

# 腎炎・ネフローゼの進展因子の免疫組織学的検討 —免疫的因子と非免疫的因子—

## 小児慢性腎炎の治療法の開発に関する研究 ステロイド剤抵抗性ネフローゼ症候群に関する研究

牧 淳, 吉岡加寿夫, 竹村 司, 赤野則久, 宮本博介

糸球体腎炎やネフローゼ症候群における進展・増悪因子として, 免疫的因子(免疫担当細胞, 補体の membrane attack complex)と非免疫的因子(安定化フィブリン)をとりあげ, 患者腎組織における, それらの分布や局在を明らかにし, 腎組織障害や臨床所見との対比を行った。その結果, 各種腎炎でマクロファージの浸潤や, membrane attack complex, 安定化フィブリンの沈着がしばしば認められ, 腎障害の進展因子となっている可能性が示唆された。

マクロファージ, membrane attack complex, 安定化フィブリン

### 1. 序 言

糸球体腎炎やネフローゼ症候群における進展・増悪因子を解明することは, 腎病変の成り立ちを理解する上でも, また, 患者の管理, 治療の上でもきわめて重要な課題である。この研究では, この進展・増悪因子を免疫組織学的立場から解析した。免疫的進展因子としてはT・B細胞, マクロファージ(Mφ)などの免疫担当細胞, そして補体の late component の活性化を表わす membrane attack complex (MAC)を, また, 非免疫的因子としてはとくに血液凝固系をとりあげて活性化された凝固の指標となる安定化フィブリン(XFb)を検索した。

### 2. 研究方法

1) 対象: 対象としては, IgA腎炎34例, メサンギウム増殖性(non-IgA)腎炎10例, 紫斑病性腎炎(HSPN)17例, 微小変化したネフローゼ(MCNS)7例, 巣状糸球体硬化症(FGS)3例, 膜性腎症(MN)8例, 膜性増殖性腎炎(MPGN)4例, ループス腎炎5例などで, これらの患者から得た腎生検組織を以下の研究に用いた。

2) 抗体: 以下の抗体をそれぞれT・B細胞,

Mφ, 多核球(PMN)の同定に用いた; T1B, T4, T8, 抗IL-2 receptor抗体, 抗Leu 12抗体, MO 2, FMC 32, 抗lactoferin抗体。MACはpoly C9 neoantigenに対する monoclonal抗体<sup>1)</sup>にて, また, XFbは安定化フィブリンとその分解産物とのみ反応し, フィブリノーゲンやその分解産物(FDP)とは結合しない monoclonal抗体(DD-3B 6/22)<sup>2)</sup>にて同定した。

3) 観察方法: 免疫担当細胞の染色は既報<sup>3)</sup>のごとく行い, 糸球体上および間質の陽性細胞を, おのおのの全細胞に対する%で表現した。その他, 蛍光抗体間接法, 蛍光抗体二重染色, 間接法による免疫電顕を用いて染色した<sup>2, 4)</sup>

### 3. 結 果

1) 免疫担当細胞: IgA腎炎, HSPNではMφが糸球体上で優位を占めていた(図1)。T4(helper/inducer T)細胞, T8(suppressor/cytotoxic T)細胞の浸潤もみられた。MCNS(図2), non-IgA腎炎においても少数ながらこれらの細胞の, 糸球体への集積を認めたが各細胞間に差はなかった。IL-2 receptor陽性細胞はこれらのどの病型においても観察されなかった。IgA腎炎とHSPNにおいて, Mφの糸球体上への浸潤と, 腎組織所見や蛋白尿との間に関連はなかつ

近畿大学小児科

Maki, S., Yoshioka, K., Takemura, T., Akano, N., Miyamoto, H.  
Kinki Univ. School of Medicine, Department of Pediatrics

たが、尿異常の発見から生検までの期間との間に興味ある所見がえられた。すなわち、IgA腎炎では発症からの期間に関係なくMφが糸球体上へ存在しているのに対し、HSPNでは病期が長期になる症例ほどMφの%は減少していく傾向がみられた。

2) Membrane attack complex (MAC): 各種腎疾患で糸球体上—とくにメサンギウム、係蹄壁や硝子化部—、尿管基底膜 (TBM)、ならびに細血管壁へのMACの沈着が著明であった。半月体中には認められなかった。MACの沈着と、他の補体成分やIgG、IgAの局在との異同を二重染色で観察したところ、免疫的機序によると考えられている腎炎、すなわちIgA腎炎、HSPN、MN、MPGN、ループス腎炎などでは、MACはしばしばC3やIgG、IgAと同じ部位に存在し、一方、免疫的機序の関与が乏しい腎疾患、たとえば溶血性尿毒症症候群 (HUS)、oligomeganephroniaではC3や免疫グロブリンの沈着を伴っていなかった。また、TBM上のMACもC3やIgGと分離していた。

免疫電顕での観察では、MACはメサンギウムや内皮、上皮下のelectron dense deposit (EDD)内に、またstriated membrane structure (SMS)と関連して存在した(図3)。

MACの沈着と組織所見、腎機能、蛋白尿との関係は明らかではなかった。

3) 安定化フィブリン (XFb): XFbの沈着をしばしば認めた病型は、IgA腎炎(18/34例陽性)、HSPN(12/17)、ループス腎炎(5/5)、HUS(3/3)で、糸球体係蹄壁やメサンギウムに陽性であった。一方、MCNS、non-IgA腎炎、FGS、MN、MPGNでは全例陰性であった。また、半月体中にもXFbは認められなかった。二重染色にて、XFbとIgGやIgA、あるいはC3との同一部位への沈着がIgA腎炎、HSPNで観察された(図4)。

免疫電顕で、XFbはメサンギウムや内皮下に存在していることが明らかになり、この局在は一般電顕でのEDDの分布ときわめて類似

していた。XFbの沈着と臨床所見との対比では、IgA腎炎で尿蛋白の多いものにXFb陽性例が多い傾向を認めた。

#### 4. 考 察

腎組織における免疫担当細胞の分析から、IgA腎炎とHSPNにおいてMφ優位の糸球体への集積が認められた。これらの病型では、MCNSやnon-IgA腎炎とは異なる、Mφ中心の免疫的機序が作動している可能性がある。このMφの機能が、immune complexなどの処理を目的としたものか、あるいは抗原提示細胞としての能力をもつものか、さらにはplasminogen activatorやprothrombinaseなどを分泌して病変に関与しているかどうかについては、今後の検討を要する。

IgA腎炎とHSPNにおいて、Mφの浸潤と病期との関連で差異がみられた。IgA腎炎では発症からの期間に関係なく、持続的にMφが集積しているのに比し、HSPNでは病初期にのみその集積が著明であった。このことから、IgA腎炎では免疫的刺激が持続的に加わっているのに対して、HSPNではそれは病初期のみで、やがて経過とともに終息していくことが示唆された。

MACはIgA腎炎、MN、MPGNなどでEDD内にしばしば観察された。また、SMSと関連した沈着もメサンギウム、GBM、TBMにて認められた。IgA腎炎、ループス腎炎、MN、MPGNでみられたように、MACがC1qやC3を伴って存在する場合には、そのMACは局所で形成されたものと考えられるが、一方、HUSやoligomeganephroniaのように、あるいはTBM上のMACのようにC3を伴わない場合にはtrapされたものと考えられる。前者はimmune depositの形成などに関与して病理学的意義があるが、後者の場合はその意義は乏しいであろう。実験腎炎では、MACの形成が蛋白尿の出現に重要であるとの報告がみられるが、ヒト腎炎の場合には、この関連は明らかでなく、他の機序が関与していることを示唆

している<sup>5)</sup>。

我々が用いた monoclonal 抗体による XFb の同定は、従来の抗 fibrinogen 血清によって同定された物質と、時に、解離しており、これまで言われてきたことではあるが、従来の方法が凝固の証明法としては不十分であることが裏付けされた。XFb が各種の腎疾患のうち、IgA 腎炎、HSPN、ループス腎炎、HUS の四つの病型に限られてその糸球体上で検出されたことは興味深い。また、IgA 腎炎や HSPN では IgG、IgA ときに C3 と同じ部位に沈着しており、XFb は immune deposit 内にとり込まれて存在していると考えられる。

ここに述べた成績は、糸球体腎炎・ネフローゼ症候群における進展因子の多様性を示しており免疫系、非免疫系の双方を制御するような治療法の重要性を指摘していると考えられる。

## 5. 文 献

- 1) Falk, R. J., Palmasso, A. P., Kim, Y., Tsai, C., Scheinman, J. I., Gewurz, H., Michael, A. F. : Neoantigen of the polymerized ninth component of complement: Characterization of a monoclonal antibody and immunohistochemical localization in renal disease. *J. Clin. Invest.* 72:560-573, 1983
- 2) Takemura, T., Yoshioka, K., Akano, N., Miyamoto, H., Matsumoto, K., Maki, S. : Glomerular deposition of cross-linked fibrin in human Kidney diseases. *Kidney Int.* 32:102-111, 1987
- 3) 竹村 司, 吉岡加寿夫, 赤野則久, 宮本博介, 牧 淳 : ヒト腎組織における免疫担当細胞の同定. *日腎誌* 24:607-614, 1987
- 4) Yoshioka, K., Takemura, T., Akano, N., Miyamoto, H., Iseki, T., Maki, S. : Cellular and non-cellular compositions of crescents in human glomerulonephritis. *Kidney Int.* 32:284-291, 1987
- 5) Miyamoto, H., Yoshioka, K., Takemura, T., Akano, N., Maki, S. : Immunohistochemical study of the membrane attack complex of complement in IgA nephropathy. *Virchows Archiv.* in press

## 6. 附図説明

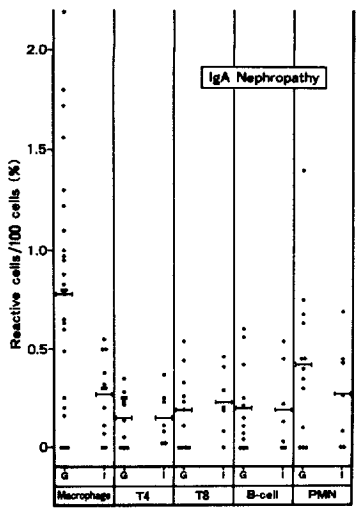
図 1. 2. IgA 腎炎 (図 1), MCNS (図 2) における糸球体 (G), 間質 (I) の免疫担当細胞

図 3. IgA 腎炎における MAC の免疫電顕による観察。

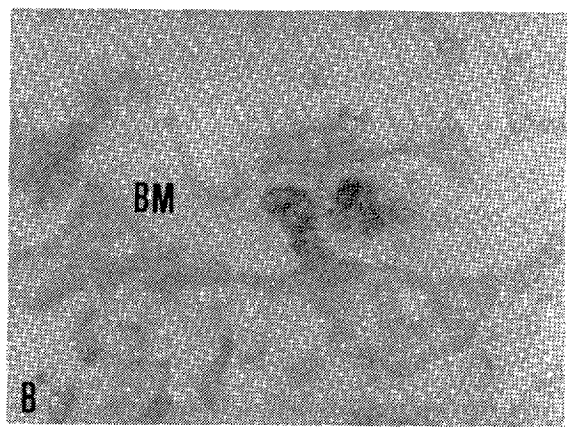
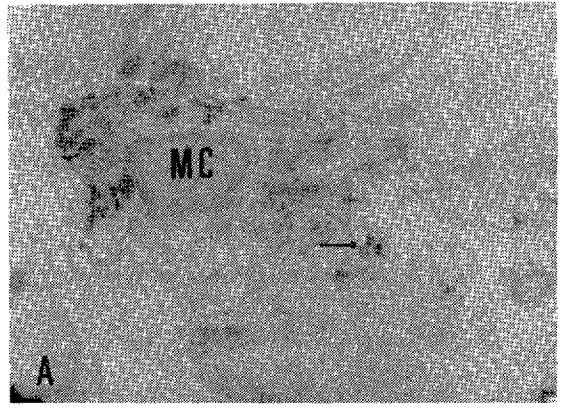
A : メサンギウム領域

B : GBM への沈着を表わす。

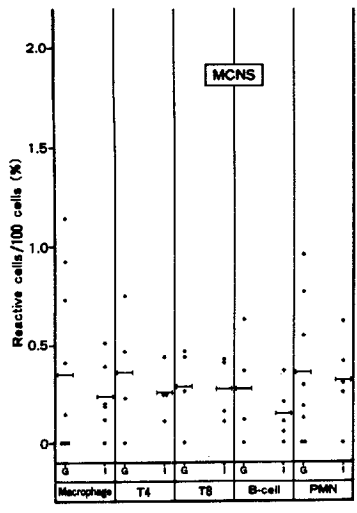
図 4. IgA 腎炎における IgG (A), IgA (C), XFb (B, D) の沈着の観察。A と B, C と D はおのおの二重染色法にて同一糸球体をみたもの。



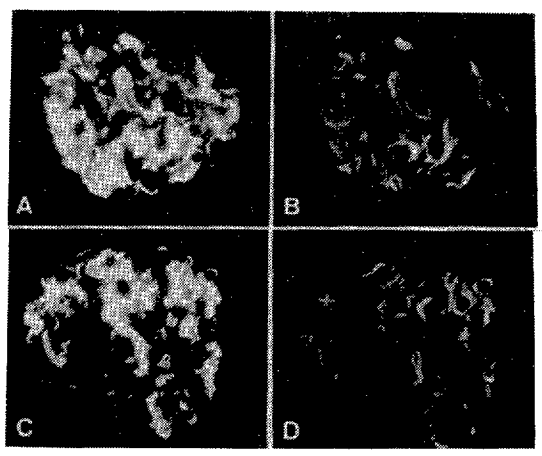
☒ 1



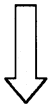
☒ 3



☒ 2



☒ 4



## 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



糸球体腎炎やネフローゼ症候群における進展・増悪因子として、免疫的因子(免疫担当細胞, 補体の membrane attack complex)と非免疫的因子(安定化フィブリン)をとりあげ, 患者腎組織における, それらの分布や局在を明らかにし, 腎組織障害や臨床所見との対比を行った。その結果, 各種腎炎でマクロファージの浸潤や, membrane attack complex, 安定化フィブリンの沈着がしばしば認められ, 腎障害の進展因子となっている可能性が示唆された。