総

説

分泌型 IgA の生物学的活性

——特に抗菌免疫を中心として——

斉 藤 祐 一 佐 藤 信 義 堀 川 高 大

東京医科歯科大学歯学部口腔細菌学教室

(1976年4月26日受付)

Biological Activity of Secretory IgA

——Particularly antibacterial immunity as an example——

Yuichi Saito, Nobuyoshi Sato, and Takahiro Horikawa

Department of Oral Microbiology, School of Dentistry,
Tokyo Medical and Dental University

I. はじめに

感染症の防御に系統免疫 (systemic immunity) と局所免疫 (local immunity) が重要な役割を演じていることは周知の事実である。系統免疫のうち体液性免疫に関与するのは免疫グロブリンであり、現在、IgG, IgM, IgA, IgD, IgE の5種が知られている。その作用機序の全貌については必ずしも明らかにされていないが、IgG, IgM の細菌感染症に対する役割の重要な一つは phagocytosis の促進作用であろう。IgG や IgM と結合したある種の細菌は食細胞に容易に取り込まれるようになる^{16,17)}。また、通常 IgG や IgM は補体を結合するので、ある種の細菌では表層に抗体、補体が結合することによって貪食が促進されるものもある¹⁷⁾。

一方、ある感染を経過した個体の局所粘膜には、病原体に対する特異的な抵抗が成立している事実が古くから知られており、局所免疫 (local immunity) と呼ばれてきた。1965年 Tomasi²⁸⁾

が分泌型 IgA (S-IgA) を発見するにつれ、局所免疫反応における S-IgA の重要性が指摘されるようになった。しかしながら、S-IgA の細菌感染症に対する作用機序については不明の点が多く、細菌に結合したり、細菌を凝集する能力はあるが、IgG や IgM と異なり、少なくとも古典的な経路での補体結合能力には欠け、phagocytosis の促進作用もないことが知られている。

この稿では S-IgA が生体の局所での防衛機構にいかに関与しているのであろうかという問題に焦点を合わせ、新しい知見の解説と問題点などについて考察を試みたい。特に唾液等には比較的多く含まれていると思われる S-IgA が、口腔の正常細菌叢の形成にいかに関与しているかという問題は興味ある重要な点であろう。このことに関しても多少の紙面を費やしたい。

II. S-IgA の構造の特徴とその意義

局所免疫の概念が明らかにされるようになり、主役としての S-IgA が Tomasi らによって発見

されてから、その後 S-IgA に関する免疫化学的研究は大いに進展した。それらの詳細に関しては文献を参照されたい²⁴⁾。

唾液、初乳、涙、鼻汁、気管支分泌物、消化管液等のいわゆる外分泌液に含まれる IgG や IgM、IgE 等は血清中のそれらと同一またはよく似た構造をもつことが知られている。しかしながら、分泌液中の IgA は血清中のそれと物理化学的にも免疫化学的にも異なっている²⁵⁾。すなわち、血清中の IgA が沈降恒数 7S であるのに対し、S-IgA の大部分は沈降恒数 11S (18S のものもある)、分子量 380,000 でその構造は血清 IgA の 2 分子の重合体に S 成分 (SC または secretory component) 1 分子と J (joining) 鎖 1 分子が S-S 結合によって結ばれたものである¹¹⁾。S 成分は、以前 Transport piece, T piece あるいは Secretory piece と呼ばれていたが、WHO の勧告により “secretory component” あるいは “S. component” と呼ばれている (図 1)。

S 成分は S-IgA を緩和な還元を行ったのちに、ゲル濾過によって分離されるが^{12,24)}、分泌液中には IgA とは結合しない遊離の状態でも存在することが知られている。このように S 成分は血清 IgA にはないポリペプチド鎖であり、ヒトおよびウサギについては分子量が共に 60,000~50,000 といわれている¹²⁾。

S 成分と IgA の結合様式についてはまだ不明の

図 1 S-IgA の SC と J-chain

点が残されているが、ウサギでは比較的良好に解明されている。ウサギの S 成分は、互いに S-S 結合した 2 本の T 鎖からなっており、それがやはり S-S 結合によって IgA の H 鎖 (α 鎖) の FC 部分と結合している。なお、最近、Weicker²⁸⁾等により、SC はまた IgM とも結合しうることが報告されている。SC と結合した IgM がどのような生物学的活性を発揮するかは今後の研究課題であろう。

一方、S-IgA をやや強く還元すると、分子量約 20,000 のポリペプチド鎖が遊離されるが、この鎖はおそらく IgA 分子の covalent の重合に関係があるものとして J-chain (Joining-chain) とよばれている。J 鎖は血清中の IgA の polymer や IgM にも存在することが明らかにされている⁹⁾。

以上のように S-IgA の構造の特徴としては S 成分と J 鎖を有していることであるが、これらの成分の結合は一体、生物学的に何を意味しているのであろうか。この点に関しての十分な結論はまだ得られていないが、S 成分については次のようなことが考えられている。

(1) SC が IgA の能動的な輸送 (active transport) に役割を果たしているのではないかという考え方がある。局所で産生された IgA が粘膜上皮を通して選択的に分泌されるには、S 成分が結合していることが必要であるという。Tourville ら²⁶⁾が蛍光抗体法を用いた実験結果によると、粘膜上皮の内腔面には IgA が濃厚に染められ、そこには SC も存在するといわれる。

しかしながら、Brandtzaeg ら²⁷⁾によると IgA deficiency では、IgM が SC を結合しない形で選択的に分泌されていることを認めており、SC と active transport との関係はまだ不明のようである。

(2) SC と結合することによって種々の蛋白分解酵素に対して抵抗性をもつ²¹⁾。実際、S-IgA は血清 IgA に比較して蛋白分解酵素の作用を受けにくいことが知られている。このことは蛋白分解酵素の存在するような環境でも S-IgA が生物活性を発揮するために有利な点になるかも知れない。

(3) S-IgA が粘膜面に固定するのに SC が役立っているかも知れないという考え方がある⁹⁾。

しかしながら、これらの可能性は十分な基礎的実験結果から検討されなければならないであろう。

III. S-IgA の産生と分泌

S-IgA は局所で産生されていることをうらづける実験結果が多い。例えば、蛍光抗体法を用いた IgA 産生細胞分布の研究では、消化管全域の粘膜固有層のほか、乳腺、涙腺、唾液腺、鼻粘膜、気道粘膜、粘液漿液分泌腺の周囲に多数存在していることが明らかにされている^{24,26)}。これらの IgA 産生細胞は形態学的にプラズマ細胞であることが認められている。また、唾液腺では IgA 陽性細胞はプラズマ細胞のみであるが、S 成分陽性細胞は腺房や導管系の上皮細胞に認められる²⁶⁾。

それではプラズマ細胞で産生された IgA が S 成分とどのように結合して S-IgA となって分泌してくるのであろうか。Tourville²⁶⁾ らは蛍光抗体法を用いて IgA 産生細胞と S 成分陽性細胞との観察結果から、次のような分泌機序に関する仮説を提唱した。粘膜固有層のプラズマ細胞で産生、放出された 7S IgA monomer は basement membrane (基底膜) を通過し上皮間隙に分泌される。上皮間隙および細胞質には上皮細胞で産生された S 成分が存在する。IgA は間隙あるいは細胞質で S 成分と結合し、S-IgA となって細胞質を通して内腔に分泌される。しかしながら、S-IgA の IgA 2 分子は同じ L 鎖より成り、allotype に関して対称性を示すことが明らかにされている。したがって Tourville らの仮説では IgA-monomer が上皮間隙で S 成分と結合する際、上述のような対称的結合がどのようにして行われるのかの説明は困難である。この点に関して Parkhouse¹⁴⁾ や Tomasi ら²⁵⁾ は細胞内の IgA はほとんどが monomer であり、J 鎖を欠いていることから次のように推論づけている。すなわち、プラズマ細胞で産生された IgA の monomer はおそらく分泌直前に IgA-dimer となり、J 鎖と結合して分

泌される。これはさらに上皮細胞で作られた S 成分と結合し、S-IgA となって分泌される。

ヒトの場合、血清中の IgA の 85% は monomer であるが 10~15% は polymer であるといわれる。このうちの一部は粘膜固有層のプラズマ細胞で産生された IgA-dimer の一部が S 成分と結合せず直接血行中に入ったものと理解されている。

なお、正常人でも微量の S-IgA が血清中に存在することが証明されており²²⁾、分泌系組織の疾患時や授乳婦人等では S-IgA の流血中への移行の増加がみられるといわれている。また、口腔疾患領域においても、慢性再発性アフタ、Behçet 病、Sjögren 症候群および口腔癌等の患者について血清中の S-IgA を測定した結果によると、慢性再発性アフタを除く 3 疾患では、いずれも、健康人よりも血清中の S-IgA が増加している例が多いという¹⁹⁾。しかしながら、以上の疾患における S-IgA の増加の意義については不明である。

IV. 局所における抗体産生の mechanism

すでに述べたように、S-IgA は局所で産生されていることをうらづける実験結果が多い。Strober ら¹⁸⁾ は放射性同位元素でラベルした免疫グロブリンを静注し、唾液のアルブミンはすべて血清に由来していること、IgG の約半分は局所で、および IgA の 98% が局所で産生されていることを証明している。このような粘膜局所における IgA 産生細胞の増加は局所の抗原刺激によるものと理解してもよさそうである。事実、無菌マウスの腸管の IgA 産生細胞は普通飼育マウスの 10% に減少していること、および血清中の IgA も 10% 以下であることが知られている⁸⁾。このことは腸管内の正常菌叢が粘膜局所の IgA 産生細胞の増生に重要なかわりあいを持っていることを示唆している。口腔内においてはこのような報告はまだみられないようであるが、おそらく、大部分はそこに常在する細菌叢の抗原刺激によって S-IgA が産生されているものと思われる。

一方、実験的にも、S-IgA の産生が抗原の投与経路に依存していることが報告されている。例え

ばウサギの片方の目（角膜）を不活化したヘルペスウイルスで抗原刺激すれば、刺激側の目のみ S-IgA の抗体が産生される⁴⁾。不活化したインフルエンザウイルスを経気道的に投与すれば気道分泌液中の S-IgA の上昇がみられるのに反し、皮下注射の場合、このような上昇は認められない²⁷⁾。

このように抗原の投与経路と S-IgA 産生とは密接な関係にあると考えられるが、このような関係が実際の重要問題として認識されるようになったのはポリオ生ワクチンの投与方法と感染防御の関係であろう。S-IgA は生ワクチンを経口投与したときのみ鼻咽頭分泌液や十二指腸液中に出現する¹³⁾。また、Taubman ら²⁰⁾ によると *Streptococcus mutans* で局所（唾液腺周囲）免疫したラットはう蝕の発生を抑制することを報告している。この際、局所投与した動物の唾液中にはこの菌に対する S-IgA が証明されるという。

上述のように、局所での抗原刺激による S-IgA の産生という問題は表面的に、少なくとも、一応は理解されているように見えるが、次のような問題点が残されている。第1に、投与された抗原が局所のどのような部位で抗原の認識が行われ、その情報がどのようにして S-IgA 産生細胞に伝達されるのであろうか。また、どのような mechanism のもとに主として S-IgA のみが産生されるのであろうか。これらの問題については現在のところ、全く不明であるといってもよいであろう。

V. S-IgA の機能と生物活性

はじめにも触れたように、S-IgA は少なくとも古典的な経路での補体結合能力には欠け、また、phagocytosis を promote する活性もない。それでは、一体、S-IgA がどのようにして細菌の増殖を阻害しているのであろうか。この問に対する十分な解答が得られるまでにはかなり長期間の研究が必要と思われるが、最近、Gibbons 一派によって興味ある、かつ、画期的な報告がなされている²⁹⁾。

彼らはヒトの耳下腺唾液より分離した S-IgA が口腔常在菌の streptococcus strain の粘膜上

皮細胞への吸着を特異的に阻止し、streptococcus が上皮細胞で colonization するのを抑制することを in vitro の実験から明らかにしている。そして、おそらく、このような現象は in vivo でも起こりうるのではないかと推論している。彼らの実験内容を少し紹介したい。

彼らはまず、*Streptococcus sanguis*, *S. mitis*, および *S. salivarius* を用いて刺激採取した耳下腺唾液の IgA との凝集の有無で各グループに分け、粘膜上皮細胞への吸着に対する S-IgA の阻止効果について検討した。すなわち 1 ml 当たり 10^8 個含む各種の菌浮遊液に最終濃度が ml 当り $65 \mu\text{g}$ になるように S-IgA を加え、 35°C に 1 時間 incubate した後、 4°C に 1 時間放置した。S-IgA で処理した菌液を遠心洗浄後、PBS に再浮遊し、上皮細胞への吸着度を測定した。

得られた結果によると、S-IgA で処理しないすべての菌浮遊液では上皮細胞当り 60 から 150 個の菌が吸着したのに対し、S-IgA 処理したもののうち、S-IgA によって凝集を起こした streptococcus の菌種では明らかな吸着の抑制がみられた。また、凝集されなかったグループの菌種では抑制は認められず、吸着阻止能力は菌種特異的であり、凝集活性と相関関係にあることが判明した。また、S-IgA による阻止効果を *S. salivarius* strain (9 GS 2) でさらに検討した結果によると、 $2 \mu\text{g}$ の S-IgA を加えた場合にも、この菌の上皮細胞への吸着阻止が認められ、このような阻止効果は S-IgA の κ , λ あるいは heavy chain に対する抗血清によって、あらかじめ吸収することによって消失することが判った。

生体内では、粘膜上皮細胞は常に脱落、新生を繰り返しているので、細菌が上皮細胞に colonization を起こすためには、細菌が常に再接触を繰り返す必要がある。このような状態において、S-IgA の吸着阻止効果は菌排除という点に重要な意味をもつと考えられよう。

一方、構造のところで少し触れたように、S-IgA は血清 IgA に比較して蛋白分解酵素の作用を受け難く、また、種々の蛋白質とも結合しやすい性

質をもっていることが報告されている。福井ら⁶⁾によれば、ヒト唾液中の S-IgA は菌産生のヒアルロニダーゼ、ノイラミニダーゼ、およびコンドロイチンスルファターゼ等の酵素活性を非常によく阻害することが報告されている。ところが、デキストラン合成酵素においては、S-IgA はこの酵素活性を3倍から7倍まで促進したという。これらの機序については不明であるが、S-IgA の両面の活性を捕えている点で興味深い。なお、最近、plaut ら¹⁵⁾により *Streptococcus sanguis* の培養濾液より IgA を分解する酵素が取り出されている。この酵素は IgA を Fab α と FC α に分解するという。この酵素の免疫学的な意義が問題になるところである。

また、S-IgA の細菌に対する作用の一つに溶菌活性があげられている。Adinolfi ら¹⁾の報告によれば、*E. coli* WF 96 の溶菌作用には S-IgA とリゾチームの外に血清の非特異的な因子として補体が必要であるという。しかしながら、Burdon³⁾の研究によると、菌種は異なるが *E. coli* (E458/64) の溶菌に必要な血清の非特異的な因子は補体とは異なる heat-labile と heat-stable な二つの血清因子であることが明らかにされている。いずれにせよ、S-IgA が溶菌活性を示すためには非特異的因子が関与していることは事実であろう。なお、リゾチームは周知のように耳下腺唾液中に含まれており、上述のような過程で口腔内の細菌が溶菌にまではいたらないにせよ、少なくとも静菌作用をうけているかどうかの問題は興味ある点である。

VI. おわりに

S-IgA の構造という化学的面と構造の特徴にまつわるその意義、産生と分泌、およびその mechanism という生物学的面の基盤を概略した上で、生物学的活性、特に抗菌免疫を中心として記述した。

S-IgA は化学的にはよく解析されていながら、その生物学的面においては不明の点が多い。特に生物活性に関する報告は少なく、より基礎的な研

究が望まれる次第である。

なお、本稿の主題からそれるが、非特異的因子特に唾液中には細菌を凝集する糖蛋白の存在が知られている^{7,10)}。おそらく、この因子は常在菌叢の形成に役割を果たしているであろうことは想像に難くない。S-IgA とこれら因子との相乗的な効果といった点は今後の研究課題であろう。

文 献

- 1) Adinolfi, M., et al.: Serological properties of γ A antibodies to *Escherichia coli* present in human colostrum, *Immunology*, 10 : 517, 1966.
- 2) Brandtzaeg, P., et al.: Immunoglobulin M. local synthesis and selective secretion in patients with immunoglobulin A deficiency, *Science*, 160 : 789, 1968.
- 3) Burdon, D. W.: The bactericidal action of immunoglobulin A, *J. Med. Microbiol.*, 6 : 131, 1973.
- 4) Centifanto, Y. M., et al.: The relationship between virus chemotherapy, Secretory antibody formation and recurrent herpetic disease, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 173 : 649, 1970.
- 5) Comoglio, P. M., et al.: Immunohistochemical study of IgA transepithelial transfer into digestive tract secretions in the mouse, *Immunology*, 25 : 71, 1973.
- 6) 福井良雄: 唾液中にみられる分泌型抗体, 歯界展望, 43 : 229, 1974.
- 7) Gibbons, R. J., et al.: Bacterial adherence in oral microbial ecology, *Annual R. Microbiol.*, 29 : 19, 1975.
- 8) Grabbé, P. A., et al.: The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing IgA in the gut, *Int. Arch. Allergy*, 34 : 362, 1968.
- 9) Halpern, M., et al.: Novel subunit in secretory IgA, *Nature*, 228 : 1276, 1970.
- 10) 近藤 亘, 他: 細菌を凝集する唾液の糖蛋白と血液型物質の関連, 日細誌, 31 : 205, 1976.
- 11) Mestecky, J., et al.: Studies on human secretory immunoglobulin A. II Subunit structure, *J. Immunol.*, 108 : 738, 1972.
- 12) Newcomb, R. W., et al.: A structural study of human exocrine IgA globulin, *J. Immunol.*, 101 : 905, 1968.
- 13) Ogra, P. L., et al.: Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization

- with live and inactivated poliovaccine and natural infection, *New Engl. J. Med.*, 279 : 893, 1970.
- 14) Parkhouse, R. M. E. : Biosynthesis of J-chain in mouse IgA and IgM, *Nature New Biol.*, 236 : 9, 1972.
 - 15) Plaut, A. G., et al. : Isolation of an enzyme from streptococcus sanguis which specifically cleaves IgA, *J. Immunol.*, 113 : 289, 1974.
 - 16) Saito, Y. : Biological activity of papain digested streptococcal anti-M antibody. *Japan. J. Microbiol.*, 13 : 19, 1969.
 - 17) Saito, Y., et al. : The role of complement in immune phagocytosis of group A streptococci by mouse peritoneal phagocytic cells, *Japan. J. Microbiol.*, 17 : 453, 1973.
 - 18) Strober, W., et al. : The origin of salivary IgA, *J. Lab. Clin. Med.*, 75 : 856, 1970.
 - 19) 高橋雄三 : 数種の口腔疾患における血清中 secretory IgA の測定, *口病誌*, 41 : 91, 1974.
 - 20) Taubman, M. A., et al. : Effect of local immunization with streptococcus mutans on induction of salivary immunoglobulin A antibody and experimental dental caries in rats, *Infection Immunity*, 9 : 1079, 1974.
 - 21) Tax, A., et al. : Comparison of the effect of esterase on human secretory IgA and serum IgA, *J. Immunol.*, 107 : 1189, 1971.
 - 22) Thompson, R. A., et al. : Secretory IgA in the serum, *Lancet*, 2 : 517, 1969.
 - 23) Tomasi, T. B., et al. : Characteristics of an immune system common to certain external secretion, *J. Exp. Med.*, 121 : 101, 1965.
 - 24) Tomasi, T. B. : Secretory immunoglobulins, *Adv. immunol.*, 9 : 1, 1958.
 - 25) Tomasi, T. B. : The gamma A globulins : First line of defense. In : *Immunobiology*, 1971, p. 76. (Stanford Connecticut)
 - 26) Tourville, D. R., et al. : The human secretory immunoglobulin system : Immunohistological localization of γ A, secretory "piece," and lactoferrin in normal human tissues, *J. Exp. Med.*, 129 : 411, 1969.
 - 27) Waldman, R. H., et al. : Influenza antibody in human respiratory secretions after subcutaneous or respiratory immunization with inactivated virus, *Nature*, 218 : 594, 1968.
 - 28) Weicker, J., et al. : A study of the association of human secretory component with IgA and IgM proteins, *J. Immunol.*, 114 : 1227, 1975.
 - 29) Williams, R. C., et al. : Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A : A mechanism of antigen disposal, *Science*, 177 : 697, 1972.