

# 良性家族性血尿の免疫遺伝学的研究

堀 薫, 林 三樹夫, 佐藤敬以子

新潟大学医学部小児科学教室

## 1. 序 言

集団検尿で諸病型の腎炎が発見されるが、家族性血尿は特定の家系に数代にわたってみられる遺伝性(常染優性)良性の血尿で、現行学校集団検尿で発見される慢性腎炎の約10%以下に認められるものである。組織像は非特異的糸球体、血管異常があり、血管造影でも終末端部変化をみることが出来る。メサンギウム領域にIgM, C<sub>3</sub>沈着、基底膜非薄像を認めることもあり、様々な病型を含んでいるとみられており、病態も未だはっきり分っていない。治療は不要とされている。Alport症候群とは明らかに区別されるべきものである。

これら家系の人々について、尿異常の有無にかかわらず、免疫遺伝学的検討を行った。

## 2. 対象・方法

学校検尿で発見された血尿例268例の家族を4親等以内の範囲で血尿の家族集積性を調査し、12家系、70例をリストアップし、HLA typingと溶連菌成分に対するこれら症例の末梢血リンパ球の芽球化反応を検索し、家族性血尿の免疫応答性とHLA haplotypeの遺伝様式との関連をみた。

HLA typingはA, B, C, DR, DQ locusの抗血清42種について行った。class II抗原の検索は班員共通のUCLA規格(Terasaki・Veritas)のものを使用した。

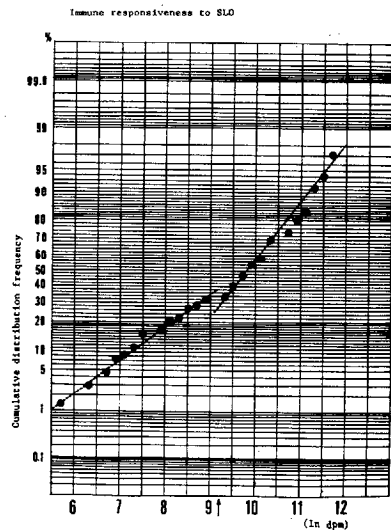
溶連菌成分は急性糸球体腎炎患児より分離したA群 $\beta$ 溶連菌(Mtype 12)のexoenzymeのStreptolysin-O (SL-O)と吉沢・Traserらの方法で純粋抽出した菌体成分(Preabsorbing

antigen, PA-Ag)を用いた。

## 3. 成 績

### 1) SL-Oに対する免疫応答性

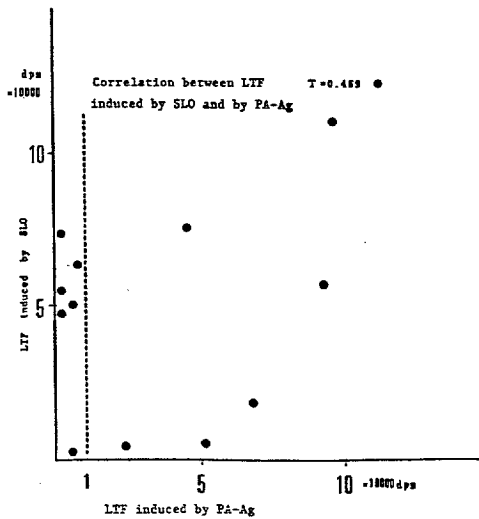
家族性血尿25例のリンパ球のSL-O反応性をthymidine uptake(dpm.)で表現すると正規分布を示す2群に区分することが出来た。これを縦軸に $H^3$ -TdR uptakeの積分値を%で表現し、横軸にdpmの自然対数をとって図示(図1)すると低反応者群と高反応者群の2本の正規分布直線を引くことが出来た。直線の交差点は自然対数値で9.2, すなわちdpmで9,900に相当した。



### 2) PA-Agに対する免疫応答性

4家族、12名につき検討した。PA-Agに対する低反応者はSL-Oに対する免疫応答との相関はなかったが、高反応者(dpm > 10<sup>4</sup>, stimulation

index > 3)では正の相関がみられた(図2)。しかし、例数が少なく、さらに検討を要す。

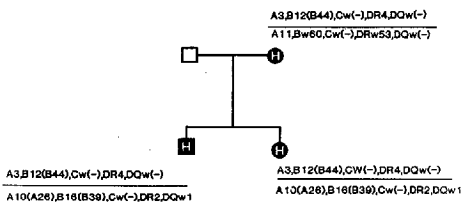


### 3) 良性家族性血尿の家族の免疫遺伝学的分析

#### a) Case T. O. 男児

同胞2名、および母が血尿。血尿例はすべてSL-O高反応、かつA3, B12(B44), Cw(-) DR4, DQw(-)のhaplotype保有者で、B12, DR4を保有していることは溶連菌免疫高反応性の優性遺伝を示唆する。

Case T.O.

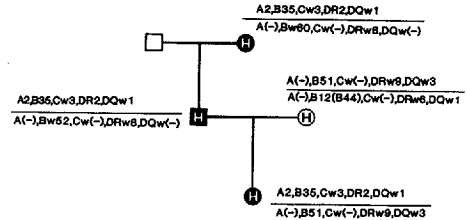


#### b) Case M. Y. 女児

3代に亘り良性血尿を呈している家系である。A2, B35, Cw3, DR2, DQw1のhaplotypeが父系を介して伝達されており、その保有者は溶連菌抗原高反応性(H)であった。この家系の血尿には溶連菌関与が推定される。一方、母もSL-O高反応性であるが、血尿はない。これはDRw6, DQw1あるいはDRw9, DQw3のhaplotypeとDR2, DQw1の

haplotypeの差に依存していることが推察される。溶連菌感染予防が必要であり、また将来同胞にA(-), B12(B44), Cw(-), DRw6, DQw1とA2, B35, Cw3, DR2, DQw1の接合が出現する可能性がある。

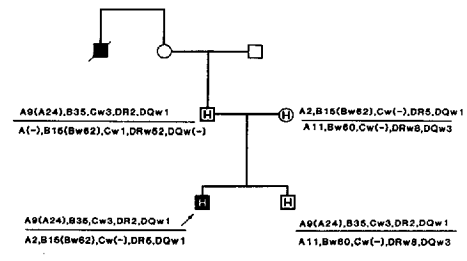
Case K.Y.



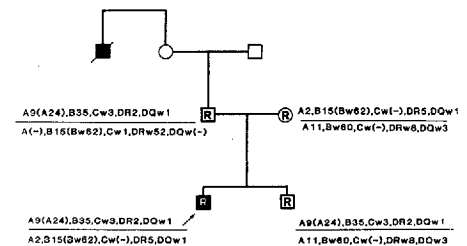
#### c) Case K. W. 男児

父方の大叔父(祖母の兄弟)が腎不全で死亡している。父系のA9(A24), B35, Cw3, DR2, DQw1のhaplotypeを受継いでいる例はすべて溶連菌高反応性であった。血尿の要因と推測される。母は血尿はないが、SL-O高反応性(H)で、またPA-Ag高反応性(R)も認められており、これら溶連菌親和性反応性はB15(Bw62), DR5 haplotype由来のものとして推測される。母、同胞に血尿が無いのはA11, Bw60, Cw(-), DRw8, DQw3 haplotypeのDQw3が腎炎発生に抑制的に働いているものと考えられる。

Case K.W.



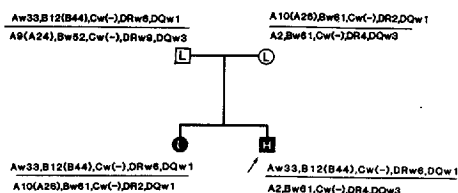
Case K.W.



d) Case H. S. 男児

Aw33, B12(B44), Cw(-), DRw6, DQw1のhaplotypeを有する同胞にも血尿があり、これは父系由来と考えられる。患児は母系由来の対応haplotypeにDR4, DQw3を保有しており、溶連菌免疫高反応の因子ではないかと思われる。一方PA-Agに対する反応性は同胞(血尿例)、母が高反応性であった。

Case H.S.



4) HLAB12保有者とSL-O反応性の相関

良性家族性血尿の家族の溶連菌菌体外成分(SL-O)に対するリンパ球の高反応性が腎炎発症に関連している可能性を示唆する成績を得た。一方、HLA B-12保有者と非保有者におけるSL-Oに対する免疫反応性の高、低を分析すると、リンパ球4日間培養系と6日間培養系では推計学的に差があり、4日間培養群が有意義であると思われた(表1)。

Relationship between HLA-B12 and immune response to SL0

HLA response	4 days culture		6 days culture	
	High	Low	High	Low
B12 (+)	11	6	16	8
B12 (-)	15	28	29	16
	$\chi^2 = 4.4126$		$\chi^2 = 0.03407$	
	$R = 3.4222$		$R = 1.10345$	
	Corrected P = 0.7036		Corrected P = 10.708	

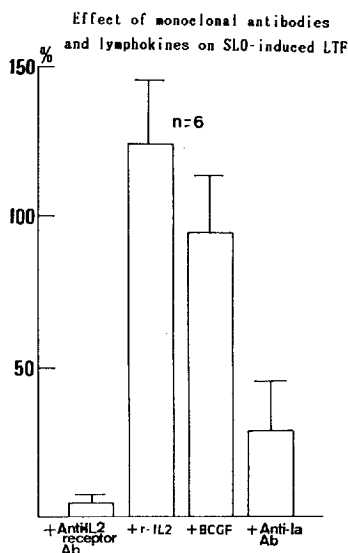
5) SL-Oに対する免疫応答が遺伝的に支配されていることの実証

a) SL-Oによるリンパ球芽球化反応がT細胞の反応であることの実証

遺伝的拘束を受ける免疫反応の特徴はT細胞が関与している応答のみが影響を受けるということである。

SL-Oによる芽球化反応がT細胞が増殖する

際に必要なインターロイキン2 (IL-2)receptor に対する抗体(Anti-IL-2receptor Ab)を添加することにより-95.4%まで抑制された。さらにSL-Oによる芽球化反応は recombinant IL-2を添加することにより+23.5%増強された。一方この反応はB細胞増殖因子(BCGF)を添加しても殆んど影響されなかった。また抗Ia抗体(Anti-IaAb)を添加すると-23.5%抑制された。以上よりSL-Oによる芽球化反応はT細胞の反応であることが確認された(図8)。



b) SL-Oによるリンパ球芽球化反応が抗原特異的の反応であることの実証

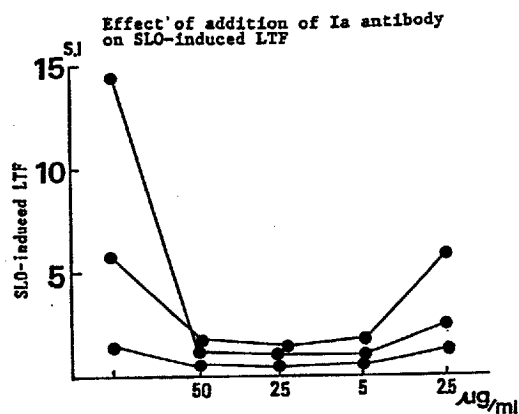
家族性血尿23例につきSL-Oによる芽球化反応と他の非特異的mitogenとの比較検討を行った。PHA-Pでは相関係数r)0.012, Con-Aではr=-0.058, PWMではr=0.127といずれも相関が認められず、本免疫反応は抗原特異的の反応であることが推測された。

c) Ia-抗体による特異的抑制の実証

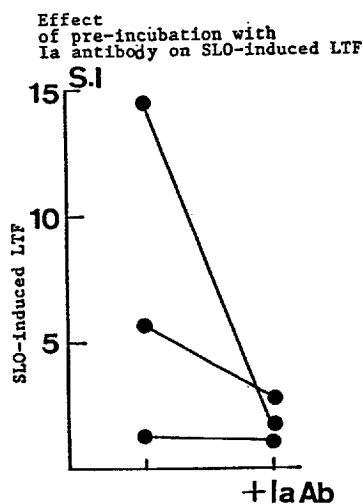
抗原特異的の反応においては、Mφ上に表現されるHLA-DR抗原に対する抗体(Ia抗体)が免疫応答を特異的に抑制する。

SL-Oによる芽球化反応はIa抗体を5~50 μ/mlの濃度で添加することで-71.5%から-93.5

%抑制された(図9)。



また単核球分画を Ia 抗体で前処理することによっても、この反応は抑制された(図10)。



以上より SL-O による芽球化反応は H L H-DR の存在のもと SL-O が抗原として T 細胞に提示されるものと考えられた。

d) T細胞の抗原認識能に関する確認

T細胞の抗原認識における MHC 拘束を明確にするため、HLA の異なる 2 名の健常人の単核球を T細胞およびプラスチック付着細胞として得られた Mφ に分離し、異系の Mφ が SL-O という抗原を提示可能か否かを検討した。

Mφ が反応する T細胞と同系であるほうが、より強い反応を惹起することを示す成績を得た(表 2)。

Effect of allogeneic adherent cells on SLO-induced LTF

(Stimulation index)

	TA	TB
MA	8.55	4.07
MB	3.58	6.46

T: T cell

M: Adherent cell

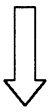
その他、臨床的 ASL-O 値と SL-O 芽球化反応は相関せず、また SL-O の芽球化反応には明確な年令の差異は認められない成績を得た。

4. 結語

小児集団検尿で発見された良性家族性血尿について家系調査に併せて免疫遺伝学的検索を行い、常染色体優性遺伝を H L A 抗原を以て追求した。また病像惹起要因に溶連菌菌体成分、および菌体外酵素成分の強い関与があることを認めた。



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



#### 4. 結語

小児集団検尿で発見された良性家族性血尿について家系調査に併せて免疫遺伝学的検索を行い、常染色体優性遺伝を HLA 抗原を以て追求した。また病像惹起要因に溶連菌菌体成分、および菌体外酵素成分の強い関与があることを認めた。