

# 抗IV型コラゲン羊血清によるマウスIgA腎炎モデルと、 そのメサンジウム転送機能について

## 小児慢性腎炎の治療法の開発に関する研究 小児腎炎の病態病理に関する研究

馬杉洋三\*，益田幸成\*，石崎正通\*

抗IV型コラゲン血清を投与された各系マウスのうち、とくにddY系を主とした血清高IgA産生マウスにみられた糸球体メサンジウムへの自己IgA沈着の促進は、当該部の転送機能失調が主因であり免疫の事象は関係のないことが、二次的に静注投与されたヒトIgAのメサンジウム転送遅延の事実より推定された。この事実はddY系マウスにとくにみられる加齢によるメサンジウムIgA沈着の増加は勿論のこと、ヒトIgA腎炎の成因にさえも関連している可能性が考えられる。

抗IV型コラゲン羊血清，メサンジウムIgA沈着，メサンジウム転送機能

**序 言** 我々はすでにBALB/c，C3HおよびddY系マウスに抗IV型コラゲン羊血清を投与することにより、とくに血清高IgA産生系であるddYマウスにはメサンジウムIgA沈着を大幅に促進させた事実を述べたが<sup>1)</sup>、その際のメサンジウム沈着IgAは少なくとも当該部におけるin situ免疫複合物(IC)形成にはかゝっていないことも明らかにした。<sup>2,3)</sup>

そこで、この実験系マウスには抗IV型コラゲン抗体結合による、メサンジウム転送機能失調の可能性を考え、それを間接的に証明する目的で以下の実験を行った。

**研究方法** 動物はddYおよびBALB/c系8週令雄性マウスを使用した。図1に示すように実験動物への前処置としての抗IV型コラゲン羊血清の投与法は既報<sup>1,2)</sup>と全く同じである。実験動物にはその抗血清静注4~5ヶ月後に、さらにヒトIgA myeloma 例の全血清があるいはそれより精製したIgA分画を毎日0.3mlづつ3日間連続静注投与し、その後24時間目より8週目まで経時的に屠殺してそれぞれの動物の腎糸球体におけるマウスおよびヒトIgA沈着の程度を蛍光抗体法にて検索した。あわせて対照としては9週令無処置雄性ddYマウスにも同様

ヒトIgA myeloma 血清を連日3日間投与して、最長4週後まで腎を検索した結果をあてた。

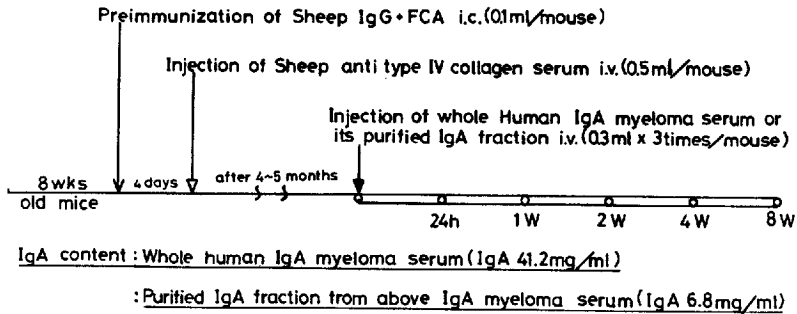
マウスおよびヒトIgAのメサンジウム沈着強度の評価は、主観的に陰性0点より強陽性沈着10点をまず設定し、その間を4段階に分け平均的な沈着強度と思われる点数を各例に与え、各群各例の配点の総和を例数で除した数をもってそれぞれの群のメサンジウムIgA沈着指数とした。

**結 果** 図2に示すように、実験群の抗IV型コラゲン血清投与にて前処置されたマウスのうちとくにddY系では、ヒトIgA myeloma血清投与開始時にすでに自己マウスIgAはかなりのメサンジウム沈着を示してをり、それはその後も持続していたが、今回観察されたメサンジウムのヒトIgA沈着量は常にそれを上廻っていた。また其の後ヒトIgA沈着量は一たん低下する傾向を示したが再び増大し、8週後までも増加傾向を示しながらメサンジウム沈着を持続した。図3と4はddYマウスのヒトIgA myeloma血清投与後4週目の例のメサンジウムにおけるそれぞれマウスおよびヒトIgA沈着を示すが、右のヒトIgA沈着のほうが左のマウスIgA沈着に比べて優位である。

(図1)

Mesangial incorporation of human IgA in experimental ddY and BALB/c mice

Experimental design



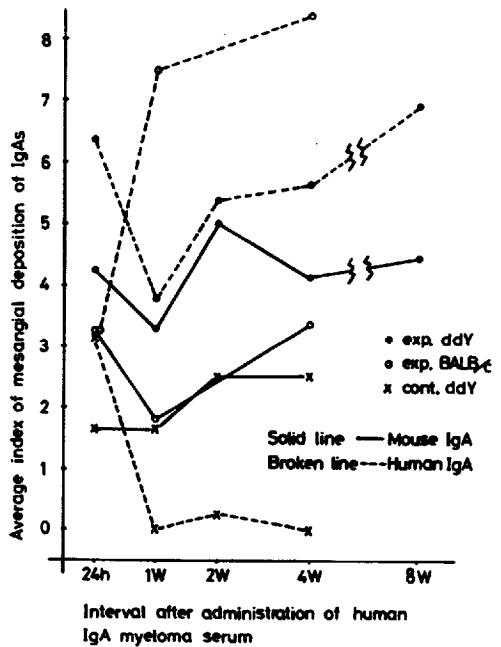
このような傾向はBALB/cマウスにおいてもみられた。この系では自己IgA沈着はddY系より概して軽度であったが、図2でみるようにヒトIgAメサンジウム沈着はddY系をはるかに凌駕していた。図5と6はヒトIgA myeloma血清投与1週後のそれぞれマウスおよびヒトIgAのメサンジウム沈着を示すが、図6のほうが図5より沈着が著明である。

対照として無処置9週令のddY系マウスにヒトIgA myeloma血清を投与したものは、同じく図2にみられるように投与後24時間目のものではヒトIgAのメサンジウム沈着はマウスのそれを上廻っているが以後急速に衰退した。図7と8は対照ddY例でヒト血清投与後1週目の左はマウス右はヒトIgAのメサンジウム沈着を示したものであるが、マウスIgAに比べてヒトIgAの沈着は極めて僅かであった。

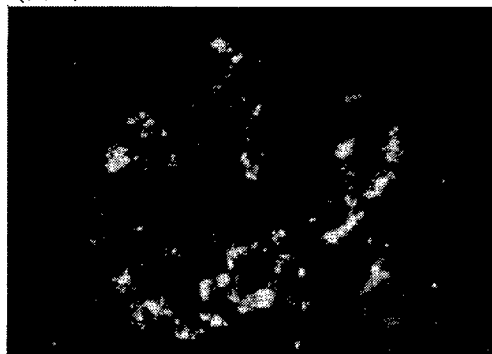
使用したヒトIgA myeloma血清中のIgA分子のmonomericとpolymericのもの比率について、あるいは各マウスの経時的屠殺時に採取した血清中のヒトIgAの残存量の測定は現在実施中である。

(図2)

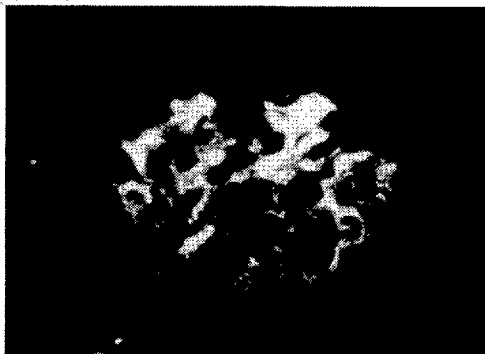
Extents of mesangial deposits of mouse & human IgA in experimental ddY, BALB/c and control ddY mouse



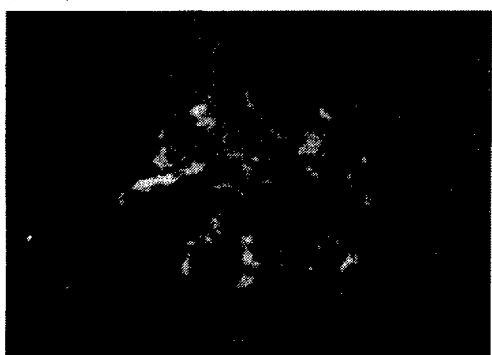
(図3)



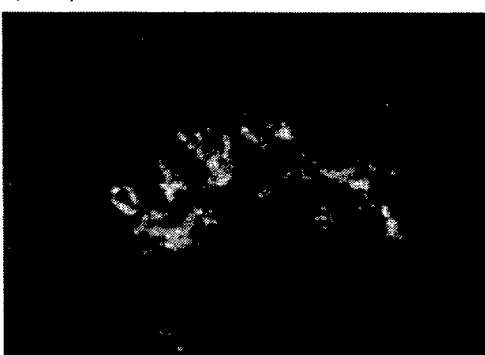
(図4)



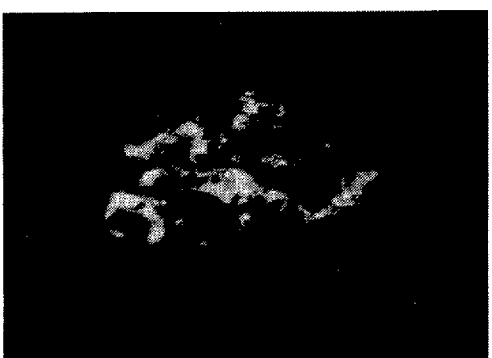
(図5)



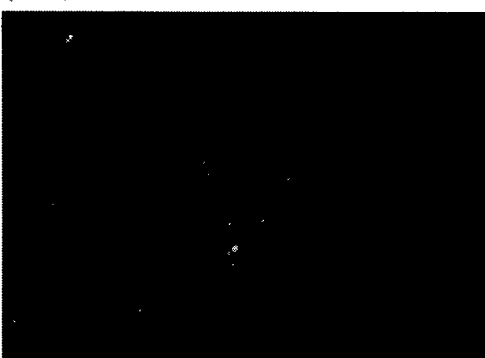
(図6)



(図7)



(図8)



考 察 既に述べたように、抗N型コラーゲン血清投与マウスのとくにddY系において糸球体メサンジウムにおける自己IgA沈着促進の成因として、局所についてはIgAが関与したIC形成の事実はなく、むしろ局所IgA沈着の程度は血中IgA量の増加とかなり相関しており、

とくに加齢による易メサンジウムIgA沈着性のddY系マウスの血中のIgAにはpolymericとのものが多いという事実<sup>4)</sup>は、この実験系においては抗N型コラーゲン抗体のメサンジウム結合により、当該部の転送機能失調によりIgA沈着がさらに増幅されたことを示すものと思われた。

これを間接的に証明する目的で今回の実験が行われたが、予想されたように ddY, BALB/c 両系マウスとも抗 N 型コラーゲン血清で前処置された動物では異種蛋白のメサンジウム径路転送遅延によると思われるヒト IgA の当該部沈着の持続が観察された。他方、対照として通常でも自己 IgA のメサンジウム沈着の少ない幼弱 ddY マウスでは、投与されたヒト血清中の IgA はかなり早期からメサンジウムより消失したことは、異種蛋白メサンジウム転送失調が自己 IgA のメサンジウム沈着態度と同調していることを示している。

今回使用したヒト IgA myeloma 血清については、とくにその IgA 分子の polymer 分画の増加によるメサンジウム易沈着性の促進の事実、あるいはその IgA 分子のマウス流血中における代謝遅延の事実などは未だ検索していないが、今回の実験系の抗 N 型コラーゲン血清投与マウスに観察されたヒト IgA 成分のメサンジウム持続性沈着の成因は、ddY 系を始めとした血清高 IgA 産生マウスにみられるメサンジウム自己 IgA 易沈着性の成因にも関連したメサンジウム転送機能失調の可能性が大きいと考えられるほか、ヒト IgA 腎炎の成因にさえも関連しているかも知れない。

## 文 献

- 1) 馬杉洋三, 益田幸成, 石崎正通: 羊抗 N 型コラー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。厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究, 昭和 60 年度研究業績報告書 P. 137-140, 1986.
- 2) 馬杉洋三, 益田幸成, 石崎正通: マウスにおける IgA メサンジウム沈着型腎炎の作製と沈着 IgA の意義について。厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究, 昭和 61 年度研究業績報告書 P. 153-156, 1987.
- 3) Masuda Y., Sano J., Ishizaki M. and Masugi Y.: Intensified IgA mesangial deposits after the administration of sheep anti-type N collagen serum in mice. Acta Pathol. Jpn. 38: 128-140, 1988.
- 4) 武曾恵理, 河合忠一, 武内英二, 吉田治義: ddY マウスにおける血中及び腎沈着 IgG, IgA の重さと荷電の検討。第 30 回日腎学会総会予稿集 P. 171, 1987.



## 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



抗 型コラゲン血清を投与された各系マウスのうち,とくに ddY 系を主とした血清高 IgA 産生マウスにみられた糸球体メサンジウムへの自己 IgA 沈着の促進は,当該部の転送機能失調が主因であり免疫的事象は関係のないことが,二次的に静注投与されたヒト IgA のメサンジウム転送遅延の事実より推定された。この事実は ddY 系マウスにとくにみられる加齢によるメサンジウム IgA沈着の増加は勿論のこと,ヒト IgA腎炎の成因にさえも関連している可能性が考えられる。