1報に記載した方法でおこなった¹⁾。

2) HLA 型の判定

第1報と同じ方法で HLA の検出を行った。得られた HLA 型とリンパ球芽球化反応 (Lymphocyte trans-

formation; LTF) との相関は、Student-t 検定により有意差検定を行った。

IV. 結 果

家族性血尿の患児33名とその家族46名の群で、HLA タイプと SLO に対する免疫応答性の関係について検討した。

HLA-A, B 抗原系における検討では、B35 phenotype 保有者では SLO に対する免疫応答性は B35 非保有者に比べて高く、その差は5%の危険率で有意であった(図1)。

HLA-DR 抗原系では、DR2 保有者では SLO に対する免疫応答性は、DR2 非保有者に比し高い傾向があ

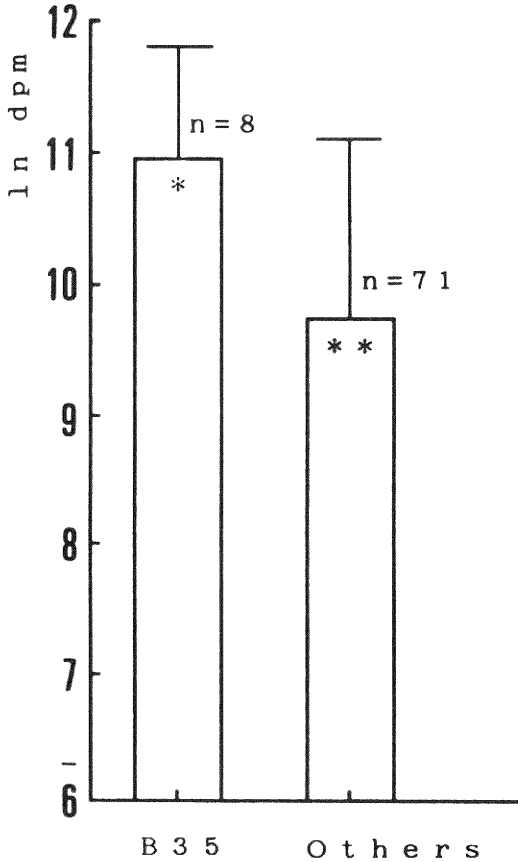


図1 LTF activity to SLO in 31 families of index cases with familial hematuria arranged according to their HLA antigens.

*: ln dpm = 10.96 ± 0.82 (N = 8)

** : ln dpm = 9.73 ± 1.33 (N = 71)

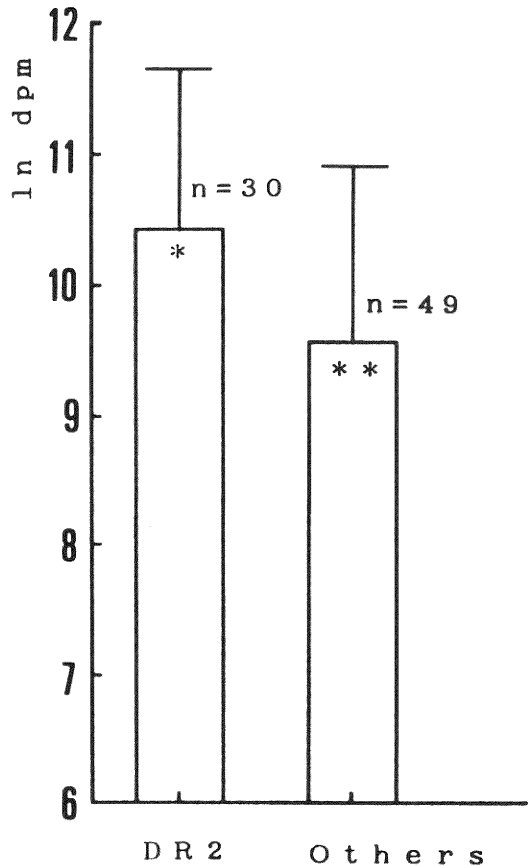


図2 LTF activity to SLO in 31 families of index cases with familial hematuria arranged according to their HLA antigens.

*: ln dpm = 10.43 ± 1.21 (N = 30)

** : ln dpm = 9.56 ± 1.33 (N = 49)

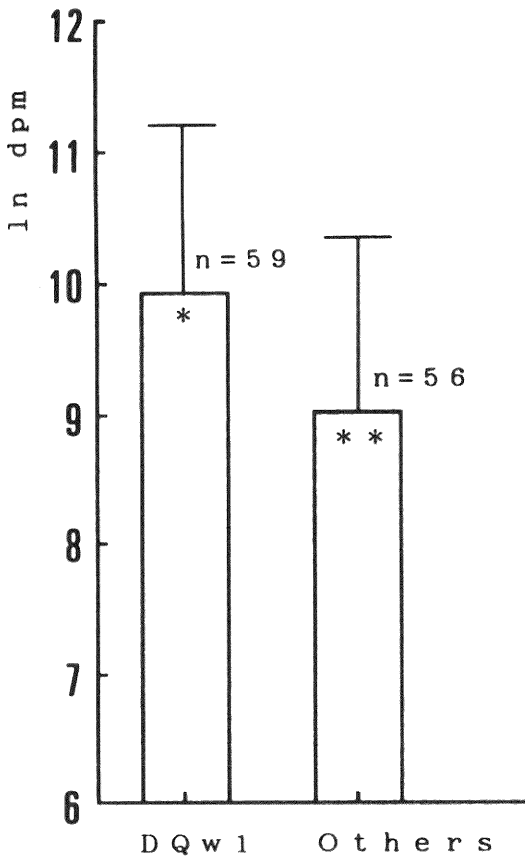


図3 LTF activity to SLO in 115 healthy adults arranged according to their HLA antigens.

*: ln dpm = 9.93 ± 1.24 (N = 59)
 **: ln dpm = 9.01 ± 1.29 (N = 56)

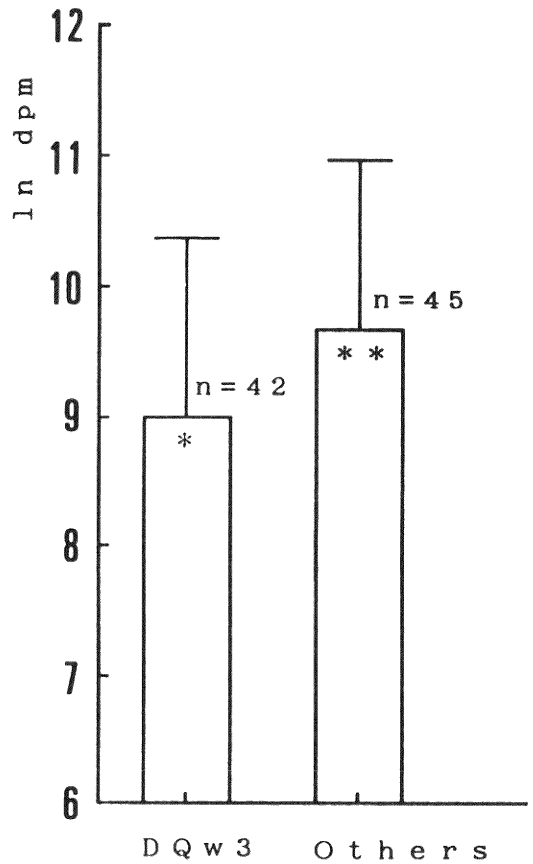


図4 LTF activity to SLO in 87 healthy adults arranged according to their HLA antigens.

*: ln dpm = 8.99 ± 1.38 (N = 42)
 **: ln dpm = 9.67 ± 1.27 (N = 45)

り、その差は1%の危険率で有意であった(図2)。

HLA-DQw抗原系についての検討では、家族性血尿の患児とその家族の群では、一定の関係は認められなかった。

種々の腎疾患患者の家系調査の際に調べ得た健康な成人115例の検討では、HLA-DQw1非保有者に比し、HLA-DQw1保有者が、1%の危険率で、SLOに対する免疫応答性が高い傾向が認められた(図3)。

また、HLA-DQw3との関係については、87例で比較した。HLA-DQw3を保有する健康な成人の群では、HLA-DQw3を保有しない群に比し、5%の危険率で、SLOに対する免疫応答性が低い傾向がみとめられた(図4)。

V. 考 案

溶連菌成分に対する免疫反応とHLAの関係については、内外で種々の報告がなされている。Greenbergら²⁾は、正常免疫能を持つ成人217名でstreptokinase, streptodornase(SK/SD)に対するリンパ球芽球化反応を調べている。彼らはリンパ球が溶連菌抗原の種々の濃度で培養された場合、responders, low responders, non respondersの3つの反応のしかたがあることを示している。そしてこれらの群のHLA抗原の出現頻度を解析し、respondersとHLA-B5の間に有意な相関が認められたと報告している。

Kawa³⁾, Matsuyama⁴⁾らは、日本人90人のHLA

抗原と SK/SD の免疫反応性を調べ、HLA-B5 を含めて、SK/SD 芽球化反応との間には関係がなかったと述べている。Bw22 と SK/SD 反応には弱い相関があり、それは responder に多い傾向があった。Greenberg らの報告とは異なるが、人種差と思われた。

Itoh⁵⁾ は、種々の抗原に対する液性免疫反応と HLA の関係を調べ、ASO 高値、CHA 高値、heterophil 抗体高値、抗 HBs 抗原陰性群で、A9-B5 haplotype の連鎖不平衡が成立し、また、高 ASO 群で Aw19-B40 haplotype の連鎖不平衡が成立したと報告している。

今回筆者の検討した SLO に対するリンパ球の応答性と HLA 抗原との関係では、家族性血尿の患児とその家族の群とでは、HLA-B35 保有者 ($p < 0.05$) と、HLA-DR2 保有者 ($p < 0.01$) で高い相関傾向が認められた。(図 1, 図 2) HLA-DQw 抗原系では、家族性血尿の患児とその家族の群では、一定の傾向は認められなかったが、control の健康な成人の群では、HLA-DQw1 保有者で高い傾向が、HLA-DQw3 保有者では低い傾向が認められた。

家族性血尿の患児の中で、HLA-B35 保有者は、SLO に対する免疫反応が高反応であることが認められたが、このことは HLA-B35 を保有する家族性血尿の小児が血尿の発症や臨床像の修飾のうえに溶連菌感染と何らかの関わりをもつ可能性があることを示唆している。欧米では IgA 腎症の患者に HLA-B35 抗原保有者が高頻度であるとの報告⁶⁾⁷⁾⁸⁾がなされており、病像発現の trigger として溶連菌の抗原性を推測させる。

しかし、一方 Nyulassy ら⁹⁾ (1976) は、溶連菌感染症の証拠のない (ASLO < 200 Todd) おそらくはウイルス性と考えられる腎炎の患者で、HLA-B35 を高頻度に認め、B35 はウイルス感受性遺伝子に連鎖しうるとのべているが、ウイルス性と考えた腎炎が、底辺に IgA 腎症を遺伝的に保有していたものとも考えられる。

倉繁ら¹⁰⁾ (1971) は、各種疾患患児の末梢血白血球の SLO に対する反応性を調べ、mumps meningo-encephalitis およびポリオ生ワク服用後泉熱様症状を呈して一過性の麻痺を来した例に SLO hypersensitivity を認め、細菌に対する過敏状態がウイルス感染時の発症に何らかの関係を示す可能性を示唆している。

Zabriskie ら¹¹⁾ (1970) は、進行性糸球体腎炎患者30名のリンパ球で、溶連菌の細胞膜、細胞壁抗原添加後の DNA 合成が、対照の非添加群に比し、2~10倍高値を示すことを報告した。このリンパ球の hypersensitivity は健康対照群にも、他の疾患患児にもみられなかったこ

とから、この hypersensitivity を病因と結び付けようとしている。

最近笹月、西村ら¹²⁾ は、溶連菌に全く感受性のないマウスに、DQw1 遺伝子をその受精卵に組み込み transgenic mouse (DQw1-B6) を作製した。マウスは、DQw 抗原を組織に保有し、外来抗原として DQw1 を免疫しても抗体を作らなくなった。(DQw1 を self として寛容している。)そして、従来溶連菌抗原に対し低応答だったマウスが、遺伝子注入後高応答性になった。このことは、HLA-DQ による免疫応答および腎疾患発現の感受性がこの遺伝子により支配されることを示す実験モデルとして評価され、一段と HLA-DQ の意義が明かになったことを示した。

筆者の成績では、健康な成人の群では特に認められなかった B35 と SLO に対する芽球化反応との関係が、家族性血尿の患児とその家族の群で認められたことから、血尿のある患者の群では、HLA-B35 保有者のリンパ球が溶連菌抗原に対し感受性を持ち、疾患の発症や病像の修飾に関わりを持つ可能性があることを示唆し得た。今後種々の腎疾患で同様の理論を繰り返し検討を重ねたいと思う。

VI. 結 語

家族性血尿の患児とその家族の群で SLO に対する免疫応答性と HLA の関係を調べ、HLA-B35 保有者、HLA-DR2 保有者では SLO に対する免疫応答が高い傾向が認められた。健康対照群ではその傾向は認められなかったが、HLA-DQw1 保有者では高い傾向が、HLA-DQw3 保有者では低い傾向が認められた。HLA-B35 と関係したリンパ球の感受性が血尿の発症や病像の修飾に関与する可能性が考えられた。

参 考 文 献

- 1) Satoh, K.: Immune responsiveness to streptococcal antigen in children with renal disease-first report-. In press.
- 2) Greenberg, L.J., Gray, E.D. and Yunis, E.J.: Association of HL-A5 and immune responsiveness in vitro to streptococcal antigens. *J. Exp. Med.*, 141: 935~943, 1975.
- 3) Kawa, A., Matsuyama, T., Fujii, H., Nakamura, S., Ogaki, S., Ooe, H., Koreeda, N., Nomoto, K., Arima, N. and Kanehisa, T.: Relations between the HLA-antigens

- and immune responsiveness to SK/SD in healthy Japanese subjects. *Tissue Antigens*, **12**: 236~237, 1978.
- 4) Matsuyama, T., Fujii, H., Nakamura, S., Koreeda, H. and Kawa, A.: Association of HLA and immune responsiveness in vitro to SK/SD in Japanese. *Clin. Immunol.*, **10**: 488~492, 1978.
 - 5) Itoh, C.: Association of HLA with humoral immune responses. *Tohoku J. Exp. Med.*, **1341**: 281~288, 1981.
 - 6) Bignon, J.D., Houssin, A., Souillou, J.P., Denis, J., Guimbretiere, J. and Guenel, J.: HLA antigens and Berger's disease. *Tissue Antigens* **16**: 108~111, 1980.
 - 7) Berthoux, F.C., Genin, C., Gagne, A., LePetit, J.C. and Sabatier, J.C.: HLA Bw35 antigen and mesangial IgA glomerulonephritis: A poor prognosis marker? *Proc. EDTA* **16**: 551~555, 1979.
 - 8) Noël, L.H., Descamps, B., Jungers, P., Bach, J.F., Busson, M., Suet, C., Hors, J. and Dausset, J.: HLA antigen in three types of glomerulonephritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **10**: 19~23, 1978.
 - 9) Nyulassy, S., Buc, M., Sasinka, M., Pavlovic, M., Hischova, V., Kaiserove, M. and Stefanovic, J.: In "HLA and Disease" vol. 58, p207, Inserm, Paris, 1976.
 - 10) 倉繁隆信, 国富泰二, 林 洋光, 西林洋平, 奈須久美子, 喜多村勇, 平井俊太郎, 倉繁 迪: 各種疾患患児末梢白血球の SLO に対する反応性について. *小児科診療*, **34**: 672~682, 1971.
 - 11) Zabriskie, J.B. and Falk, R.E.: The reactivity of human lymphocytes to streptococcal antigens. *Fed. Proc.*, **29**: 306, 1970.
 - 12) 笹月, 西村: 厚生省特定疾患班会議の報告 personal information, 1989.
-