

進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

—ま と め—

北川 照 男

日本大学医学部小児科

服部班員はIgA腎症及び紫斑病性腎炎の腎糸球体における間質型コラーゲンの存在の有無を検討した。IgA腎症及び紫斑病性腎炎において、正常では見られないⅢ型コラーゲンが認められた。このことは、これらの疾患において組織変化の進行に伴い腎糸球体内細胞おそらくメサンギウム細胞が間質型コラーゲンを産生することを示しており、これが慢性化機序の一つの因子になっているものと思われたと報告した。

また堺班員はIgA腎症は、その発生頻度が国によって異なり、遺伝性の因子の存在が疑われていることから、本症患者とその家族においてIgAの産生亢進がどのような様式で認められるかを検討し、本症患者とその家族では液性および細胞性のIgA産生亢進と平行してIgA特異的スイッチT細胞が増加していることが示され、このような家族性のT細胞異常が本症の成因の1つであると考えられると報告した。

吉岡班員はIgA腎炎において安定化フィブリン(XFb)に対する monoclonal 抗体を用いて糸球体内凝固を直接的に証明し、本症の約半数においてXFbの糸球体上への沈着が認められ、それはメサンギウム増殖の強さと相関したと報告し、XFbの沈着は線溶系因子である tissue-plasminogen activator や plasminogen activator inhibitor の表出とも相関したと述べている。

更に鈴木班員はマウスにCox. B₄ ウイルスを1カ月に1度断続的に接種し、メサンギウム増殖、メサンギウム沈着、基底膜病変、半月体形成、間質の増殖を有する実験的慢性腎

炎を作成するのに成功し、その組織像はヒトIgA腎症に極めて類似しており、IgA腎症の病態解明に大きく寄与する実験モデルであると述べている。

このように本研究班ではIgA腎症の生化学免疫遺伝学的研究が著しく進展した。更にネフローゼ症候群についても同様の研究が推進された。すなわち、遠藤班員は、ヒトの微小変化型ネフローゼの動物モデルとして puro-mycin aminonucleoside(PAN)をラットに投与して作製するPANネフローゼの発症機序を検索した。プリン代謝の過程で産生される活性酸素を adenosine deaminase(ADA) 阻害薬で間接的に低下させるとネフローゼの発症が予防されると同時に発症後にも治療効果を示すことを明らかにした。

清水班員は多くの腎疾患の発症、進行に免疫学的機序が関与すると考えられているが、未だ十分明らかではないことから、小児ネフローゼ症候群とIgA腎症の、進行例と非進行例について、各種免疫機能の比較を行なった。ネフローゼ症候群では、B細胞の機能不全を有する例が、IgA腎症では、抑制性T細胞の機能不全を有する例が、進行傾向を示すものの多いことを示唆させる成績を得たと報告した。

藪田班員はネフローゼ症候群のステロイド療法に対する反応性をあきらかにするために、活動期とステロイド投与中の末梢血単核球亜型を測定し、ステロイドの投与により末梢血のLeu 12, Leu M3やHLA-DR陽性細胞の増加する症例は、ステロイドに対する反応性が良いと評価する1つの指標となると報告している。

吉川班員は小児期ネフローゼ症候群の患児血清、患児リンパ球培養上清をラット左腎動脈に注入し、経時的に尿中アルブミン排泄量を測定した。血清注入群、リンパ球培養上清注入群ともに患児では注入後6時間の尿中アルブミン排泄量は健常者に比して有意に増加していた ($P < 0.05$)。ネフローゼ症候群患児血清中には糸球体基底膜透過性亢進因子の存在が示唆された。また糸球体基底膜透過性亢進因子はリンパ球により産生されているものと考えられると報告している。

堺班員は特発性ネフローゼ症候群のリンパ球がCD₃抗体、特にLeu₄抗体に低応答性があることを認め、それはマクロファージとサプレッサーT細胞の異常が関与していることを認めたと報告し、さらにLeu₄無応答はHLA Class II抗原の特定のDQw抗原、およびDR₄、DRw8保有例に多いことから、DRw8-DQw1ハプロタイプの家系を指摘している。

北川班員は特発性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンA(以下CyA)の有効性について検討を行った。その結果、CyA使用のネフローゼ症候群7例中、臨床的に5例に有効、2例に無効であったと報告しCyA有効例では治療中に、末梢血中単核球のインターロイキン2(IL-2)産生とIL-2レセプター(IL-2R)の発現が抑制されたが、IL-2反応能は逆に増強するのを認め、またメチルプレドニゾン・パルス療法でもIL-2産生、IL-2R発現、IL-2反応能の全てがシクロスポリンと同様の傾向を示したと報告した。

また、武越班員はネフローゼ症候群を含めて各種腎疾患における血中および尿中TCCレベルを測定した。血中TCCは、SLE、MPGNで増加傾向を認めたが、IgA腎炎、FGS、MCNSなどでは正常範囲であったという。また、尿中TCCは、蛋白尿の高度例で検出され、特にFGSの全例で排泄増加がみられたが、MCNSでは一例も検出されなかったと報告した。

そのほか重松班員は、腎内逆流が腎病変の進展に關与するか否かを検討するために抗Tamm-Horsfall蛋白(THP)を用い、泌尿器科手術摘出腎(水腎症等)のパラフィン切片について免疫組織化学的に検索を行った。重松らは腎内逆流は2方向にみとめられ尿細管より間質への逆流ではTHPに対する単なる異物反応に止らず、リンパ球浸潤の著明な間質炎へと進展がみられ細胞免疫関与による発症が示唆されたと報告し、逆流はボウマン嚢内まで至ることを認め、逆流のみによっては糸球体に癒着、硬化等の病変は惹起されないと報告した。

また香坂班員は良性家族性血尿の24家系93名についてSouthern analysisを行い、11家系27名においてC4遺伝子の欠損を認め、IgA腎症、紫斑病性腎炎の患者群にもC4遺伝子の変異が高頻度に見られることから、これらの疾患群における共通の遺伝マーカー(extendedハプロタイプ)として、今後検討を進める必要のあることを指摘した。

更に動物モデルを使用して免疫・遺伝・病態生化学的研究も進められ、本田班員は塩基性フェリチン(F)によるin situ immune complex(IC)モデルにて腎糸球体基底膜(GBM)内のICの動態、特に抗原、抗体の緻密層内存在様式を免疫電顕にて検討し、ICはGBM内皮下で形成された後、上皮側へ移動しelectron dense depositを形成すると述べている。

また奥村班員は、Digoxigenin標識cDNA probeを用いてnonradioactive in situ hybridization法を確立し、マウスNK細胞株におけるPore forming protein mRNAの局在を実証した。

木原班員は4系統(SHR, WKA, Lewis, F344)のラットを用い、腎糸球体上皮細胞のデスミンを間接蛍光抗体法、及び免疫電顕法で検索した。

笹月班員は腎炎の発症進展に対する免疫遺

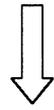
伝学的関与を研究するために、HLA-Dw12
ハプロタイプに由来するDQw6AおよびB遺
伝子をC57BL/6マウス(B6)に導入し、こ
れを安定に発現したトランスジェニックマウ
ス1系統(DQw6-B6)を樹立し、起腎炎性
溶連菌抗原に対して免疫応答性を獲得するこ
とを証明した。

以上のように進行阻止に関する免疫・遺伝
・病態生化学的研究班は実りある研究成果を
得ている。



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



進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

-まとめ-

北川照男

日本大学医学部小児科

服部班員は IgA 腎症及び紫斑病性腎炎の腎系球体における間質型コラーゲンの存在の有無を検討した。IgA 腎症及び紫斑病性腎炎において、正常では見られない型コラーゲンが認められた。このことは、これらの疾患において組織変化の進行に伴い腎系球体内細胞おそらくメサンギウム細胞が間質型コラーゲンを産生することを示しており、これが慢性化機序の一つの因子になっているものと思われたと報告した。

また堺班員は IgA 腎症は、その発生頻度が国によって異なり、遺伝性の因子の存在が疑われていることから、本症患者とその家族において IgA の産生亢進がどのような様式で認められるかを検討し、本症患者とその家族では液性および細胞性の IgA 産生亢進と平行して IgA 特異的スイッチ T 細胞が増加していることが示され、このような家族性の T 細胞異常が本症の成因の一つであると考えられると報告した。

吉岡班員は IgA 腎炎において安定化フィブリン(XFb)に対する monoclonal 抗体を用いて糸球体内凝固を直接的に証明し、本症の約半数において XFb の糸球体上への沈着が認められ、それはメサンギウム増殖の強さと相関したと報告し、XFb の沈着は線溶系因子である tissue-plasminogen activator や Plasminogen activator inhibitor の表出とも相関したと述べている。

更に鈴木班員はマウスに CoxB4 ウイルスを 1 ヶ月に 1 度断続的に接種し、メサンギウム増殖、メサンギウム沈着、基底膜病変、半月体形成、間質の増殖を有する実験的慢性腎炎を作成するのに成功し、その組織像はヒト IgA 腎症に極めて類似しており、IgA 腎症の病態解明に大きく寄与する実験モデルであると述べている。

このように本研究班では IgA 腎症の生化学免疫遺伝学的研究が著しく進展した。更にネフローゼ症候群についても同様の研究が推進された。すなわち、遠藤班員は、ヒトの微小変化型ネフローゼの動物モデルとして puromycin aminonucleoside(PAN)をラットに投与して作製する PAN ネフローゼの発症機序を検索し、α₂マクログロブリン代謝の過程で産生される活性酸素を adenosine deaminase(ADA)阻害薬で間接的に低下させるとネフローゼの発症が予防されると同時に発症後にも治療効果を示すことを明らかにした。

清水班員は多くの腎疾患の発症、進行に免疫学的機序が関与すると考えられているが、未だ十分明らかではないことから、小児ネフローゼ症候群と IgA 腎症の、進行例と非進行例について、各種免疫機能の比較を行なった。ネフローゼ症候群では、B 細胞の機能不全を有する

例が、IgA 腎症では、抑制性 T 細胞の機能不全を有する例が、進行傾向を示すものの多いことを示唆させる成績を得たと報告した。

藪田班員はネフローゼ症候群のステロイド療法に対する反応性をあきらかにするために、活動期とステロイド投与中の末梢血単核球亜型を測定し、ステロイドの投与により末梢血の Leu12, LeuM3 や HLA-DR 陽性細胞の増加する症例は、ステロイドに対する反応性が良いと評価する 1 つの指標となると報告している。

吉川班員は小児期ネフローゼ症候群の患児血清、患児リンパ球培養上清をラット左腎動脈に注入し、経時的に尿中アルブミン排泄量を測定した。血清注入群、リンパ球培養上清注入群ともに患児では注入後 6 時間の尿中アルブミン排泄量は健常者に比して有意に増加していた ($P < 0.05$)。ネフローゼ症候群患児血清中には糸球体基底膜透過性亢進因子の存在が示唆された。また糸球体基底膜透過性亢進因子はリンパ球により産生されているものと考えられると報告している。

堺班員は特発性ネフローゼ症候群のリンパ球が CD3 抗体、特に Leu4 抗体に低応答性があることを認め、それはマクロファージとサブプレッサー T 細胞の異常が関与していることを認めたと報告し、さらに Leu4 無応答は HLA Class II 抗原の特定の DQw 抗原、および DR4, DRw& 保有例に多いことから、DRw8-DQw ハプロタイプの家系を指摘している。

北川班員は特発性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン A (以下 CyA) の有効性について検討を行った。その結果、CyA 使用のネフローゼ症候群 7 例中、臨床的に 5 例に有効、2 例に無効であったと報告し CyA 有効例では治療中に、末梢血中単核球のインターロイキン 2 (IL-2) 産生と IL-2 レセプター (IL-2R) の発現が抑制されたが、IL-2 反応能は逆に増強するのを認め、またメチルプレドニゾロン・パルス療法でも IL2 産生、IL-2R 発現、IL-2 反応能の全てがシクロスポリンと同様の傾向を示したと報告した。

また、武越班員はネフローゼ症候群を含めて各種腎疾患における血中および尿中 TCC レベルを測定した。血中 TCC は、SLE, MPGN で増加傾向を認めたと、IgA 腎炎、FGS, MCNS などでは正常範囲であったという。また、尿中 TCC は、蛋白尿の高度例で検出され、特に FGS の全例で排泄増加がみられたが、MCNS では一例も検出されなかったと報告した。

そのほか重松班員は、腎内逆流が腎病変の進展に関与するか否かを検討するために抗 Tamm-Horsfall 蛋白 (THP) を用い、泌尿器科手術摘出腎 (水腎症等) のパラフィン切片について免疫組織化学的に検索を行った。重松らは腎内逆流は 2 方向にみとめられ尿細管より間質への逆流では THP に対する単なる異物反応に止らず、リンパ球浸潤の著明な間質炎へと進展がみられ細胞免疫関与による発症が示唆されたと報告し、逆流はボウマン嚢内まで至ることを認め、逆流のみによっては糸球体に癒着硬化等の病変は惹起されないと報告した。また香坂班員は良性家族性血尿の 24 家系 93 名について Southern analysis を行い、11 家系 27 名において C4 遺伝子の欠損を認め、IgA 腎症、紫斑病性腎炎の患者群にも C4 遺伝子の変異が高頻度に見られることから、これらの疾患群における共通の遺伝マーカー (extended ハプロタイプ) として、今後検討を進める必要のあることを指摘した。

更に動物モデルを使用して免疫・遺伝・病態生化学的研究も進められ、本田班員は塩基性フェリチン(F)による in situ immunecomplex(IC)モデルにて腎糸球体基底膜(GBM)内の IC の動態,特に抗原,抗体の緻密層内存在様式を免疫電顕にて検討し,IC は GBM 内皮下で形成された後,上皮側へ移動し electron dense deposit を形成すると述べている。

また奥村班員は,Digoxigenin 標識 cDNAprobe を用いて nonradioactive insitu hybridization 法を確立し,マウス NK 細胞株における Pore forming protein mRNA の局在を実証した。

木原班員は 4 系統(SHR,WKA,Lewis,F344)のラットを用い,腎糸球体上皮細胞のデスミンを間接蛍光抗体法,及び免疫電顕法で検索した。

笹月班員は腎炎の発症進展に対する免疫遺伝学的関与を研究するために,HLADw 2 ハプロタイプに由来する DQw6A および B 遺伝子を C57BL/6 マウス(B6)に導入し,これを安定に発現したトランスジェニックマウス 1 系統(DQw6-B6)を樹立し,起腎炎性溶連菌抗原に対して免疫応答性を獲得することを証明した。

以上のように進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究班は実りある研究成果を得ている。