

羊抗Ⅳ型コラゲン血清投与によるマウスのIgA メサンジウム沈着型腎症について

馬杉洋三, 益田幸成, 石崎正通

日本医科大学 病理学教室

1. 序 言

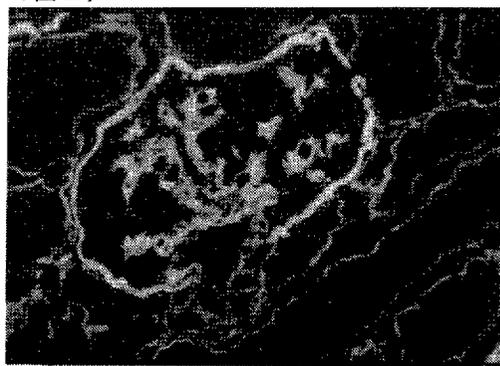
従来, Masugi腎炎で知られるように腎糸球体毛細管基底膜 (GBM) 内の催腎炎性抗原に対応する抗体の投与による腎炎惹起はすでに確立された実験モデルになっているが, 抗体の標的を糸球体メサンジウム (Mes) 領域においた同様の実験系は少ない。われわれは最近Thy 1・1抗原がラットのMes細胞表面に存在する事実¹⁾を利用し, 抗ラット胸腺細胞ウサギ血清をラットに投与して一過性のMes増殖性腎炎を惹起した²⁾。また佐野は, 以前に基底膜コラゲンであるⅣ型コラゲンが一般に哺乳動物の腎糸球体においてはGBMより主にMes領域に局在することを利用して, 羊抗Ⅳ型コラゲン血清をモルモットに投与することにより同じく一過性のMes増殖性腎炎を惹起³⁾したが, 今回はとくに各系のマウスにⅣ型コラゲンに対する羊抗血清を1回投与して, より長期にわたり観察したところ経過の途中に, とくにddY系マウスの腎糸球体MesにIgA沈着が著明であり, 通常形態学的にも当該部に沈着物を認めた事実を述べる。

2. 方法

抗原として使用したⅣ型コラゲンはウサギ眼球のレンズ被膜より精製し, それに対する抗血清は完全アジュバンド (FCA) とともに羊を免疫して作成した³⁾。この抗血清を正常マウス腎凍結切片に重層し蛍光抗体間接法で羊IgGの分布をみたのが図1であるが, 糸球体においてはGBMよりはるかにMes優位である。

実験動物としてはBALB/C, C3Hおよび

(図1.)



ddY系の8週齢雄性マウスを使用し, はじめに0.1mgの正常羊IgGにFCAを混じたものを皮下に前処置し, 4日後に羊抗Ⅳ型コラゲン血清0.5ml/匹を静注した (A群)。対照としては羊抗Ⅳ型コラゲン血清のみ投与群 (B群) ならびに正常羊IgGとFCAによる前処置のみの群 (C群) を作製した。

各系各群の動物は抗血清投与後ほぼ10ヶ月目まで, 毎月1回適当数づつ屠殺し腎糸球体を蛍光抗体法ならびに光顕・電顕的に観察した。また屠殺時の尿はテストテープにより蛋白・血尿の程度を測り, また屠殺時の血清中のIgA量は免疫拡散法で測定中である。

3. 成績

どの系の無処置マウスも通常IgGならびにIgMの軽度分節状の沈着をMesおよびGBMに示すが, IgAやC₃の沈着は全くみなかった。

実験開始2ヶ月目までの検索例には, どの系の動物においても投与された抗Ⅳ型コラゲン血清由来の羊IgGほか動物自身のマウスIgG,

IgMの比較的著明な、またC₃のより軽度な沈着がMesを主体としてみられたがIgAの沈着は全く認めずまた糸球体の形態変化は乏しかった。実験3ヶ月目ほどよりBALB/CとddY系マウスのR, C群にIgAの軽度なMes沈着を示すものが現われはじめたが、あまり有意なものとは思われなかった。

しかし実験開始4ヶ月目の検索例では、とくにddY系のA群に著明なIgAのMes沈着が他の免疫反応物すなわちIgM, C₃などの沈着とともに認められはじめ、またそれらの例の糸球体には光顕・電顕形態学的にもMes内および傍Mes沈着物形式は明らかであったが、増殖性変化は一般に軽度であった。

掲載した写真は4ヶ月目に検索したddY系A群の1例の糸球体の羊IgG(図2), マウスIgA(図3), IgG(図4), C₃(図5)および光顕像(図6)を示すものである。ddY系においては、このような糸球体所見は確実にそれ以降の検索例にも引き続き観察された。

同様の糸球体所見はとくにddY系のB群にも軽度ながら高率に認められた。他方、BALB/CやC3H系マウスでは主にA群で5ヶ月目以降10ヶ月目までに散発的に、とくに晩期に屠殺したもののほどIgAのMes沈着を示す例が増加したが、その沈着程度はddYのそれより一般に少なかった。

全例を通じて、羊IgGのMes沈着は実験5, 6ヶ月目ほどから次第に軽減する傾向にあった。マウスIgGのMes沈着程度は各系の動物とも各様であったが、それはIgAの沈着程度とは全く比例せず、またIgG沈着がかなり高度であってもIgA沈着をともなわない例は光顕的に糸球体の変化は乏しかった。C₃のMes沈着も動物によって各様であったが、概してそれが著明なものほど糸球体形態変化をともなう傾向にあった。

以上の各系各群のマウスの毎月の検索例についての腎糸球体Mes領域のIgA沈着程度と当該部の形態変化の程度とのまとめは図7に呈示さ

れている。

ほか各系各群ともIgA Mes沈着陽性例は陰性例に比較して一般に血中IgA量が増加している傾向にあり、また尿中蛋白排泄量も糸球体形態変化に正比例するようであったが、血尿は全く陰性であった。

4. 考 察

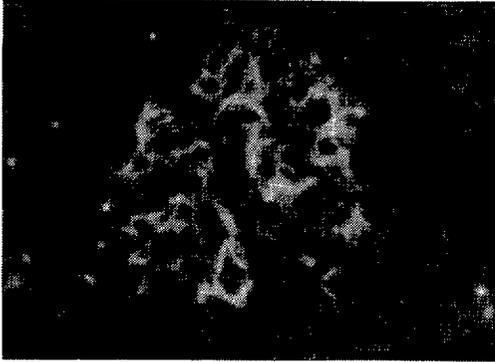
哺乳動物の腎糸球体においてはIV型コラゲンはGBMよりむしろMesに集中しており、このコラゲン成分に対し羊で作製した抗血清をモルモットに投与することにより、比較的早期に一過性の増殖性腎炎が惹起されることをさきに佐野が報告³⁾し、さらに実験動物をウサギにしても同様の腎病変が早期に生ずること⁴⁾を我々は経験している。

他方、ネズミ類のラットやマウスでは同様の処置を行って、糸球体Mesに抗血清提供動物のIgGを始めとする各種免疫反応物が集積しても、短期間の観察では糸球体形態変化が少ないというのが一般的な観察であるが、今回われわれは羊抗IV型コラゲン血清を投与したマウスをより長期間観察することにより、特定の系のマウスでは糸球体Mes領域にIgA沈着が好発する事実を認めた。

一般にddYマウスでは40週令以降には自然発症的にIgAのMes沈着が増加するとImaiらは述べている⁵⁾が、今回BALB/C, C3HおよびddYを含む各系のマウスに羊抗IV型コラゲン血清投与という同一処理をほどこした実験においても、ddYマウスにはとくに投与後4ヶ月目すなわち約25週令よりIgAの著明なMes沈着と糸球体形態変化がみられたということは、この系のマウスの遺伝的な特異性を示すのであろう。

またMes領域にみられたIgAは、さきに抗原抗体反応にて当該部に沈着した羊IgGに対する抗体成分である可能性は充分考えられ、血中IgAの羊IgGに対する抗体価は目下検索中であるが、これまでの検索結果においても糸球

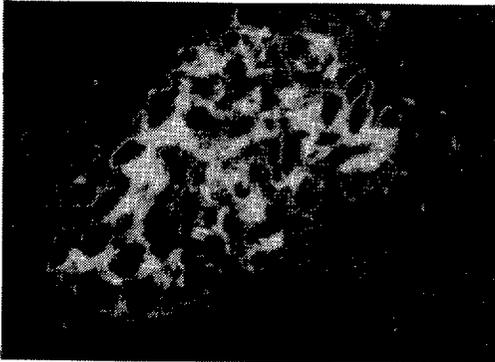
(図 2) Sheep IgG



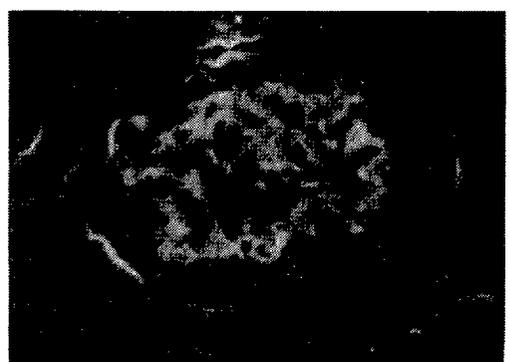
(図 3) Mouse IgA



(図 4) Mouse IgG



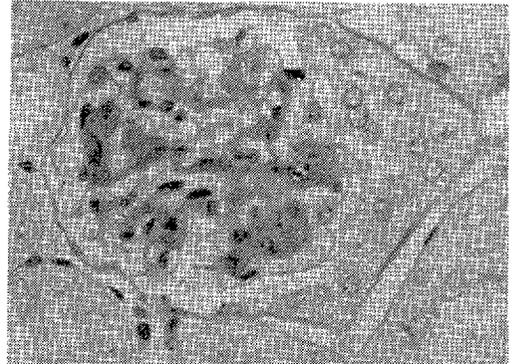
(図 5) Mouse C3



体の形態変化がIgGよりIgAのMes沈着量に比例している事実は、この実験系においてMes領域にみられたIgAは、IgG免疫複合物により障害されたMes領域に二次的に沈着したものとすよりも、局所にさき結合した羊IgGに対しin situで形成されたIgA免疫複合物の一員として一次的に糸球体形態変化に加担していることを示唆するものである。

以上の実験がヒトIgA腎症の病因解明に役立つものとするならば、ヒトにおいても遺伝的にIgAがMes領域に沈着しやすい個体があるという推定と、そのようなヒトにもしこの実験系におけるin situ免疫複合物形成のように何等かIgAが関与する催腎炎性因子がMes領域に働くとする、当該部に著明なIgA沈着が生ずるであろうと推論されることである。

(図 6) L/M



5. 結論

羊IgGとFCAにて前処置したマウスに羊抗Ⅳ型コラーゲン血清を1回静注投与したところ、とくにddY系マウスには実験第4ヶ月目より高率に腎糸球体Mes領域にIgAの沈着を認め、さらにこの所見は永續した。またこのIgA陽性例は通常形態学的にもMes領域に沈着物を認



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



5. 結論

羊 1gG と FCA にて前処置したマウスに羊抗 型コラゲン血清を 1 回静注投与したところ、とくに ddY 系マウスには実験第 4 ケ月日より高率に腎系球体 Mes 領域に 1gA の沈着を認め、さらにこの所見は永續した。またこの 1gA 陽性例は通常形態学的にも MeS 領に沈着物を認めた。BALB/C および C3H 系にはこのような所見は少なかった事実と併せて、マウスでは各系にわたる同一処置後でも 1gA の Mes 沈着には遺伝的にも決定された系特異性があり、また Mes 沈着の 1gA は羊 1 伊 G と局所にて組織障害性の in situ 免疫複合物を形成しているものと考えられた。