

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1837 号

TLR9 activation induced overproduction of aberrantly glycosylated IgA and immune complexes via BAFF and APRIL mediated pathway

(TLR9 活性化による BAFF/APRIL を介した糖鎖異常 IgA および免疫複合体形成機序の解明)

牧田 侑子 (まきた ゆうこ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

IgA 腎症において、細菌やウイルスに共通した抗原構造を認識するパターン認識受容体である Toll like receptor 9 (TLR9) が腎症の進展に寄与することが示唆されているが、その機序は明らかにされていない。一方で、糖鎖異常 IgA1 は IgA 腎症の病態に深く関与し、サイトカインの中でも interleukin-6 (IL-6) が糖鎖修飾活性に作用して、二次的に糖鎖異常 IgA1 の産生を亢進することが報告されている。本研究では IgA 腎症自然発症モデルマウスとヒト IgA1 産生細胞株を用いて、TLR9 の活性化を介した IgA 腎症の進展機序について検証した。

IgA 腎症非発症 ddY マウスに対して、TLR9 のリガンドである CpG oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) を腹腔内投与すると、メサンギウムへの IgA、IgG、C3 沈着を伴った腎組織障害を認めた。また、血清糖鎖異常 IgA、IgG-IgA 免疫複合体 (IC) の有意な増加を認めた ( $p < 0.05$ )。さらに、B 細胞増殖因子である B cell activating factor (BAFF) および A proliferation-inducing ligand (APRIL) の有意な増加を認め ( $p < 0.05$ )、血清 APRIL と糖鎖異常 IgA および IgG-IgA IC には有意な相関が認められた ( $p < 0.05$ )。マウス脾臓細胞において、TLR9 を活性化することで IL-6 の産生が誘導された。さらに、IL-6 の刺激により APRIL の発現が亢進することを確認した。

ヒト IgA1 産生細胞株を用いた検討でも、TLR9 の活性化により APRIL の発現が亢進し、糖鎖異常 IgA1 が増加することを確認した。

TLR9 活性化による IL-6 産生亢進を介して APRIL が過剰発現し、糖鎖異常 IgA 産生亢進が起こり、腎炎惹起性免疫複合体形成が誘導されることが示唆された。