

3. Class IV ループス腎炎 (Diffuse proliferative lupus nephritis) の免疫電顕法による検討

研究協力者 松本脩三*¹

共同研究者 横丸博幸*¹, 永田 康*¹, 武越靖郎*¹

【目 的】

SLEはその大部分に糸球体腎炎を合併することが知られており、本症の予後は糸球体病変の程度と深く関連していると考えられている。ループス腎炎の病理組織像は非常に多彩であり、糸球体腎炎のほとんど全ての病型を呈するといっても過言ではない。WHO分類(表1)では、以下の6型に分類されている¹⁾。即ち、Class I ; Normal Glomeruli, Class II ; Pure Mesangial Altrations, Class III ; Focal Segmental Glomerulonephritis, Class IV ; Diffuse Glomerulonephritis, Class V ; Diffuse Membranous Glomerulonephritis, Class VI ; Advanced Sclerosing Glomerulonephritisである。これらの各Classには、active lesions, sclerosing lesionsなどを加味したsubclassがあり、これらを合わせて表現することにより、かなり詳細且つ具体的に、ループス腎炎を分類することが可能となってきた。

ループス腎炎の病因には、immune complex (以下IC)の関与が重要と考えられており、ICの中でも、DNA-anti DNA Ab complexが中心的役割を果たしているものとされている²⁾。ICの腎糸球体への沈着については、いわゆるcirculating ICの沈着の他、糸球体局所での“in situ” IC formationの機序も考えられている。後者に関しては、SS-DNAが糸球体基底膜(以下GBM)のcollagenと親和性が高く、まず、このものが、GBMと結合し、その後anti-DNA Abが局所

で結合し、ICを形成する可能性を示唆した、Izuiらの報告がある³⁾。

一方、柴田らは、ループス腎炎の基礎成因としては、ICの沈着以外のものにも注目すべきことを主張し、DNA-anti DNA Ab complexは病変の増悪因子であり、ループス腎炎の成因自体と活動性を高める因子とは別個に考えるべきだと述べている⁴⁾。

いずれにせよ、ループス腎炎の成立および増悪にはICが中心的役割を果たしていることは確実である。

ここで、今回対象としたClass IV ループス腎炎における臨床像および病理組織像の主な特徴についてふれると、臨床的にはネフローゼ候群、高血圧、腎不全を伴うことが多く、血清学的にも、抗核抗体、抗DNA抗体の強陽性がみられ、著明な低補体血尿が認められるなど、ループス腎炎のなかでも、最も活動性の高いものと考えられる。その病理組織像についてみると、光顕所見では、一見して増殖性変化が強く、また毛細管係蹄壁の不規則な肥厚も目立ち、ループス腎炎の特徴の一つである“wire-loops”が認められる。蛍光抗体法所見では、IgG, Clq, C₃などが、毛細管係蹄壁およびメサンジウム領域に粗大顆粒状に沈着しているのが認められる他、IgA, IgMなどの免疫グロブリンやFibrinogenなどの沈着も同様の染色パターンで認められることが多い。電顕所見では、Electron Dense Deposits (以下EDD) がGBMの内皮下、メサンジウム基質に多数認められる他、上皮下およびGBM内のいわゆるintramembranous EDDも、よく認められる。これら

* 1 北海道大学医学部小児科学教室

表1 WHO Morphologic Classification of Lupus Nephritis (Modified)

- I. *Normal Glomeruli*
 - a) Nil (by all techniques)
 - b) Normal by light microscopy, but deposits by electron or immunofluorescence microscopy
- II. *Pure Mesangial Alterations* (Mesangiopathy)
 - a) Mesangial widening and/or mild hypercellularity (+)
 - b) Moderate hypercellularity (++)
- III. *Focal Segmental Glomerulonephritis* (associated with mild or moderate mesangial alterations)
 - a) "Active" necrotizing lesions
 - b) "Active" and sclerosing lesions
 - c) Sclerosing lesions
- IV. *Diffuse Glomerulonephritis* (severe mesangial, endocapillary or mesangio-capillary proliferation and/or extensive subendothelial deposits)
 - a) Without segmental lesions
 - b) With "active" necrotizing lesions
 - c) With "active" and sclerosing lesions
 - d) With sclerosing lesions
- V. *Diffuse membranous Glomerulonephritis*
 - a) Pure membranous glomerulonephritis
 - b) Associated with lesions of Category II (a or b)
 - c) Associated with lesions of Category III (a-c)
 - d) Associated with lesions of Category IV (a-d)
- VI. *Advanced Sclerosing Glomerulonephritis*

* Alternately cases in these two subcategories may be classified under category IV. *Diffuse Glomerulonephritis.*

ACTIVE LESIONS

1. Disruption of capillary walls
2. Polymorphs and karyorrhexis
3. Hematoxyphil bodies
4. Crescents, cellular or fibrocellular
5. "Wire-loops" (by light microscopy)
6. Hyaline thrombi
7. Fibrin thrombi
8. Segmental fibrin deposition

SCLEROSING LESIONS

1. Segmental
2. Mesangial
3. Global

の EDD は、大小様々であり、沈着部位も多様性に富んでおり、ループス腎炎のなかでも最も活動性の高い病型である Class IV ループス腎炎の特徴の一つとなっている。この他、内皮細胞の胞体内と思われる部位には、よく microtubular structure が認められる。

一般に、糸球体腎炎における EDD は IC の沈着により生ずるとされているが、従来の光学顕微鏡、通常の電顕、蛍光抗体法による観察では、超微細構造における EDD と免疫グロブリンおよび補体成分の沈着との関連については推測の域を出ない。また、EDD の構成成分の解析に関する報告は極めて乏しい。

今回、我々は Class IV ループス腎炎を対象とし、EDD の構成成分の一端を明らかにする目的で、

Nakane らの開発による酵素抗体法⁵⁾を用いた免疫電顕により、超微細構造下における EDD と免疫グロブリンおよび C₃ の局在との関連を中心に検討した。

〔対象および方法〕

我々は、現在までにループス腎炎 22 例で腎生検を行い、このうち 10 例の Class IV ループス腎炎を経験しているが、今回は、これらのうち 5 例の Class IV ループス腎炎を対象とした。

対象症例の臨床像は表 2 に示した。発症時年齢は、4 歳から 17 歳で、全例女児であった。ネフローゼ症候群が全例に認められ、高血圧は症例 2、3、5 に、また BUN の上昇は、症例 2、3、4、5 に認められた。

表2 Patients' Profile with DPLN

Name	Age at onset	Sex	Duration of disease at biopsy	Follow-up period	Clinical findings		
					N.S.*	↑BP ^b	↑BUN ^c
1. S. K.	9 years	♀	1 month	1 year	+	-	-
2. H. M.	9 years	♀	1 month	1 year	+	+	+
3. A. K.	17 years	♀	2 years 6 months	3 years	+	+	+
4. N. M.	10 years	♀	7 years	8 years	+	-	+
5. A. S.	4 years (?)	♀	7 years	7 years	+	+	+

N.S.* : Nephrotic Syndrome, (+) present, (-) absent

↑BP.^b : Elevated blood pressure, present or absent

↑BUN.^c : Elevated blood urea nitrogen

それぞれの症例につき、簡単にまとめてみると、症例1, 2は、多彩な症状を伴い急激に発症している。即ち、発熱、皮疹、関節痛などが病初期から認められ、血清学的にも、抗核抗体1,280倍、抗DNA抗体100 U/ml以上などの高力価の自己抗体が証明され、著明な低補体血症もみられ、病初期から非常に活動性の高い症例と考えられた。これら2例の腎生検組織像は典型的なClass IVであった。症例2では、半月体形成が約50%の糸球体にみられ、組織学的にも活動性が高いことを示す所見と考えられた。

症例3は、13歳時から無症候性蛋白尿、血尿として経過観察中、徐々に蝶形紅斑、関節炎などの臨床症状が出揃い、血清学的異常所見もあり、17歳時にSLEと確定診断し得た症例で、19歳時に特別の誘因なく、尿所見の悪化、高血圧、BUNの上昇などがみられ、腎生検が行なわれた。この症例では、分葉化を伴った糸球体が多くみられ、膜性増殖性糸球体腎炎Class IVと診断した。電顕所見では、circumferential mesangial interpositionをみる他、内皮下およびメサンジウム領域に多数のEDDが認められたが、一部のcapillary portionでは、上皮下およびGBM内のEDDが優位で、膜性腎炎に類似した所見が認められた。またEDDは一部でlucentとなり、腎病変が発症から、かなり経過していることを示唆する所見と考えられた。

症例4は、SLEの診断で10歳時から経過観察中であったが、7年後に蛋白尿、血尿が出現し、BUNの高値などが認められ、腎生検を行った症

例である。その組織像は、segmentalな変化しか認められない糸球体が一部にあったが、50%以上の糸球体には、globalな病変がみられ、Class IVと診断した。この症例では、他の4例と比較すると、間質に小円形細胞浸潤が強度に認められたのが特徴的であった。また、電顕所見では、GBMの他、尿管基底膜(以下TBM)にもEDDがよく認められた。

症例5は、4歳時に下肢に紫斑が出現し、関節痛もあり、血管性紫斑病の診断で近医にて経過観察中であった症例で、この間、蛋白尿は認められなかったが、顕微鏡的血尿は持続していた。11歳時に、蛋白尿が多量に出現し、血清学的所見で、抗核抗体および抗DNA抗体陽性、低補体血症などが認められ、SLEと診断され、腎生検が行なわれた。4歳時の血清学的検索が充分でないため断定できないが、この時期がSLEのonsetであった可能性も否定できないものと思われた症例である。腎生検所見は、活動性の高い典型的なClass IVと思われるもので、多数のEDDが、内皮下およびメサンジウム領域を中心に認められた。

次に、これら5例の蛍光抗体法所見についてみると(表3)、IgG, IgA, IgM, Clq, C₄, C₃の粗大顆粒状の沈着が、各々に強度の差はあるが、全例に認められた。また、Fib inogenも5例中4例に沈着しているのが認められた。

免疫電顕法は、表4のようにIsobeらの方法に準じて行った⁶⁾。HRP-labeled antiserumは、Dako社製、human IgG, IgA, IgM, C₃に対するHRP-labeled rabbit IgGを用いた。また、

表3 Immunofluorescence microscopy in these patients

pt.	IgG	IgA	IgM	IgE	C1q	C3	C4	Properdin	Fibrinogen
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	-	+	+	+	+	+
4	+	+	+	-	+	+	+	-	-
5	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Total	5/5	5/5	5/5	2/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5

それぞれの症例で, antiserum の代わりに, PBS のみを apply したものを control とした。以下, 簡単に述べると, MaClean および Nakane らの PLP 固定液⁷⁾にて4時間固定後, Sucrose 入りの PBS で, 段階的に Sucrose の濃度をあげ洗浄後, 冷却した isopentane あるいは液体窒素にて, 急速に組織を凍結した。このものを, Cryostatにて6~8 μに薄切し, アルブミンコートスライドにのせ, 12% Sucrose 入りの PBS で洗浄後, 10% normal rabbit serum を反応させ, その後さらに洗浄し, 次いで, HRP-labeled antiserum を apply し, 2時間 incubate した。洗浄後, 2% Glutaraldehyde で後固定し(30分間), 最初は, incomplete Karnovsky's solution にて30分間反応させ, 次いで0.005% H₂O₂ 入りの Karnovsky's solution で2~5分間酵素反応させた。洗浄後, 1% O₅O₄ にて ossification を行い, 以後は gradual ethanol で脱水後, Epon 812 にてゼラチンカプセルに包埋し, LKB ultramicrotome にて超薄切切片を作製し, 無染色にて, Hitachi HU-12A にて観察した。

【結果および考察】

通常の電顕で観察される大部分の EDD に相応して, IgG-Reaction Products (以下 IgG-RP), IgA-RP, C₃-RP が認められた。IgM-RP は, EDD の一部にしか認められず, またその染色強度は, 前3者に比較すると弱く, IgM に関しては, 蛍光抗体法と discrepancy が認められた。

表4 HRP-Labeled Antibody Method for Election Microscopy (by Isobe Yet al)

1. Fix tissues in McLean's PLP solution and agitate gently for 4 hr.
2. Wash the tissues for 4 hr in 10% sucrose and 4 × 10⁻⁵M digitonin in PBS, for 4 hr in 15% sucrose in PBS, for 4 hr in 20% sucrose in PBS and for 1 hr in 20% sucrose - 10% glycerol in PBS.
3. Freeze the tissues in mixture of solid CO₂ and isopentane.
4. Cut the frozen tissues to sections (6~8 μ) in a cryostat at -30°C.
4. Wash the slides with chilled PBS containing 12% sucrose.
6. Apply 10% normal serum in PBS - 12% sucrose to the sections for 30 min. Wash the slides in PBS - 12% sucrose.
7. Stain with HRP-antiserum at room temp for 2 hr to overnight. Wash with chilled PBS containing 12% sucrose.
8. Fix the sections with 2% glutaraldehyde in PBS for 30 min. at room temp.
9. Immerse the sections in incomplete Karnovsky's solution containing 1% dimethyl sulfoxide for 30 min. at room temp.
10. Transfer to Karnovsky's solution containing 0.005% H₂O₂ for 2~5 min. Wash with PBS.
11. Fix the sections in 1% osmium tetroxide in PBS for 1 hr at room temp. Wash with PBS.
12. Dehydrate the sections in graded ethanol to 100%.
13. While the sections are still wet, invert a gelatin capsule filled with Epoxy-resin over the slides. Polymerize the Epoxy-resin at 37°C for 24 hr, then 60°C for 48 hr.
14. Heat the slides on gas burner and remove the polymer-filled capsules.

EDDの局在との関連で観察してみると、まず、上皮下のEDDのほとんど全てにIgG-RP, IgA-RP, C₃-RPが認められ、且つ個々のEDDの全体がよく染色される傾向が認められた。この他、上皮下には微細顆粒状のIgG-RP, C₃-RPも見い出された。一方で、症例3に認められたような上皮下のlucent depositsに相当すると思われた部位におけるIgG-RPの染色性は減弱していた。

基底膜のEDDに相当すると思われた部位の大部分にIgG-RP, IgA-RP, C₃-RPが認められ、その染色強度は、上皮下のそれとほぼ同程度であった。

内皮下のEDDの染色態度は一様ではなく、顆粒状のEDDには、上皮下のものと同様にIgG-RP, IgA-RP, C₃-RPが認められたが、大きな塊状の内皮下のEDDに相応する部位では、その一部にIgG-RP, C₃-RPの染色性が減弱しているものも認められた。一方、上皮下の所見と同様に、内皮下にもIgG-RP, C₃-RPが微細顆粒状に認められる部位も見い出された。

メサンジウム基質のEDDについて観察すると、個々のEDDの染色強度にかなり差異が認められた。毛細管腔側に近い部位では、IgG-RP, IgA-RP, C₃-RPが比較的良好に認められた。これに対して、メサンジウム基質で毛細管腔の血流より離れた部位におけるEDDでは、これらの染色性が減弱しているのが認められた。また、大きな塊状のEDDでは、IgG-RPがその周辺部により強度に染色され、内部では減弱ないし消失していることもあった。

糸球体内には、これまで述べてきたEDDとの関連で観察された所見の他、次のように糸球体を構成している細胞成分、あるいは、浸潤細胞と関連する所見も認められた。まず、上皮細胞の一部では、その胞体内にIgG-RP, C₃-RPが認められた。また、メサンジウム細胞の一部にも同様の所見が認められた。さらに、毛細管腔に浸潤してきた単核球(Macrophage?)の胞体内にも、IgG-RP, IgA-RP, C₃-RPなどが、胞体内のdense bodyに相応して顆粒状に認められた。

一方、糸球体以外の部位における陽性所見とし

ては、TBMにIgG-RP, C₃-RPが顆粒状にみられた他、周囲に細胞浸潤を伴った小動脈の内膜にもIgG-RP, C₃-RPが顆粒状に認められた。

以上の所見を総合すると、IgG及びIgAが、C₃と共に、通常の電顕でGBMやメサンジウム各所に観察されるEDDの局在と、ほぼ同様の局在で見い出され、これらはICの構成成分として存在していることが示唆された。また、上皮下および内皮下に、IgG-RP, C₃-RPなどが微細顆粒状に認められたことは、ICが沈着し、EDDを形成していく過程での、初期の病変を示していることが推測された。塊状のEDDの一部に染色性の減弱ないしは消失が認められた点に関しては、塊状となったEDDの周辺の染色性が保たれている点から、ICが沈着し塊状のEDDを形成する過程で、初期に形成されたICの沈着物が器質化したため、染色性が低下したものと考えられた。

TBMおよび血管壁にもIgG-RP, C₃-RPが認められたが、これらはSLEにおける尿細管、間質の血管病変にもICが関与していることを強く示唆するものと考えられた。

次に、GBMの上皮細胞、メサンジウム細胞、および浸潤細胞の胞体内にIgG-RP, C₃-RPなどが認められた点についてふれると、まず上皮細胞については、近年、その細胞膜にC₃b receptorが存在することが報告されており⁸⁾、今回の所見は、このreceptorを介して上皮細胞が上皮下に沈着したICを貪食していることを推測させる所見かと思われた。また、メサンジウム細胞内の陽性所見については、メサンジウムに固着していると考えられるMacrophage、あるいはメサンジウム内にinvadeしてきたMacrophageなどとの異同も問題となり、単純に結論づけることはできないが、メサンジウム細胞自体にも貪食能があるとの報告もあり⁹⁾、このものが、メサンジウムに沈着したICのscavengerとして機能していることを示す所見と理解することも可能かと思われた。毛細管腔内の単核球も、scavengerの役割を担っているものと考えられたが、このものは一方で、組織障害にも関与している可能性もあろう。

これまで述べてきた所見の他、メサンジウム領

域には、線状のIgG-RP, C₃-RPが認められる部位が見い出されたが、このことは、intracellular mesangial channel system¹⁰¹の存在を示唆する所見と考えられた。

〔今後の問題点〕

今回の免疫電顕法での検索により、ループス腎炎のEDDの構成成分として、やはりICが重要との結果が得られたが、それを構成する免疫グロブリンクラスは、IgGばかりでなく、IgAもみられ、また一部には、IgMも認められた。今回は、ループス腎炎では、最も重症な病型とされるClass IVについて観察したが、今後、軽症あるいは初期病変と考えられる、Class I および Class II などについても検索し、蛍光抗体法では陽性であったが、電顕ではEDDを見い出せなかった症例などで、IC沈着などの免疫学的機序の関与について免疫電顕法により更に詳しく検討したい。

TypicalなIC diseaseとして、ループス腎炎を考えると、そのICの抗原成分の解析が重要となる。目的の項で述べたように、ループス腎炎の病因として、DNA-antiDNA Ab complexが中心的役割を果たしているとの報告が多いが^{21,111,121}、このものの抗原成分としてのDNAは、ds-DNAのみならず、SS-DNAも近年注目されており、後者の方がより密接に腎炎と関連しているとの報告もみられる¹³¹。

また、病理学的にも、Class IV ループス腎炎では、多彩なEDDがみられ、これらEDDには、各免疫グロブリンクラスを認められた点から、単一のIC沈着という機序では、病因を完全には説明できないものと考えられる。ここで、ヒトSLEのモデル動物であるNZB/WF₁、およびMRL/lpr/lpr mouseについてみると、C-type virusの膜抗原であるgp 70が糸球体に沈着していることが証明され^{141, 151}、流血中にもIgG-associated gp 70が見い出されている¹⁶¹。さらに、MRL/lpr/lpr mouseでは、その抗核抗体の成分であるIgG_{2a}と反応するIgG-RFが存在し、このものが、antiDNA-Rheumatoid Factor complexesの形で流血中に存在することも認めら

れている¹⁷¹。

ウイルス成分との関連で、ヒトの腎炎をみると、Takekoshiらにより、HB virusが小児期膜性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎(Type III)の病因の一つであることが明らかにされ^{181, 191}、一方で、ヒトのC-type virus infectionとして、Adult-T-Cell lymphoma/leukemia, Acquired immunodeficiency syndromeなどの病態が注目を集めており^{201, 211, 221}、ヒトSLEでも、ウイルス抗原の関与についても検索することは必要であろう。また、IgG-RFの関与については、杉崎らの一連の報告があり、ループス腎炎を含めて、膜性腎炎、および膜性増殖性腎炎などで、IgG溶出試験を用いてIgG-IgGRF complexesの重要性を示唆している^{231, 241}。

今後、これらのことを踏まえて、ICの抗原成分について検討していく必要がある。

次に、EDDの構成成分としては、抗原成分の他にも、今回検索できなかった成分が含まれているものと思われるが、これらのうちでは、各種補体成分の検討も重要であろう。特に、補体のlate componentからなるmembrane attack complex (MAC)の存在の有無は、組織障害という点からも興味深く、今後検討したい。

その他、ICの沈着による糸球体障害、特にGBMの構成成分の変化、さらには蛋白尿の発生機序なども検討に値する問題であろう。

GBMの生化学的および免疫組織化学的検索によれば、GBMの構成成分としては、Type IV collagen, Glycoprotein (laminin, fibronectin, entactin), Heparan Sulfate Proteoglycan, Undefined antigen reactive with monoclonal antibody against GBMなどが知られている^{251, 261}。Type IV collagenは、GBMではLamina densaに局在していると考えられており²⁷¹、GBMの上皮下およびintramembranous EDDとの関連で、このものの局在を観察することは、GBMの新生あるいは修復の問題ともつながり興味深い。

また、Lamininは、分子量800,000~1,000,000のsialoglycoproteinであり、糸球体では、GBMおよびメサンジウム基質に存在しているが、GBM

では, Lamina rarae にあり, Lamina densa には, あっても極くわずかであるとされている²⁷⁾。このものは, 上皮細胞および内皮細胞のGBMへの attachment を担う物質と考えられているが²⁸⁾, 上皮細胞のヌード化の部位あるいは subendothelial edema の部位などでの局在を検討したい。

最後に, Heparan Sulfate Proteoglycan は, Kanwar, Farquhar らにより, GBM に局在していることが明らかにされた物質であるが^{29), 30), 31)}, GBM の charge barrier として中心的役割を果たしていることが判明しつつあり, 注目を集めている³²⁾。即ち, このものは anionic substance であり, 電気的に anionic substance の透過を抑制していると考えられ, このものの減少が蛋白尿との関連で重要視されつつある。実際, Rat の aminonucleoside nephrosis³³⁾, ヒトの congenital nephrotic syndrome³⁴⁾などで, GBM の anionic site の減少が報告されている。我々は, Polyethyleneamine を cationic probe とする Schurer らの方法³⁵⁾を応用し, PLP 固定組織を用い, immersion 法にて, Class IV ループス腎炎 5 例で EDD との関連および糸球体内に浸潤してきた mononuclear cell および neutrophil などとの関連につき, 本班会議の昭和59年度第2回会議で報告したが, 今後さらに症例を増し, IC および浸潤細胞と組織障害の関連につき検索したい。

〔要 約〕

Class IV ループス腎炎の5症例の生検腎組織で, HRP-labeled antibody を用いて, 免疫電顕法を行い, 以下の結果を得た。

(1) Class IV ループス腎炎において, 通常電顕で観察される, 糸球体の多彩な EDD の大部分には, IgG-RP や IgA-RP などと共に, C₃-RP が認められ, これらの EDD の重要な構成成分は, IC であると考えられた。

(2) GBM の上皮下および内皮下には, これら IC 沈着の初期像と思われる微細顆粒状の IgG-RP, C₃-RP が観察された。

(3) 一方で, 内皮下, メサンジウム基質および paramesangium の塊状の EDD には, HRP-RP

が認められない部位もあり, この所見は免疫グロブリンおよび C₃ などから成る IC の器質化を示す所見と思われた。

(4) 糸球体上皮細胞の胞体内に, IgG-RP, C₃-RP が認められたが, この所見は, 上皮細胞に, 沈着した IC を貪食する機能が備わっている可能性を示唆するものと思われた。その他, メサンジウム細胞および浸潤してきた mononuclear cell の胞体内にも, IgG-RP, IgA-RP, C₃-RP が認められたが, これらの細胞が, "scavenger" として機能していることを示唆する所見と思われた。

(5) メサンジウム基質には, 線状の IgG-RP が認められ, "intracellular mesangial channel system" の存在を示す所見と思われた。

(6) その他, TBM, 間質の血管壁にも IgG-RP, C₃-RP が認められ, これらの病変にも IC の関与が重要と思われた。

今後, 初期病変の観察, IC の抗原成分, MAC などの補体成分の局在および GBM の構成成分の変化と共に, 蛋白尿, 血尿の発症機序について, さらに詳しく検討したい。

§ 文 献

- 1) Churg, J. et al: Renal disease; Classification and atlas of glomerular disease. 107, Igaku-Shoin, 1982.
- 2) Koffler, D. et al: Immunological studies concerning the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J. Exp. Med., 126: 607, 1967.
- 3) Izui, S. et al: In vitro demonstration of particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA. J. Exp. Med., 144: 428, 1976.
- 4) 紫田整一: Lupus 腎炎. 最新医学, 39: 2287, 1984.
- 5) Nakane, P.K., et al: Enzyme-labeled antibodies: Preparation and application for the localization of antigens. J. Histochem. Cytochem., 14: 929, 1966.
- 6) Isobe Y. et al: Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium. I. Improvement to study by human intestinal mucosa. Acta Histochem. Cytochem.,

10 : 161, 1977.

7) McLean, I.W. et al : Periodate-lysine-paraformaldehyde fixative : A new fixative for immunoelectron microscopy. *J. Cell Biol.*, **35** : 148A, 1967.

8) Gelfand, H.C. et al : A receptor for the third complement in the human renal glomerulus. *J. Exp. Med.*, **142** : 1029, 1975.

9) Farquhar, M.G. et al : Functional evidence for the existence of a third cell type in the renal glomerulus. *J. Cell Biol.*, **13** : 55, 1962.

10) Michael, A.F., et al : Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int.*, **17** : 141, 1980.

11) Schur P.H. et al : Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus, *New Eng. J. Med.*, **278** : 533, 1968.

12) Harbeck, R.J. et al : DNA-anti DNA complexes ; Their detection in systemic lupus erythematosus sera. *J. Clin. Invest.*, **52** : 789, 1973.

13) 富井正邦, 他 : SLE immune Complex. 免疫と疾患, **5** : 823, 1983.

14) Yoshiki, T. et al : The viral envelop glycoprotein of murine leukemia virus and the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis of New Zealand mice. *J. Exp. Med.*, **140** : 1011, 1974.

15) Andrews, B.S. et al : Spontaneous murine lupus-like syndromes. Clinical and immunopathological manifestations in several strains. *J. Exp. Med.*, **148** : 1198, 1978.

16) Izui, S. et al : Association of circulating retroviral gp 70-anti gp 70 immune complexes with murine systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.*, **149** : 1099, 1979.

17) Izui, S. et al : Circulating anti DNA-rheumatoid factor complexes in MRL/l mice. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **15** : 106, 1980.

18) Takekoshi Y. et al : Strong association between membranous nephropathy and hepatitis-B surface antigenemia in Japanese Children. *Lancet*, **11** : 1065, 1978.

19) 武越靖郎, 他 : B型肝炎ウイルス (HBV) 腎症の病理. *小児内科*, **16** : 231, 1984.

20) Hinuma, Y. et al : Adult T cell leukemia ;

Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78** : 6476, 1981.

21) Gallo, R.C. et al : Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, **220** : 865, 1983.

22) Barre-Sinoussi, F. et al : Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. (AIDS). *Science*, **220** : 868, 1983.

23) Sugisaki, T. et al : High-dose intravenous gammaglobulin for membranous (MN), membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and lupus nephritis (LN). *Fed. Proc.*, **41** : 692, 1982.

24) 河住 久, 他 : 全身性エリテマトーデス, 膜性腎症, 膜性増殖性糸球体腎炎の沈着免疫複合体の IgG (とくに Fc フラグメント) による融解反応について. *臨床免疫*, **16** : 240, 1984.

25) Martinez-Hernandez, A. et al : The basement membrane in pathology. *Lab. Invest.*, **45** : 656, 1983.

26) Michael, A.F. et al : Monoclonal antibodies to human renal basement membranes : Heterogenic and ontogenic changes. *Kidney Int.*, **84** : 74, 1983.

27) Courtog, P.J. et al : Comparative distribution of laminin, type IV collagen, and fibronectin in the rat kidney cortex. *J. Histochem. Cytochem.*, **29** : 930, 1981.

28) Farquhar, M.G. : The Glomerular Basement Membrane, in *Cell Biology of Extracellular Matrix* ed. by Hay E.D., 335, Plenum, 1981.

29) Kanwar, Y.S. & Farquhar, M.G. : Anionic sites in the glomerular basement membrane in vivo and in vitro localization to the lamina rarae by cationic probes. *J. Cell Biol.*, **81** : 137, 1979.

30) Kanwar Y.S. & Farquhar M.G. : Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76** : 1303, 1979.

31) Kanwar Y.S. & Farquhar M.G. : Isolation of glycosaminoglycans (heparan sulfate) from the glomerular basement membrane.

ibid, 76 : 4493, 1979.

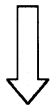
32) Farquhar M.G. : The primary glomerular filtration barrier—basement membrane or epithelial slits. *Kidney Int.*, 8 : 197, 1975.

33) Michael A.F., et al : Glomerular polyanion, Alteration in aminonucleoside nephrosis *Lab. Invest.*, 23 : 649, 1970.

34) Vernier, R.L., et al : Heparan sulfate

rich anionic sites in the human glomerular basement membrane—decreased concentration in congenital nephrotic syndrome. *New Eng. J. Med.*, 309 : 1001, 1983.

35) Schurer, J.W. et al : Demonstration of anionic sites in basement membranes and in collagen fibrils. *J. Histochem. Cytochem.*, 26 : 688, 1978.



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



〔要約〕Class ループス腎炎の5症例の生検腎組織で,HRP-labeled antibody を用いて,免疫電顕法を行い,以下の結果を得た。

(1)Class ループス腎炎において,通常の電顕で観察される,糸球体の多彩な EDD の大部分には,IgG-RP や IgA-RP などと共に,C3-RP が認められ,これらの EDD の重要な構成成分は,IC であると考えられた。

(2)GBM の上皮下および内皮下には,これら IC 沈着の初期像と思われる微細顆粒状の IgG-RP,C3RP が観察された。

(3)一方で,内皮下,メサンジウム基質および paramesangium の塊状の EDD には,HRP-RP が認められない部位もあり,この所見は免疫グロブリンおよび C3 などから成る IC の器質化を示す所見と思われた。

(4)糸球体上皮細胞の胞体内に,IgG-RP,C3-RP が認められたが,この所見は,上皮細胞に,沈着した IC を貪食する機能が備わっている可能性を示唆するものと思われた。この他,メサンジウム細胞および浸潤してきた mononuclear cell の胞体内にも,IgG-RP,IgA-RP,C3-RP が,認められたが,これらの細胞が,"scavenger"として機能していることを示唆する所見と思われた。

(5)メサンジウム基質には,線状の IgG-RP が認められ,"intracellular mesangial channel system"の存在を示す所見と思われた。

(6)この他,TBM,間質の血管壁にも IgG-RP,C3-RP が認められ,これらの病変にも IC の関与が重要と思われた。

今後,初期病変の観察,ICの抗原成分,MACなどの補体成分の局在およびGBMの構成成分の変化と共に,蛋白尿,血尿の発症機序について,さらに詳しく検討したい。