

IgG2、IgG3測定の意義

の の やま しげ あき
野々山 恵 章
Shigeaki NONOYAMA

I. 抗体の基礎知識

A) 構造

γ グロブリン (抗体) の構造は、抗原特異性・多様性を司る Fab (V 領域を持つ) と、クラス特異性を決める Fc 領域がある。

Fc 部分がクラスを決める。クラススイッチしても Fab の構造は変わらない。ただし、Fab に変異がさらに入り、抗原親和性がより高くなることはある。S-S-結合で軽鎖 (κ 鎖、 λ 鎖) と重鎖が結合し、重鎖同士も結合する。したがって Fab 部分は 2 つある事になる。 κ 、 λ 鎖は、一つの免疫グロブリンで異なることはない。どちらか一方が通常は発現する (対立遺伝子排除機構を用いている)。

B) クラス

IgG、IgA、IgM、IgE、IgD の 5 つのクラスから構成される。

IgG は最も多く中和抗体、オプソニン効果の中心である。抗体親和性も高く、補体活性化もサブクラスにより違いはあるものもあり、感染防御の中心である。半減期が長い (20 日程度)、胎盤通過性があり新生児・乳児の感染予防に貢献している、子宮・膣粘膜に分泌され感染成立を起こしにくくしている、血液中での抗体の中では最も多いなどの特徴がある。IgG には IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 の 4 つのサブクラスがある。Fc 部分の構造の違いにより分けられ、補体活性化能、オプソニン化、胎盤通過性、その Fc 部と結合する細胞、2 本の H 鎖間の S-S 結合の違い、半減期、それぞれの量、小児期の産生増加割合などが異なる。IgG サブクラスについては、後述する。

IgA は粘膜免疫において重要な役割を果たしている。分泌液中にもともと多く、涙、唾液、鼻汁、気管支粘膜、腸管粘膜、尿などに最も多く含まれている。ヒトのからだの中にある免疫グロブリンの 60% は IgA である。粘膜下の抗体産生細胞はほとんどが IgA を産生しているが、J 鎖 (ポリペプチド) により二量体を形成している。J 鎖が関与して粘膜上皮細胞のレセプターを介して上皮細胞内を通過する。粘膜上皮細胞から分泌成分にくるまれ分泌される。分泌型 IgA は二量体である。なお、最近 3 量体、4 量体がある事が報告され、抗原親和性が高い、ウイルスの変異にも対応できるなど、極めて効率的な粘膜免疫を司っていることが判明した。不活化経鼻インフルエンザワクチンの開発により明らかになった事である。

IgM は初期免疫で重要な役割を果たしている。抗原が侵入するといち早く IgM 抗体が産生される。その後、抗原特異性は保ちながら、IgG、IgA など他のクラスの抗体にクラススイッチする。そうすると抗原に対する IgM は低下する。これを利用して、感染があった場合にその病原体に対する IgM が上昇していれば、感染症に最近罹患していると診断に用いることも可能ではある。麻疹・流行性耳下腺炎などでの早期診断に用いることもあった。しかし、半減期は 5 日程度なので、上昇していないから感染症に罹患していないと解釈してはいけない。タイミングが合わなければ既に低下してしまっている可能性があるからである。特に、麻疹に関しては、麻疹ウイルスを尿、血液、咽頭ぬぐい液 (2 つ以上が必要) で直接検出する方法が確立し、疑い例は保健所を通じて行ってくれる。全例報告なので、疑い例はこの方法を用いて確定診断しなければならない。なお、

パルボウイルス B19 に対する IgM 抗体が麻疹 IgM 抗体は交差するので、麻疹と伝染性紅斑を間違える事につながっている。

IgM は、J 鎖による結びついた五量体構造を取っている。IgM モノマーの抗原特異性は低いが、五量体になり、Fab 領域が多く一つにでも抗原が結合すると Fc 部分の構造が変化して補体を活性化しやすくなるなどのメカニズムで、補体活性化能が強い。抗原親和性も Fab が 5 つあるため総和して強くなる。

IgE はアレルギーに関与している。肥満細胞は表面に IgE を結合するレセプター (FcεRI) を持ち、IgE が結合している。そこに抗原 (スギ、ダニなど) が結合すると、IgE が架橋し FcεRI にシグナルが入る。それによりマスト細胞はヒスタミン、ロイコトリエンなどの化学物質が放出される。これにより、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、気管支喘息などのアレルギー疾患を起こす。抗原が入り数分から数十分で起きるので、即時型アレルギーと呼ばれている。すなわち、肥満細胞そのものは抗原特異的レセプターを持たないが、表面に結合した特異 IgE が抗原特異性を規定していることになる。

なお、即時型アレルギーの後、遅発相として様々

なサイトカイン産生も起きる。

アレルギー反応は過剰に起きると生体に不都合であるが、抗原の除去という役割も果たしていると考えられる。すなわち抗原が侵入しても鼻汁で洗い流す、寄生虫などが消化管に侵入しても腸管の蠕動を高め、消化管液の分泌も高め、排除するという機構ともいえる。

なお、IgG4 も肥満細胞に結合するが、その役割は明らかではない。

IgD の機能は不明である。炎症で上昇する。未熟 B 細胞は IgM と IgD を同時に発現しているが、IgD が B 細胞の分化に関わっているらしい。また、好塩基球上の未知のレセプターに結合し、抗原と反応すると好塩基球を活性化しアレルギー反応を誘導するという。

II. IgG サブクラス

IgG には IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 の 4 つのサブクラスがある。その違いを表 1、表 2 に示した。

血清中の濃度は、おおよそ IgG1 60%、IgG2 29%、IgG3 7%、IgG4 4% で、成人におけるおおよその正

表 1 免疫グロブリン各クラスの性質

	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM
分子量(万)	16(分泌型 39)	18	20	15	90
沈降係数(S)	7,9(分泌型 11)	7	8	7	19
半減期(日)	6	3	3	21	5
補体活性化					
古典経路	+	-	+	++	+++
第二経路	+	+	+	+	
胎盤通過性	-	-	-	+	-
サブクラス	IgA 1 IgA 2			IgG 1 IgG 2 IgG 3 IgG 4	
結合する細胞	好中球 好酸球 マクロファージ		マスト細胞 好塩基球 など	好中球 マクロファージ NK細胞など	マクロファージ

表 2 IgG サブクラスの性質の違い

	IgG 1	IgG 2	IgG 3	IgG 4
成人平均血清濃度(mg/dl)	840	240	80	40
補体活性化				
古典経路	++	+	++	-
第二経路	+	+	++	
胎盤通過性	++	+	++	++
そのFc部を結合する細胞				
好中球	+	+	+	+
大食細胞(マクロファージ)	+	±	+	+
マスト細胞	(IgGに反応するがサブクラス不明)			
+				+
プロテインA結合性	+	+	-	+
2本のH鎖間のS-S結合の数	2	4	5	2

常値は IgG1 840mg/dL、IgG2 240mg/dL、IgG3 80mg/dL、IgG4 40mg/dL である。

なお、年齢により正常値がサブクラスごとに異なる事に注意が必要である。半減期はそれぞれ、21日、21日、7日、21日である。

IgG1 はウイルス、細菌外毒素などの蛋白抗原に対する抗体は IgG1 が多い。食細胞の表面には IgG の Fc 部に対するレセプターがあり、細菌に IgG 抗体が特異的に結合すると、細菌を食菌しやすくなる（オプソニン効果）。IgG1、IgG3 がこのレセプターと結合しやすい。

IgG2 は細菌多糖類に対する抗体が多い。

IgG3 は補体結合能が高く古典経路、第2経路ともに活性化能が高い。胎盤通過能も高い。

IgG4 は胎盤通過性が良いが、補体結合性しない。またマスト細胞と結合する。ただしアレルギー促進かブロックかは良く分かっていない。また、IgG4 関連疾患で増加する。炎症を起こして繊維化を誘導することに関わっていると考えられている。IgG4 関連疾患で異常高値を示す。IgG4 関連疾患は膠原病にあたる本稿では、IgG2、IgG3 測定が主題であり、IgG4 測定は既に保険収載されている。IgG4 関連疾患については、別に成書を参照されたい。

Ⅲ. IgG2、IgG3 測定の意義

a) IgG2、IgG3 測定の意義は、IgG サブクラス欠損症の診断である。分類不能型免疫不全症 (Common Variable Immunodeficiency, CVID)、その免疫不全 (Ataxia Telangiectasia で IgG2、IgG4 低下、Activated PI3K-delta syndrome (APDS) での IgG2 低下など)、自己免疫疾患で異常値 (SLE で IgG1、IgG2、IgG3 が高値、関節リウマチで IgG2、IgG3 が高値、アレルギー疾患で IgG4 が高値、AIDS で IgG1、IgG3 が高値、自己免疫性膵炎で IgG4 が高値など) を示すことがあるが、ここでは IgG サブクラス欠損症について述べる。

IgG サブクラス欠損症は、原発性免疫不全症であり、IgG2 欠損症、IgG3 欠損症がある。総 IgG が正常のこともあるため、易感染性などで本症を疑った場合は IgG が正常でも IgG2、IgG3 を測定する必要

がある。IgA 欠損症を伴うことがある。IgA 欠損症を見た場合は、IgG サブクラスを測定すべきである。また、IgG4、IgE の低下を伴うこともある。CH 遺伝子が、5'-Cμ-Cδ-Cγ3-Cγ1-Cα1-Cγ2-Cγ4-Cε-Cα2-3'の順に並んでいることと関係していると考えられる場合もある。

b) IgG2 欠損症

IgG2 は年齢により正常値が異なるが、年齢の正常値より -2SD であれば IgG2 低下と考え、IgG2 欠損症を疑う。

IgG2 欠損症は、完全欠損と部分欠損がある。完全欠損症は測定感度以下である。部分欠損症は、年齢により異なるが、1歳以上で 80mg/dL 以下の場合には疑う。30mg/dL を欠乏症とし、30-80mg/dL は経過を追う。一過性の低下の場合もあり、部分欠損の診断には注意が必要である。

IgG2 サブクラス欠損症は、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌に対する易感染性を示し、肺炎、中耳炎を繰り返すことがある。易感染性がある場合は、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌に対する特異抗体測定も必要となることもある。

感染予防として、易感染性の程度によるが、抗生剤 (バクタなど) の予防内服、肺炎球菌ワクチン接種 (プレバナー (PCV13, pneumococcal conjugate vaccine13) 接種の後、2歳以後にニューモバックス (PPSV23, 23-valent polysaccharide vaccine)、γグロブリン定期補充ないし単回補充を行うこともある。Hib ワクチン接種により Hib に対する特異抗体、PCV13+PPSV23 ワクチンの接種により肺炎特異抗体産生が誘導され、オプソニン効果で Hib、ワクチン株の肺炎球菌に対する易感染性がなくなることもある。感染を起こし重症化する兆候があれば、十分な抗生剤投与に加え、γグロブリン投与を行う。

病態としては、IgG2 へのクラススイッチ障害、IgG2 遺伝子欠損、遺伝子変異による膜型 IgG2 から分泌型 IgG2 への変換障害などがある。

c) IgG3 欠損症

成人に多く反復する副鼻腔炎、下気道感染、中耳炎が特徴である。その実態は明らかでない。今後、保険適応になり、IgG3 測定が進めば、日本における患者数などが把握できるようになると考えられる。